(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 117838695 A
(43)申请公布日 2024.04.09

(21)申请号 202311324993.3

(22)申请日 2019.04.12

(30)优先权数据
62/657,563 2018.04.13 US
62/657,540 2018.04.13 US
62/743,469 2018.10.09 US
62/753,025 2018.10.30 US
62/753,023 2018.10.30 US

(62)分案原申请数据
201980037795.4 2019.04.12

(71)申请人 住友制药肿瘤公司
地址 美国马萨诸塞州

(72)发明人 J·M·福尔克斯 S·L·沃纳

(74)专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所有限公司 11038
专利代理师 谭玮

(51)Int.Cl.
A61K 31/5025(2006.01)
A61K 31/519(2006.01)
A61K 45/00(2006.01)
A61K 45/06(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61P 19/08(2006.01)

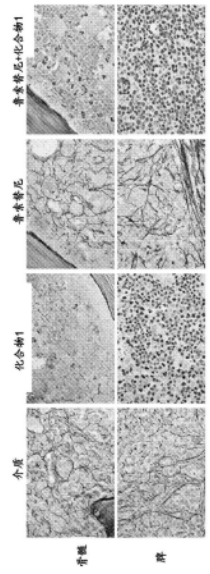
权利要求书2页 说明书70页 附图26页

(54)发明名称

用于治疗骨髓增殖性肿瘤和与癌症相关的纤维化的PIM激酶抑制剂

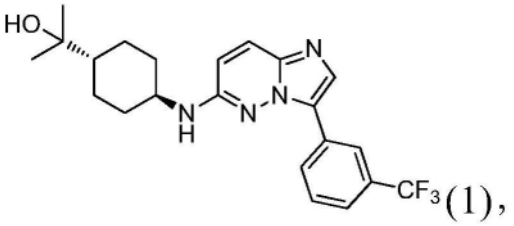
(57)摘要

提供了治疗骨髓增殖性肿瘤和/或与癌症相关的纤维化的方法。公开的方法包括向需要其的哺乳动物施用PIM激酶抑制剂和可选的JAK激酶抑制剂或其他治疗剂。



CN 117838695 A

1.以下结构式所示的化合物或其药学上可接受的盐：



(1)，

和有效量的鲁索替尼或其药学上可接受的盐用于制备在需要其的哺乳动物中治疗骨髓增殖性肿瘤的药物的用途。

2.根据权利要求1所述的用途，其中所述骨髓增殖性肿瘤是选自中风险骨髓纤维化和高风险骨髓纤维化的骨髓纤维化。

3.根据权利要求2所述的用途，其中所述骨髓纤维化是原发性骨髓纤维化或继发性骨髓纤维化。

4.根据权利要求1所述的用途，其中施用每天约250mg-约2.5g、300mg-约1.5g、450mg-约1.5g的结构式1的化合物或其药学上可接受的盐。

5.根据权利要求4所述的用途，其中将结构式1的化合物或其药学上可接受的盐每天施用一次或两次，施用约7天-约1年。

6.根据权利要求1所述的用途，其中鲁索替尼或其药学上可接受的盐的有效量为约5mg/天-约100mg/天或约10mg/天-约50mg/天。

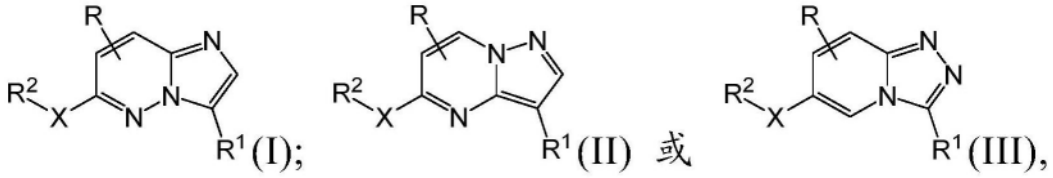
7.根据权利要求6所述的用途，其中将鲁索替尼或其药学上可接受的盐经口每天施用两次，施用约7天-约1年。

8.根据权利要求1-7任一项所述的用途，其中在不存在结构式1的化合物或其药学上可接受的盐的情况下，之前已经用鲁索替尼治疗骨髓增殖性肿瘤。

9.根据权利要求1-7任一项所述的用途，其中所述骨髓增殖性肿瘤是耐鲁索替尼的骨髓增殖性肿瘤。

10.根据权利要求1-7任一项所述的用途，其中治疗使得该哺乳动物可测量的残留病(MRD)为阴性或使得该哺乳动物得到完全缓解。

11.PIM激酶抑制剂用于制备在需要其的哺乳动物中治疗骨髓增殖性肿瘤的药物的用途，其中所述PIM激酶抑制剂是具有以下结构(I)、(II)或(III)的化合物或其药学上可接受的盐：



(I)；

(II) 或

(III)，

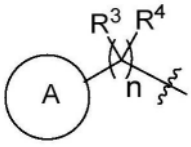
其中：

X为直接键、N(R^a)、S、O、SO或SO_2，其中R^a为H或烷基；

R为H、氨基、氰基、羟基、卤素、烷基、烷基氨基、卤代烷基、烷氧基或卤代烷氧基；

R^1是苯基，可选地被1、2或3个$R^{1'}$取代，其中$R^{1'}$在每种情况下独立地为氨基、氰基、烷基、烷基氨基、烷氧基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、硝基、烷基羰基或烷基磺酰胺基；和

R^2具有以下结构：



其中：

A是可选取代的3-8元碳环或杂环；

n为0、1、2、3或4；和

在每次出现时，R^3和R^4独立地为H或烷基。

12.根据权利要求11所述的用途，其中所述骨髓增殖性肿瘤是红细胞增多症、血小板增多症或骨髓纤维化。

13.根据权利要求11所述的用途，其中所述哺乳动物包含JAK2突变、MPL突变或CALR突变。

14.根据权利要求13所述的用途，其中所述JAK2突变包括V617F突变，所述MPL突变包括W515L突变。

15.根据权利要求11所述的用途，其中所述骨髓增殖性肿瘤对用JAK抑制剂治疗具有耐药性。

16.根据权利要求15所述的用途，其中所述JAK抑制剂是JAK1抑制剂、JAK2抑制剂或两者。

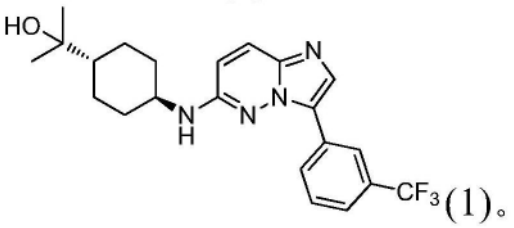
17.根据权利要求16所述的用途，其中所述JAK抑制剂包括鲁索替尼、甘多替尼、来沙替尼、莫洛替尼、帕克替尼和菲卓替尼。

18.根据权利要求16所述的用途，其中所述JAK抑制剂是鲁索替尼。

19.根据权利要求16所述的用途，其中所述JAK抑制剂是帕克替尼。

20.根据权利要求16所述的用途，其中所述JAK抑制剂是菲卓替尼。

21.根据权利要求11-20任一项所述的用途，其中所述PIM激酶抑制剂是具有以下结构化合物(1)或其药学上可接受的盐：



(1)。

用于治疗骨髓增殖性肿瘤和与癌症相关的纤维化的PIM激酶抑制剂

[0001] 本申请是申请日为2019年4月12日、申请号为201980037795.4、发明名称为“用于治疗骨髓增殖性肿瘤和与癌症相关的纤维化的PIM激酶抑制剂”的中国发明专利申请的分案申请。

[0002] 相关申请

[0003] 本申请要求2018年4月13日提交的美国临时申请No.62/657,540、2018年4月13日提交的美国临时申请No.62/657,563、2018年10月9日提交的美国临时申请No.62/743,469、2018年10月30日提交的美国临时申请No.62/753,023和2018年10月30日提交的美国临时申请No.62/753,025的权益。上述申请的全部教导通过引用并入本文。

背景技术

[0004] 尽管在许多血液恶性肿瘤适应症的治疗中取得了有意义的进步,仍然存在大量未满足的需求。耐药性和差的总生存率仍然是需要开发和评估新型治疗剂的重大挑战。

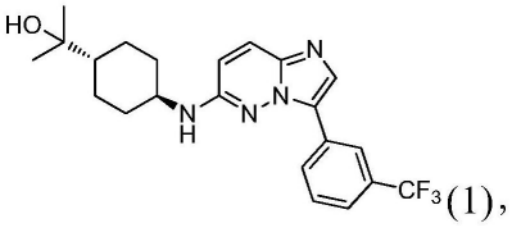
[0005] PIM激酶在各种血液学和实体瘤中频繁过表达,这允许癌细胞逃避凋亡并促进肿瘤生长。在炎性疾病中,PIM-1激酶已表明在基于细胞的模型和动物模型中介导白介素22信号传导。

[0006] 因此,存在利用PIM激酶抑制剂的活性来治疗血液恶性肿瘤的治疗方案的需要。

[0007] 发明概述

[0008] 本公开至少部分地基于以下发现:结构式I的化合物是PIM激酶抑制剂,并且在白血病和骨髓增生性疾病(例如骨髓纤维化)的模型中证实了意义深远的临床前活性。

[0009] 因此,本文提供了一种在需要其的哺乳动物中治疗骨髓增殖性肿瘤(例如骨髓纤维化)的方法。所述方法包括每天向哺乳动物施用约250mg-约2.5g(例如约300mg-约1.5g,约450mg-约1.5g)的结构式1所示的化合物或其药学上可接受的盐:

[0010] 

(1),

[0011] 和有效量的鲁索替尼或其药学上可接受的盐。

[0012] 本文还提供了一种药物组合物,其包含药学上可接受的载体或赋形剂;结构式1的化合物或其药学上可接受的盐;和鲁索替尼或其药学上可接受的盐。

[0013] 本文还提供了一种试剂盒,其包含结构式1的化合物或其药学上可接受的盐;鲁索替尼或其药学上可接受的盐;以及用于将结构式1的化合物或其药学上可接受的盐与鲁索替尼或其药学上可接受的盐联合施用以治疗骨髓增殖性肿瘤(例如骨髓纤维化)的书面说明书。

附图说明

[0014] 在附图中,相同的附图标记表示相似的组件。附图中组件的尺寸和相对位置不一定按比例绘制,并且将其中一些组件放大并定位以改进附图的易读性。此外,所绘制的组件的特定形状并不旨在传达关于特定组件的实际形状的任何信息,并且仅为了易于在附图中识别而选择。

[0015] 图1A-C显示在骨髓增殖性肿瘤造血祖细胞和长期造血干细胞中PIM1 mRNA的表达增加。

[0016] 图2A-C显示作为免疫印迹结果的骨髓纤维化患者中PIM1蛋白的表达。

[0017] 图3A-C显示与野生型JAK2表达细胞相比,造血细胞对PIM1敲低的抑制。

[0018] 图4A-E阐明化合物1在表达JAK2 V617F的细胞中诱导选择性增殖抑制。

[0019] 图5A-B描绘当用化合物1处理时CK34+细胞中骨髓增殖性肿瘤的抑制。

[0020] 图6A-6F显示用于诱导表达JAK2V617F的造血细胞的凋亡的化合物1(PIM激酶抑制剂)和鲁索替尼(JAK2抑制剂)之间的协同关系。

[0021] 图7A-C阐明化合物1克服在表达JAK2 V617F的细胞中对JAK2抑制剂(鲁索替尼)的耐药性。

[0022] 图8显示发展为高度骨髓纤维化的表达JAK2 V617F的敲入小鼠的脾脏和骨髓样品。

[0023] 图9A-E是比较在骨髓纤维化小鼠模型中用单独的化合物1或与鲁索替尼组合处理以改进血细胞计数(白血细胞和中性粒细胞)和脾脏大小的柱状图。

[0024] 图10是用于比较在骨髓纤维化小鼠模型中用单独的化合物1或与鲁索替尼组合处理的组织样品和相关的纤维化减少的描述。

[0025] 图11A-E显示用单独的化合物1或与鲁索替尼组合处理后,在表达JAK2 V617F的造血祖细胞中与TNFα和WNT信号通路相关的基因被下调。

[0026] 图12显示化合物1在菌落形成试验中具有针对前列腺癌细胞的抗增殖活性的图。

[0027] 图13显示菌落形成试验的实际结果。

[0028] 图14是针对前列腺腺癌异种移植模型的肿瘤体积相对于天数的图。

[0029] 图15阐明化合物1与化合物A相比在抑制p-BAD中的功效。

[0030] 发明详述

[0031] 在以下说明中阐述了某些特定细节以提供对本公开的各种实施方案的透彻理解。然而,本领域技术人员将理解,可以在没有这些细节的情况下实施本公开的实施方案。

[0032] 除非上下文此外要求,否则贯穿本说明书和权利要求书,词语“包含”及其变体(例如“包括”和“含有”)应以开放、包容性的含义(即,“包括但不仅限于”)解释。

[0033] 贯穿说明书对“一个实施方案”或“一实施方案”的引用是指结合所述实施方案描述的特定特征、结构或特性包括在本公开的至少一个实施方案中。因此,贯穿说明书在各处出现的短语“在一个实施方案中”或“在一实施方案中”不一定都指相同实施方案。此外,在一个或多个实施方案中,可以以任何合适的方式组合特定特征或特性。

[0034] “氨基”是指-NH_2基团。

[0035] “氰基”是指CN基团。

[0036] “羟基”或“羟基”是指OH基团。

[0037] “硝基”是指NO_2基团。

[0038] “烷基”是指仅由碳和氢原子组成的直链或支链烃基,其为饱和或不饱和的(即,包含一个或多个双键和/或三键),具有1-12个碳原子(C_1-C_{12}烷基),优选1-8个碳原子(C_1-C_8烷基)或1-6碳原子(C_1-C_6烷基),并且通过单键连接至分子的其余部分,所述单键例如甲基、乙基、正丙基、1-甲基乙基(异丙基)、正丁基、正戊基、1,1-二甲基乙基(叔丁基)、3-甲基己基、2-甲基己基、乙烯基、丙-1-烯基、丁-1-烯基、戊-1-烯基、戊-1,4-二烯基、乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基等。在实施方案中,“烷基”是饱和烷基。除非在说明书中此外具体说明,否则烷基是可选取代的。

[0039] “烷氧基”是指式-OR_a的基团,其中R_a是如上定义的含有1-12个碳原子的烷基。“卤代烷氧基”是包含至少一个卤代取代基的烷氧基部分。除非在说明书中此外具体说明,否则烷氧基和卤代烷氧基可以是可选取代的。

[0040] “烷基氨基(Alkylamino)”或“烷基氨基(alkylaminyl)”是指式-NHR_a或-NR_aR_a的基团,其中每个R_a独立地是如上定义的包含1-12个碳原子的烷基。除非在说明书中此外具体说明,否则烷基氨基可以是可选取代的。

[0041] “烷基磺酰胺基”是指式-$S(O_2)NHR_a$或-$S(O_2)NR_aR_a$的基团,其中每个R_a独立地是如上定义的包含1-12个碳原子的烷基。除非在说明书中此外具体说明,否则烷基磺酰胺基可以是可选取代的。

[0042] “烷基羰基”是式-$C(=O)R_a$的基团,其中R_a是烷基。除非在说明书中此外具体说明,否则烷基羰基是可选取代的。

[0043] “碳环”是指环,其中形成环的每个原子是碳。芳基和环烷基是碳环的。

[0044] “卤代”或“卤素”是指溴、氯、氟或碘。

[0045] “卤代烷基”是指被一个或多个如上定义的卤代基团取代的如上定义的烷基,例如三氟甲基、二氟甲基、三氯甲基、2,2,2-三氟乙基、1,2-二氟乙基、3-溴-2-氟丙基、1,2-二溴乙基等。除非在说明书中此外具体说明,否则卤代烷基可以是可选取代的。

[0046] “杂环基”或“杂环”是指稳定的3元-18元非芳族环基,其由2-12个碳原子和1-6个选自氮、氧和硫的杂原子组成。除非在说明书中此外具体说明,否则杂环基可以是单环、双环、三环或四环系统,其可以包括稠合或桥环系统;并且杂环基中的氮、碳或硫原子可以可选被氧化;氮原子可以可选被季铵化;并且杂环基可以部分或完全饱和。此类杂环基的实例包括但不限于二氧戊环基、噻吩并[1,3]二噻吩基、十氢异喹啉基、咪唑啉基、咪唑烷基、异噻唑啉基、异噁唑啉基、吗啉基、八氢吲哚基、八氢异吲哚基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基、噁唑烷基、哌啶基、哌嗪基、4-哌啶基、吡咯烷基、吡唑烷基、奎宁环基、噻唑烷基、四氢呋喃基、三噻吩基、四氢吡喃基、硫代吗啉基、噻吗啉基、1-氧代-硫代吗啉基和1,1-二氧代-硫代吗啉基。除非在说明书中此外具体说明,否则杂环基可以是可选取代的。

[0047] 本文使用的术语“取代的”是指其中至少一个氢原子被非氢原子的键取代的任何上述基团,所述非氢原子例如但不限于:卤素原子,例如F、Cl、Br和I;基团如羟基、烷氧基和酯基中的氧原子;基团如硫醇基、硫代烷基、砜基、磺酰基和亚砜基中的硫原子;基团如胺、酰胺、烷基胺、二烷基胺、芳基胺、烷基芳基胺、二芳基胺、N-氧化物、酰亚胺和烯胺中的氮原子;基团如三烷基甲硅烷基、二烷基芳基甲硅烷基、烷基二芳基甲硅烷基和三芳基甲硅烷基中的硅原子;和各种其他基团中的其他杂原子。“取代的”还表示其中一个或多个氢原子独

立地被杂原子如氧代、羰基、羧基和酯基中的氧;和基团如亚胺、肟、腈中的氮的高阶键(例如,双键或三键)取代的任何上述基团。例如,“取代的”包括其中一个或多个氢原子独立地被以下取代的任何上述基团:-NR_gR_h、-$NR_gC(=O)R_h$、-$NR_gC(=O)NR_gR_h$、-$NR_gC(=O)OR_h$、-$NR_gSO_2R_h$、-$OC(=O)NR_gR_h$、-OR_g、-SR_g、-SOR_g、-SO_2R_g、-OSO_2R_g、-SO_2OR_g、=NSO_2R_g和/或-$SO_2NR_gR_h$。“取代的”还表示其中一个或多个氢原子独立地被以下取代的任何上述基团:-$C(=O)R_g$、-$C(=O)OR_g$、-$C(=O)NR_gR_h$、-$CH_2SO_2R_g$和/或-$CH_2SO_2NR_gR_h$。在上文中,R_g和R_h相同或不同并且独立地为氢、烷基、烷氧基、烷基氨基、硫代烷基、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、卤代烷基、杂环基、N-杂环基、杂环基烷基、杂芳基、N-杂芳基和/或杂芳基烷基。“取代的”还表示其中一个或多个氢原子独立地被氨基、氰基、羟基、亚氨基、硝基、氧代、硫代、卤代、烷基、烷氧基、烷基氨基、硫代烷基、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、卤代烷基、杂环基、N-杂环基、杂环基烷基、杂芳基、N-杂芳基和/或杂芳基烷基的键取代的任何上述基团。此外,每个上述取代基也可以可选地被一个或多个上述取代基取代。

[0048] “本公开的化合物”或“公开的化合物”是指靶向PIM激酶或JAK的化合物,例如结构(I)、(II)或(III)的化合物,或靶向本领域已知或通过引用并入的PIM激酶或JAK激酶的化合物。

[0049] 如本文所用,“PIM激酶抑制剂”是指抑制鼠淋巴瘤(PIM)激酶中的前病毒插入的活性的化合物。PIM激酶是指调节若干信号通路的丝氨酸/苏氨酸激酶家族,这些信号通路对于癌症的发展和进展至关重要。PIM家族包括PIM1、PIM2和PIM3。PIM抑制剂可对所有PIM家族成员或PIM家族的一种或多种亚型具有活性。可以选择PIM抑制剂作用于PIM家族的特定亚型,例如,PIM抑制剂对PIM家族的PIM1起作用的浓度可以低于PIM家族其他成员。更具体地,与其对例如PIM3的作用相比,PIM抑制剂可以选择性作用于PIM1。在一些实施方案中,PIM抑制剂抑制包含PIM1的一种或多种PIM亚型。

[0050] 例如,“PIM1抑制剂”是指作为PIM1抑制剂起作用的化合物。在一些实施方案中,与其他PIM亚型相比,PIM1抑制剂对PIM1具有选择性(例如,以较低浓度起作用)。

[0051] 如本文所用,“JAK抑制剂”是指抑制Janus激酶的活性的化合物。Janus激酶是指细胞内非受体酪氨酸激酶家族,其通过JAK-STAT途径转导细胞因子介导的信号。JAK家族包括JAK1、JAK2、JAK3和TYK2。JAK抑制剂可以对所有JAK家族成员或JAK家族的一种或多种亚型具有活性。可以选择JAK抑制剂作用于JAK家族的特定亚型,例如,JAK抑制剂对JAK家族的JAK2起作用的浓度可以低于JAK家族的其他成员。更具体地,与其对例如JAK1的作用相比,JAK抑制剂可以选择性作用于JAK2。在一些实施方案中,JAK抑制剂抑制包含JAK2的一种或多种JAK亚型。

[0052] 例如,“JAK2抑制剂”是指作为JAK2抑制剂起作用的化合物。在一些实施方案中,与其他JAK亚型相比,JAK2抑制剂对JAK2具有选择性(例如,以较低浓度起作用)。

[0053] 本公开的实施方案还包括施用所公开化合物的前药。“前药”是指可以在生理条件下或通过溶剂分解转化为本公开的生物活性化合物的化合物。因此,术语“前药”是指药学上可接受的本公开化合物的代谢前体。当向有需要的受试者施用时,前药可能是无活性的,但是在体内被转化为本发明的活性化合物。前药通常例如在血液中通过水解在体内快速转化以产生本公开的母体化合物。前药化合物通常在哺乳动物生物体中提供溶解性、组织相容性或延迟释放的优势(参见Bundgard,H.,Design of Prodrugs(1985),pp.7 9,21 24

(Elsevier,Amsterdam))。前药的讨论提供于T.Higuchi等的A.C.S.Symposium Series,Vol.14和Bioreversible Carriers in Drug Design,Ed.Edward B.Roche,American Pharmaceutical Association and Pergamon Press,1987中。

[0054] 术语“前药”还意欲包括任何共价键合的载体,当将这种前药向哺乳动物受试者施用时,其在体内释放本发明的活性化合物。可以以常规操作中或体内将修饰物裂解为本公开的母体化合物的方式通过修饰本公开化合物中存在的官能团来制备本公开化合物的前药。前药包括其中羟基、氨基或巯基键合至当将本公开化合物的前药向哺乳动物受试者施用时裂解以分别形成游离羟基、游离氨基或游离巯基的任何基团的本公开化合物。前药的实例包括但不限于,本公开化合物中胺官能团的醇或酰胺衍生物的乙酸酯、甲酸酯和苯甲酸酯衍生物,等。

[0055] 本公开的实施方案还意欲涵盖通过将一个或多个原子替换为具有不同原子质量或质量数的原子来同位素标记所公开化合物的所有药学上可接受的化合物的施用。可掺入所公开化合物的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、氟、氯和碘的同位素,如^{2}H、^{3}H、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{13}N、^{15}N、^{15}O、^{17}O、^{18}O、^{31}P、^{32}P、^{35}S、^{18}F、^{36}Cl、^{123}I、和^{125}I。这些放射标记的化合物可通过表征例如作用位点或模式或对药理学重要的作用位点的结合亲和力而有助于测定或测量化合物的功效。结构(I)、(II)或(III)的某些同位素标记的化合物,例如掺入放射性同位素的那些,可用于药物和/或底物组织分布研究。由于其易于掺入和现成的检测手段,放射性同位素氚即^{3}H和碳-14即^{14}C对于此目的特别有用。

[0056] 用较重的同位素如氘即^{2}H取代,可由于更大的代谢稳定性(例如,增加的体内半衰期或降低的剂量要求)而提供某些治疗优势,因此在某些情况下可以是优选的。

[0057] 用正电子发射同位素(例如^{11}C、^{18}F、^{15}O和^{13}N)取代可用于正电子发射断层扫描(PET)研究中以检查底物受体的占据。结构(I)、(II)或(III)的同位素标记的化合物通常可以通过本领域技术人员已知的常规技术或通过类似于下文所述的制备和实施例中所述的方法使用合适的同位素标记的试剂代替未标记的试剂来制备。

[0058] 本公开的实施方案还意欲涵盖所公开的化合物的体内代谢产物。此类产物可主要由于酶促过程,例如由所施用化合物的氧化、还原、水解、酰胺化、酯化等产生。因此,实施方案包括通过如下方法产生的化合物,所述方法包括将本公开的化合物向哺乳动物施用足够的时间以产生其代谢产物。通常通过以可检测的剂量向动物例如大鼠、小鼠、豚鼠、猴或人施用本公开的放射性标记的化合物来鉴定此类产物,允许足够的时间以发生代谢,并从尿液、血液或其他生物样品中分离其转化产物。

[0059] “稳定的化合物”和“稳定的结构”意欲表示足够强大以从反应混合物中分离至有用的纯度,并且配制成有效的治疗剂的化合物。

[0060] “受试者”包括人;家养动物,如实验动物(例如,狗、猴、大鼠、小鼠等);家庭宠物(例如,猫、狗、兔等)和牲畜(例如,猪、牛、绵羊、山羊、马等)和非家养动物(例如熊、大象、豪猪等)。在实施方案中,受试者是哺乳动物。在实施方案中,受试者是人。

[0061] “哺乳动物”包括人和家养动物如实验动物和家庭宠物(例如猫、狗、猪、牛、绵羊、山羊、马、兔)以及非家养动物如野生生物等。

[0062] “可选的”或“可选地”是指随后描述的事件或情形可以发生或可以不发生,并且该描述包括发生所述事件或情形的情况以及未发生该事件或情形的情况。例如,“可选取代的

芳基”是指芳基可以被取代或可以不被取代,并且描述包括取代的芳基和不具有取代基的芳基两者。

[0063] “药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂”包括但不限于已被美国食品和药物管理局批准以用于人或家养动物的任何佐剂、载体、赋形剂、助流剂、甜味剂、稀释剂、防腐剂、染料/着色剂、增香剂、表面活性剂、湿润剂、分散剂、悬浮剂、稳定剂、等渗剂、溶剂或乳化剂。

[0064] “药学上可接受的盐”包括酸和碱加成盐。即使在每种情况下没有具体描述,除非另有说明(例如,根据上下文),否则使用本文所述治疗剂(例如PIM激酶抑制剂、JAK激酶抑制剂)可以可选包括使用治疗剂的药学上可接受的盐来代替或补充母体化合物。

[0065] “药学上可接受的酸加成盐”是指保留游离碱的生物学功效和性质的那些盐,其不是生物学上或其他方面不期望的,并且与无机酸以及有机酸一起形成,所述无机酸例如但不限于盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等,所述有机酸例如但不限于乙酸、2,2-二氯乙酸、已二酸、藻酸、抗坏血酸、天冬氨酸、苯磺酸、苯甲酸、4-乙酰氨基苯甲酸、樟脑酸、樟脑-10-磺酸、癸酸、已酸、辛酸、碳酸、肉桂酸、柠檬酸、环拉酸、十二烷基磺酸、乙烷-1,2-二磺酸、乙烷磺酸、2-羟基乙磺酸、甲酸、富马酸、粘酸、龙胆酸、葡庚糖酸、葡糖酸、葡糖醛酸、谷氨酸、戊二酸、2-氧代-戊二酸、甘油磷酸、乙醇酸、马尿酸、异丁酸、乳酸、乳糖酸、月桂酸、马来酸、苹果酸、丙二酸、扁桃酸、甲磺酸、粘酸、萘-1,5-二磺酸、萘-2-磺酸、1-羟基-2-萘酸、烟酸、油酸、乳清酸、草酸、棕榈酸、双羟萘酸、丙酸、焦谷氨酸、丙酮酸、水杨酸、4-氨基水杨酸、癸二酸、硬脂酸、琥珀酸、酒石酸、硫氰酸、对甲苯磺酸、三氟乙酸、十一碳烯酸等。

[0066] “药学上可接受的碱加成盐”是指保留游离酸的生物学功效和性质的那些盐,其不是生物学上或其他方面不期望的。这些盐通过将无机碱或有机碱添加到游离酸中制备。衍生自无机碱的盐包括但不限于钠盐、钾盐、锂盐、铵盐、钙盐、镁盐、铁盐、锌盐、铜盐、锰盐、铝盐等。优选的无机盐是铵盐、钠盐、钾盐、钙盐和镁盐。衍生自有机碱的盐包括但不限于伯胺、仲胺和叔胺、取代胺的盐,包括天然存在的取代胺、环胺和碱性离子交换树脂,如氨、异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、二乙醇胺、乙醇胺、二甲基乙醇胺、2二甲基氨基乙醇、2二乙基氨基乙醇、二环己胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、普鲁卡因、胆苯胺、胆碱、甜菜碱、苯乙苄胺、苄星青霉素、乙二胺、葡糖胺、甲基葡糖胺、可可碱、三乙醇胺、三甲胺、嘌呤、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶、多胺树脂等。特别优选的有机碱是异丙胺、二乙胺、乙醇胺、三甲胺、二环己胺、胆碱和咖啡因。

[0067] “药物组合物”是指本公开的化合物和本领域通常接受的用于将生物活性化合物递送至哺乳动物例如人的介质的制剂。这种介质包括用于本公开化合物的所有药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

[0068] “有效量”或“治疗有效量”是指当施用于受试者(例如,哺乳动物,优选人)时足以实现如下所定义的受试者优选人中的治疗(癌症,如b细胞恶性肿瘤)的本公开化合物的量。构成“治疗有效量”的本公开化合物的量将根据化合物、病症及其严重程度、施用方式和待治疗的哺乳动物的年龄而变化,但可以由本领域普通技术人员根据他自己和本公开的知识常规确定。

[0069] 本文所用的“治疗”涵盖具有目的疾病或病症的哺乳动物(优选人)的目的疾病或病症的治疗,并且包括:(i)预防疾病或病症在哺乳动物中发生,特别是当这种哺乳动物易患该病症但尚未被诊断为患有其时;(ii)抑制疾病或病症,即阻止其发展;(iii)减轻疾病

或病症,即使得疾病或病症缓解;(iv)减轻由疾病或病症引起的症状,即缓解疼痛而不解决基础的疾病或病症。

[0070] 关于骨髓纤维化,“治疗”包括实现骨髓纤维化的全部或部分缓解、细胞遗传学缓解或分子缓解,并实现临床改进、贫血反应、脾脏反应、症状反应或稳定疾病,如Tefferi,A.,et al.,Blood 2013,122:1395-1398(尤其参见表1)中定义的那些术语,其相关教导通过引用整体并入本文。

[0071] 如本文所用,术语“疾病”和“病症”可以互换使用或可以不同,在于特定的疾病或病症可能没有已知的病原体(因此病因尚未揭示),因此,它尚未被识别为疾病,而仅被识别为不良病症或综合症,其中临床医生已鉴定或多或少的特定症状集。

[0072] “癌症”,包括“肿瘤”,是指细胞的不受控制的生长和/或异常增加的细胞存活和/或细胞凋亡的抑制,其干扰机体器官和系统的正常功能。“癌症”(例如,肿瘤)包括实体和非实体癌症。患有癌症或肿瘤的受试者在受试者体内存在客观可测量的癌细胞数。“癌症”包括良性和恶性癌症(例如,分别为良性和恶性肿瘤)以及休眠的肿瘤或微小转移。

[0073] “与癌症相关的纤维化”是指具有纤维化组分的癌症(例如,肿瘤)。本文公开的方法意欲包括患有与癌症相关的纤维化和单独的纤维化疾病(例如,肺纤维化)的受试者,只要受试者还具有与癌症相关的纤维化。具有纤维化组分的癌症的实例包括但不限于胰腺癌(例如,胰腺导管腺癌)、肝癌、肾癌、肾细胞癌、肺癌(例如,大细胞肺癌、鳞状细胞癌)、内脏癌(例如,胰腺、肺、肾、肝),肉瘤(例如,软组织肉瘤)、恶性纤维组织细胞瘤、纤维肉瘤(例如,皮肤纤维肉瘤隆突)、肝细胞癌、乳腺癌(例如,炎症性乳腺癌)、子宫内膜癌、卵巢癌(例如,高阶重度卵巢癌)和子宫肉瘤(例如,子宫平滑肌肉瘤)。具有纤维化组分的实体瘤的实例包括但不限于肾、肝、肺、乳房、卵巢、子宫内膜、子宫和胰腺。

[0074] “转移”是指癌症从其主要部位扩散到机体的其他位置。“转移瘤”是从其原始位置迁移并播种重要器官的癌症,其最终可通过受影响器官的功能恶化而导致受试者死亡。转移是一个连续过程,其中癌细胞可以从原发性肿瘤中脱离,渗入淋巴和血管,在血液中循环,并在机体其他部位的正常组织中远距离聚焦(转移)。在新的位点,这些细胞建立了血液供应并且可以生长形成威胁生命的物质。转移可以是局部的或远端的。肿瘤细胞内的刺激性和抑制性分子途径均调节这种行为,并且在新位点中肿瘤细胞与宿主细胞之间的相互作用也很重要。

[0075] 本公开化合物或其药学上可接受的盐可包含一个或多个不对称中心,并且因此可以产生对映异构体、非对映异构体和其他立体异构形式,这些形式可以按照绝对立体化学定义为氨基酸的(R)-或(S)-或(D)-或(L)-。本公开意味着包括所有这样可能的异构体,以及它们的外消旋和光学纯的形式。旋光性(+)和(-)、(R)-和(S)-或(D)-和(L)-异构体可使用手性合成子或手性试剂制备,或使用常规技术(例如,色谱法和分步结晶)拆分。用于制备/分离单个对映异构体的常规技术包括由合适的光学纯前体进行手性合成或使用例如手性高效液相色谱法(HPLC)拆分外消旋物(或盐或衍生物的外消旋物)。当本文所述的化合物含有引起几何不对称的烯烃双键或其他中心时,除非另有说明,否则该化合物意欲包括E和Z几何异构体。同样,还意欲包括所有互变异构形式。

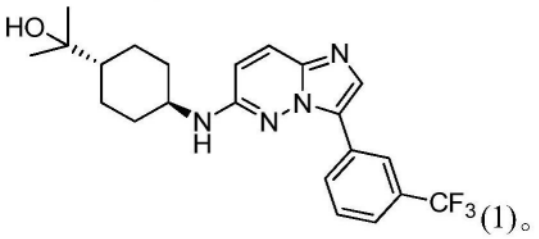
[0076] “立体异构体”是指由通过相同键键合但具有不同的三维结构且不可互换的相同原子组成的化合物。本公开预期各种立体异构体及其混合物,并且包括“对映异构体”,其是

指两种立体异构体,其分子是彼此不可重叠的镜像。

[0077] I.方法

[0078] 因此,在一个实施方案中,提供一种在有需要的哺乳动物中治疗骨髓增殖性肿瘤的方法,所述方法包括向哺乳动物施用有效量的PIM激酶抑制剂。另一个实施方案提供减少哺乳动物中造血细胞增殖的方法,所述方法包括使所述细胞与PIM激酶抑制剂(例如有效量的PIM激酶抑制剂)接触。

[0079] 另一个实施方案提供一种用于治疗患有或处于发展与癌症相关的纤维化的风险的受试者的方法,所述方法包括向受试者施用包含治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐的组合物:

[0080] 

(1)。

[0081] 在一些实施方案中,本文描述的方法涉及鉴定处于发展与癌症相关的纤维化的风险中的受试者。在一些实施方案中,本文描述的方法进一步包括向鉴定为处于发展与癌症相关的纤维化的风险的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐)。在一些实施方案中,所述方法进一步包括向疑似患有与癌症相关的纤维化的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐)。

[0082] 在一些实施方案中,提供预防性治疗与癌症相关的纤维化的方法,包括向有需要的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐)。

[0083] 在一些实施方案中,提供用于治疗与癌症相关的纤维化的方法,包括向有需要的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐)。一些实施方案提供了一种用于治疗与癌症相关的纤维化的方法,包括向有需要的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐)。

[0084] 在一些实施方案中,提供抑制癌症组织和与其相关的纤维化的形成或沉积的方法,所述方法包括使癌症组织和与其相关的纤维化与化合物1或其药学上可接受的盐以足以抑制癌症组织中纤维化的形成或沉积的量接触。

[0085] 在另一方面,提供一种用于治疗患有或处于发展与癌症相关的纤维化的风险的受试者的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐。

[0086] 另一个实施方案提供一种用于治疗患有或处于发展与胰腺癌相关的纤维化的风险的受试者的方法,所述方法包括向受试者施用包含治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐的组合物。

[0087] 在一些实施方案中,本文描述的方法涉及鉴定处于发展与胰腺癌相关的纤维化的风险中的受试者。在一些实施方案中,本文描述的方法进一步包括向鉴定为处于发展与胰腺癌相关的纤维化的风险的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化

合物1或其药学上可接受的盐)。在一些实施方案中,所述方法进一步包括向疑似患有与胰腺癌相关的纤维化的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐)。

[0088] 在一些实施方案中,提供预防性治疗与癌症相关的纤维化的方法,包括向有需要的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐,其中与癌症相关的纤维化包括与胰腺癌相关的纤维化。在一些实施方案中,提供预防性治疗与胰腺癌相关的纤维化的方法,包括向有需要的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐。

[0089] 在一些实施方案中,提供用于治疗与癌症相关的纤维化的方法,包括向有需要的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐),其中所述癌症是胰腺癌。一些实施方案提供一种治疗与胰腺癌相关的纤维化的方法,包括向有需要的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐)。

[0090] 在一些实施方案中,提供用于预防与癌症相关的纤维化的方法,包括向有需要的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐),其中与癌症相关的纤维化是与胰腺癌相关的纤维化。在一些实施方案中,提供用于预防与胰腺癌相关的纤维化的方法,包括向有需要的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐)。

[0091] 在一些实施方案中,提供用于抑制胰腺癌组织和与其相关的纤维化的形成或沉积的方法,所述方法包括使胰腺癌组织和与其相关的纤维化与化合物1或其药学上可接受的盐以足以抑制胰腺癌组织中纤维化的形成或沉积的量接触。

[0092] 在另一方面,提供一种用于治疗患有或处于发展与胰腺癌相关的纤维化的风险的受试者的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐。

[0093] 一些实施方案提供一种用于治疗患有或处于发展与胰腺导管腺癌相关的纤维化的风险的受试者的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐。

[0094] 在一些实施方案中,本文描述的方法涉及鉴定处于发展与胰腺导管腺癌相关的纤维化的风险中的受试者。在一些实施方案中,本文描述的方法进一步包括向鉴定为处于发展与胰腺导管腺癌相关的纤维化的风险的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐)。在一些实施方案中,所述方法进一步包括向疑似患有与胰腺导管腺癌相关的纤维化的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐)。

[0095] 在一些实施方案中,提供用于预防性治疗与癌症相关的纤维化的方法,包括向有需要的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐),其中与癌症相关的纤维化包括与胰腺导管腺癌相关的纤维化。在一些实施方案中,提供用于预防性治疗与胰腺导管腺癌相关的纤维化的方法,包括向有需要的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐)。

[0096] 在一些实施方案中,提供用于治疗与癌症相关的纤维化的方法,包括向有需要的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的

盐),其中所述癌症是胰腺导管腺癌。一些实施方案提供用于治疗与胰腺导管腺癌相关的纤维化的方法,包括向有需要的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐)。

[0097] 在一些实施方案中,提供用于预防与癌症相关的纤维化的方法,包括向有需要的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐),其中与癌症相关的纤维化是与胰腺导管腺癌相关的纤维化。在一些实施方案中,提供用于预防与胰腺导管腺癌相关的纤维化的方法,包括向有需要的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐)。

[0098] 在一些实施方案中,提供用于抑制胰腺导管腺癌组织和与其相关的纤维化的形成或沉积的方法,所述方法包括使胰腺导管腺癌组织和/或与其相关的纤维化与化合物1或其药学上可接受的盐以足以抑制癌组织中纤维化的形成或沉积的量接触。

[0099] 在另一方面,提供一种用于治疗患有或处于发展与胰腺导管腺癌相关的纤维化的风险的受试者的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐。

[0100] 另一个实施方案提供一种用于治疗患有或处于发展与实体瘤(例如,肾癌、肝癌、肺癌、乳腺癌、卵巢癌、子宫内膜癌、子宫癌和/或胰腺癌)相关的纤维化的风险的受试者的方法,所述方法包括向受试者施用包含治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐的组合物。

[0101] 在一些实施方案中,本文描述的方法涉及鉴定处于发展与实体瘤(例如,肾癌、肝癌、肺癌、乳腺癌、卵巢癌、子宫内膜癌、子宫癌和/或胰腺癌)相关的纤维化的风险中的受试者。在一些实施方案中,本文描述的方法进一步包括向鉴定为处于发展与实体瘤(例如,肾癌、肝癌、肺癌、乳腺癌、卵巢癌、子宫内膜癌、子宫癌和/或胰腺癌)相关的纤维化的风险的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐)。在一些实施方案中,所述方法进一步包括向疑似患有与实体瘤(例如,肾癌、肝癌、肺癌、乳腺癌、卵巢癌、子宫内膜癌、子宫癌和/或胰腺癌)相关的纤维化的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐)。

[0102] 在一些实施方案中,提供用于预防性治疗与癌症相关的纤维化的方法,包括向有需要的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐),其中与癌症相关的纤维化包括与实体瘤(例如,肾癌、肝癌、肺癌、乳腺癌、卵巢癌、子宫内膜癌、子宫癌和/或胰腺癌)相关的纤维化。在一些实施方案中,提供用于预防性治疗与实体瘤(例如,肾癌、肝癌、肺癌、乳腺癌、卵巢癌、子宫内膜癌、子宫癌和/或胰腺癌)相关的纤维化的方法,包括向有需要的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐)。

[0103] 在一些实施方案中,提供用于治疗与癌症相关的纤维化的方法,包括向有需要的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐),其中所述癌症是实体瘤(例如,肾癌、肝癌、肺癌、乳腺癌、卵巢癌、子宫内膜癌、子宫癌和/或胰腺癌)。一些实施方案提供一种用于治疗与实体瘤(例如,肾癌、肝癌、肺癌、乳腺癌、卵巢癌、子宫内膜癌、子宫癌和/或胰腺癌)相关的纤维化的方法,包括向有需要的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐)。

[0104] 在一些实施方案中,提供用于预防与癌症相关的纤维化的方法,包括向有需要的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐),其中与癌症相关的纤维化是与实体瘤(例如,肾癌、肝癌、肺癌、乳腺癌、卵巢癌、子宫内膜癌、子宫癌和/或胰腺癌)相关的纤维化。在一些实施方案中,提供用于预防与实体瘤(例如,肾癌、肝癌、肺癌、乳腺癌、卵巢癌、子宫内膜癌、子宫癌和/或胰腺癌)相关的纤维化的方法,包括向有需要的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐)。

[0105] 在一些实施方案中,提供用于抑制实体瘤组织和与其相关的纤维化的形成或沉积的方法,所述方法包括使实体瘤组织和/或与其相关的纤维化与化合物1或其药学上可接受的盐以足以抑制实体瘤组织中纤维化的形成或沉积的量接触。

[0106] 在另一方面,提供一种用于治疗患有或处于发展与实体瘤(例如,肾癌、肝癌、肺癌、乳腺癌、卵巢癌、子宫内膜癌、子宫癌和/或胰腺癌)相关的纤维化的风险的受试者的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐。

[0107] 某些实施方案提供一种用于治疗患有或处于发展与肝癌相关的纤维化的风险的受试者的方法,所述方法包括向受试者施用包含治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐的组合物。

[0108] 在一些实施方案中,本文描述的方法涉及鉴定处于发展与肝癌相关的纤维化的风险中的受试者。在一些实施方案中,本文描述的方法进一步包括向鉴定为处于发展与肝癌相关的纤维化的风险的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐)。在一些实施方案中,所述方法进一步包括向疑似患有与肝癌相关的纤维化的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐)。

[0109] 在一些实施方案中,提供用于预防性治疗与癌症相关的纤维化的方法,包括向有需要的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐),其中与癌症相关的纤维化包括与肝癌相关的纤维化。在一些实施方案中,提供用于预防性治疗与肝癌相关的纤维化的方法,包括向有需要的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐)。

[0110] 在一些实施方案中,提供用于治疗与癌症相关的纤维化的方法,包括向有需要的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐),其中所述癌症是肝癌。一些实施方案提供一种用于治疗与肝癌相关的纤维化的方法,包括向有需要的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐)。

[0111] 在一些实施方案中,提供用于预防与癌症相关的纤维化的方法,包括向有需要的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐),其中与癌症相关的纤维化是与肝癌相关的纤维化。在一些实施方案中,提供用于预防与肝癌相关的纤维化的方法,包括向有需要的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐)。

[0112] 在一些实施方案中,提供用于抑制肝癌组织和与其相关的纤维化的形成或沉积的方法,所述方法包括使肝癌组织和/或与其相关的纤维化与化合物1或其药学上可接受的盐

以足以抑制肝癌组织中纤维化的形成或沉积的量接触。

[0113] 在另一方面,提供了一种用于治疗患有或处于发展与肝癌相关的纤维化的风险的受试者的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐。

[0114] 另一个实施方案提供一种用于治疗患有或处于发展与肾癌相关的纤维化的风险的受试者的方法,所述方法包括向受试者施用包含治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐的组合物。

[0115] 在一些实施方案中,本文描述的方法涉及鉴定处于发展与肾癌相关的纤维化的风险中的受试者。在一些实施方案中,本文描述的方法进一步包括向鉴定为处于发展与肾癌相关的纤维化的风险的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,所述方法进一步包括向疑似患有与肾癌相关的纤维化的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐。

[0116] 在一些实施方案中,提供用于预防性治疗与癌症相关的纤维化的方法,包括向有需要的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐),其中与癌症相关的纤维化包括与肾癌相关的纤维化。在一些实施方案中,提供用于预防性治疗与肾癌相关的纤维化的方法,包括向有需要的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐)。

[0117] 在一些实施方案中,提供用于治疗与癌症相关的纤维化的方法,包括向有需要的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐),其中所述癌症是肾癌。一些实施方案提供一种用于治疗与肾癌相关的纤维化的方法,包括向有需要的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐)。

[0118] 在一些实施方案中,提供用于预防与癌症相关的纤维化的方法,包括向有需要的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐),其中与癌症相关的纤维化是与肾癌相关的纤维化。在一些实施方案中,提供用于预防与肾癌相关的纤维化的方法,包括向有需要的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐)。

[0119] 在一些实施方案中,提供用于抑制肾癌组织和与其相关的纤维化的形成或沉积的方法,所述方法包括使肾癌组织和/或与其相关的纤维化与化合物1或其药学上可接受的盐以足以抑制肾癌组织中纤维化的形成或沉积的量接触。

[0120] 在另一方面,提供了一种用于治疗患有或处于发展与肾癌相关的纤维化的风险的受试者的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐。

[0121] 另一个实施方案提供一种用于治疗患有或处于发展与肾细胞癌相关的纤维化的风险的受试者的方法,所述方法包括向受试者施用包含治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐的组合物。

[0122] 在一些实施方案中,本文描述的方法涉及鉴定处于发展与肾细胞癌相关的纤维化的风险中的受试者。在一些实施方案中,本文描述的方法进一步包括向鉴定为处于发展与肾细胞癌相关的纤维化的风险的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量

的化合物1或其药学上可接受的盐)。在一些实施方案中,所述方法进一步包括向疑似患有与肾细胞癌相关的纤维化的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐)。

[0123] 在一些实施方案中,提供用于预防性治疗与癌症相关的纤维化的方法,包括向有需要的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐),其中与癌症相关的纤维化包括与肾细胞癌相关的纤维化。在一些实施方案中,提供用于预防性治疗与肾细胞癌相关的纤维化的方法,包括向有需要的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐)。

[0124] 在一些实施方案中,提供用于治疗与癌症相关的纤维化的方法,包括向有需要的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐),其中所述癌症是肾细胞癌。一些实施方案提供一种用于治疗与肾细胞癌相关的纤维化的方法,包括向有需要的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐)。

[0125] 在一些实施方案中,提供用于预防与癌症相关的纤维化的方法,包括向有需要的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐),其中与癌症相关的纤维化是与肾细胞癌相关的纤维化。在一些实施方案中,提供用于预防与肾细胞癌相关的纤维化的方法,包括向有需要的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐)。

[0126] 在一些实施方案中,提供用于抑制肾细胞癌组织和与其相关的纤维化的形成或沉积的方法,所述方法包括使肾细胞癌组织和/或与其相关的纤维化与化合物1或其药学上可接受的盐以足以抑制肾细胞癌组织中纤维化的形成或沉积的量接触。

[0127] 在另一方面,提供了一种用于治疗患有或处于发展与肾细胞癌相关的纤维化的风险的受试者的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐。

[0128] 某些实施方案提供一种用于治疗患有或处于发展与肺癌相关的纤维化的风险的受试者的方法,所述方法包括向受试者施用包含治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐的组合物。

[0129] 在一些实施方案中,本文描述的方法涉及鉴定处于发展与肺癌相关的纤维化的风险中的受试者。在一些实施方案中,本文描述的方法进一步包括向鉴定为处于发展与肺癌相关的纤维化的风险的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐)。在一些实施方案中,所述方法进一步包括向疑似患有与肺癌相关的纤维化的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐)。

[0130] 在一些实施方案中,提供用于预防性治疗与癌症相关的纤维化的方法,包括向有需要的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐),其中与癌症相关的纤维化包括与肺癌相关的纤维化。在一些实施方案中,提供用于预防性治疗与肺癌相关的纤维化的方法,包括向有需要的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐)。

[0131] 在一些实施方案中,提供用于治疗与癌症相关的纤维化的方法,包括向有需要的

受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐),其中所述癌症是肺癌。一些实施方案提供一种用于治疗与肺癌相关的纤维化的方法,包括向有需要的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐)。

[0132] 在一些实施方案中,提供用于预防与癌症相关的纤维化的方法,包括向有需要的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐),其中与癌症相关的纤维化是与肺癌相关的纤维化。在一些实施方案中,提供用于预防与肺癌相关的纤维化的方法,包括向有需要的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐)。

[0133] 在一些实施方案中,提供用于抑制肺癌组织和与其相关的纤维化的形成或沉积的方法,所述方法包括使肺癌组织和/或与其相关的纤维化与化合物1或其药学上可接受的盐以足以抑制肺癌组织中纤维化的形成或沉积的量接触。

[0134] 在另一方面,提供了一种用于治疗患有或处于发展与肺癌相关的纤维化的风险的受试者的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐。

[0135] 另一实施方案提供一种用于治疗患有或处于发展与胰腺癌、肝癌、肺癌和/或肾细胞癌的组合相关的纤维化的风险的受试者的方法,所述方法包括向受试者施用包含治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐的组合物。

[0136] 在一些实施方案中,本文描述的方法涉及鉴定处于发展与胰腺癌、肝癌、肺癌和/或肾细胞癌的组合相关的纤维化的风险中的受试者。在一些实施方案中,本文描述的方法进一步包括向鉴定为处于发展与胰腺癌、肝癌、肺癌和/或肾细胞癌的组合相关的纤维化的风险的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐)。在一些实施方案中,所述方法进一步包括向疑似患有与胰腺癌、肝癌、肺癌和/或肾细胞癌的组合相关的纤维化的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐)。

[0137] 在一些实施方案中,提供用于预防性治疗与癌症相关的纤维化的方法,包括向有需要的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐),其中与癌症相关的纤维化包括与胰腺癌、肝癌、肺癌和/或肾细胞癌的组合相关的纤维化。在一些实施方案中,提供用于预防性治疗与胰腺癌、肝癌、肺癌和/或肾细胞癌的组合相关的纤维化的方法,包括向有需要的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐)。

[0138] 在一些实施方案中,提供用于治疗与癌症相关的纤维化的方法,包括向有需要的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐),其中所述癌症是胰腺癌、肝癌、肺癌和/或肾细胞癌的组合。一些实施方案提供一种用于治疗与胰腺癌、肝癌、肺癌和/或肾细胞癌的组合相关的纤维化的方法,包括向有需要的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐)。

[0139] 在一些实施方案中,提供用于预防与癌症相关的纤维化的方法,包括向有需要的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的

盐),其中与癌症相关的纤维化是与胰腺癌、肝癌、肺癌和/或肾细胞癌的组合相关的纤维化。在一些实施方案中,提供用于预防与胰腺癌、肝癌、肺癌和/或肾细胞癌的组合相关的纤维化的方法,包括向有需要的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐)。

[0140] 在一些实施方案中,提供用于抑制胰腺癌、肝癌、肺癌和/或肾细胞癌组织和与其相关的纤维化的形成或沉积的方法,所述方法包括使胰腺癌、肝癌、肺癌和/或肾细胞癌组织和/或与其相关的纤维化与化合物1或其药学上可接受的盐以足以抑制胰腺癌、肝癌、肺癌和/或肾细胞癌组织中纤维化的形成或沉积的量接触。

[0141] 在另一方面,提供了一种用于治疗患有或处于发展与胰腺癌、肝癌、肺癌和/或肾细胞癌的组合相关的纤维化的风险的受试者的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐。

[0142] 另一实施方案提供一种用于治疗患有或处于发展与内脏(例如胰腺、肺、肾和/或肝)癌相关的纤维化的风险的受试者的方法,所述方法包括向受试者施用包含治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐的组合物。

[0143] 在一些实施方案中,本文描述的方法涉及鉴定处于发展与内脏(例如胰腺、肺、肾和/或肝)癌相关的纤维化的风险中的受试者。在一些实施方案中,本文描述的方法进一步包括向鉴定为处于发展与内脏(例如胰腺、肺、肾和/或肝)癌相关的纤维化的风险的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐)。在一些实施方案中,所述方法进一步包括向疑似患有与内脏(例如胰腺、肺、肾和/或肝)癌相关的纤维化的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐)。

[0144] 在一些实施方案中,提供用于预防性治疗与癌症相关的纤维化的方法,包括向有需要的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐),其中与癌症相关的纤维化包括与内脏(例如胰腺、肺、肾和/或肝)癌相关的纤维化。在一些实施方案中,提供用于预防性治疗与内脏(例如胰腺、肺、肾和/或肝)癌相关的纤维化的方法,包括向有需要的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐)。

[0145] 在一些实施方案中,提供用于治疗与癌症相关的纤维化的方法,包括向有需要的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐),其中所述癌症是内脏(例如胰腺、肺、肾和/或肝)癌。一些实施方案提供一种用于治疗与内脏(例如胰腺、肺、肾和/或肝)癌相关的纤维化的方法,包括向有需要的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐)。

[0146] 在一些实施方案中,提供用于预防与癌症相关的纤维化的方法,包括向有需要的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐),其中与癌症相关的纤维化是与内脏(例如胰腺、肺、肾和/或肝)癌相关的纤维化。在一些实施方案中,提供用于预防与内脏(例如胰腺、肺、肾和/或肝)癌相关的纤维化的方法,包括向有需要的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐)。

[0147] 在一些实施方案中,提供用于抑制内脏(例如胰腺、肺、肾和/或肝)癌组织和与其

相关的纤维化的形成或沉积的方法，所述方法包括使内脏（例如胰腺、肺、肾和/或肝）癌组织和/或与其相关的纤维化与化合物1或其药学上可接受的盐以足以抑制内脏（例如胰腺、肺、肾和/或肝）癌组织中纤维化的形成或沉积的量接触。

[0148] 在一些实施方案中，提供用于抑制癌组织纤维化的形成或沉积的方法，所述方法包括使癌组织与化合物1或其药学上可接受的盐以足以抑制癌组织中纤维化的形成或沉积的量接触。在一些实施方案中，所述癌组织是内脏（例如胰腺、肺、肾和/或肝）癌。

[0149] 在另一方面，提供了一种用于治疗患有或处于发展与内脏（例如胰腺、肺、肾和/或肝）癌相关的纤维化的风险的受试者的方法，所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐。

[0150] 另一实施方案提供一种用于治疗患有或处于发展与肉瘤（例如软组织肉瘤）相关的纤维化的风险的受试者的方法，所述方法包括向受试者施用包含治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐的组合物。

[0151] 在一些实施方案中，本文描述的方法涉及鉴定处于发展与肉瘤（例如软组织肉瘤）相关的纤维化的风险中的受试者。在一些实施方案中，本文描述的方法进一步包括向鉴定为处于发展与肉瘤（例如软组织肉瘤）相关的纤维化的风险的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐（例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐）。在一些实施方案中，所述方法进一步包括向疑似患有与肉瘤（例如软组织肉瘤）相关的纤维化的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐（例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐）。

[0152] 在一些实施方案中，提供用于预防性治疗与癌症相关的纤维化的方法，包括向有需要的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐（例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐），其中与癌症相关的纤维化包括与肉瘤（例如软组织肉瘤）相关的纤维化。在一些实施方案中，提供用于预防性治疗与肉瘤（例如软组织肉瘤）相关的纤维化的方法，包括向有需要的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐（例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐）。

[0153] 在一些实施方案中，提供用于治疗与癌症相关的纤维化的方法，包括向有需要的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐（例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐），其中所述癌症是肉瘤（例如软组织肉瘤）。一些实施方案提供一种用于治疗与肉瘤（例如软组织肉瘤）相关的纤维化的方法，包括向有需要的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐（例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐）。

[0154] 在一些实施方案中，提供用于预防与癌症相关的纤维化的方法，包括向有需要的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐（例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐），其中与癌症相关的纤维化是与肉瘤（例如软组织肉瘤）相关的纤维化。在一些实施方案中，提供用于预防与肉瘤（例如软组织肉瘤）相关的纤维化的方法，包括向有需要的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐（例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐）。

[0155] 在一些实施方案中，提供用于抑制肉瘤（例如软组织肉瘤）组织和与其相关的纤维化的形成或沉积的方法，所述方法包括使肉瘤（例如软组织肉瘤）组织和/或与其相关的纤维化与化合物1或其药学上可接受的盐以足以抑制肉瘤（例如软组织肉瘤）组织中纤维化的形成或沉积的量接触。

[0156] 在另一方面，提供了一种用于治疗患有或处于发展与肉瘤（例如软组织肉瘤）相关

的纤维化的风险的受试者的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐。

[0157] 另一实施方案提供一种用于治疗患有或处于发展与恶性纤维组织细胞瘤相关的纤维化的风险的受试者的方法,所述方法包括向受试者施用包含治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐的组合物。

[0158] 在一些实施方案中,本文描述的方法涉及鉴定处于发展与恶性纤维组织细胞瘤相关的纤维化的风险中的受试者。在一些实施方案中,本文描述的方法进一步包括向鉴定为处于发展与恶性纤维组织细胞瘤相关的纤维化的风险的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐)。在一些实施方案中,所述方法进一步包括向疑似患有与恶性纤维组织细胞瘤相关的纤维化的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐)。

[0159] 在一些实施方案中,提供用于预防性治疗与癌症相关的纤维化的方法,包括向有需要的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐),其中与癌症相关的纤维化包括与恶性纤维组织细胞瘤相关的纤维化。在一些实施方案中,提供用于预防性治疗与恶性纤维组织细胞瘤相关的纤维化的方法,包括向有需要的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐)。

[0160] 在一些实施方案中,提供用于治疗与癌症相关的纤维化的方法,包括向有需要的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐),其中所述癌症是恶性纤维组织细胞瘤。一些实施方案提供一种用于治疗与恶性纤维组织细胞瘤相关的纤维化的方法,包括向有需要的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐)。

[0161] 在一些实施方案中,提供用于预防与癌症相关的纤维化的方法,包括向有需要的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐),其中与癌症相关的纤维化是与恶性纤维组织细胞瘤相关的纤维化。在一些实施方案中,提供用于预防与恶性纤维组织细胞瘤相关的纤维化的方法,包括向有需要的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐)。

[0162] 在一些实施方案中,提供用于抑制恶性纤维组织细胞瘤组织和与其相关的纤维化的形成或沉积的方法,所述方法包括使恶性纤维组织细胞瘤组织和/或与其相关的纤维化与化合物1或其药学上可接受的盐以足以抑制恶性纤维组织细胞瘤组织中纤维化的形成或沉积的量接触。

[0163] 在另一方面,提供了一种用于治疗患有或处于发展与恶性纤维组织细胞瘤相关的纤维化的风险的受试者的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐。

[0164] 另一实施方案提供一种用于治疗患有或处于发展与纤维肉瘤相关的纤维化的风险的受试者的方法,所述方法包括向受试者施用包含治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐的组合物。

[0165] 在一些实施方案中,本文描述的方法涉及鉴定处于发展与纤维肉瘤相关的纤维化的风险中的受试者。在一些实施方案中,本文描述的方法进一步包括向鉴定为处于发展与

纤维肉瘤相关的纤维化的风险的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐)。在一些实施方案中,所述方法进一步包括向疑似患有与纤维肉瘤相关的纤维化的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐)。

[0166] 在一些实施方案中,提供用于预防性治疗与癌症相关的纤维化的方法,包括向有需要的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐),其中与癌症相关的纤维化包括与纤维肉瘤相关的纤维化。在一些实施方案中,提供用于预防性治疗与纤维肉瘤相关的纤维化的方法,包括向有需要的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐)。

[0167] 在一些实施方案中,提供用于治疗与癌症相关的纤维化的方法,包括向有需要的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐),其中所述癌症是纤维肉瘤。一些实施方案提供一种用于治疗与纤维肉瘤相关的纤维化的方法,包括向有需要的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐)。

[0168] 在一些实施方案中,提供用于预防与癌症相关的纤维化的方法,包括向有需要的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐),其中与癌症相关的纤维化是与纤维肉瘤相关的纤维化。在一些实施方案中,提供用于预防与纤维肉瘤相关的纤维化的方法,包括向有需要的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐)。

[0169] 在一些实施方案中,提供用于抑制纤维肉瘤组织和与其相关的纤维化的形成或沉积的方法,所述方法包括使纤维肉瘤组织和/或与其相关的纤维化与化合物1或其药学上可接受的盐以足以抑制纤维肉瘤组织中纤维化的形成或沉积的量接触。

[0170] 在另一方面,提供了一种用于治疗患有或处于发展与纤维肉瘤相关的纤维化的风险的受试者的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐。

[0171] 另一实施方案提供一种用于治疗患有或处于发展与隆突性皮肤纤维肉瘤相关的纤维化的风险的受试者的方法,所述方法包括向受试者施用包含治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐的组合物。

[0172] 在一些实施方案中,本文描述的方法涉及鉴定处于发展与隆突性皮肤纤维肉瘤相关的纤维化的风险中的受试者。在一些实施方案中,本文描述的方法进一步包括向鉴定为处于发展与隆突性皮肤纤维肉瘤相关的纤维化的风险的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐)。在一些实施方案中,所述方法进一步包括向疑似患有与隆突性皮肤纤维肉瘤相关的纤维化的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐)。

[0173] 在一些实施方案中,提供用于预防性治疗与癌症相关的纤维化的方法,包括向有需要的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐),其中与癌症相关的纤维化包括与隆突性皮肤纤维肉瘤相关的纤维化。在一些实施方案中,提供用于预防性治疗与隆突性皮肤纤维肉瘤相关的纤维化的方法,包括向有需要的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的

盐)。

[0174] 在一些实施方案中,提供用于治疗与癌症相关的纤维化的方法,包括向有需要的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐),其中所述癌症是隆突性皮肤纤维肉瘤。一些实施方案提供一种用于治疗与隆突性皮肤纤维肉瘤相关的纤维化的方法,包括向有需要的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐)。

[0175] 在一些实施方案中,提供用于预防与癌症相关的纤维化的方法,包括向有需要的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐),其中与癌症相关的纤维化是与隆突性皮肤纤维肉瘤相关的纤维化。在一些实施方案中,提供用于预防与隆突性皮肤纤维肉瘤相关的纤维化的方法,包括向有需要的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐)。

[0176] 在一些实施方案中,提供用于抑制隆突性皮肤纤维肉瘤组织和与其相关的纤维化的形成或沉积的方法,所述方法包括使隆突性皮肤纤维肉瘤组织和/或与其相关的纤维化与化合物1或其药学上可接受的盐以足以抑制隆突性皮肤纤维肉瘤组织中纤维化的形成或沉积的量接触。

[0177] 在另一方面,提供了一种用于治疗患有或处于发展与隆突性皮肤纤维肉瘤相关的纤维化的风险的受试者的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐。

[0178] 另一实施方案提供一种用于治疗患有或处于发展与大细胞肺癌(例如鳞状细胞癌)相关的纤维化的风险的受试者的方法,所述方法包括向受试者施用包含治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐的组合物。

[0179] 在一些实施方案中,本文描述的方法涉及鉴定处于发展与大细胞肺癌(例如鳞状细胞癌)相关的纤维化的风险中的受试者。在一些实施方案中,本文描述的方法进一步包括向鉴定为处于发展与大细胞肺癌(例如鳞状细胞癌)相关的纤维化的风险的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐)。在一些实施方案中,所述方法进一步包括向疑似患有与大细胞肺癌(例如鳞状细胞癌)相关的纤维化的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐)。

[0180] 在一些实施方案中,提供用于预防性治疗与癌症相关的纤维化的方法,包括向有需要的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐),其中与癌症相关的纤维化是与大细胞肺癌(例如鳞状细胞癌)相关的纤维化。在一些实施方案中,提供用于预防性治疗与大细胞肺癌(例如鳞状细胞癌)相关的纤维化的方法,包括向有需要的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐)。

[0181] 在一些实施方案中,提供用于治疗与癌症相关的纤维化的方法,包括向有需要的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐),其中所述癌症是大细胞肺癌(例如鳞状细胞癌)。一些实施方案提供一种用于治疗与大细胞肺癌(例如鳞状细胞癌)相关的纤维化的方法,包括向有需要的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐)。

[0182] 在一些实施方案中,提供用于预防与癌症相关的纤维化的方法,包括向有需要的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐),其中与癌症相关的纤维化是与大细胞肺癌(例如鳞状细胞癌)相关的纤维化。在一些实施方案中,提供用于预防与大细胞肺癌(例如鳞状细胞癌)相关的纤维化的方法,包括向有需要的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐)。

[0183] 在一些实施方案中,提供用于抑制大细胞肺癌(例如鳞状细胞癌)组织和与其相关的纤维化的形成或沉积的方法,所述方法包括使大细胞肺癌(例如鳞状细胞癌)组织和/或与其相关的纤维化与化合物1或其药学上可接受的盐以足以抑制大细胞肺癌(例如鳞状细胞癌)组织中纤维化的形成或沉积的量接触。

[0184] 在另一方面,提供了一种用于治疗患有或处于发展与大细胞肺癌(例如鳞状细胞癌)相关的纤维化的风险的受试者的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐。

[0185] 另一实施方案提供一种用于治疗患有或处于发展与肝细胞癌相关的纤维化的风险的受试者的方法,所述方法包括向受试者施用包含治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐的组合物。

[0186] 在一些实施方案中,本文描述的方法涉及鉴定处于发展与肝细胞癌相关的纤维化的风险中的受试者。在一些实施方案中,本文描述的方法进一步包括向鉴定为处于发展与肝细胞癌相关的纤维化的风险的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐)。在一些实施方案中,所述方法进一步包括向疑似患有与肝细胞癌相关的纤维化的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐)。

[0187] 在一些实施方案中,提供用于预防性治疗与癌症相关的纤维化的方法,包括向有需要的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐),其中与癌症相关的纤维化包括与肝细胞癌相关的纤维化。在一些实施方案中,提供用于预防性治疗与肝细胞癌相关的纤维化的方法,包括向有需要的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐)。

[0188] 在一些实施方案中,提供用于治疗与癌症相关的纤维化的方法,包括向有需要的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐),其中所述癌症是肝细胞癌。一些实施方案提供一种用于治疗与肝细胞癌相关的纤维化的方法,包括向有需要的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐)。

[0189] 在一些实施方案中,提供用于预防与癌症相关的纤维化的方法,包括向有需要的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐),其中与癌症相关的纤维化是与肝细胞癌相关的纤维化。在一些实施方案中,提供用于预防与肝细胞癌相关的纤维化的方法,包括向有需要的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐)。

[0190] 在一些实施方案中,提供用于抑制肝细胞癌组织和与其相关的纤维化的形成或沉积的方法,所述方法包括使肝细胞癌组织和/或与其相关的纤维化与化合物1或其药学上可

接受的盐以足以抑制肝细胞癌组织中纤维化的形成或沉积的量接触。

[0191] 在另一方面,提供了一种用于治疗患有或处于发展与肝细胞癌相关的纤维化的风险的受试者的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐。

[0192] 另一实施方案提供一种用于治疗患有或处于发展骨髓纤维化的风险的受试者的方法,所述方法包括向受试者施用包含治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐的组合物。

[0193] 在一些实施方案中,本文描述的方法涉及鉴定处于发展骨髓纤维化的风险中的受试者。在一些实施方案中,本文描述的方法进一步包括向鉴定为处于发展骨髓纤维化的风险的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐)。在一些实施方案中,所述方法进一步包括向疑似患有骨髓纤维化的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐)。

[0194] 在一些实施方案中,提供用于预防性治疗骨髓纤维化的方法,包括向有需要的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐)。在一些实施方案中,提供用于治疗骨髓纤维化的方法,包括向有需要的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐)。

[0195] 在一些实施方案中,提供用于预防骨髓纤维化的方法,包括向有需要的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐)。

[0196] 在一些实施方案中,提供用于抑制骨髓纤维化组织的形成或沉积的方法,所述方法包括使骨髓纤维化组织与化合物1或其药学上可接受的盐以足以抑制骨髓纤维化组织中纤维化的形成或沉积的量接触。

[0197] 在另一方面,提供了一种用于治疗患有或处于发展骨髓纤维化的风险的受试者的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐。

[0198] 另一实施方案提供一种用于治疗患有或处于发展与乳腺癌(例如,炎症性乳腺癌)相关的纤维化的风险的受试者的方法,所述方法包括向受试者施用包含治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐的组合物。

[0199] 在一些实施方案中,本文描述的方法涉及鉴定处于发展与乳腺癌(例如,炎症性乳腺癌)相关的纤维化的风险中的受试者。在一些实施方案中,本文描述的方法进一步包括向鉴定为处于发展与乳腺癌(例如,炎症性乳腺癌)相关的纤维化的风险的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐)。在一些实施方案中,所述方法进一步包括向疑似患有与乳腺癌(例如,炎症性乳腺癌)相关的纤维化的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐)。

[0200] 在一些实施方案中,提供用于预防性治疗与癌症相关的纤维化的方法,包括向有需要的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐),其中与癌症相关的纤维化包括与乳腺癌(例如,炎症性乳腺癌)相关的纤维化。在一些实施方案中,提供用于预防性治疗与乳腺癌(例如,炎症性乳腺癌)相关的纤维化的方法,包括向有需要的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐)。

[0201] 在一些实施方案中,提供用于治疗与癌症相关的纤维化的方法,包括向有需要的

受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐),其中所述癌症是乳腺癌(例如,炎症性乳腺癌)。一些实施方案提供一种用于治疗与乳腺癌(例如,炎症性乳腺癌)相关的纤维化的方法,包括向有需要的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐)。

[0202] 在一些实施方案中,提供用于预防与癌症相关的纤维化的方法,包括向有需要的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐),其中与癌症相关的纤维化是与乳腺癌(例如,炎症性乳腺癌)相关的纤维化。在一些实施方案中,提供用于预防与乳腺癌(例如,炎症性乳腺癌)相关的纤维化的方法,包括向有需要的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐)。

[0203] 在一些实施方案中,提供用于抑制乳腺癌(例如,炎症性乳腺癌)组织和与其相关的纤维化的形成或沉积的方法,所述方法包括使乳腺癌(例如,炎症性乳腺癌)组织和/或与其相关的纤维化与化合物1或其药学上可接受的盐以足以抑制乳腺癌(例如,炎症性乳腺癌)组织中纤维化的形成或沉积的量接触。

[0204] 在另一方面,提供了一种用于治疗患有或处于发展与乳腺癌(例如,炎症性乳腺癌)相关的纤维化的风险的受试者的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐。

[0205] 另一实施方案提供一种用于治疗患有或处于发展与子宫内膜癌相关的纤维化的风险的受试者的方法,所述方法包括向受试者施用包含治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐的组合物。

[0206] 在一些实施方案中,本文描述的方法涉及鉴定处于发展与子宫内膜癌相关的纤维化的风险中的受试者。在一些实施方案中,本文描述的方法进一步包括向鉴定为处于发展与子宫内膜癌相关的纤维化的风险的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐)。在一些实施方案中,所述方法进一步包括向疑似患有与子宫内膜癌相关的纤维化的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐)。

[0207] 在一些实施方案中,提供用于预防性治疗与癌症相关的纤维化的方法,包括向有需要的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐),其中与癌症相关的纤维化包括与子宫内膜癌相关的纤维化。在一些实施方案中,提供用于预防性治疗与子宫内膜癌相关的纤维化的方法,包括向有需要的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐)。

[0208] 在一些实施方案中,提供用于治疗与癌症相关的纤维化的方法,包括向有需要的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐),其中所述癌症是子宫内膜癌。一些实施方案提供一种用于治疗与子宫内膜癌相关的纤维化的方法,包括向有需要的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐)。

[0209] 在一些实施方案中,提供用于预防与癌症相关的纤维化的方法,包括向有需要的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐),其中与癌症相关的纤维化是与子宫内膜癌相关的纤维化。在一些实施方案中,提供用

于预防与子宫内膜癌相关的纤维化的方法,包括向有需要的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐)。

[0210] 在一些实施方案中,提供用于抑制子宫内膜癌组织和与其相关的纤维化的形成或沉积的方法,所述方法包括使子宫内膜癌组织和/或与其相关的纤维化与化合物1或其药学上可接受的盐以足以抑制子宫内膜癌组织中纤维化的形成或沉积的量接触。

[0211] 在另一方面,提供了一种用于治疗患有或处于发展与子宫内膜癌相关的纤维化的风险的受试者的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐。

[0212] 另一实施方案提供一种用于治疗患有或处于发展与卵巢癌(例如,高度严重卵巢癌)相关的纤维化的风险的受试者的方法,所述方法包括向受试者施用包含治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐的组合物。

[0213] 在一些实施方案中,本文描述的方法涉及鉴定处于发展与卵巢癌(例如,高度严重卵巢癌)相关的纤维化的风险中的受试者。在一些实施方案中,本文描述的方法进一步包括向鉴定为处于发展与卵巢癌(例如,高度严重卵巢癌)相关的纤维化的风险的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐)。在一些实施方案中,所述方法进一步包括向疑似患有与卵巢癌(例如,高度严重卵巢癌)相关的纤维化的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐)。

[0214] 在一些实施方案中,提供用于预防性治疗与癌症相关的纤维化的方法,包括向有需要的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐),其中与癌症相关的纤维化包括与卵巢癌(例如,高度严重卵巢癌)相关的纤维化。在一些实施方案中,提供用于预防性治疗与卵巢癌(例如,高度严重卵巢癌)相关的纤维化的方法,包括向有需要的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐)。

[0215] 在一些实施方案中,提供用于治疗与癌症相关的纤维化的方法,包括向有需要的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐),其中所述癌症是卵巢癌(例如,高度严重卵巢癌)。一些实施方案提供一种用于治疗与卵巢癌(例如,高度严重卵巢癌)相关的纤维化的方法,包括向有需要的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐)。

[0216] 在一些实施方案中,提供用于预防与癌症相关的纤维化的方法,包括向有需要的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐),其中与癌症相关的纤维化是与卵巢癌(例如,高度严重卵巢癌)相关的纤维化。在一些实施方案中,提供用于预防与卵巢癌(例如,高度严重卵巢癌)相关的纤维化的方法,包括向有需要的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐)。

[0217] 在一些实施方案中,提供用于抑制卵巢癌(例如,高度严重卵巢癌)组织和与其相关的纤维化的形成或沉积的方法,所述方法包括使卵巢癌(例如,高度严重卵巢癌)组织和/或与其相关的纤维化与化合物1或其药学上可接受的盐以足以抑制卵巢癌(例如,高度严重卵巢癌)组织中纤维化的形成或沉积的量接触。

[0218] 在另一方面,提供了一种用于治疗患有或处于发展与卵巢癌(例如,高度严重卵巢癌)相关的纤维化的风险的受试者的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐。

[0219] 另一实施方案提供一种用于治疗患有或处于发展与子宫肉瘤(例如子宫平滑肌肉瘤)相关的纤维化的风险的受试者的方法,所述方法包括向受试者施用包含治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐的组合物。

[0220] 在一些实施方案中,本文描述的方法涉及鉴定处于发展与子宫肉瘤(例如子宫平滑肌肉瘤)相关的纤维化的风险中的受试者。在一些实施方案中,本文描述的方法进一步包括向鉴定为处于发展与子宫肉瘤(例如子宫平滑肌肉瘤)相关的纤维化的风险的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐)。在一些实施方案中,所述方法进一步包括向疑似患有与子宫肉瘤(例如子宫平滑肌肉瘤)相关的纤维化的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐)。

[0221] 在一些实施方案中,提供用于预防性治疗与癌症相关的纤维化的方法,包括向有需要的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐),其中与癌症相关的纤维化包括与子宫肉瘤(例如子宫平滑肌肉瘤)相关的纤维化。在一些实施方案中,提供用于预防性治疗与子宫肉瘤(例如子宫平滑肌肉瘤)相关的纤维化的方法,包括向有需要的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐)。

[0222] 在一些实施方案中,提供用于治疗与癌症相关的纤维化的方法,包括向有需要的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐),其中所述癌症是子宫肉瘤(例如子宫平滑肌肉瘤)。一些实施方案提供一种用于治疗与子宫肉瘤(例如子宫平滑肌肉瘤)相关的纤维化的方法,包括向有需要的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐)。

[0223] 在一些实施方案中,提供用于预防与癌症相关的纤维化的方法,包括向有需要的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐),其中与癌症相关的纤维化是与子宫肉瘤(例如子宫平滑肌肉瘤)相关的纤维化。在一些实施方案中,提供用于预防与子宫肉瘤(例如子宫平滑肌肉瘤)相关的纤维化的方法,包括向有需要的受试者施用化合物1或其药学上可接受的盐(例如有效量的化合物1或其药学上可接受的盐)。

[0224] 在一些实施方案中,提供用于抑制子宫肉瘤(例如子宫平滑肌肉瘤)组织和与其相关的纤维化的形成或沉积的方法,所述方法包括使子宫肉瘤(例如子宫平滑肌肉瘤)组织和/或与其相关的纤维化与化合物1或其药学上可接受的盐以足以抑制子宫肉瘤(例如子宫平滑肌肉瘤)组织中纤维化的形成或沉积的量接触。

[0225] 在另一方面,提供了一种用于治疗患有或处于发展与子宫肉瘤(例如子宫平滑肌肉瘤)相关的纤维化的风险的受试者的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐。

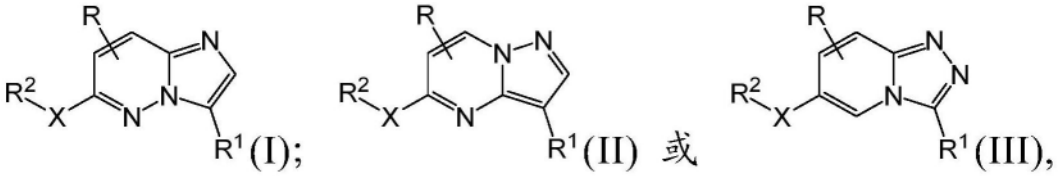
[0226] 在一些相关的实施方案中,所述方法进一步包括向哺乳动物施用有效量的JAK抑制剂(即,PIM激酶抑制剂与JAK抑制剂同时或顺次施用)。在一些实施方案中,JAK抑制剂是

JAK2抑制剂。在一些实施方案中,JAK抑制剂是JAK1抑制剂。

[0227] 在某些实施方案中,提供一种在有需要的哺乳动物中治疗骨髓增殖性肿瘤的方法,所述方法包括施用有效量的PIM激酶抑制剂。

[0228] 在一些具体的实施方案中,骨髓增殖性肿瘤是真性红细胞增多症。在一些其他具体实施方案中,骨髓增殖性肿瘤是原发性血小板增多症。仍在其他实施方案中,骨髓增殖性肿瘤是骨髓纤维化。PIM激酶抑制剂和JAK抑制剂的结构没有特别限制,只要抑制剂对所需靶标(分别为PIM和JAK)具有令人满意的活性。包括在本公开的实施方案的范围内的示例性PIM激酶抑制剂包括公开于以下PCT公开号的通用和具体化合物:WO 2016/161248;WO 2015/019320;WO 2014/033530WO 2014/033631;WO 2014/0200216;WO 2013/175388;WO 2013/013188;WO 2013/020371;WO 2012/154274;WO 2012/129338;WO 2012/080990;WO 2012/120415;WO 2012/004217;WO 2011/057784;WO 2011/079274;WO 2010/0148351;WO 2010/135581;WO 2010/026121;WO 2010/026122;WO 2010/026124;WO 2010/022076;WO 2010/0000978;WO 2010/022081;WO 2009/064486;WO 2009/109576;WO 2008/082839;WO 2008/106692;WO 2008/058126;WO 2007/041712,美国专利号7,750,007;8,168,794和美国公开号2015/0057265;2014/0200227;2014/0329807,US 2008/0261988,通过引用将其全部公开内容并入本文。在一些实施方案中,PIM激酶抑制剂是PIM447或INB053914。其他PIM激酶抑制剂是本领域已知的,并且此类抑制剂也包括在本公开的某些实施方案中。

[0229] 一个更具体的实施方案提供一种在有需要的哺乳动物中治疗骨髓增殖性肿瘤的方法,所述方法包括向哺乳动物施用有效量的PIM激酶抑制剂,其中所述PIM激酶抑制剂是具有以下结构(I)、(II)或(III)之一的化合物或其立体异构体或其药学上可接受的盐:

[0230] 

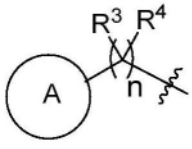
[0231] 其中:

[0232] X为直接键、N(R^a)、S、O、SO或SO_2,其中R^a为H或烷基;

[0233] R为H、氨基、氰基、羟基、卤素、烷基、烷基氨基、卤代烷基、烷氧基或卤代烷氧基;

[0234] R^1是苯基,可选地被1、2或3个R^1'取代,其中R^1'在每种情况下独立地为氨基、氰基、烷基、烷基氨基、烷氧基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、硝基、烷基羰基或烷基磺酰胺基;和

[0235] R^2具有以下结构:

[0236] 

[0237] 其中:

[0238] A是可选取代的3-8元碳环或杂环;

[0239] n为0、1、2、3或4;和

[0240] 在每次出现时,R^3和R^4独立地为H或烷基。

[0241] 在一些实施方案中,PIM激酶抑制剂具有结构(I)。在一些实施方案中,PIM激酶抑

制剂具有结构(II)。在一些实施方案中,PIM激酶抑制剂具有结构(III)。

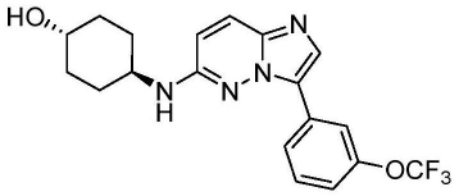
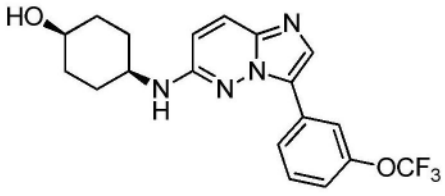
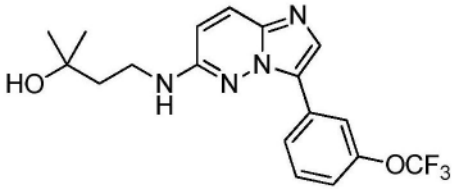
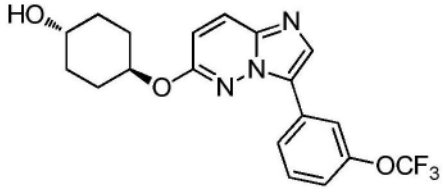
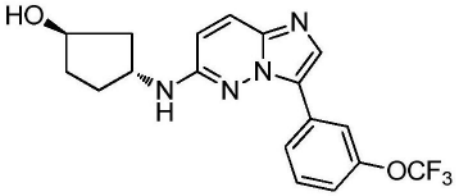
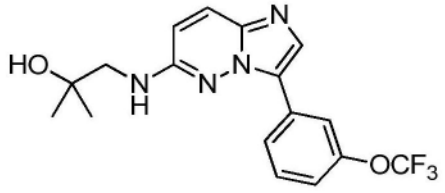
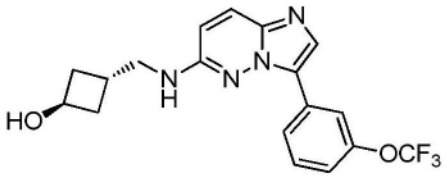
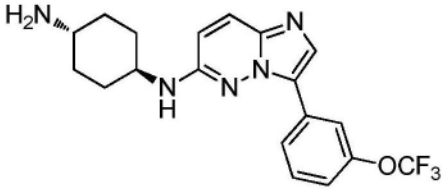
[0242] 在一些实施方案中,A是可选取代的碳环。在某些特定的实施方案中,A是可选取代的环己基。在一些更具体的实施方案中,A被羟烷基取代。在相关的实施方案中,A是被羟烷基取代的环己基。

[0243] 在某些实施方案中,X为N(R^a)。在一些更具体的实施方案中,X是NH。

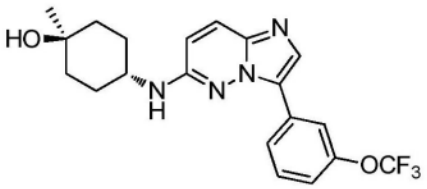
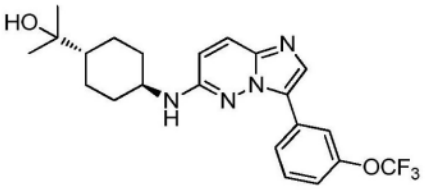
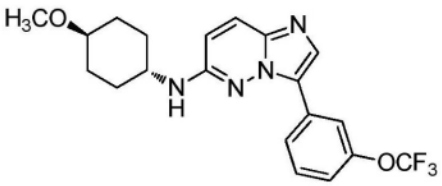
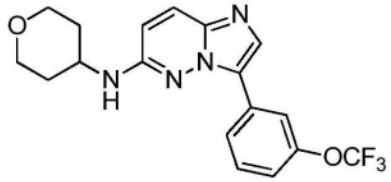
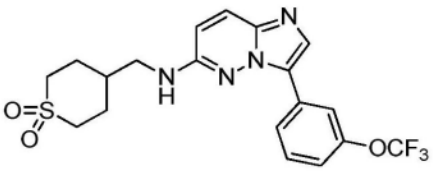
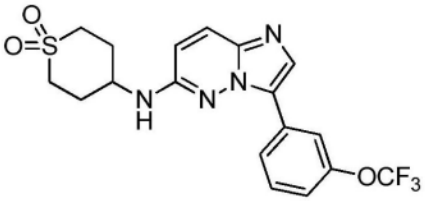
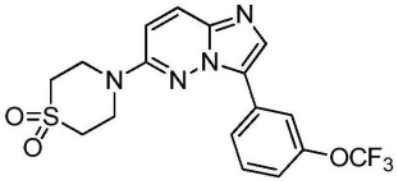
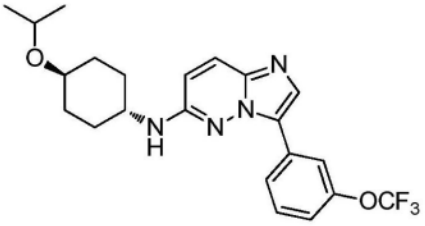
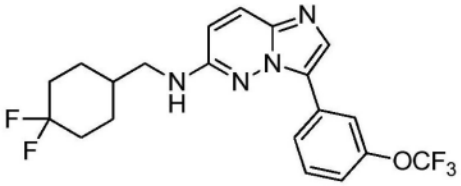
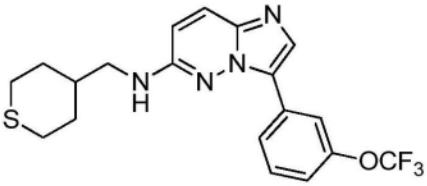
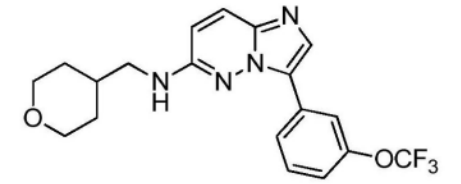
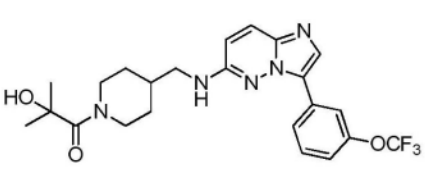
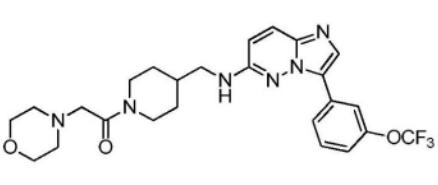
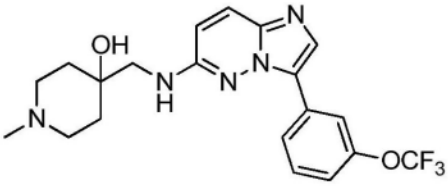
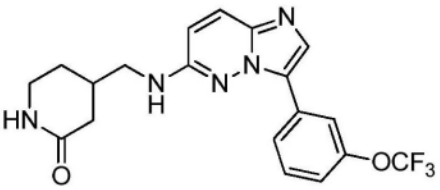
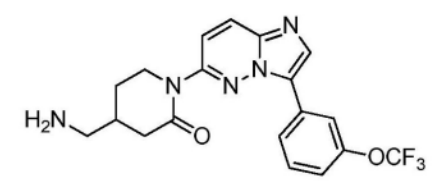
[0244] 在一些实施方案中,R^1是苯基。在一些实施方案中,R^1是被一个$R^{1'}$取代的苯基。在一些实施方案中,出现至少一次的$R^{1'}$是H。在一些实施方案中,出现至少一次的$R^{1'}$是三氟甲基。在一些实施方案中,$R^{1'}$是三氟甲基。

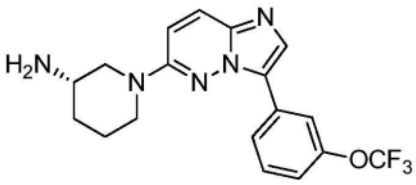
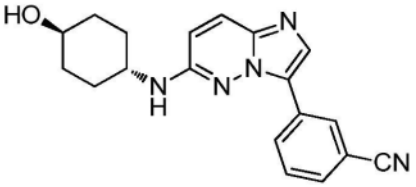
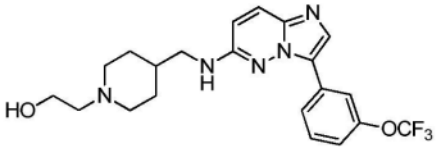
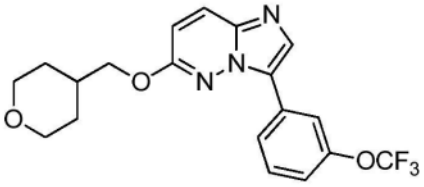
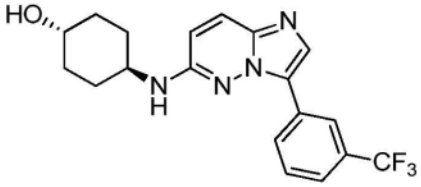
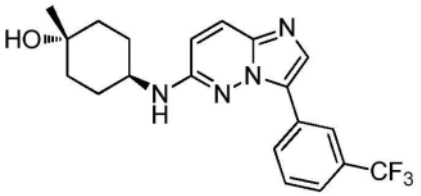
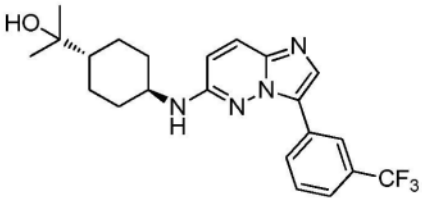
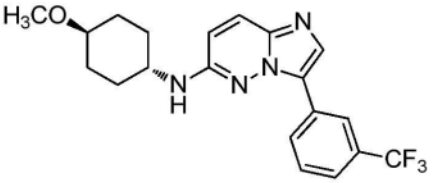
[0245] 在一些特定的实施方案中,PIM激酶抑制剂具有以下结构之一:

[0246]

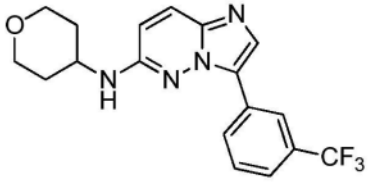
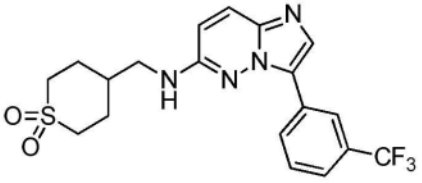
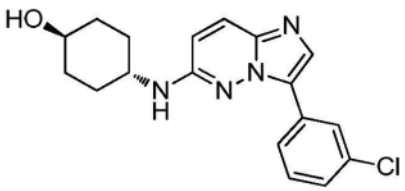
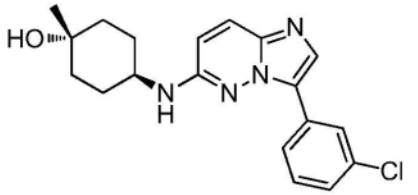
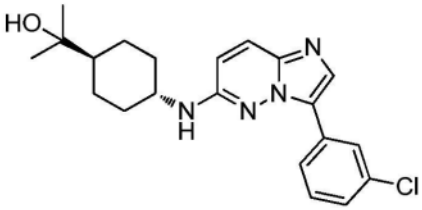
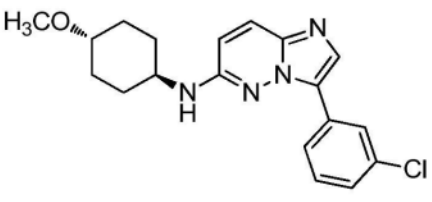
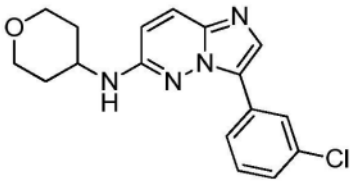
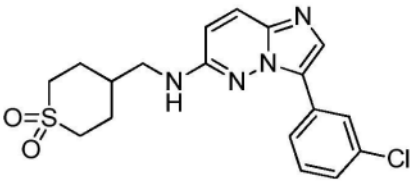









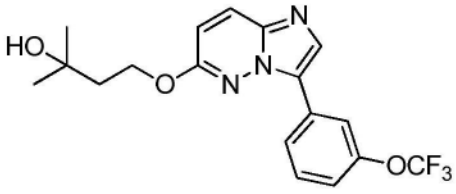
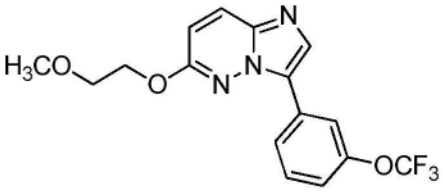
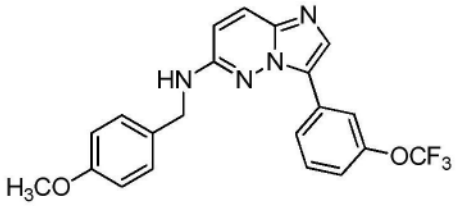
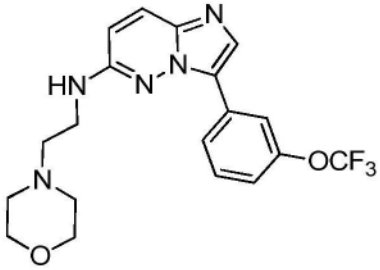
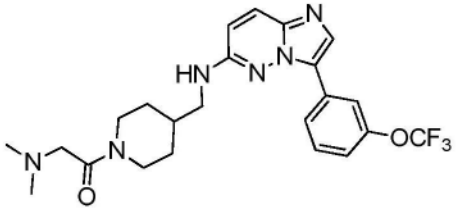
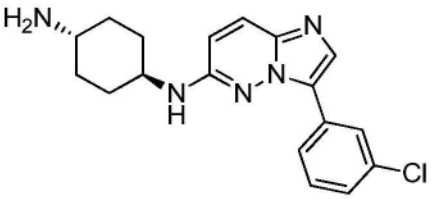
[0247]

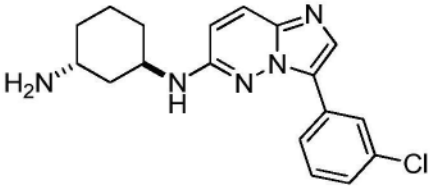
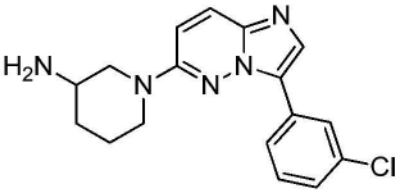
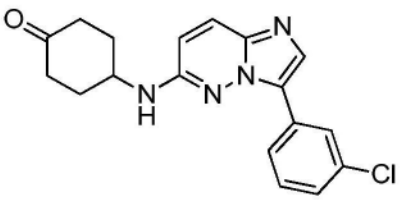
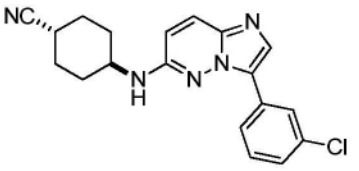
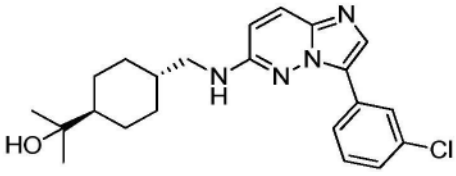
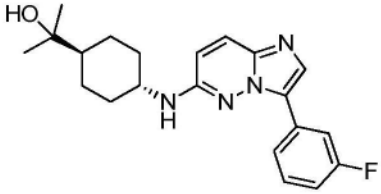
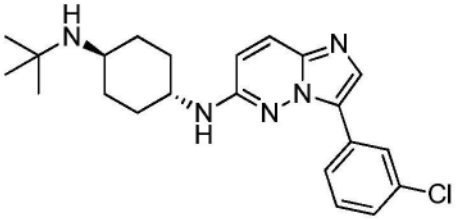
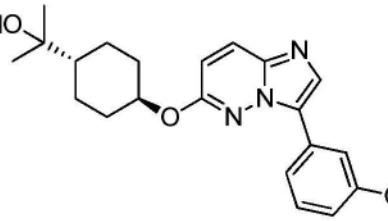









[0248]

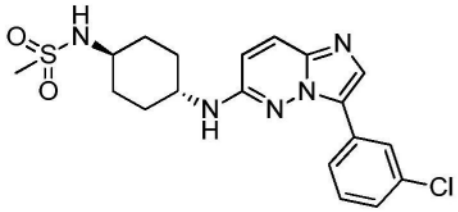
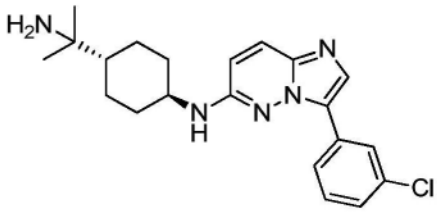
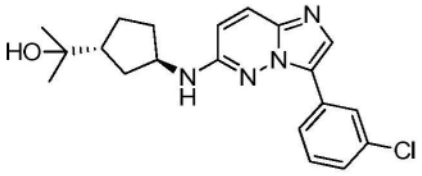
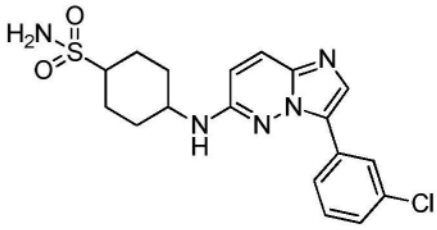
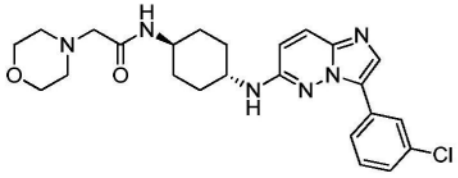
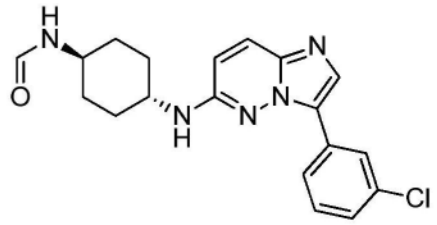
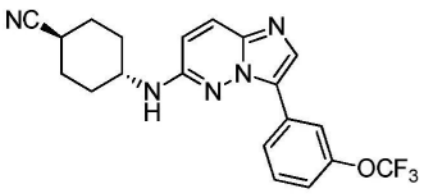
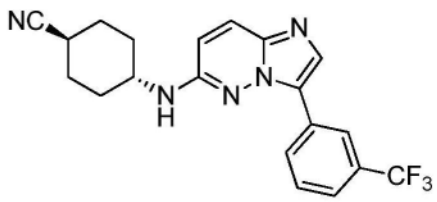
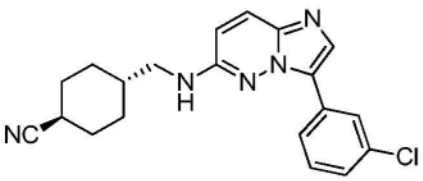
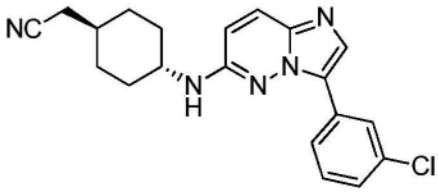
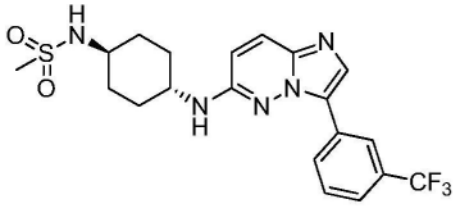
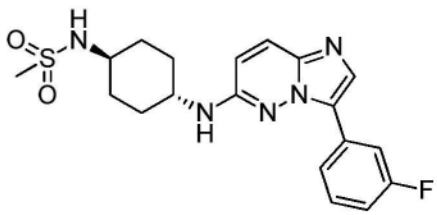
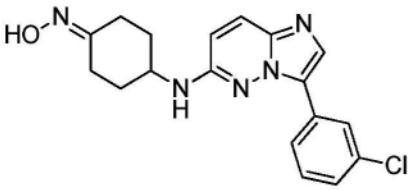
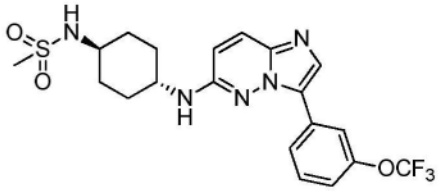









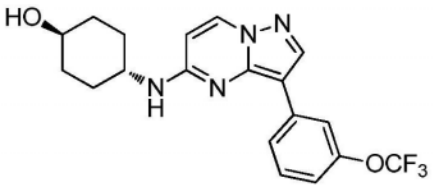
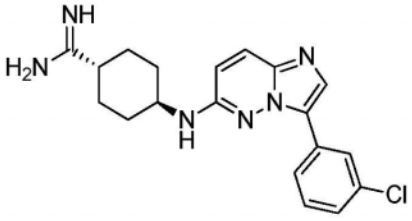
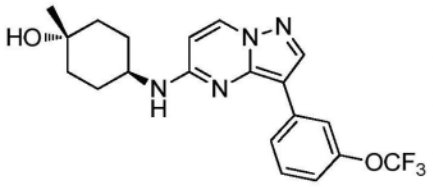
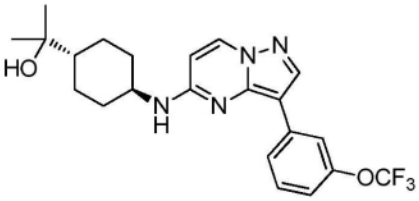
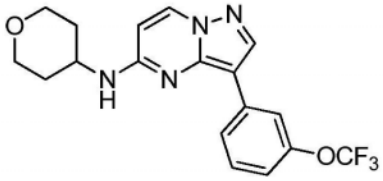
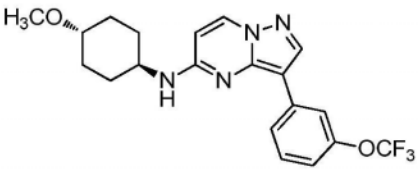
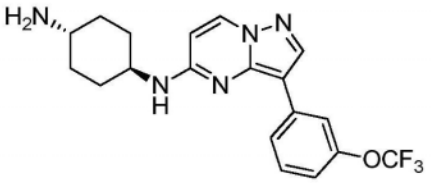
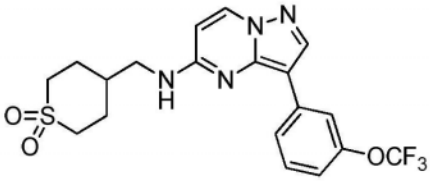
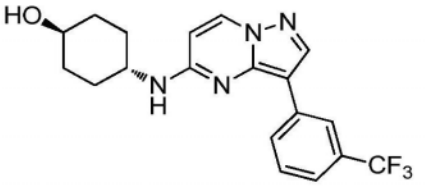
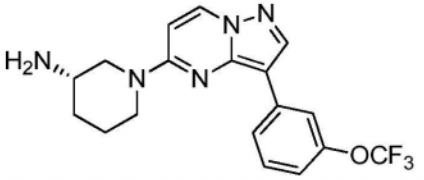
[0249]

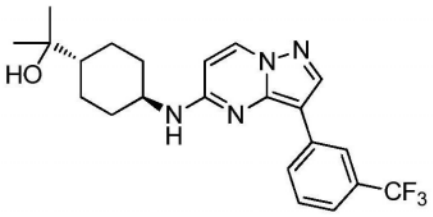
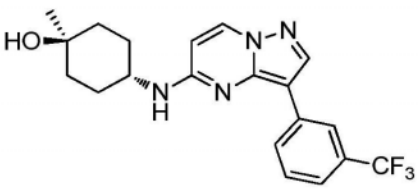









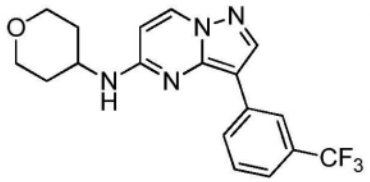
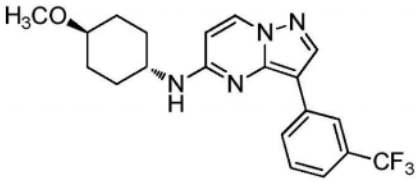
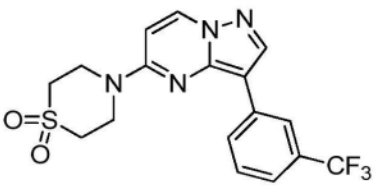
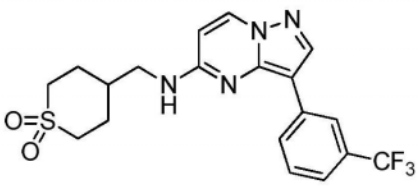
[0250]

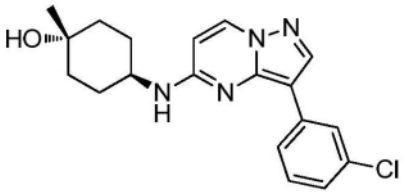
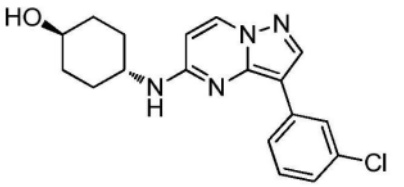
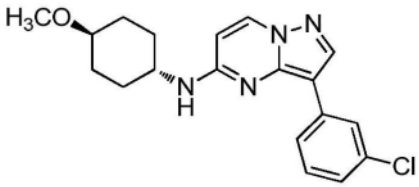
[0251]

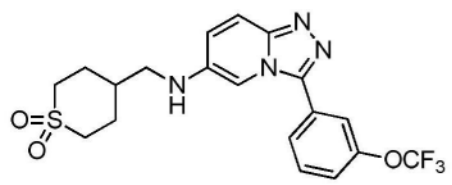
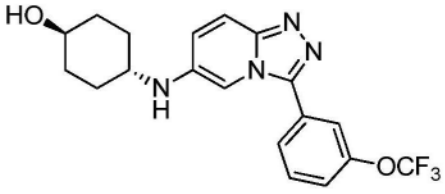
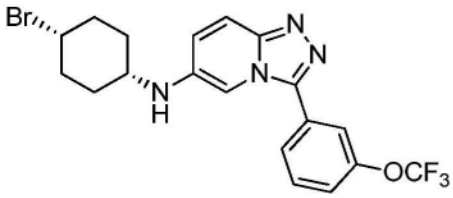
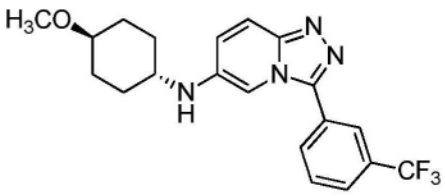
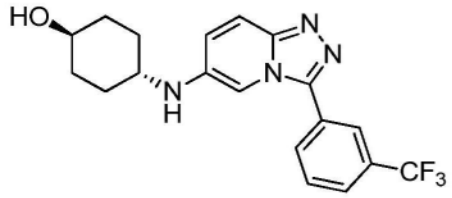
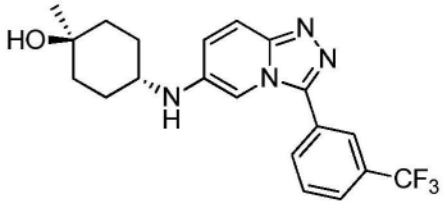











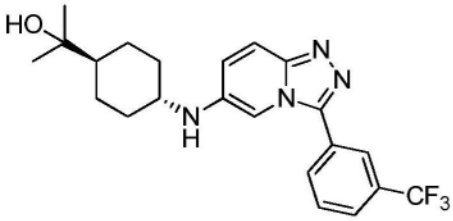
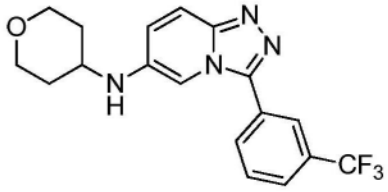
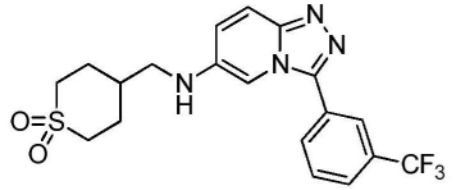
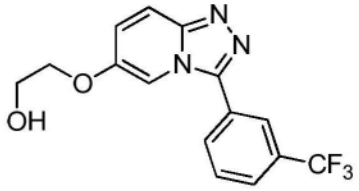
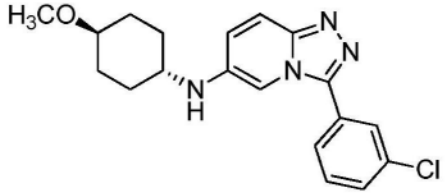





[0252]

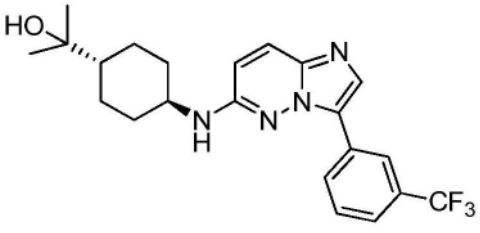







[0253]

[0254] 在一些具体的实施方案中,PIM激酶抑制剂具有以下结构(即,化合物1或2-((1R,4R)-4-((3-(3-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)氨基)环己基)丙-2-醇):

[0255]


(1)。

[0256] 用于本发明方法的JAK抑制剂的结构也没有特别限制,条件是当其与PIM抑制剂组合使用时具有足够的抗JAK活性。在一些实施方案中,当与PIM抑制剂组合使用时,JAK抑制剂具有足够的抗JAK2活性。在一些实施方案中,当与PIM抑制剂组合使用时,JAK抑制剂具有

足够的抗JAK1活性。示例性JAK抑制剂(其所有包括在本公开的某些实施方案的范围内)公开于如下PCT公开号WO 2015/157257;WO 2014/151871;WO 2014/026595;WO 2014/025128;WO 2014/025486;WO 2014/130411;WO 2014/124230;WO 2011/101161;WO 2011/076519;WO 2010/071885;WO 2010/017122;WO 2009/080638;WO 2009/143389;WO 2009/158571;WO 2009/017954;WO 2009/085913;WO 2009/155565;WO 2008/106635;WO 2008/128072;WO 2008/092199;WO 2005/026026130;WO 2004/046118WO 2004/074244;WO 2001/060816;97/019065和美国公开号2015/0306112;2013/0018034;2012/0053208;2008/0260754;和2008/0214558中,通过引用将其全部公开内容并入本文。

[0257] 在一些其他实施方案中,JAK抑制剂是鲁索替尼、托法西替尼、奥卡西替尼、巴西替尼、非戈替尼、甘多替尼、来他替尼、莫洛替尼、帕克替尼、PF-04965842、乌帕替尼、培非西替尼、菲卓替尼、葫芦素I、CHZ868、得克替尼、CEP-33779、R348、fibotinib、ABT-494,这些化合物是本领域已知的。在一些实施方案中,JAK抑制剂是BMS-911543、ASN002、伊西替尼、NS-018、AZD1480、甘多替尼及其组合。

[0258] 在一些实施方案中,JAK抑制剂是JAK1抑制剂、JAK2抑制剂或两者。例如,在一些实施方案中,JAK抑制剂选自鲁索替尼、甘多替尼、来他替尼、莫洛替尼、帕克替尼和菲卓替尼。在更具体的实施方案中,JAK抑制剂是鲁索替尼或其药学上可接受的盐(例如鲁索替尼磷酸盐)。在更具体的实施方案中,JAK抑制剂是鲁索替尼。

[0259] 根据本公开的实施方案,可以将其他治疗剂与PIM激酶抑制剂(例如,化合物1)组合使用以治疗骨髓增殖性肿瘤或与癌症(例如,实体瘤)相关的纤维化。其他治疗剂的组合可以与PIM激酶抑制剂同时(例如,以相同或不同的制剂)或顺次施用。例如,可以在JAK抑制剂(例如鲁索替尼或其药学上可接受的盐)之前施用PIM激酶抑制剂(例如化合物1或其药学上可接受的盐)。或者,可以在JAK抑制剂(例如鲁索替尼或其药学上可接受的盐)之后施用PIM激酶抑制剂(例如化合物1或其药学上可接受的盐)。在这些实施方案的一些中,JAK抑制剂可以可选与PIM激酶抑制剂和一种或多种其他治疗剂组合施用。即,在一些实施方案中,所述方法包括施用PIM激酶抑制剂和其他治疗剂。

[0260] 在一些实施方案中,其他治疗剂包括羟基脲、干扰素α、克拉屈滨、沙利度胺(包括其衍生物,例如波马利度胺,来那度胺)、皮质类固醇(例如泼尼松)、依维莫司、雄激素(例如睾丸激素)及其组合。在一些实施方案中,所述其他治疗剂是其他PIM激酶抑制剂。在一些实施方案中,其他PIM激酶抑制剂是PIM447或INBC053914。

[0261] 在一些实施方案中,所述方法进一步包括施用免疫检查点抑制剂。在一些实施方案中,免疫检查点分子是CTLA-4、PD-1或PD-L1。在一些实施方案中,所述方法进一步包括施用CTLA-4抑制剂。在某些实施方案中,CTLA-4抑制剂是依匹莫单抗。在其他实施方案中,CTLA-4抑制剂是曲美木单抗。

[0262] 在一些实施方案中,所述方法进一步包括施用PD-1抑制剂。典型的PD-1抑制剂包括但不限于派姆单抗、纳武单抗、CBT-501(CBT Pharmaceuticals)、CBT-502(CBT Pharmaceuticals)、JS001(Junshi Biosciences)、IBI308(Innovent Biologics)、SHR-1210(Hengrui Medicine)、BGB-A317(Beigene)、BAT-1306(Bio-Thera Solutions)、GLS-010(Gloria Pharmaceuticals;WuXi Biologics)、AK103、AK104、AK105(Akesio Biopharma;Hangzhou Hansi Biologics;Hanzhong Biologics)、LZM009(Livzon)、HLX-10

(Henlius Biotech)、CS1003(CStone Pharmaceuticals)或其组合。在特定的实施方案中,PD-1抑制剂是派姆单抗、纳武单抗或其组合。在特定的实施方案中,PD-1抑制剂是派姆单抗。在特定的实施方案中,PD-1抑制剂是纳武单抗。

[0263] 在一些实施方案中,PD-1抑制剂是单克隆抗体(例如,由Genor Biopharma制备,并且在截止本申请提交时处于I期临床试验;由Shenzhou Gongcheng制备,并且在截止本申请提交时申请临床试验;由Lunan Hope Pharmaceuticals制备,并于截止本申请提交时申请临床试验)。

[0264] 在一些实施方案中,所述方法进一步包括施用PD-L1抑制剂。示例性的PD-L1抑制剂包括但不限于阿特珠单抗、阿维鲁单抗、得瓦鲁单抗或其组合。在特定的实施方案中,PD-L1抑制剂是阿特珠单抗。在特定的实施方案中,PD-L1抑制剂是阿维鲁单抗。在特定的实施方案中,PD-L1抑制剂是得瓦鲁单抗。在某些实施方案中,PD-L1抑制剂是KN035(Alphamab;3DMed)、CS1001(CStone Pharmaceuticals)、SHR-1316(Hengrui Medicine)、TQB2450(Chiatai Tianqing)、STI-A1014(Zhaoke Pharm;Lee's Pharm)、BGB-A333(Beigene)、MSB2311(Mabspace Biosciences)、HLX-20(Henlius Biotech)或其组合。在一些实施方案中,PD-L1抑制剂是单克隆抗体(例如,由Hisun Pharm制备,并于截止本申请提交时申请临床试验)。

[0265] 在一些实施方案中,所述方法进一步包括施用FLT3抑制剂、半胱天冬酶3激活剂、BET抑制剂、LSD1抑制剂、PI3K抑制剂、PLK抑制剂、环状AMP磷酸二酯酶、组蛋白脱乙酰基酶抑制剂、mTOR抑制剂、铁螯合剂、SYK抑制剂、SMO拮抗剂或抑制剂、刺猬信号通路抑制剂、BCR-ABL/Kit抑制剂、BCR-ABL抑制剂、DNA甲基化抑制剂、SMAC模拟物、ACVR2a融合蛋白、促血小板生成素受体激动剂、PI3Kδ抑制剂、酪氨酸激酶抑制剂、重组淀粉样蛋白P/穿透素2蛋白、CDK4/6抑制剂、端粒酶抑制剂、TGF-β超家族抑制剂、LOXL2抑制剂(例如抗体)、BCL-2抑制剂、WNT信号抑制剂、PD-L1抗体、VEGF1/2抑制剂、微管蛋白聚合抑制剂、极光激酶抑制剂、PNP抑制剂、AKT抑制剂或其组合。在一些实施方案中,所述方法进一步包括施用溴-异磷酰胺芥末(Br-IPM)的低氧活化的前药。在更具体的实施方案中,所述方法进一步包括施用阿沃替比、普利地肽、INCB054329、INCB057643、INCB053914、INCB059872、rigosertib、阿那格雷、吉非司他、地磷莫司、地拉罗司、ASN002、LDE225/索尼德吉、格列卫、达沙替尼、RAD001、氮杂胞苷、pracinostat、CPI-0610、LCL-161、索他西普、艾曲波帕、INCB050465、维莫德吉、来他替尼(和其他星形孢菌素类似物)、PRM-151、PIM447、瑞博西尼、伊美司他、斯帕塞普、saridegib、simtuzumab、奥巴克拉、navitoclax、Buparlisib、idelalisib、帕比司他、IMG-7289、Luitpold Azacitidine、CWP232291、Durvalumab、瓦他拉尼、MKC-1、TAK-901、艾伏磷酰胺、TXA127、glasdegib、AC220、呋咯地辛(和相关的嘌呤类似物)、曲西立滨或其组合。

[0266] 此外,本文描述的方法可以与其他医疗程序结合进行。因此,在一些实施方案中,所述方法进一步包括进行输血、施用放疗、进行脾切除术或进行干细胞移植。在一些具体的实施方案中,所述方法进一步包括施用血管紧张素模拟物(例如TXA127)。

[0267] 可以通过本文公开的方法治疗各种不同的骨髓增殖性肿瘤(MPN)。在一些实施方案中,MPN是真性红细胞增多症。在一些实施方案中,MPN是原发性血小板增多症。在其他实施方案中,MPN是骨髓纤维化。在一些实施方案中,MPN是慢性粒细胞性白血病。

[0268] 相关地,可以通过本文公开的方法治疗各种不同的血癌。在一些实施方案中,提供

一种在有需要的哺乳动物中治疗血癌的方法,所述方法包括向哺乳动物施用有效量的PIM激酶抑制剂和可选的JAK抑制剂。在一些实施方案中,提供一种在有需要的哺乳动物中治疗血液恶性肿瘤(慢性和急性)的方法,所述方法包括向哺乳动物施用有效量的PIM激酶抑制剂和可选的JAK抑制剂。在一些实施方案中,提供一种在有需要的哺乳动物中治疗或预防骨髓增生异常综合症或急性髓细胞性白血病的方法,所述方法包括向哺乳动物施用有效量的PIM激酶抑制剂和可选的JAK抑制剂。

[0269] 一些实施方案提供用于减少哺乳动物中造血细胞增殖的方法,所述方法包括使细胞与PIM激酶抑制剂接触。在一些更具体的实施方案中,所述方法进一步包括向哺乳动物施用有效量的JAK抑制剂。在一些实施方案中,JAK抑制剂是根据本文描述的实施方案的JAK抑制剂。在一些实施方案中,JAK抑制剂是JAK2抑制剂。在一些实施方案中,该JAK抑制剂是JAK1抑制剂。

[0270] 在一些不同的实施方案中,本公开内容涉及一种用于降低哺乳动物细胞中表达JAK2 V617F的细胞增殖的方法,所述方法包括使细胞与PIM激酶抑制剂和可选的JAK抑制剂接触。在一些不同的实施方案中,本发明涉及减少哺乳动物细胞中表达MPL W515L的细胞增殖的方法,所述方法包括使细胞与PIM激酶抑制剂和可选的JAK抑制剂接触。在一些不同的实施方案中,本发明涉及减少哺乳动物细胞中表达钙网蛋白(CALR)突变的细胞增殖的方法,所述方法包括使细胞与PIM激酶抑制剂和可选的JAK抑制剂接触。在一些不同的实施方案中,本发明涉及减少哺乳动物细胞中红血细胞、白血细胞或血小板的增殖或过度生产的方法,所述方法包括使细胞与PIM激酶抑制剂和可选的JAK抑制剂接触。在一些实施方案中,哺乳动物细胞是骨髓细胞。

[0271] 骨髓增殖性肿瘤是指骨髓干细胞异常生长和繁殖的一组疾病。MPN异常干细胞产生过量的一种或多种类型的血细胞(例如,红血细胞、白血细胞和/或血小板)。如本文所公开,骨髓增殖性肿瘤包括但不限于真性红细胞增多症(PV)、原发性或特发性血小板增多症(ET)、原发性或特发性骨髓纤维化(MF)、继发性骨髓纤维化(例如继发于真性红细胞增多症或原发性血小板增多症的骨髓纤维化)、慢性髓细胞性白血病(CML)、慢性粒细胞性白血病(CMML)、慢性中性粒细胞性白血病(CNL)、青少年粒细胞性白血病(JML)、系统性肥大细胞增多症和慢性嗜酸性粒细胞白血病(CEL)/超嗜酸性粒细胞综合征(HES)。

[0272] 在一些具体的实施方案中,根据本文所述的实施方案治疗的骨髓增殖性肿瘤的哺乳动物的骨髓增殖性肿瘤包含JAK2突变、血小板生成素受体(MPL)突变或钙网蛋白(CALR)突变。在一些实施方案中,JAK2突变包括JAK2 V617突变。JAK2 V617F是指相对于人野生型JAK2(UniProt.060674)在第617位处具有V→F氨基酸取代的突变的JAK2。在一些实施方案中,MPL突变包括MPL W515L突变。MPL W515L是指相对于人野生型MPL(UniProt。P40238)在第515位处具有W→L取代的突变的血小板生成素受体(MPL)。在一些实施方案中,CALR中的突变包含CALR外显子9插入/缺失。

[0273] 国际预后评分系统(IPSS)得分是骨髓纤维化患者分层的主要方法。使用IPSS的风险因素包括年龄、全身症状(例如体重减轻、发烧或出汗过多)、白血细胞计数、血红蛋白、外周母细胞、复杂或异常核型、输血依赖性和血小板计数。低风险骨髓纤维化患者的IPSS得分为0。IPSS得分为0通常与约180个月的中位生存期相关。在一些实施方案中,骨髓纤维化是低风险骨髓纤维化。

[0274] 具有中风险骨髓纤维化的患者的IPSS得分为1、2或3。IPSS得分为1也称为1级中风险,通常与约80个月的中位生存期相关。IPSS得分为2或3也称为2级中风险,通常与约35个月的中位生存期相关。在一些实施方案中,骨髓纤维化是中风险骨髓纤维化(例如,1级中风险骨髓纤维化、2级中风险骨髓纤维化)。

[0275] 患有高风险骨髓纤维化的患者的IPSS得分为4或更高。IPSS得分为4或更高通常与约16个月的中位生存期相关。在一些实施方案中,所述骨髓纤维化是高风险骨髓纤维化。

[0276] 在一些实施方案中,MPN是耐鲁索替尼的MPN(例如,耐鲁索替尼的骨髓纤维化)。在一些实施方案中,例如在不存在PIM激酶抑制剂(例如化合物1或其药学上可接受的盐)的情况下,之前已用鲁索替尼治疗MPN(例如,骨髓纤维化)。

[0277] 包括实体瘤和白血病(例如,急性髓细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病)的多种癌症也适用于本文公开的治疗方法。在一些具体的实施方案中,提供一种用于治疗实体瘤的方法,所述方法包括施用治疗有效量的PIM激酶抑制剂和可选的JAK抑制剂。实体瘤的实例包括例如前列腺癌、乳腺癌、结肠癌和胰腺癌。

[0278] 在一些实施方案中,治疗本文所述的MPN或癌症使得哺乳动物得到完全缓解。当用于指具有MPN(如骨髓纤维化)的受试者时,“完全缓解”表示患者持续≥12周符合以下标准:

[0279] (i)根据欧洲分类,骨髓显示年龄调节的正常细胞性,成纤维细胞<5%并且骨髓纤维化≤1级;和

[0280] (ii)外周血中血红蛋白≥100g/L且<UNL,中性粒细胞计数≥1×10^9个/L且<UNL;和

[0281] (iii)血小板计数≥100×10^9个/L且<UNL,未成熟髓样细胞<2%,除了在经脾切除的患者中,允许未成熟髓样细胞<5%;和

[0282] (iv)疾病症状缓解,脾和肝无触及,且无EMH证据。

[0283] 在一些实施方案中,治疗本文所述的MPN或癌症使得哺乳动物可测量的残留病(MRD)为阴性。

[0284] 在骨髓增殖性肿瘤如MF的背景下,可测量的残留病,最小残留病和MRD是指在患有骨髓增殖性肿瘤如MF的受试者的JAK2、CALR和MPL基因内存在具有获得性突变的细胞。JAK2中的常见突变包括V617F突变和外显子12的突变(例如,取代、缺失、插入、复制)。CALR中的常见突变包括外显子9突变。MPL中常见的突变包括外显子10突变(例如W515L和W515K)。MRD可用于骨髓增殖性肿瘤的诊断,但也可定量用于指示对治疗干预的响应深度。通常使用等位基因特异性定量PCR(qPCR)、数字PCR或下一代测序对骨髓增殖性肿瘤如MF进行MRD测试。Haslam,K.和Langabeer,S.E.,“Monitoring Residual Disease in the Myeloproliferative Neoplasms:Current Applications and Emerging Approaches,”Biomed.Res.Intl.2016:7241591中综述了前述方法,其相关教导通过引用整体并入本文。

[0285] 当患有骨髓增殖性肿瘤如MF的受试者在本文中被描述为“可测量的残留病阴性”、“最小残留病阴性”、“MRD阴性”或“MRD^-”时,受试者在JAK2、CALR或MPL中的至少一种中缺乏或以可测量程度缺乏具有与骨髓增殖性肿瘤相关的获得性突变的细胞(例如,JAK2 V617F突变、JAK2外显子12突变、CALR外显子9突变、MPL W515K/L突变)。例如,在一些实施方案中,MRD阴性受试者缺乏或以可测量程度缺乏具有JAK2 V617F突变的细胞。在一些实施方案中,MRD阴性受试者缺乏或以可测量程度缺乏具有CALR外显子9突变的细胞。在一些实施方案

中,MRD阴性受试者缺乏或以可测量程度缺乏具有MPL外显子10突变的细胞。与骨髓增殖性肿瘤相关的获得性突变是本领域已知的,并且描述于Haslam,K.和Langabeer,S.E.,“Monitoring Residual Disease in the Myeloproliferative Neoplasms:Current Applications and Emerging Approaches,”Biomed.Res.Intl.2016:7241591,其相关教导通过引用整体并入本文。

[0286] 在血液系统癌症如AML中,可测量的残留病、最小残留病和MRD是指低于形态学检测水平的治疗后白血病细胞的残留。尽管不希望受到任何特定理论的束缚,但MRD被认为是血液系统癌症(如AML)患者复发风险增加或较短生存期的强大预后指标。针对AML的MRD测试通常使用以下三种技术之一进行:通过多参数流式细胞术(MFC)的免疫表型检测、实时定量PCR(RT-qPCR)和下一代测序技术。MFC使用荧光染料标记的单克隆抗体组来鉴定白血病细胞的异常表达抗原。RT-qPCR可用于扩增白血病相关的遗传异常。下一代测序技术可用于评估一些基因或整个基因组。RT-qPCR和下一代测序技术共同代表了MRD测试的分子方法。检测受试者中MRD状态检测的每种上述方法描述于Ravandi,F.,et al.,Blood Advances 12June2018,vol.2,no.11,和Schuurhuis,G.J.,et al.,Blood 2018March 22,131(12):1275-1291,其相关内容通过引用整体并入本文。

[0287] 为了指导开发MRD测试的标准化方法,欧洲白血病网(ELN)发布了针对AML中MRD的测量的共识性建议。根据ELN,按照ELN关于通过MFC进行MRD测试的建议,由MFC测量的受试者的骨髓中癌(例如AML)细胞相对于白细胞的百分比为0.1%或更高,表明根据ELN关于通过MFC进行MRD测试的建议,受试者为通过MFC的MRD阳性(MRD+)。根据ELN关于通过MFC进行MRD测试的建议,由MFC测量的受试者骨髓中癌细胞相对于白细胞的百分比小于0.1%,表明根据ELN关于通过MFC进行MRD测试的建议,受试者为通过MFC的MRD阴性(MRD-)。

[0288] ELN还发布了AML中分子MRD测试的指南。ELN将完全分子缓解定义为完全形态缓解加上在≥4周的间隔内以至少千分之一的敏感度水平获得的两个连续的阴性MRD样品,其中根据ELN用于分子MRD测试的指南收集和测量样品。ELN定义了低拷贝数下的分子残留,这与低复发风险相关,因为形态学CR患者的MRD拷贝数低(<100-200个拷贝/10^4ABL拷贝对应于参考基因或等位基因负荷的靶标的<1-2%),并且在治疗结束时收集的任何两个阳性样品之间的拷贝数或相对增加<1log,其中根据ELN用于分子MRD测试的指南收集和测量样品。ELN将具有分子残留的患者的分子进展定义为根据ELN用于分子MRD测试的指南收集和测量的任何两个阳性样品之间MRD拷贝数≥1log 10的增加。ELN将分子复发定义为之前检测为阴性的患者中两个阳性样品之间的MRD水平≥1log 10的增加,其中根据ELN用于分子MRD检测的指南收集和测量样品。分子残留和分子复发均是通过根据ELN用于通过RT-qPCR进行MRD测试的指南进行的RT-qPCR的MRD阳性受试者的指示。因此,完全分子缓解的患者和标记为在低拷贝数下具有分子残留的患者是根据ELN用于通过RT-qPCR进行MRD测试的指南进行的通过RT-qPCR的MRD阴性受试者。目前ELN不建议使用下一代测序来评估MRD状态。因此,RT-qPCR是MRD测试的推荐分子方法,如Ravandi,F.,et al.和Schuurhuis,G.J.,et al所讨论。在MRD测试中收集和测量样品(例如骨髓样品)的具体建议描述于Ravandi,F.,et al.,Blood Advances 12June 2018,vol.2,no.11和Schuurhuis,G.J.,et al.,Blood 2018March22,131(12):1275-1291,其相关内容通过引用整体并入本文。

[0289] 当患有血液系统癌症如AML的受试者在本文中被描述为“可测量的残留病阴性”、

“最小残留病阴性”、“MRD阴性”或“MRD^-”而没有进一步修饰如通过MFC或通过RT-qPCR时,根据本文所述的ELN标准的至少一项(例如,MFC,分子生物学),受试者是MRD阴性的。在一些实施方案中,受试者是通过根据用于MRD测试的ELN指南进行的通过MFC的MRD阴性。在一些实施方案中,受试者是通过根据用于MRD测试的ELN指南进行的通过RT-qPCR的MRD阴性。在一些实施方案中,受试者是通过根据用于MRD测试的ELN指南进行的MFC和RT-qPCR两者的MRD阴性。在一些实施方案中,受试者是通过根据用于MRD测试的ELN指南进行的通过MFC的MRD阴性,并且是通过根据用于MRD测试的ELN指南进行的通过RT-qPCR的MRD阳性。在一些实施方案中,受试者是通过根据用于MRD测试的ELN指南进行的通过MFC的MRD阳性,并且是通过根据用于MRD测试的ELN指南进行的通过RT-qPCR的MRD阴性。当受试者根据本文所述的ELN标准之一(例如,用于MFC的标准)为MRD阴性,但根据本文所述的ELN标准中的另一项(例如,用于RT-qPCR的标准)为MRD阳性时,根据本文中该术语的使用,仍然可以将受试者描述为MRD阴性,因为根据本文所述的ELN标准的至少一项,受试者是MRD阴性的。

[0290] 当患有血液学癌症如AML的受试者在本文中被描述为“可测量的残留病阳性”、“最小残留病阳性”,“MRD阳性”或“MRD^+”时,受试者是通过本文所述的用于MFC和RT-qPCR的ELN标准的MRD阳性。例如,对AML为MRD阳性的受试者可以是通过根据用于AML中的MRD测试的ELN指南进行的通过MFC的MRD阳性,以及是根据用于AML中的MRD测试的ELN指南进行的通过RT-qPCR的MRD阳性。

[0291] 在各种其他实施方式中可以治疗的癌症类型包括但不限于:乳房、前列腺和结肠的腺癌;各种形式的支气管肺癌;骨髓;黑色素瘤;肝癌;成神经细胞瘤;乳头状瘤;胶质瘤;绒毛膜瘤;分支瘤;恶性类癌综合征;类癌性心脏病;和癌(例如,Walker、基底细胞、基底鳞状、Brown-Pearce、导管、埃氏肿瘤、Krebs 2、默克尔细胞、粘液性、非小细胞肺癌、燕麦细胞、乳头状、硬癌、细支气管、支气管生成、鳞状细胞和过渡细胞)。可以治疗的其他类型的癌症包括:组织细胞性疾病;白血病;恶性组织细胞增多症;霍奇金氏病;免疫增生小;非霍奇金淋巴瘤;浆细胞瘤;网状内皮组织增生;黑色素瘤;软骨母细胞瘤;软骨瘤;软骨肉瘤;纤维瘤;纤维肉瘤;巨细胞瘤;组织细胞瘤;脂肪瘤;脂肪肉瘤;间皮瘤;粘液瘤;粘液肉瘤;骨瘤;骨肉瘤;脊索瘤;颅咽管瘤;异常性肌瘤;错构瘤;间皮瘤;中肾上皮瘤;肌瘤;成釉细胞瘤;牙骨质瘤;牙瘤;畸胎瘤;胸腺瘤;滋养叶瘤。此外,还预期以下类型的癌症适合治疗:腺瘤;胆管瘤;胆脂瘤;圆柱瘤;囊腺癌;囊腺瘤;颗粒细胞瘤;生殖母细胞瘤;肝癌;汗腺瘤;胰岛细胞瘤;莱迪希细胞瘤;乳头状瘤;塞尔托利细胞瘤;卵泡膜细胞瘤;白血病;平滑肌肉瘤;成肌细胞瘤;肌瘤;肌肉瘤;横纹肌瘤;横纹肌肉瘤;室管膜瘤;神经节神经瘤;胶质瘤;髓母细胞瘤;脑膜瘤;神经瘤;成神经细胞瘤;神经上皮瘤;神经纤维瘤;神经瘤;副神经节瘤;非嗜铬性副神经节瘤。可以治疗的癌症类型还包括但不限于血管角膜瘤;血管性淋巴增生伴嗜酸性粒细胞增多;血管瘤硬化;血管瘤病;血管球瘤;血管内皮细胞瘤;血管瘤;血管周细胞瘤;血管肉瘤;淋巴管瘤;淋巴管肌瘤;淋巴管肉瘤;松果体瘤;癌肉瘤;软骨肉瘤;叶状囊肉瘤;纤维肉瘤;血管肉瘤;平滑肌肉瘤;白细胞肉瘤;脂肪肉瘤;淋巴管肉瘤;肌瘤;黏肉瘤;卵巢癌;横纹肌肉瘤;肉瘤;肿瘤;神经纤维瘤病;和宫颈非典型增生。

[0292] 除了癌症以外,本文公开的治疗方法的实施方案也适合于治疗自身免疫疾病。例如,一些实施方案提供在有需要的哺乳动物中治疗移植物抗宿主病(GvHD)的方法,所述方法包括向哺乳动物施用有效量的PIM激酶抑制剂和可选的JAK抑制剂。在一些具体实施方案

中,GvHD是干细胞移植(例如,骨髓移植)、输血或器官移植(例如,胸腺移植)的结果。在一些实施方案中,GvHD是急性的。在一些实施方案中,GvHD是慢性的。在一些具体的实施方案中,所述方法进一步包括施用血管紧张素模拟物(例如TXA127)。

[0293] 一些实施方案提供一种在有需要的哺乳动物中治疗狼疮的方法,所述方法包括向哺乳动物施用有效量的PIM激酶抑制剂和可选的JAK抑制剂。在一些更具体的实施方案中,所述方法进一步包括施用非甾体抗炎药(例如萘普生钠、布洛芬等)、抗疟疾药(例如羟氯喹)、皮质类固醇(例如泼尼松、甲基强的松龙)、免疫抑制剂(例如硫唑嘌呤、霉酚酸酯、甲氨蝶呤)、生物制剂(例如贝利木单抗、利妥昔单抗)或其组合。

[0294] 其他实施方案提供一种在有需要的哺乳动物中治疗肠易激症的方法,所述方法包括向哺乳动物施用有效量的PIM激酶抑制剂和可选的JAK抑制剂。在一些实施方案中,所述方法进一步包括施用纤维补充剂(例如,车前草)、泻药(例如,氢氧化镁/氧化镁乳、聚乙二醇)、止泻药(例如,洛哌丁胺、胆甾胺、胆甾醇、考来维仑)、抗胆碱药(例如,二环胺)、三环抗抑郁药(例如,丙咪嗪、地昔帕明、去甲替林)、SSRI抗抑郁药(例如,氟西汀、帕罗西汀)、止痛药(例如,普加巴林、加巴喷丁)或其组合。在某些更具体的实施方案中,所述方法进一步包括施用阿洛司琼、氨甲环素、利福昔明、鲁比前列酮、利那洛肽或其组合。

[0295] 某些实施方案提供了在有需要的哺乳动物中治疗克罗恩氏病的方法,所述方法包括向哺乳动物施用有效量的PIM激酶抑制剂和可选的JAK抑制剂。在某些更具体的实施方案中,所述方法进一步包括施用抗炎药(例如,皮质类固醇、口服5-氨基水杨酸酯)、免疫系统抑制剂(例如,硫唑嘌呤、巯基嘌呤、英夫利昔单抗、阿达木单抗、赛妥珠单抗、甲氨蝶呤、那他珠单抗、维多珠单抗、优特克单抗)、抗生素(例如环丙沙星、甲硝唑)、止泻药、止痛药(例如对乙酰氨基酚)、铁补充剂、维生素B-12针、钙补充剂、维生素D补充剂或其组合。

[0296] 一些实施方案提供在有需要的哺乳动物中治疗与白介素22(IL-22)相关的疾病的方法,所述方法包括向哺乳动物施用有效量的PIM激酶抑制剂和可选的JAK抑制剂。在某些实施方案中,与白介素22(IL-22)相关的疾病是溃疡性结肠炎或急性多菌性败血症。

[0297] II.药物组合物

[0298] 其他实施方案涉及药物组合物。PIM激酶抑制剂(例如化合物1)和/或JAK抑制剂(例如鲁索替尼)或其他治疗剂可以根据本领域已知的方法一起或分开配制。某些实施方案包括药学上可接受的载体或赋形剂、PIM激酶抑制剂和/或JAK抑制剂。在一些实施方案中,药物组合物包含根据前述实施方案中任一项的PIM激酶抑制剂和/或JAK抑制剂。

[0299] 在一些实施方案中,配制药物组合物用于口服施用。在其他实施方案中,配制药物组合物用于注射。

[0300] 合适的施用途径包括但不限于经口、静脉内、直肠、气雾剂、肠胃外、经眼、经肺、透粘膜、透皮、经阴道、经耳、经鼻和局部施用。此外,仅作为示例,肠胃外递送包括肌内、皮下、静脉内、髓内注射、以及鞘内、直接心室内、腹膜内、淋巴内和鼻内注射。

[0301] 在某些实施方案中,本文所述的化合物以局部而非全身的方式施用,例如,通过通常以储库制剂或持续释放制剂的形式将化合物直接注入器官。在具体的实施方案中,长效制剂通过植入(例如,皮下或肌内)或通过肌内注射施用。此外,在其他实施方案中,将药物在靶向药物递送系统中,例如在用器官特异性抗体包衣的脂质体中递送。在此类实施方案中,将脂质体靶向器官并被器官选择性吸收。在其他实施方案中,本文所述的化合物以速释

制剂的形式、以延迟释放制剂的形式或以中等释放制剂的形式提供。在其他实施方案中,本文所述的化合物局部施用。

[0302] 根据本公开的实施方案的化合物在宽的剂量范围内有效。例如,在成人的治疗中,每天0.01-10,000mg、0.5-1000mg、1-500mg和5-400mg的剂量是在一些实施方案中使用的剂量的实例。在一些实施方案中,剂量为每天约1-约300mg、每天约1-约200mg、每天约1-约100mg、每天约1-约50mg、每天约10-约25mg、每天约100-约15mg、每天约1-约10,000mg、每天约100-约10,000mg、每天约1000-约10,000mg、每天约5000-约10,000mg、每天约100-约5000mg、每天约100-约1000mg、每天约10-约500mg、每天约10-约400mg、每天约10-约250mg、每天约100-约250mg、每天约100-约200mg、每天约1-约500mg、每天约1-约250mg、每天约0.5-200mg、每天约0.5-250mg、每天约0.5-约100mg、每天约0.1-约100mg或每天约0.1-约50mg。确切的剂量将取决于施用途径、化合物的施用形式,待治疗的受试者、待治疗的受试者的体重以及主治医师的偏好和经验。

[0303] 在一些实施方案中,PIM激酶抑制剂(例如化合物1或其药学上可接受的盐)以每天约250mg-约2.5g、每天约300mg-约1.5g的剂量、或每天约450mg-约1.5g的剂量施用。在一些实施方案中,PIM激酶抑制剂(例如化合物或其药学上可接受的盐)以约240mg、约480mg、约720mg或约960mg的剂量施用。在一些实施方案中,PIM激酶抑制剂(例如化合物或其药学上可接受的盐)以约180mg、360mg、540mg、720mg、900mg或1,080mg的剂量施用。

[0304] 在涉及JAK抑制剂(例如鲁索替尼或其药学上可接受的盐)的实施方案中,剂量为每天约1mg-约100mg、每天约2.5mg-约60mg、每天约5mg-约60mg或每天约10mg-约50mg。在一些实施方案中,JAK抑制剂(例如鲁索替尼或其药学上可接受的盐)以每天约5mg-约100mg或每天约10mg-约50mg的剂量施用。例如,鲁索替尼通常作为口服制剂以约5mg、约10mg、约15mg、约20mg、约25mg或约30mg的单剂量每天两次提供。

[0305] 通常,对于血小板计数大于200X 10^9/L的患者,鲁索替尼的起始剂量为每天两次口服20mg,并且对于血小板计数100X 10^9/L-200X 10^9/L的患者,鲁索替尼的起始剂量为每天两次15mg。鲁索替尼的剂量可以基于患者响应而增加,直到每天两次最多25mg。如果在这些情况下接受鲁索替尼六个月的患者没有脾脏减少或症状改善,通常停止鲁索替尼治疗。

[0306] 在一些实施方案中,以单剂量施用PIM激酶抑制剂和/或JAK激酶抑制剂。通常,这种施用将通过注射例如静脉内注射,以快速引入试剂。然而,酌情使用其他途径。因此,在一些实施方案中,经口施用PIM激酶抑制剂(例如化合物1或其药学上可接受的盐)和/或JAK激酶抑制剂(例如鲁索替尼或其药学上可接受的盐)。单剂量的PIM激酶抑制剂也可以用于治疗急性病症。

[0307] 在一些实施方案中,PIM激酶抑制剂(例如化合物1或其药学上可接受的盐)和/或JAK激酶抑制剂(例如鲁索替尼或其药学上可接受的盐)以多剂量施用。在一些实施方案中,每天给药约一次、两次、三次、四次、五次、六次或超过六次。在其他实施方案中,大约每月一次、每两周一次、每周一次或隔天一次给药。在另一个实施方案中,PIM激酶抑制剂和另一种试剂(例如JAK2抑制剂)每天约一次至每天约6次一起施用。在另一个实施方案中,PIM激酶抑制剂和另一种试剂(例如JAK抑制剂)的施用持续少于约7天。在又一个实施方案中,施用持续超过约6、10、14、28天、两个月、六个月或一年。在另一个实施方案中,施用持续约七天至约五年(例如,约七天至约两年、约七天至约一年)。在另一个实施方案中,施用持续28天。

在另一个实施方案中,施用持续一年。在某些情况下,只要需要,实现并维持连续给药。

[0308] PIM激酶抑制剂和可选的JAK激酶抑制剂的施用可以根据需要持续。在一些实施方案中,将PIM激酶抑制剂和可选的JAK激酶施用超过1、2、3、4、5、6、7、14或28天。在一些实施方案中,将PIM激酶抑制剂和可选的JAK激酶抑制剂施用少于28、14、7、6、5、4、3、2或1天。在一些实施方案中,将PIM激酶抑制剂和可选的JAK激酶抑制剂在现有基础上长期施用,例如,用于治疗慢性作用。

[0309] 在一些实施方案中,PIM激酶抑制剂(例如化合物1或其药学上可接受的盐)和/或JAK激酶抑制剂(例如鲁索替尼或其药学上可接受的盐)施用一个或多个周期(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12等个周期)。在一些实施方案中,PIM激酶抑制剂(例如化合物1或其药学上可接受的盐)和/或JAK激酶抑制剂(例如鲁索替尼或其药学上可接受的盐)施用一个周期,例如28天的周期。因此,在一些实施方案中,分别独立地施用一个或多个周期的PIM激酶抑制剂和/或JAK激酶抑制剂(例如PIM激酶抑制剂),在28天周期中每天一次或两次施用28天。

[0310] 在一些实施方案中,PIM激酶抑制剂和可选的JAK激酶以剂量施用。由于化合物药代动力学中受试者间的变异性,在某些实施方案中提供了给药方案的个体化。本公开实施方案的化合物的给药剂量可以根据本公开通过常规实验发现和/或可以由本领域普通技术人员得出。

[0311] 在一些实施方案中,将PIM激酶抑制剂和可选的JAK激酶抑制剂配制成药物组合物。在特定的实施方案中,药物组合物以常规方式使用一种或多种生理学上可接受的载体配制,所述载体包括有助于将活性化合物加工成可药用的制剂的赋形剂和助剂。适当的制剂取决于所选的施用途径。任何药学上可接受的技术、载体和赋形剂适合用于配制本文所述的药物组合物:Remington:The Science and Practice of Pharmacy,Nineteenth Ed (Easton,Pa.:Mack Publishing Company,1995);Hoover,John E.,Remington's Pharmaceutical Sciences,Mack Publishing Co.,Easton,Pennsylvania 1975;Liberman,H.A.and Lachman,L.,Eds.,Pharmaceutical Dosage Forms,Marcel Decker,New York,N.Y.,1980;和Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems,Seventh Ed.(Lippincott Williams&Wilkins 1999)。

[0312] 如本文所用,药物组合物是指靶向PIM激酶的抑制剂的混合物或PIM激酶抑制剂和JAK激酶抑制剂与其他化学组分例如载体、稳定剂、稀释剂、分散剂、悬浮剂、增稠剂和/或赋形剂的组合。在某些实施方案中,药物组合物促进所述一种或多种化合物向生物体的施用。在一些实施方案中,实施本文提供的治疗方法或用途,将治疗有效量的PIM激酶抑制剂和可选的JAK激酶抑制剂以药物组合物向患有待治疗的疾病、紊乱或医学病症的哺乳动物施用。在特定的实施方案中,哺乳动物是人。在某些实施方案中,治疗有效量取决于疾病的严重程度、受试者的年龄和相对健康、所用化合物的效力和其他因素而变化。

[0313] 在一个实施方案中,将一种或多种抑制剂配制在水溶液中。在特定的实施方案中,仅作为示例,水溶液选自生理相容的缓冲液,例如汉克溶液、林格氏溶液或生理盐水缓冲液。在其他实施方案中,将靶向至少两种超增强剂组分的抑制剂配制用于经粘膜施用。在特定的实施方案中,经粘膜制剂包括适合于待渗透的屏障的渗透剂。仍在其中将本文所述的化合物配制用于其他肠胃外注射的其他实施方案中;合适的制剂包括水溶液或非水溶液。

在特定的实施方案中,这种溶液包括生理上相容的缓冲液和/或赋形剂。

[0314] 在另一个实施方案中,将本文所述的化合物配制用于口服施用。通过将活性化合物与例如药学上可接受的载体或赋形剂组合来配制本文所述的化合物。在各种实施方案中,将本文描述的化合物配制成口服剂型,仅作为示例,包括片剂、粉末、丸剂、糖衣丸、胶囊、液体、凝胶、糖浆、酏剂、浆液、悬浮液等。

[0315] 在某些实施方案中,如下获得口服使用的药物制剂:通过将一种或多种固体赋形剂与本文所述的一种或多种化合物混合,可选地研磨所得混合物,并按需添加合适的助剂后加工颗粒混合物,从而获得片剂或糖衣核。合适的赋形剂尤其是填充剂如糖,包括乳糖、蔗糖、甘露醇或山梨醇;纤维素制剂,诸如例如:玉米淀粉、小麦淀粉、大米淀粉、马铃薯淀粉、明胶、黄芪胶、甲基纤维素、微晶纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠;或其他,例如:聚乙烯吡咯烷酮(PVP或聚维酮)或磷酸钙。在特定的实施方案中,可选添加崩解剂。仅作为示例,崩解剂包括交联的交联羧甲基纤维素钠、聚乙烯吡咯烷酮、琼脂或海藻酸或其盐,如海藻酸钠。

[0316] 在一个实施方案中,剂型(如糖衣核和片剂)提供有一种或多种合适的包衣。在特定的实施方案中,浓缩糖溶液用于包衣所述剂型。糖溶液可选地包含此外的组分,例如并且仅作为示例,阿拉伯树胶、滑石、聚乙烯吡咯烷酮、卡波姆凝胶、聚乙二醇和/或二氧化钛、漆溶液和合适的有机溶剂或溶剂混合物。还向包衣可选添加染料和/或颜料以用于识别目的。此外,染料和/或颜料可选地用于表征活性化合物剂量的不同组合。

[0317] 在某些实施方案中,将治疗有效量的靶向PIM激酶的抑制剂和可选的JAK激酶抑制剂配制为其他口服剂型。口服剂型包括由明胶制成的推入配合胶囊,以及由明胶和增塑剂(例如甘油或山梨醇)制成的密封软胶囊。在特定的实施方案中,推入配合胶囊包含与一种或多种填充剂混合的活性成分。仅作为示例,填充剂包括乳糖、粘合剂(如淀粉)和/或润滑剂(如滑石或硬脂酸镁)以及可选的稳定剂。在其他实施方案中,软胶囊包含一种或多种溶于或悬浮于合适液体中的活性化合物。仅作为示例,合适液体包括一种或多种脂肪油、液体石蜡或液体聚乙二醇。此外,可选添加稳定剂。

[0318] 特定的组合物包含PIM激酶抑制剂(例如化合物1或其药学上可接受的盐)和聚乙二醇化甘油酯。

[0319] “聚乙二醇化甘油酯”是指甘油的单酯、二酯和三酯与聚乙二醇的单酯和二酯的混合物,其平均相对分子量为约200-6000。聚乙二醇化甘油酯可以通过甘油三酸酯与聚乙二醇的部分酯交换反应或通过甘油和聚乙二醇与脂肪酸的酯化反应来获得。在一些实施方案中,脂肪酸组分包含8-22个碳原子,例如10-18个碳原子。可以衍生出聚乙二醇化甘油酯的天然植物油的实例包括棕榈仁油和棕榈油。合适的多元醇化合物通常具有约200-约6000g/mol的分子量,并且优选包含聚乙二醇,尽管可以使用其他多元醇,例如聚甘油或山梨醇。聚乙二醇化甘油酯可在市场上以商标名Gelucire®获得。在各种实施方案中有用的聚乙二醇化甘油酯的实例包括WL 2514CS、LABRASOL、LABRAFIL、Gelucire 44/14(月桂酰聚氧-32甘油酯)、Gelucire 33/01、Gelucire 35/10、Gelucire 37/02、Gelucire 50/13、Gelucire 44/11及其混合物。

[0320] "Gelucire®44/14"或"Gelucire 44/14"是由Gattefosse Corporation,Westwood,N.J.制备的基于脂质的赋形剂,其包含聚乙二醇化脂肪酸酯和甘油酯的混合物。

数字44表示化合物的熔点并且数字14表示亲水/亲脂平衡(HLB)值。其他Gelucire赋形剂类似地指示熔点数值和HLB值。例如,Gelucire 33/01、Gelucire 35/10、Gelucire 37/02、Gelucire50/13和Gelucire 44/11。

[0321] 关于组合物的期望的施用和递送,可以选择聚乙二醇化甘油酯的熔点以优化组合物的治疗功效。因此,在一些实施方案中,聚乙二醇化甘油酯的熔点为约30-约50℃。在相关的实施方案中,聚乙二醇化甘油酯的熔点为约31-约49℃、约32-约48℃、约33-约48℃、约34-约48℃、约35-约48℃、约36-约48℃、约37-约48℃、约38-约47℃、约39-约46℃、约40-约45℃、约41-约45℃、约42-约45℃或约43-约45℃。在某些特定的实施方案中,聚乙二醇化甘油酯的熔点为约44℃。

[0322] 相关地,也可以选择聚乙二醇化甘油酯的亲水/亲脂平衡以优化组合物的实施方案。因此,在某些实施方案中,聚乙二醇化甘油酯的亲水/亲脂平衡(HLB)值为约8-约18、约9-约17、约9-约16、约10-约16、约11-约15、约11-约15、约12-约15或约13-约15。在某些特定实施方案中,聚乙二醇化甘油酯的亲水/亲脂平衡值为约14。

[0323] 可以通过Griffin方法测定亲水/亲油平衡值。根据以下公式测定HLB值:

[0324] $HLB=20\times(M_h/M)$

[0325] 其中,M_h是分子的亲水部分的分子量,并且M是整个分子的分子量。因此,HLB的值在0-20的范围内,其中值0对应于亲脂性(即疏水性)分子,并且值20对应于亲水性(即疏脂性)分子。

[0326] 在一些实施方案中,将PIM激酶抑制剂和聚乙二醇化甘油酯的组合物配制成用于口服施用,例如以片剂、锭剂、水性或油性悬浮液、可分散粉末或颗粒、乳液、硬或软胶囊或糖浆或酏剂的形式。

[0327] 在一些实施方案中,如使用作为游离碱的化合物1的分子量(即具有419.92的分子量)测定,所述组合物以约1:1-约1:10的重量比包含化合物1或其药学上可接受的盐和聚乙二醇化甘油酯。在一些更具体的实施方案中,如使用作为游离碱的化合物1的分子量测定,所述组合物以约1:1.25-约1:10、约1:1.5-约1:10、约1:1.75-约1:10、约1:2-约1:10、约1:2-约1:9、约1:2.5-约1:8、约1:3-约1:7、约1:4-约1:6的重量比包含化合物1或其药学上可接受的盐和聚乙二醇化甘油酯。在一些具体的实施方案中,如使用作为游离碱的化合物1的分子量测定,所述组合物以约1:5的重量比包含化合物1或其药学上可接受的盐和聚乙二醇化甘油酯。在一些具体的实施方案中,如使用作为游离碱的化合物1的分子量测定,所述组合物以约1:2.6的重量比包含化合物1或其药学上可接受的盐和聚乙二醇化甘油酯。在一些其他实施方案中,如使用作为游离碱的化合物1的分子量测定,所述组合物以约1:3、1:4、1:4.5、1:5.5或1:6的重量比包含化合物1或其药学上可接受的盐和聚乙二醇化甘油酯。

[0328] 在一些具体的实施方案中,如使用作为盐酸盐的化合物1的分子量测定,化合物1或其药学上可接受的盐在组合物中的浓度为约10wt%至约25wt%。在一些其他实施方案中,如使用作为盐酸盐的化合物1的分子量测定,所述组合物以约14wt%至约22wt%的浓度包含化合物1或其药学上可接受的盐。在一些其他实施方案中,如使用作为盐酸盐的化合物1的分子量测定,所述组合物以约18.38wt%的浓度包含化合物1或其药学上可接受的盐。在一些更具体的实施方案中,如使用作为盐酸盐的化合物1的分子量测定,所述组合物以约18.38±0.2wt%的浓度包含化合物1或其药学上可接受的盐。在一些更具体的实施方案中,

如使用作为盐酸盐的化合物1的分子量测定,所述组合物以约18.38±0.4wt%的浓度包含化合物1或其药学上可接受的盐。在一些更具体的实施方案中,如使用作为盐酸盐的化合物1的分子量测定,所述组合物以约18.38±0.8wt%的浓度包含化合物1或其药学上可接受的盐。

[0329] 类似地,在一些实施方案中,组合物以约75wt%至约90wt%的浓度包含聚乙二醇化甘油酯。在一些实施方案中,组合物以约78wt%至约84wt%的浓度包含聚乙二醇化甘油酯。在一些更具体的实施方案中,组合物以约81.62wt%的浓度包含聚乙二醇化甘油酯。在一些实施方案中,组合物以约81.62±0.5wt%的浓度包含聚乙二醇化甘油酯。在一些实施方案中,组合物以约81.62±1wt%的浓度包含聚乙二醇化甘油酯。在一些实施方案中,组合物以约81.62±2wt%的浓度包含聚乙二醇化甘油酯。

[0330] 在一些具体的实施方案中,如使用作为盐酸盐的化合物1的分子量测定,化合物1或其药学上可接受的盐在组合物中的浓度为约15wt%至约35wt%。在一些其他实施方案中,如使用作为盐酸盐的化合物1的分子量测定,所述组合物以约20wt%至约30wt%的浓度包含化合物1或其药学上可接受的盐。在一些其他实施方案中,如使用作为盐酸盐的化合物1的分子量测定,所述组合物以约25wt%的浓度包含化合物1或其药学上可接受的盐。在一些更具体的实施方案中,如使用作为盐酸盐的化合物1的分子量测定,所述组合物以约25±0.2wt%的浓度包含化合物1或其药学上可接受的盐。在一些更具体的实施方案中,如使用作为盐酸盐的化合物1的分子量测定,所述组合物以约25±0.4wt%的浓度包含化合物1或其药学上可接受的盐。在一些更具体的实施方案中,如使用作为盐酸盐的化合物1的分子量测定,所述组合物以约25±0.8wt%的浓度包含化合物1或其药学上可接受的盐。

[0331] 类似地,在一些实施方案中,组合物以约65wt%至约85wt%的浓度包含聚乙二醇化甘油酯。在一些实施方案中,组合物以约70wt%至约80wt%的浓度包含聚乙二醇化甘油酯。在一些更具体的实施方案中,组合物以约75wt%的浓度包含聚乙二醇化甘油酯。在一些实施方案中,组合物以约75±0.5wt%的浓度包含聚乙二醇化甘油酯。在一些实施方案中,组合物以约75±1wt%的浓度包含聚乙二醇化甘油酯。在一些实施方案中,组合物以约75±2wt%的浓度包含聚乙二醇化甘油酯。

[0332] 在一些具体的实施方案中,如使用作为盐酸盐的化合物1的分子量测定,化合物1或其药学上可接受的盐在组合物中的浓度为约23.3wt%至约43.3wt%。在一些其他实施方案中,如使用作为盐酸盐的化合物1的分子量测定,所述组合物以约28.3wt%至约38.3wt%的浓度包含化合物1或其药学上可接受的盐。在一些其他实施方案中,如使用作为盐酸盐的化合物1的分子量测定,所述组合物以约33.3wt%的浓度包含化合物1或其药学上可接受的盐。在一些更具体的实施方案中,如使用作为盐酸盐的化合物1的分子量测定,所述组合物以约33.3±0.2wt%的浓度包含化合物1或其药学上可接受的盐。在一些更具体的实施方案中,如使用作为盐酸盐的化合物1的分子量测定,所述组合物以约33.3±0.4wt%的浓度包含化合物1或其药学上可接受的盐。在一些更具体的实施方案中,如使用作为盐酸盐的化合物1的分子量测定,所述组合物以约33.3±0.8wt%的浓度包含化合物1或其药学上可接受的盐。

[0333] 类似地,在一些实施方案中,组合物以约56.7wt%至约76.7wt%的浓度包含聚乙二醇化甘油酯。在一些实施方案中,组合物以约61.7wt%至约71.7wt%的浓度包含聚乙二

醇化甘油酯。在一些更具体的实施方案中,组合物以约66.7wt%的浓度包含聚乙二醇化甘油酯。在一些实施方案中,组合物以约66.7±0.5wt%的浓度包含聚乙二醇化甘油酯。在一些实施方案中,组合物以约66.7±1wt%的浓度包含聚乙二醇化甘油酯。在一些实施方案中,组合物以约66.7±2wt%的浓度包含聚乙二醇化甘油酯。

[0334] 在一些实施方案中,如使用作为游离碱的化合物1的分子量测定,所述组合物包含约100mg-约300mg的化合物1或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,如使用作为游离碱的化合物1的分子量测定,所述组合物包含约100mg-约150mg的化合物1或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,如使用作为游离碱的化合物1的分子量测定,所述组合物包含约115mg-约125mg的化合物1或其药学上可接受的盐。在一些具体的实施方案中,如使用作为游离碱的化合物1的分子量测定,所述组合物包含约120mg的化合物1或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,如使用作为游离碱的化合物1的分子量测定,所述组合物包含约120±0.5mg的化合物1或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,如使用作为游离碱的化合物1的分子量测定,所述组合物包含约120±1mg的化合物1或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,如使用作为游离碱的化合物1的分子量测定,所述组合物包含约120±3mg的化合物1或其药学上可接受的盐。

[0335] 类似地,在一些实施方案中,所述组合物包含约500mg-约700mg的聚乙二醇化甘油酯。在一些实施方案中,所述组合物包含约550mg-约650mg的聚乙二醇化甘油酯。在一些实施方案中,所述组合物包含约560mg-约600mg的聚乙二醇化甘油酯。在一些实施方案中,所述组合物包含约587.7mg的聚乙二醇化甘油酯。在一些实施方案中,所述组合物包含约587.7±1mg的聚乙二醇化甘油酯。在一些实施方案中,所述组合物包含约587.7±2mg的聚乙二醇化甘油酯。在一些实施方案中,所述组合物包含约587.7±5mg的聚乙二醇化甘油酯。

[0336] 在一些实施方案中,如使用作为游离碱的化合物1的分子量测定,所述组合物包含约160mg-约200mg的化合物1或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,如使用作为游离碱的化合物1的分子量测定,所述组合物包含约175mg-约185mg的化合物1或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,如使用作为游离碱的化合物1的分子量测定,所述组合物包含约180mg的化合物1或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,如使用作为游离碱的化合物1的分子量测定,所述组合物包含约180±0.5mg的化合物1或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,如使用作为游离碱的化合物1的分子量测定,所述组合物包含约180±1mg的化合物1或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,如使用作为游离碱的化合物1的分子量测定,所述组合物包含约180±3mg的化合物1或其药学上可接受的盐。

[0337] 类似地,在一些实施方案中,所述组合物包含约520mg-约560mg的聚乙二醇化甘油酯。在一些实施方案中,所述组合物包含约535mg-约545mg的聚乙二醇化甘油酯。在一些实施方案中,所述组合物包含约540mg的聚乙二醇化甘油酯。在一些实施方案中,所述组合物包含约540±1mg的聚乙二醇化甘油酯。在一些实施方案中,所述组合物包含约540±2mg的聚乙二醇化甘油酯。在一些实施方案中,所述组合物包含约540±5mg的聚乙二醇化甘油酯。

[0338] 在一些实施方案中,如使用作为游离碱的化合物1的分子量测定,所述组合物包含约220mg-约260mg的化合物1或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,如使用作为游离碱的化合物1的分子量测定,所述组合物包含约235mg-约245mg的化合物1或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,如使用作为游离碱的化合物1的分子量测定,所述组合物包含

约240mg的化合物1或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,如使用作为游离碱的化合物1的分子量测定,所述组合物包含约240±0.5mg的化合物1或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,如使用作为游离碱的化合物1的分子量测定,所述组合物包含约240±1mg的化合物1或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,如使用作为游离碱的化合物1的分子量测定,所述组合物包含约240±3mg的化合物1或其药学上可接受的盐。

[0339] 类似地,在一些实施方案中,所述组合物包含约440mg-约500mg的聚乙二醇化甘油酯。在一些实施方案中,所述组合物包含约475mg-约485mg的聚乙二醇化甘油酯。在一些实施方案中,所述组合物包含约480mg的聚乙二醇化甘油酯。在一些实施方案中,所述组合物包含约480±1mg的聚乙二醇化甘油酯。在一些实施方案中,所述组合物包含约480±2mg的聚乙二醇化甘油酯。在一些实施方案中,所述组合物包含约480±5mg的聚乙二醇化甘油酯。

[0340] 用于组合物中的化合物1可以是游离碱形式,或者是药学上可接受的盐形式。在一些实施方案中,化合物1作为游离碱存在。在一些实施方案中,化合物1作为盐存在。在一些实施方案中,化合物1作为盐酸盐存在。

[0341] 包含PIM激酶抑制剂(例如化合物1或其药学上可接受的盐)和聚乙二醇化甘油酯的组合物可以可选以本文公开的任何方法用于代替PIM激酶抑制剂(例如化合物1或其药学上可接受的盐)。

[0342] 在其他实施方案中,将治疗有效量的PIM激酶抑制剂和/或JAK激酶抑制剂配制用于经颊或舌下施用。仅作为示例,适于经颊或舌下施用的制剂包括片剂、锭剂或凝胶。在其他实施方案中,将本文所述的化合物配制成用于肠胃外注射的制剂,包括适合于推注或连续输注的制剂。在特定的实施方案中,用于注射的制剂存在于单位剂型(例如在安瓿中)或多剂量容器中。可选将防腐剂添加到注射制剂中。在其他实施方案中,将药物组合物以适合于肠胃外注射的形式配制为油性或水性载体中的无菌悬浮液、溶液或乳剂。肠胃外注射制剂可选包含配制剂,例如悬浮剂、稳定剂和/或分散剂。在特定的实施方案中,用于肠胃外施用的药物制剂包括水溶性形式的活性化合物的水溶液。在此外的实施方案中,将活性化合物的悬浮液(例如治疗有效量的PIM激酶抑制剂和/或JAK激酶抑制剂)制备为合适的油性注射悬浮液。仅作为示例,用于本文所述的药物组合物中的合适的亲脂性溶剂或介质包括脂肪油如芝麻油,或合成的脂肪酸酯如油酸乙酯或甘油三酸酯,或脂质体。在某些特定的实施方案中,水性注射悬浮液包含增加悬浮液粘度的物质,例如羧甲基纤维素钠、山梨醇或葡聚糖。可选地,悬浮液包含合适的稳定剂或增加化合物溶解度的试剂,以允许制备高度浓缩的溶液。或者,在其他实施方案中,活性成分为粉末形式,以便在使用前与合适的介质例如无菌无热原水一起构建。

[0343] 在其他实施方案中,局部施用治疗有效量的PIM激酶抑制剂和/或JAK激酶抑制剂。将本文所述的化合物配制成各种局部可施用的组合物,例如溶液、悬浮液、洗剂、凝胶、糊剂、药棒、香油、乳膏或软膏。这种药物组合物可选地包含增溶剂、稳定剂、张度增强剂、缓冲剂和防腐剂。

[0344] 在其他实施方案中,将治疗有效量的PIM激酶抑制剂和/或JAK激酶抑制剂配制用于透皮给药。在特定的实施方案中,透皮制剂采用透皮递送装置和透皮递送贴剂,并且可以是亲脂性乳液或缓冲水溶液,溶解和/或分散于聚合物或粘合剂中。在各种实施方案中,构建这种贴剂以用于连续、脉动或按需递送药剂。在此外的实施方案中,抑制剂的透皮递送通

过离子电渗疗法贴剂等来完成。在某些实施方案中,透皮贴剂提供抑制剂的控制递送。在特定的实施方案中,通过使用速率控制膜或通过将化合物捕获在聚合物基质或凝胶中来减慢吸收速率。在替代实施方案中,吸收促进剂用于增加吸收。吸收促进剂或载体包括有助于通过皮肤的可吸收的药学上可接受的溶剂。例如,在一个实施方案中,透皮装置为绷带的形式,其包含背衬构件、包含化合物以及可选的载体的储库、在延长的时期内以控制和预定的速率将化合物递送至宿主的皮肤的可选的速率控制屏障、以及将装置固定在皮肤上的设备。

[0345] 在其他实施方案中,将治疗有效量的PIM激酶抑制剂和/或JAK激酶抑制剂配制用于通过吸入施用。适用于通过吸入施用的各种形式包括但不限于气雾剂、薄雾或粉末。可以使用合适的推进剂(例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他合适的气体)以气雾剂形式从加压包装或喷雾器中方便地递送抑制剂的药物组合物。在特定的实施方案中,通过提供阀以递送计量的量来测定加压气雾剂的剂量单位。在某些实施方案中,配制例如用于吸入器或吹入器的明胶的胶囊和药筒,其包含化合物和合适的粉末基质如乳糖或淀粉的粉末混合物。

[0346] 在其他实施方案中,将治疗有效量的PIM激酶抑制剂和/或JAK激酶抑制剂配制在直肠组合物中,例如灌肠剂、直肠凝胶、直肠泡沫、直肠气雾剂、栓剂、胶冻栓剂或保留灌肠剂,其包含常规栓剂基质如可可脂或其他甘油酯以及合成聚合物如聚乙烯吡咯烷酮、PEG等。在组合物的栓剂形式中,首先熔融低熔点蜡,例如但不限于脂肪酸甘油酯的混合物,可选地与可可脂组合。

[0347] 在某些实施方案中,使用一种或多种生理学上可接受的载体以任何常规方式配制药物组合物,所述载体包含有助于将活性化合物加工成可药用的制剂的赋形剂和助剂。合适的制剂取决于所选的施用途径。适当地可选使用任何药学上可接受的技术、载体和赋形剂。包含抑制剂的药物组合物以常规方式制造,例如仅作为示例,通过常规的混合、溶解、制粒、制备糖衣丸、浸出、乳化、包封、包埋或压制方法。

[0348] 药物组合物包含至少一种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂和抑制剂(本文描述为活性成分)。活性成分为游离酸或游离碱形式,或为药学上可接受的盐形式。此外,本文所述的方法和药物组合物包括使用N-氧化物、晶体形式(也称为多晶型物)以及这些具有相同活性类型的化合物的活性代谢物。本文所述化合物的所有互变异构体包括在本文所呈现的化合物的范围内。此外,本文描述的化合物涵盖与药学上可接受的溶剂(例如水、乙醇等)形成的非溶剂化形式和溶剂化形式。本文提出的抑制剂的溶剂化形式也被认为在本文公开。此外,药物组合物可选包括其他药物或药剂、载体、佐剂,例如防腐剂、稳定剂、湿润剂或乳化剂、溶液促进剂、用于调节渗透压的盐、缓冲剂和/或其他治疗上有价值的物质。

[0349] 用于制备包含治疗有效量的本文所述的PIM激酶抑制剂和/或JAK激酶抑制剂的组合物的方法包括将化合物与一种或多种惰性、药学上可接受的赋形剂或载体一起配制以形成固体、半固体或液体。固体组合物包括但不限于粉末、片剂、可分散颗粒、胶囊、扁囊(cachets)和栓剂。液体组合物包括其中溶解有化合物的溶液、包含化合物的乳液、或包含含有本文所公开的化合物的脂质体、胶束或纳米颗粒的溶液。半固体组合物包括但不限于凝胶、悬浮液和乳膏。本文所述的药物组合物的形式包括液体溶液或悬浮液,适合于使用前液体中的溶液或悬浮液的固体形式或作为乳剂。这些组合物还可选包含少量的无毒辅助物

质,例如湿润剂或乳化剂、pH缓冲剂等。

[0350] 在一些实施方案中,包含治疗有效量的PIM激酶抑制剂和/或JAK激酶抑制剂的药物组合物示例性地呈液体形式,其中所述试剂以溶液、悬浮液或二者存在。通常,当组合物以溶液或悬浮液施用时,试剂的第一部分以溶液存在,并且试剂的第二部分以液体基质中的悬浮液中的颗粒形式存在。在一些实施方案中,液体组合物包括凝胶制剂。在其他实施方案中,液体组合物是水性的。

[0351] 在某些实施方案中,有用的水性悬浮液包含一种或多种聚合物作为悬浮剂。有用的聚合物包括水溶性聚合物如纤维素聚合物,例如羟丙基甲基纤维素,和水不溶性聚合物如交联的含羧基聚合物。本文所述的某些药物组合物包含粘膜粘附性聚合物,选自例如羧甲基纤维素、卡波姆(丙烯酸聚合物)、聚(甲基丙烯酸甲酯)、聚丙烯酰胺、聚卡波非、丙烯酸/丙烯酸丁酯共聚物、藻酸钠和葡聚糖。

[0352] 有用的药物组合物还可选包含增溶剂以帮助抑制剂的溶解性。术语“增溶剂”通常包括这样的试剂,其能够形成所述试剂的胶束溶液或真溶液。某些可接受的非离子表面活性剂(例如聚山梨酯80)可用作增溶剂,用作眼科可接受的二醇、聚二醇,例如聚乙二醇400和二醇醚。

[0353] 此外,有用的药物组合物可选包含一种或多种pH调节剂或缓冲剂,包括酸如乙酸、硼酸、柠檬酸、乳酸、磷酸和盐酸;碱如氢氧化钠、磷酸钠、硼酸钠、柠檬酸钠、乙酸钠、乳酸钠和三羟甲基氨基甲烷;和缓冲液如柠檬酸盐/葡萄糖、碳酸氢钠和氯化铵。以使组合物的pH维持在可接受范围内所需的量包括这些酸、碱和缓冲剂。

[0354] 此外,有用的组合物还可选以使组合物的渗透压浓度在可接受的范围内所需的量包含一种或多种盐。这种盐包括具有钠、钾或铵阳离子和氯离子、柠檬酸根、抗坏血酸根、硼酸根、磷酸根、碳酸氢根、硫酸根、硫代硫酸根或亚硫酸氢根阴离子的那些盐;合适的盐包括氯化钠、氯化钾、硫代硫酸钠、亚硫酸氢钠和硫酸铵。

[0355] 其他有用的药物组合物可选包含一种或多种抑制微生物活性的防腐剂。合适的防腐剂包括含汞物质如merfen和硫柳汞;稳定的二氧化氯;和季铵化合物如苯扎氯铵、十六烷基三甲基溴化铵和氯化十六烷基吡啶。

[0356] 其他有用的组合物包括一种或多种表面活性剂以增强物理稳定性或用于其他目的。合适的非离子表面活性剂包括聚氧乙烯脂肪酸甘油酯和植物油,例如聚氧乙烯(60)氢化蓖麻油;聚氧乙烯烷基醚和烷基苯基醚,例如辛醇10、辛醇40。

[0357] 当需要时,其他有用的组合物包括一种或多种抗氧化剂以增强化学稳定性。仅作为示例,合适的抗氧化剂包括抗坏血酸和焦亚硫酸钠。

[0358] 在某些实施方案中,水性悬浮液组合物包装在单剂量不可封闭容器中。或者,使用多剂量可重新封闭的容器,其中在这种情况下,通常在组合物中包括防腐剂。

[0359] 在替代实施方案中,使用用于疏水药物化合物的其他递送系统。脂质体和乳剂是可用于本文的递送介质或载体的实例。在某些实施方案中,还使用有机溶剂如N-甲基吡咯烷酮。在另外的实施方案中,本文描述的化合物使用持续释放系统,例如包含治疗剂的固体疏水聚合物的半透性基质来递送。各种持续释放材料可用于本文。在一些实施方案中,持续释放胶囊释放化合物数周直至超过100天。取决于治疗剂的化学性质和生物学稳定性,可以采用其他蛋白质稳定策略。

[0360] 在某些实施方案中,将治疗有效量的PIM激酶抑制剂(例如,化合物1)和/或JAK抑制剂包封在脂质纳米颗粒(LNP)、固体纳米颗粒或脂质体内。在一些实施方案中,脂质纳米颗粒(LNP)、固体纳米颗粒或脂质体包含阳离子脂质。在一些实施方案中,脂质纳米颗粒(LNP)、固体纳米颗粒或脂质体是多层或单层脂质体囊泡。

[0361] 阳离子脂质体是容易获得的。例如,N[1-2,3-二油烯基氧基]丙基]-N,N,N-三乙铵(DOTMA)脂质体可以商品名Lipofectin®(GIBCO BRL,Grand Island,N.Y.)获得。类似地,阴离子和中性脂质体也可以容易地从Avanti Polar Lipids(Birmingham,AL)获得,或者可以使用容易获得的材料容易地制备。这种材料包括磷脂酰胆碱、胆固醇、磷脂酰乙醇胺、二油酰基磷脂酰胆碱(DOPC)、二油酰基磷脂酰甘油(DOPG)和二油酰基磷脂酰乙醇胺(DOPE)。这些材料也可以以适当的比例与DOTMA混合。使用这些材料制备脂质体的方法是本领域众所周知的。

[0362] 包封PIM激酶抑制剂(例如化合物1)和/或JAK抑制剂的脂质纳米颗粒可以进一步以包含合适的凝胶或悬浮液(例如水性悬浮液)的制剂提供,其可包括组织保留增强剂或增稠剂,例如羟乙基纤维素或羧甲基纤维素。

[0363] 在某些实施方案中,本文所描述的制剂包含一种或多种抗氧化剂、金属螯合剂、含硫醇的化合物和/或其他通用稳定剂。此类稳定剂的实例包括但不限于:(a)约0.5%-约2%w/v甘油,(b)约0.1%-约1%w/v甲硫氨酸,(c)约0.1%-约2%w/v单硫甘油,(d)约1mM-约10mM EDTA,(e)约0.01%-约2%w/v抗坏血酸,(f)0.003%-约0.02%w/v聚山梨酯80,(g)0.001%-约0.05%w/v聚山梨酯20,(h)精氨酸,(i)肝素,(j)硫酸葡聚糖,(k)环糊精,(l)戊聚糖多硫酸酯和其他类肝素,(m)二价阳离子如镁和锌;或(n)其组合。

[0364] 在一些实施方案中,药物组合物中提供的一种或多种抑制剂的浓度小于100%、90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%、19%、18%、17%、16%、15%,14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.1%、0.09%、0.08%、0.07%、0.06%、0.05%、0.04%、0.03%、0.02%、0.01%、0.009%、0.008%、0.007%、0.006%、0.005%、0.004%、0.003%、0.002%、0.001%、0.0009%、0.0008%、0.0007%、0.0006%、0.0005%、0.0004%、0.0003%、0.0002%或0.0001%w/w、w/v或v/v。

[0365] 在一些实施方案中,一种或多种抑制剂的浓度大于90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%、19.75%、19.50%、19.25%19%、18.75%、18.50%、18.25%18%、17.75%、17.50%、17.25%17%、16.75%、16.50%、16.25%16%、15.75%、15.50%、15.25%15%、14.75%、14.50%、14.25%14%、13.75%、13.50%、13.25%13%、12.75%、12.50%、12.25%12%、11.75%、11.50%、11.25%11%、10.75%、10.50%、10.25%10%、9.75%、9.50%、9.25%9%、8.75%、8.50%、8.25%8%、7.75%、7.50%、7.25%7%、6.75%、6.50%、6.25%6%、5.75%、5.50%、5.25%5%、4.75%、4.50%、4.25%、4%、3.75%、3.50%、3.25%、3%、2.75%、2.50%、2.25%、2%、1.75%、1.50%、125%、1%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.1%、0.09%、0.08%、0.07%、0.06%、0.05%、0.04%、0.03%、0.02%、0.01%、0.009%、0.008%、0.007%、0.006%、0.005%、0.004%、0.003%、0.002%、0.001%、0.0009%、0.0008%、0.0007%、0.0006%、0.0005%、0.0004%、0.0003%、0.0002%或0.0001%w/w、w/v或v/v。

[0366] 在一些实施方案中,一种或多种抑制剂的浓度为约0.0001%-约50%、约0.001%-约40%、约0.01%-约30%、约0.02%-约29%、约0.03%-约28%、约0.04%-约27%、约0.05%-约26%、约0.06%-约25%、约0.07%-约24%、约0.08%-约23%、约0.09%-约22%、约0.1%-约21%、约0.2%-约20%、约0.3%-约19%、约0.4%-约18%、约0.5%-约17%、约0.6%-约16%、约0.7%-约15%、约0.8%-约14%、约0.9%-约12%、约1%-约10%w/w、w/v或v/v。

[0367] 在一些实施方案中,一种或多种抑制剂的浓度为约0.001%-约10%、约0.01%-约5%、约0.02%-约4.5%、约0.03%-约4%、约0.04%-约3.5%、约0.05%-约3%、约0.06%-约2.5%、约0.07%-约2%、约0.08%-约1.5%、约0.09%-约1%、约0.1%-约0.9%w/w、w/v或v/v。

[0368] 在一些实施方案中,一种或多种抑制剂的量等于或小于10g、9.5g、9.0g、8.5g、8.0g、7.5g、7.0g、6.5g、6.0g、5.5g、5.0g、4.5g、4.0g、3.5g、3.0g、2.5g、2.0g、1.5g、1.0g、0.95g、0.9g、0.85g、0.8g、0.75g、0.7g、0.65g、0.6g、0.55g、0.5g、0.45g、0.4g、0.35g、0.3g、0.25g、0.2g、0.15g、0.1g、0.09g、0.08g、0.07g、0.06g、0.05g、0.04g、0.03g、0.02g、0.01g、0.009g、0.008g、0.007g、0.006g、0.005g、0.004g、0.003g、0.002g、0.001g、0.0009g、0.0008g、0.0007g、0.0006g、0.0005g、0.0004g、0.0003g、0.0002g或0.0001g。

[0369] 在一些实施方案中,一种或多种抑制剂的量大于0.0001g、0.0002g、0.0003g、0.0004g、0.0005g、0.0006g、0.0007g、0.0008g、0.0009g、0.001g、0.0015g、0.002g、0.0025g、0.003g、0.0035g、0.004g、0.0045g、0.005g、0.0055g、0.006g、0.0065g、0.007g、0.0075g、0.008g、0.0085g、0.009g、0.0095g、0.01g、0.015g、0.02g、0.025g、0.03g、0.035g、0.04g、0.045g、0.05g、0.055g、0.06g、0.065g、0.07g、0.075g、0.08g、0.085g、0.09g、0.095g、0.1g、、0.15g、0.2g、、0.25g、0.3g、、0.35g、0.4g、、0.45g、0.5g、0.55g、0.6g、、0.65g、0.7g、0.75g、0.8g、0.85g、0.9g、0.95g、1g、1.5g、2g、2.5、3g、3.5、4g、4.5g、5g、5.5g、6g、6.5g、7g、7.5g、8g、8.5g、9g、9.5g或10g。

[0370] 在一些实施方案中,一种或多种抑制剂的量在0.0001-10g、0.0005-9g、0.001-8g、0.005-7g、0.01-6g、0.05-5g、0.1-4g、0.5-4g或1-3g范围内。

[0371] PIM激酶抑制剂(例如化合物1)和可选的JAK抑制剂可以同时或单独施用。例如,可以通过推注施用抑制剂之一,然后在适当的时期之后单独推注第二抑制剂。较慢的施用,例如较长时间的输注,可用于施用一种或两种抑制剂。本领域临床医生可以确定适当的施用方法和顺序,这些均在本公开的范围内。

[0372] 因此,一些实施方案提供包含PIM激酶抑制剂(例如,化合物1或其药学上可接受的盐)和其他治疗剂(例如,本文所述的其他治疗剂)的单独剂型,其中PIM激酶抑制剂和其他治疗剂彼此结合。如本文所用,术语“彼此结合”是指分开的剂型包装在一起或彼此附着,从而很容易看出分开的剂型意欲一起出售和/或例如根据本文描述的方法施用。在一些实施方案中,剂型包含PIM激酶抑制剂(例如化合物1或其药学上可接受的盐)和JAK激酶抑制剂(例如鲁索替尼或其药学上可接受的盐)。在一些实施方案中,PIM激酶抑制剂如本文所述。在一些实施方案中,JAK抑制剂如本文所述。

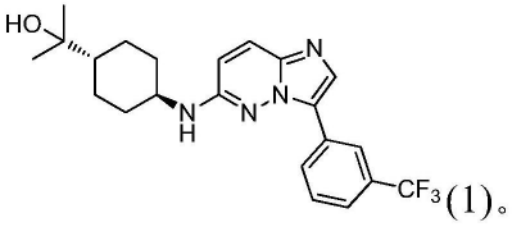
[0373] 一些相关的实施方案提供包含PIM激酶抑制剂(例如,化合物1)的试剂盒,并且提供用于施用PIM激酶抑制剂以治疗骨髓增殖性肿瘤的书面说明书。在更具体的实施方案中,

试剂盒进一步包含JAK抑制剂和用于将JAK抑制剂与PIM激酶抑制剂组合施用的书面说明书。在一些实施方案中,PIM激酶抑制剂如本文所述。在一些实施方案中,JAK抑制剂如本文所述。在一些实施方案中,骨髓增殖性肿瘤如本文所述。

[0374] PIM激酶抑制剂和可选的JAK抑制剂可以根据本领域已知的方法制备。示例性的制备程序提供于PCT公开号:WO 2016/161248;WO 2014/052365;WO 2015/048689;WO 2015/002894;WO 2014/168975;WO 2014/159745;WO 2014/130693;WO 2014/078578;WO 2014/018567;WO 2013/184572;WO 2013/173518;WO 2013/116382;WO 2013/102059;WO 2013/059738;WO 2013/010136;WO 2013/013188;WO 2011/153514;WO 2011/046964;WO 2010/009342;WO 2008/121742;WO 2008/054827;WO 2008/039218;WO 2008/058126;WO 2007/087068;和美国公开号:2015/0018336;2014/0336206;2014/0329807;2014/0243355;2014/0212485;2014/0194446/2014/0187564;2014/0135347;2014/0128414;2014/0187565;2014/0171453;2014/0163027;2014/01663046;2014/0142126;2014/0142123;2014/0128413;2014/0079690;2014/0080844;2014/0057907;2014/0039168;2013/0338172;2013/0310402;2013/0273030;2013/0197014;2013/0035334;2013/0012525;2012/0283277;2012/0283276;2012/0277254;2012/0252821;2010/0331350和美国专利号7,750,007中,其全部公开通过引用并入本文。

[0375] 本发明的示例性实施方案

[0376] 实施方案1.一种在需要其的哺乳动物中治疗骨髓增殖性肿瘤的方法,所述方法包括向哺乳动物施用有效量的以下结构式所示的化合物或其药学上可接受的盐:

[0377] 

(1)。

[0378] 实施方案2.实施方案1的方法,包括每天向哺乳动物施用约250mg-约2.5g的结构式1的化合物或其药学上可接受的盐。

[0379] 实施方案3.实施方案2的方法,包括每天向哺乳动物施用约300mg-约1.5g的结构式1的化合物或其药学上可接受的盐。

[0380] 实施方案4.实施方案3的方法,包括每天向哺乳动物施用约450mg-约1.5g的结构式1的化合物或其药学上可接受的盐。

[0381] 实施方案5.前述实施方案中任一项的方法,其中所述骨髓增殖性肿瘤是骨髓纤维化。

[0382] 实施方案6.实施方案6的方法,其中所述骨髓纤维化为中等风险骨髓纤维化或高风险骨髓纤维化。

[0383] 实施方案7.实施方案5或6的方法,其中所述骨髓纤维化是原发性骨髓纤维化。

[0384] 实施方案8.实施方案5或6的方法,其中所述骨髓纤维化是继发性骨髓纤维化。

[0385] 实施方案9.前述实施方案中任一项的方法,其中治疗骨髓增殖性肿瘤使得该哺乳动物可测量的残留病(MRD)为阴性。

[0386] 实施方案10.前述实施方案中任一项的方法,其中治疗骨髓增殖性肿瘤使得该哺

乳动物得到完全缓解。

[0387] 实施方案11.前述实施方案中任一项的方法,其中将结构式1的化合物或其药学上可接受的盐经口施用。

[0388] 实施方案12.前述实施方案中任一项的方法,其中将结构式1的化合物或其药学上可接受的盐每天施用一次。

[0389] 实施方案13.实施方案1-11中任一项的方法,其中将结构式1的化合物或其药学上可接受的盐每天施用两次。

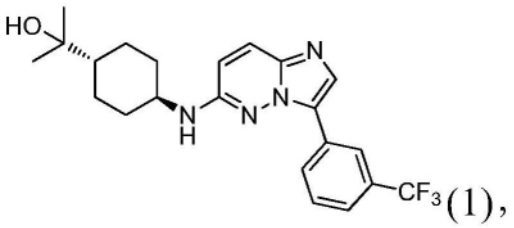
[0390] 实施方案14.前述实施方案中任一项的方法,其中将结构式1的化合物或其药学上可接受的盐施用约7天-约1年。

[0391] 实施方案15.实施方案14的方法,其中将结构式1的化合物或其药学上可接受的盐施用28天。

[0392] 实施方案16.实施方案14的方法,其中将结构式1的化合物或其药学上可接受的盐施用1年。

[0393] 实施方案17.前述实施方案中任一项的方法,还包括向哺乳动物施用有效量的其他化学治疗剂。

[0394] 实施方案18.一种在需要其的哺乳动物中治疗骨髓增殖性肿瘤的方法,所述方法包括向哺乳动物施用有效量的以下结构式所示的化合物或其药学上可接受的盐:

[0395] 

(1),

[0396] 和鲁索替尼或其药学上可接受的盐的每一种。

[0397] 实施方案19.实施方案18的方法,包括每天向哺乳动物施用约250mg-约2.5g的结构式1的化合物或其药学上可接受的盐。

[0398] 实施方案20.实施方案19的方法,包括每天向哺乳动物施用约300mg-约1.5g的结构式1的化合物或其药学上可接受的盐。

[0399] 实施方案21.实施方案20的方法,包括每天向哺乳动物施用约450mg-约1.5g的结构式1的化合物或其药学上可接受的盐。

[0400] 实施方案22.实施方案18-21中任一项的方法,其中所述骨髓增殖性肿瘤是骨髓纤维化。

[0401] 实施方案23.实施方案22的方法,其中所述骨髓纤维化为中等风险骨髓纤维化或高风险骨髓纤维化。

[0402] 实施方案24.实施方案18-23中任一项的方法,其中治疗骨髓增殖性肿瘤使得该哺乳动物可测量的残留病(MRD)为阴性。

[0403] 实施方案25.实施方案18-24中任一项的方法,其中治疗骨髓增殖性肿瘤使得该哺乳动物得到完全缓解。

[0404] 实施方案26.实施方案18-25中任一项的方法,其中将结构式1的化合物或其药学上可接受的盐经口施用。

[0405] 实施方案27.实施方案18-26中任一项的方法,其中将结构式1的化合物或其药学上可接受的盐每天施用一次。

[0406] 实施方案28.实施方案18-26中任一项的方法,其中将结构式1的化合物或其药学上可接受的盐每天施用两次。

[0407] 实施方案29.实施方案18-28中任一项的方法,其中将结构式1的化合物或其药学上可接受的盐施用约7天-约1年。

[0408] 实施方案30.实施方案29的方法,其中将结构式1的化合物或其药学上可接受的盐施用28天。

[0409] 实施方案31.实施方案29的方法,其中将结构式1的化合物或其药学上可接受的盐施用1年。

[0410] 实施方案32.实施方案18-31中任一项的方法,其中鲁索替尼或其药学上可接受的盐的有效量为约5mg/天-约100mg/天。

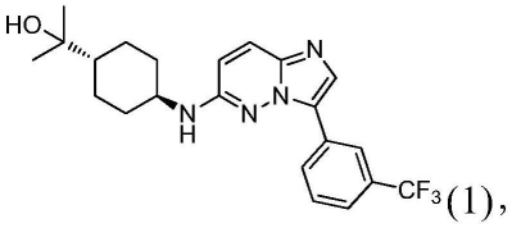
[0411] 实施方案33.实施方案32的方法,其中鲁索替尼或其药学上可接受的盐的有效量为约10mg/天-约50mg/天。

[0412] 实施方案34.实施方案18-33中任一项的方法,其中将所述鲁索替尼或其药学上可接受的盐经口施用。

[0413] 实施方案35.实施方案18-34中任一项的方法,其中将所述鲁索替尼或其药学上可接受的盐每天施用两次。

[0414] 实施方案36.实施方案18-35中任一项的方法,其中将所述鲁索替尼或其药学上可接受的盐施用约7天-约1年。

[0415] 实施方案37.一种在需要其的哺乳动物中治疗实体肿瘤的方法,所述方法包括向哺乳动物施用有效量的以下结构式所示的化合物或其药学上可接受的盐:

[0416] 

(1),

[0417] 和鲁索替尼或其药学上可接受的盐。

[0418] 实施方案38.实施方案37的方法,其中所述实体瘤是前列腺肿瘤。

[0419] 实施方案39.实施方案37或38的方法,包括每天向哺乳动物施用约300mg-约1.5g的结构式1的化合物或其药学上可接受的盐。

[0420] 实施方案40.实施方案39的方法,包括每天向哺乳动物施用约450mg-约1.5g的结构式1的化合物或其药学上可接受的盐。

[0421] 实施方案41.实施方案38-40中任一项的方法,其中治疗实体瘤使得该哺乳动物可测量的残留病(MRD)为阴性。

[0422] 实施方案42.实施方案38-41中任一项的方法,其中治疗实体瘤使得该哺乳动物得到完全缓解。

[0423] 实施方案43.实施方案38-42中任一项的方法,其中将结构式1的化合物或其药学上可接受的盐经口施用。

[0424] 实施方案44.实施方案38-43中任一项的方法,其中将结构式1的化合物或其药学上可接受的盐施用约7天-约1年。

[0425] 实施方案45.实施方案44的方法,其中将结构式1的化合物或其药学上可接受的盐施用28天。

[0426] 实施方案46.实施方案44的方法,其中将结构式1的化合物或其药学上可接受的盐施用1年。

[0427] 实施方案47.实施方案38-46中任一项的方法,其中鲁索替尼或其药学上可接受的盐的有效量为约5mg/天-约100mg/天。

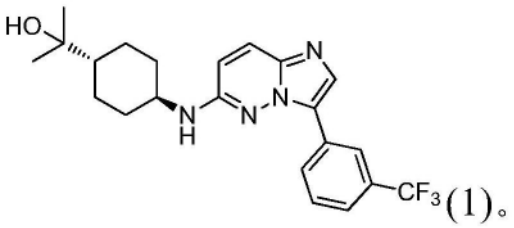
[0428] 实施方案48.实施方案47的方法,其中鲁索替尼或其药学上可接受的盐的有效量为约10mg/天-约50mg/天。

[0429] 实施方案49.实施方案38-48中任一项的方法,其中将所述鲁索替尼或其药学上可接受的盐经口施用。

[0430] 实施方案50.实施方案38-49中任一项的方法,其中将所述鲁索替尼或其药学上可接受的盐每天施用两次。

[0431] 实施方案51.实施方案38-50中任一项的方法,其中将所述鲁索替尼或其药学上可接受的盐施用约7天-约1年。

[0432] 实施方案52.一种在需要其的哺乳动物中治疗之前治疗过的癌症的方法,所述方法包括向哺乳动物施用有效量的以下结构式所示的化合物或其药学上可接受的盐:

[0433] 

(1)。

[0434] 实施方案53.实施方案52的方法,其中所述癌症之前已用鲁索替尼治疗。

[0435] 实施方案54.实施方案53或54的方法,其中所述癌症是耐鲁索替尼的癌症。

[0436] 实施方案55.实施方案52-54中任一项的方法,包括每天向哺乳动物施用约250mg-约2.5g的结构式1的化合物或其药学上可接受的盐。

[0437] 实施方案56.实施方案55的方法,包括每天向哺乳动物施用约300mg-约1.5g的结构式1的化合物或其药学上可接受的盐。

[0438] 实施方案57.实施方案56的方法,包括每天向哺乳动物施用约450mg-约1.5g的结构式1的化合物或其药学上可接受的盐。

[0439] 实施方案58.实施方案52-57中任一项的方法,其中治疗癌症使得该哺乳动物可测量的残留病(MRD)为阴性。

[0440] 实施方案59.实施方案52-58中任一项的方法,其中治疗癌症使得该哺乳动物得到完全缓解。

[0441] 实施方案60.实施方案52-59中任一项的方法,其中将结构式1的化合物或其药学上可接受的盐经口施用。

[0442] 实施方案61.实施方案52-60中任一项的方法,其中将结构式1的化合物或其药学上可接受的盐施用约7天-约1年。

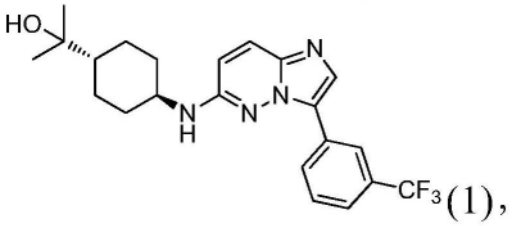
[0443] 实施方案62.实施方案61的方法,其中将结构式1的化合物或其药学上可接受的盐施用28天。

[0444] 实施方案63.实施方案61的方法,其中将结构式1的化合物或其药学上可接受的盐施用1年。

[0445] 实施方案64.实施方案52-63中任一项的方法,还包括向哺乳动物施用有效量的其他化学治疗剂。

[0446] 实施方案65.实施方案52-64中任一项的方法,其中所述癌症是骨髓纤维化。

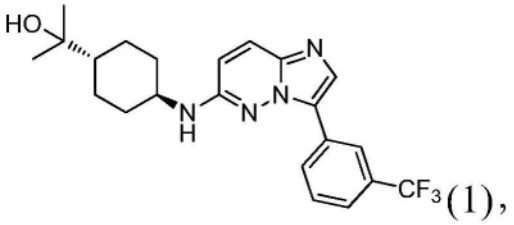
[0447] 实施方案66.一种药物组合物,包含药学上可接受的载体或赋形剂;以下结构式所示的化合物或其药学上可接受的盐;

[0448] 

(1),

[0449] 和鲁索替尼或其药学上可接受的盐。

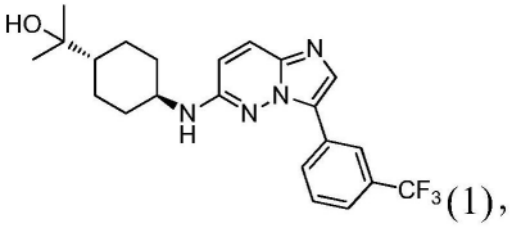
[0450] 实施方案67.一种试剂盒,包含以下结构式所示的化合物或其药学上可接受的盐;

[0451] 

(1),

[0452] 和用于施用结构式1化合物或其药学上可接受的盐以治疗骨髓增殖性肿瘤的书面说明书。

[0453] 实施方案68.一种试剂盒,包含以下结构式所示的化合物或其药学上可接受的盐;

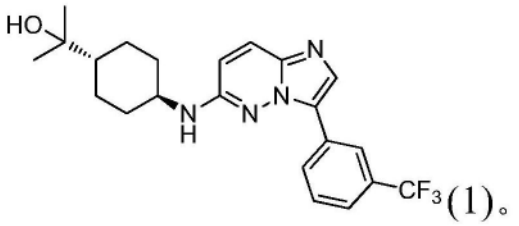
[0454] 

(1),

[0455] 鲁索替尼或其药学上可接受的盐;和

[0456] 用于将结构式1化合物或其药学上可接受的盐与鲁索替尼或其药学上可接受的盐联合施用以治疗骨髓增殖性肿瘤的书面说明书。

[0457] 实施方案69.一种在需要其的哺乳动物中治疗与癌症相关的纤维化的方法,所述方法包括向哺乳动物施用有效量的以下结构式所示的化合物或其药学上可接受的盐:

[0458] 

[0459] 实施方案70.实施方案69的方法,包括每天向哺乳动物施用约250mg-约2.5g的结构式1的化合物或其药学上可接受的盐。

[0460] 实施方案71.实施方案70的方法,包括每天向哺乳动物施用约300mg-约1.5g的结构式1的化合物或其药学上可接受的盐。

[0461] 实施方案72.实施方案71的方法,包括每天向哺乳动物施用约450mg-约1.5g的结构式1的化合物或其药学上可接受的盐。

[0462] 实施方案73.实施方案69-72中任一项的方法,其中治疗纤维化使得该哺乳动物得到完全缓解。

[0463] 实施方案74.实施方案69-73中任一项的方法,其中将结构式1的化合物或其药学上可接受的盐经口施用。

[0464] 实施方案75.实施方案69-74中任一项的方法,其中将结构式1的化合物或其药学上可接受的盐施用约7天-约1年。

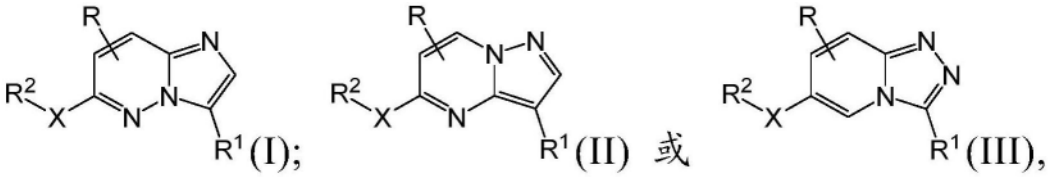
[0465] 实施方案76.实施方案75的方法,其中将结构式1的化合物或其药学上可接受的盐施用28天。

[0466] 实施方案77.实施方案75的方法,其中将结构式1的化合物或其药学上可接受的盐施用1年。

[0467] 实施方案78.实施方案69-77中任一项的方法,还包括向哺乳动物施用有效量的其他化学治疗剂。

[0468] 其他示例性实施方案

[0469] 实施方案100.一种在有需要的哺乳动物中治疗骨髓增殖性肿瘤的方法,所述方法包括向哺乳动物施用有效量的PIM激酶抑制剂,其中所述PIM激酶抑制剂是具有以下结构(I)、(II)或(III)之一的化合物或其立体异构体或其药学上可接受的盐:

[0470] 

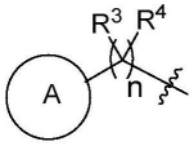
[0471] 其中:

[0472] X为直接键、N(R^a)、S、O、SO或SO_2,其中R^a为H或烷基;

[0473] R为H、氨基、氰基、羟基、卤素、烷基、烷基氨基、卤代烷基、烷氧基或卤代烷氧基;

[0474] R^1是苯基,可选地被1、2或3个$R^{1'}$取代,其中$R^{1'}$在每种情况下独立地为氨基、氰基、烷基、烷基氨基、烷氧基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、硝基、烷基羰基或烷基磺酰胺基;和

[0475] R^2具有以下结构:

[0476] 

[0477] 其中：

[0478] A是可选取代的3-8元碳环或杂环；

[0479] n为0、1、2、3或4；和

[0480] 在每次出现时，R^3和R^4独立地为H或烷基。

[0481] 实施方案101.实施方案100的方法，其中所述骨髓增殖性肿瘤是红细胞增多症。

[0482] 实施方案102.实施方案100的方法，其中骨髓增殖性肿瘤是原发性血小板增多症。

[0483] 实施方案103.实施方案100的方法，其中骨髓增殖性肿瘤是骨髓纤维化。

[0484] 实施方案104.实施方案100-103的方法，其中所述哺乳动物包含JAK2突变、MPL突变或CALR突变。

[0485] 实施方案105.实施方案104的方法，其中所述JAK2突变包括V617F突变。

[0486] 实施方案106.实施方案104的方法，其中所述MPL突变包括W515L突变。

[0487] 实施方案107.实施方案100-106中任一项的方法，其中所述骨髓增殖性肿瘤对用JAK抑制剂治疗具有耐药性。

[0488] 实施方案108.实施方案107的方法，其中所述JAK抑制剂是JAK1抑制剂、JAK2抑制剂或两者。

[0489] 实施方案109.实施方案107或108的方法，其中所述JAK抑制剂选自鲁索替尼、甘多替尼、来沙替尼、莫洛替尼、帕克替尼和菲卓替尼。

[0490] 实施方案110.实施方案107-109中任一项的方法，其中所述JAK抑制剂是鲁索替尼。

[0491] 实施方案111.一种用于减少哺乳动物中造血细胞增殖的方法，所述方法包括使细胞与PIM激酶抑制剂接触。

[0492] 实施方案112.实施方案100-111中任一项的方法，其中所述PIM激酶抑制剂具有结构(I)，其中结构(I)以及结构(I)的值和变量如本文中任何地方所定义(例如，在实施方案100中)。

[0493] 实施方案113.实施方案100-110和112中任一项的方法，其中A是可选取代的环己基。

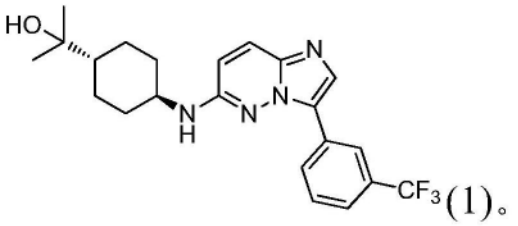
[0494] 实施方案114.实施方案113的方法，其中所述环己基被羟烷基取代。

[0495] 实施方案115.实施方案100-110和112-114中任一项的方法，其中X是NH。

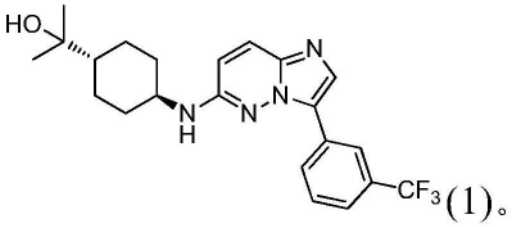
[0496] 实施方案116.实施方案100-110和112-115中任一项的方法，其中出现至少一次的$R^{1'}$是H。

[0497] 实施方案117.实施方案100-110和112-116中任一项的方法，其中出现至少一次的$R^{1'}$是三氟甲基。

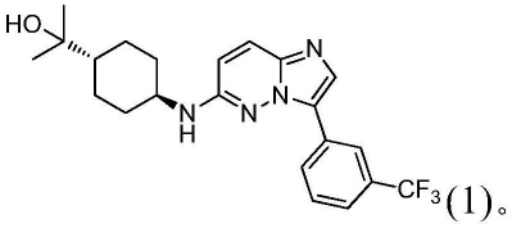
[0498] 实施方案118.实施方案100-117中任一项的方法，其中所述PIM激酶抑制剂具有以下结构1：

[0499] 

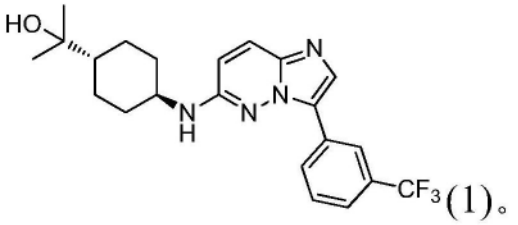
[0500] 实施方案119.一种治疗患有或处于发展与癌症相关的纤维化的风险的受试者的方法,所述方法包括向受试者施用包含治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐的组合物:

[0501] 

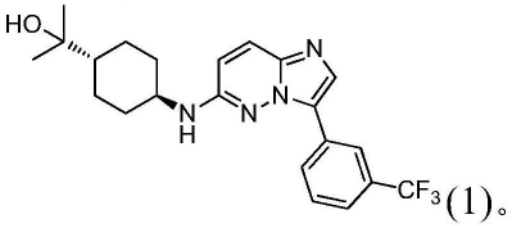
[0502] 实施方案120.一种治疗受试者中与癌症相关的纤维化的一种或多种症状的方法,所述方法包括向受试者施用包含治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐的组合物:

[0503] 

[0504] 实施方案121.一种治疗组织中与癌症相关的纤维化的方法,所述方法包括将所述组织与足以减少或抑制纤维化进一步发展的量的化合物1或其药学上可接受的盐接触:

[0505] 

[0506] 实施方案122.一种预防性治疗患有或处于发展与癌症相关的纤维化的风险的受试者的方法,所述方法包括向受试者施用包含治疗有效量的化合物1或其药学上可接受的盐的组合物:

[0507] 

[0508] 实施方案123.实施方案119-122中任一项的方法,其中所述癌症是实体瘤。

[0509] 实施方案124.实施方案119-123中任一项的方法,其中所述癌症是内部器官的肉瘤。

[0510] 实施方案125.实施方案119-124中任一项的方法,其中所述癌症是胰腺癌、肺癌、肝癌、乳腺癌、卵巢癌、子宫内膜癌、子宫肉瘤、肾细胞癌或肾癌。

[0511] 实施方案126.实施方案119-125中任一项的方法,其中所述癌症是胰腺癌。

[0512] 实施方案127.实施方案126的方法,其中所述胰腺癌是胰腺导管腺癌。

[0513] 实施方案128.实施方案125的方法,其中所述癌症是肝癌。

[0514] 实施方案128.实施方案125的方法,其中所述癌症是肺癌。

[0515] 实施方案130.实施方案125的方法,其中所述癌症是乳腺癌。

[0516] 实施方案131.实施方案130的方法,其中所述乳腺癌是炎性乳腺癌。

[0517] 实施方案132.实施方案125的方法,其中所述癌症是卵巢癌。

[0518] 实施方案133.实施方案132的方法,其中所述卵巢癌是高阶严重的卵巢癌。

[0519] 实施方案134.实施方案125的方法,其中所述癌症是子宫内膜癌。

[0520] 实施方案135.实施方案125的方法,其中所述癌症是子宫肉瘤。

[0521] 实施方案136.实施方案135的方法,其中子宫肉瘤是子宫平滑肌肉瘤。

[0522] 实施方案137.实施方案125的方法,其中所述癌症是肾细胞癌。

[0523] 实施方案138.实施方案125的方法,其中所述癌症是肾癌。

[0524] 实施方案139.实施方案119-124中任一项的方法,其中所述癌症是恶性纤维组织细胞瘤、软组织肉瘤、纤维肉瘤或隆突性皮肤纤维肉瘤。

[0525] 实施方案140.实施方案100-139中任一项的方法,其中所述方法进一步包括向哺乳动物施用有效量的JAK抑制剂。

[0526] 实施方案141.实施方案140的方法,其中所述JAK抑制剂是JAK1抑制剂、JAK2抑制剂或两者。

[0527] 实施方案142.实施方案141的方法,其中所述JAK抑制剂选自鲁索替尼、甘多替尼、来沙替尼、莫洛替尼、帕克替尼和菲卓替尼。

[0528] 实施方案143.实施方案140-142中任一项的方法,其中所述JAK抑制剂是鲁索替尼。

[0529] 实施方案144.一种用于减少有需要的受试者的白血细胞计数的方法,所述方法包括施用有效量的实施方案100和112-118中任一项的PIM激酶抑制剂和有效量的JAK抑制剂。

[0530] 实施方案145.实施方案144的方法,其中所述受试者的白血细胞计数由于骨髓增殖性肿瘤而升高。

[0531] 实施方案146.实施方案145的方法,其中骨髓增殖性肿瘤如实施方案101-110中任一项所定义。

[0532] 实施方案147.实施方案146中任一项的方法,其中所述JAK抑制剂如实施方案141-143中任一项所定义。

[0533] 实施方案148.一种药物组合物,包含药学上可接受的载体或赋形剂、PIM激酶抑制剂和JAK抑制剂。

[0534] 实施方案149.实施方案148的药物组合物,其中所述PIM激酶抑制剂如实施方案100和112-118中任一项所定义,并且所述JAK抑制剂如实施方案141-143中任一项中所定义。

[0535] 实施方案150.一种试剂盒,包含PIM激酶抑制剂和用于施用PIM激酶抑制剂以治疗

骨髓增殖性肿瘤的书面说明书。

[0536] 实施方案151.一种试剂盒,包含PIM激酶抑制剂和用于施用PIM激酶抑制剂以治疗与癌症相关的纤维化的书面说明书。

[0537] 实施方案152.实施方案150或151的试剂盒,进一步包含JAK抑制剂和将JAK抑制剂与PIM激酶抑制剂联合施用的书面说明书。

[0538] 实施方案153.实施方案150-152中任一项的试剂盒,其中所述PIM激酶抑制剂是化合物1。

[0539] 实施方案154.实施方案150-153中任一项的试剂盒,其中所述JAK抑制剂如实施方案141-143中任一项所定义。

[0540] 进一步示例性实施方案

[0541] 实施方案201.一种组合物,包含:聚乙二醇化甘油酯;和化合物1或其药学上可接受的盐。

[0542] 实施方案202.实施方案201的组合物,其中所述聚乙二醇化甘油酯的熔点为约30℃-约50℃。

[0543] 实施方案203.实施方案202的组合物,其中所述聚乙二醇化甘油酯的熔点为约37℃-约48℃。

[0544] 实施方案204.实施方案203的组合物,其中所述聚乙二醇化甘油酯的熔点为约44℃。

[0545] 实施方案205.实施例201-204中任一项的组合物,其中所述聚乙二醇化甘油酯的亲水/亲脂平衡(HLB)值为约8-约18。

[0546] 实施方案206.实施例205的组合物,其中所述聚乙二醇化甘油酯的亲水/亲脂平衡值为约10-约16。

[0547] 实施方案207.实施例206的组合物,其中所述聚乙二醇化甘油酯的亲水/亲脂平衡值为约14。

[0548] 实施方案208.实施方案201-207中任一项的组合物,其中所述组合物还包含配制剂,所述配制剂包括聚山梨酯20、聚山梨酯60、聚山梨酯80、单辛酸甘油酯、单癸酸甘油酯、单油酸甘油酯、甘油二山嵛酸酯、丙二醇二月桂酸酯、丙二醇单辛酸酯、丙二醇单月桂酸酯或它们的组合。

[0549] 实施方案209.实施例208的组合物,其中所述配制剂是聚山梨酯20。

[0550] 实施方案210.实施例208的组合物,其中所述配制剂是单辛酸甘油酯。

[0551] 实施方案211.实施方案208-210中任一项的组合物,其中所述聚乙二醇化甘油酯和配制剂以2:1-1:1的重量比存在。

[0552] 实施方案212.实施方案201-207中任一项的组合物,其中所述组合物基本上由所述化合物和聚乙二醇化甘油酯组成。

[0553] 实施方案213.实施方案201-212中任一项的组合物,其中所述组合物是悬浮液。

[0554] 实施方案214.实施方案201-214中任一项的组合物,其中所述聚乙二醇化甘油酯是Gelucire 44/14。

[0555] 实施方案215.实施方案201-214中任一项的组合物,包含化合物1的盐酸盐。

[0556] 实施方案216.实施方案201-215中任一项的组合物,其中如使用作为游离碱的化

合物1的分子量测定,所述组合物包含约100mg-约300mg的化合物1或其药学上可接受的盐。

[0557] 实施方案217.实施方案216的组合物,其中如使用作为游离碱的化合物1的分子量测定,所述组合物包含约100mg-约150mg的化合物1或其药学上可接受的盐。

[0558] 实施方案218.实施方案217的组合物,其中如使用作为游离碱的化合物1的分子量测定,所述组合物包含约115mg-约125mg的化合物1或其药学上可接受的盐。

[0559] 实施方案219.实施方案218的组合物,其中如使用作为游离碱的化合物1的分子量测定,所述组合物包含约120mg的化合物1或其药学上可接受的盐。

[0560] 实施方案220.实施方案216的组合物,其中如使用作为游离碱的化合物1的分子量测定,所述组合物包含约160mg-约200mg的化合物1或其药学上可接受的盐。

[0561] 实施方案221.实施方案220的组合物,其中如使用作为游离碱的化合物1的分子量测定,所述组合物包含约175mg-约185mg的化合物1或其药学上可接受的盐。

[0562] 实施方案222.实施方案221的组合物,其中如使用作为游离碱的化合物1的分子量测定,所述组合物包含约180mg的化合物1或其药学上可接受的盐。

[0563] 实施方案223.实施方案216的组合物,其中如使用作为游离碱的化合物1的分子量测定,所述组合物包含约220mg-约260mg的化合物1或其药学上可接受的盐。

[0564] 实施方案224.实施方案223的组合物,其中如使用作为游离碱的化合物1的分子量测定,所述组合物包含约230mg-约250mg的化合物1或其药学上可接受的盐。

[0565] 实施方案225.实施方案224的组合物,其中如使用作为游离碱的化合物1的分子量测定,所述组合物包含约240mg的化合物1或其药学上可接受的盐。

[0566] 实施方案226.实施方案201-225中任一项的组合物,其中如使用作为盐酸盐的化合物1的分子量测定,所述组合物以约10wt%-约40wt%的浓度包含化合物1或其药学上可接受的盐。

[0567] 实施方案227.实施方案226的组合物,其中如使用作为盐酸盐的化合物1的分子量测定,所述组合物以约14wt%-约22wt%的浓度包含化合物1或其药学上可接受的盐。

[0568] 实施方案228.实施方案227的组合物,其中如使用作为盐酸盐的化合物1的分子量测定,所述组合物以约18.38wt%的浓度包含化合物1或其药学上可接受的盐。

[0569] 实施方案229.实施方案226的组合物,其中如使用作为盐酸盐的化合物1的分子量测定,所述组合物以约15wt%-约35wt%的浓度包含化合物1或其药学上可接受的盐。

[0570] 实施方案230.实施方案229的组合物,其中如使用作为盐酸盐的化合物1的分子量测定,所述组合物以约20wt%-约30wt%的浓度包含化合物1或其药学上可接受的盐。

[0571] 实施方案231.实施方案230的组合物,其中如使用作为盐酸盐的化合物1的分子量测定,所述组合物以约25wt%的浓度包含化合物1或其药学上可接受的盐。

[0572] 实施方案232.实施方案201-225中任一项的组合物,其中如使用作为盐酸盐的化合物1的分子量测定,所述组合物以约23.3wt%-约43.3wt%的浓度包含化合物1或其药学上可接受的盐。

[0573] 实施方案233.实施方案232的组合物,其中如使用作为盐酸盐的化合物1的分子量测定,所述组合物以约28.3wt%-约38.3wt%的浓度包含化合物1或其药学上可接受的盐。

[0574] 实施方案234.实施方案233的组合物,其中如使用作为盐酸盐的化合物1的分子量测定,所述组合物以约33.3wt%的浓度包含化合物1或其药学上可接受的盐。

[0575] 实施方案235.实施方案201-234中任一项的组合物,其中所述组合物以约50wt%-约90wt%的浓度包含聚乙二醇化甘油酯。

[0576] 实施方案236.实施方案201-235中任一项的组合物,其中所述组合物以约75wt%-约90wt%的浓度包含聚乙二醇化甘油酯。

[0577] 实施方案237.实施方案236的组合物,其中所述组合物以约78wt%-约84wt%的浓度包含聚乙二醇化甘油酯。

[0578] 实施方案238.实施方案237的组合物,其中所述组合物以约81.62wt%的浓度包含聚乙二醇化甘油酯。

[0579] 实施方案239.实施方案201-235中任一项的组合物,其中所述组合物以约65wt%-约85wt%的浓度包含聚乙二醇化甘油酯。

[0580] 实施方案240.实施方案239的组合物,其中所述组合物以约70wt%-约80wt%的浓度包含聚乙二醇化甘油酯。

[0581] 实施方案241.实施方案240的组合物,其中所述组合物以约75wt%的浓度包含聚乙二醇化甘油酯。

[0582] 实施方案242.实施方案201-235中任一项的组合物,其中所述组合物以约56.7wt%-约76.7wt%的浓度包含聚乙二醇化甘油酯。

[0583] 实施方案243.实施方案242的组合物,其中所述组合物以约61.7wt%-约71.7wt%的浓度包含聚乙二醇化甘油酯。

[0584] 实施方案244.实施方案243的组合物,其中所述组合物以约66.7wt%的浓度包含聚乙二醇化甘油酯。

[0585] 实施方案245.实施方案201-244中任一项的组合物,其中所述组合物为用于经口施用的胶囊的形式。

[0586] 实施方案246.实施方案201-245中任一项的组合物,其中如使用作为游离碱的化合物1的分子量测定,所述组合物以约1:1至约1:10的重量比包含化合物1或其药学上可接受的盐和聚乙二醇化甘油酯。

[0587] 实施方案247.实施方案201-246中任一项的组合物,其中如使用作为游离碱的化合物1的分子量测定,所述组合物以约1:4至约1:6的重量比包含化合物1或其药学上可接受的盐和聚乙二醇化甘油酯。

[0588] 实施方案248.实施方案201-247中任一项的组合物,其中如使用作为游离碱的化合物1的分子量测定,所述组合物以约1:5的重量比包含化合物1或其药学上可接受的盐和聚乙二醇化甘油酯。

[0589] 实施方案249.实施方案201-246中任一项的组合物,其中如使用作为游离碱的化合物1的分子量测定,所述组合物以约1:1.6至约1:3.6的重量比包含化合物1或其药学上可接受的盐和聚乙二醇化甘油酯。

[0590] 实施方案250.实施方案249的组合物,其中如使用作为游离碱的化合物1的分子量测定,所述组合物以约1:2.1至约1:3.1的重量比包含化合物1或其药学上可接受的盐和聚乙二醇化甘油酯。

[0591] 实施方案251.实施方案250的组合物,其中如使用作为游离碱的化合物1的分子量测定,所述组合物以约1:2.6的重量比包含化合物1或其药学上可接受的盐和聚乙二醇化甘

油酯。

[0592] 实施方案252.实施方案201-246中任一项的组合物,其中如使用作为游离碱的化合物1的分子量测定,所述组合物以约1:1至约1:2.5的重量比包含化合物1或其药学上可接受的盐和聚乙二醇化甘油酯。

[0593] 实施方案253.实施方案252的组合物,其中如使用作为游离碱的化合物1的分子量测定,所述组合物以约1:1.25至约1:2的重量比包含化合物1或其药学上可接受的盐和聚乙二醇化甘油酯。

[0594] 实施方案254.实施方案253的组合物,其中如使用作为游离碱的化合物1的分子量测定,所述组合物以约1:1.76的重量比包含化合物1或其药学上可接受的盐和聚乙二醇化甘油酯。

具体实施方案

[0595] 如以下实施例中详述,申请人发现在小鼠和人MPN/MF造血祖细胞中PIM1表达显著增加。申请人还发现PIM1敲低显著抑制表达JAK2V617F的细胞的增殖,但不抑制野生型表达JAK2的细胞的增殖。

[0596] 这些实施例提供与示例性第二代泛-PIM激酶抑制剂(即化合物1)在表达JAK2 V617F的造血细胞和MF鼠模型中的功效相关的细节。申请人发现,使用化合物1(0.25-1.0μM)的处理显著降低表达JAK2V617F的鼠Ba/F3-EpoR细胞的增殖。用化合物1(0.5-1.0μM)处理还显著抑制人JAK2 V617F阳性HEL和UKE-1细胞。处理还使得Ba/F3-EpoR-JAK2 V617F、HEL和UKE-1细胞显著凋亡,但在野生型表达JAK2的Ba/F3-EpoR细胞中未产生明显凋亡。

[0597] 另外,用PIM激酶抑制剂和JAK2抑制剂(例如化合物1和鲁索替尼)联合处理协同诱导表达JAK2 V617F的造血细胞的凋亡。此外,化合物1显著抑制MPN/MF CD34+造血祖细胞集落的生长,如使用敲入小鼠产生JAK2 V617F表达细胞所证实。

[0598] 具体地,杂合的JAK2 V617F敲入小鼠表现出真性红细胞增多症(PV)表型,并且表达纯合的JAK2 V617F的小鼠快速发展为高阶MF。因此,这些实施例描述利用纯合的JAK2 V617F小鼠来阐明单独的PIM激酶抑制剂(化合物1)或与JAK2抑制剂(鲁索替尼)联合抗MF的体内功效的试验。

[0599] 与用介质处理相比,使用单独的化合物1的处理显著降低表达纯合JAK2 V617F的小鼠中白血细胞(WBC)和中性粒细胞计数以及脾脏大小的增加。化合物1和鲁索替尼的联合处理几乎完全将纯合的JAK2 V617F小鼠的WBC和中性粒细胞计数以及脾脏大小标准化(实施例9)。

[0600] 组织病理学分析揭示用化合物1处理的小鼠的骨髓和脾脏中的纤维化减少,但是用鲁索替尼处理不能显著减少纤维化。化合物1和鲁索替尼的组合几乎完全消除了纯合JAK2 V617F小鼠骨髓和脾脏中的纤维化。

[0601] 在野生型小鼠中,用化合物1处理良好耐受,并且不引起任何明显的毒性。来自这些药物处理的小鼠的纯化的LSK(Lin-Sca-1+c-kit+)细胞的RNA测序分析表明,当用单独的化合物1或与鲁索替尼组合处理时,与对照相比,与TNFα和WNT信号通路相关的基因被显著下调(实施例12)。

[0602] 实施例1:化合物1显示针对多种细胞类型和品系的活性

[0603] 为了确定JAK2 V617F在MPN的发病机理中的作用,产生可诱导的JAK2 V617F敲入小鼠。杂合JAK2 V617F敲入小鼠表现出人PV病的所有特征,包括红血细胞、血红蛋白和血细胞比容增加、白细胞增多、血小板增多和脾肿大(参见Akada等人,Blood 2010)。还产生纯合JAK2 V617F敲入小鼠,其快速发展具有100%外显率的高阶MF(诱导后10-12周内为3级;图8)。这些新颖的动物模型允许测试化合物1或化合物1/鲁索替尼药物组合针对MPN/MF的体内功效。

[0604] 来自纯合JAK2 V617F小鼠(MxCre;VF/VF)的骨髓和脾切片上的网状蛋白染色在用pI-pC诱导后的10周内显示出高阶(3级)骨髓纤维化。来自对照或杂合JAK2 V617F小鼠(MxCre;VF/+)的BM和脾切片在那时没有表现出骨髓纤维化(图8)。

[0605] 实施例2:PIM1 MRNA表达的微阵列分析

[0606] 在MPN患者的造血祖细胞中PIM1 mRNA表达被上调。对已发表的有关MPN患者的基因表达数据(数据库系列:GSE54646)的分析表明,与健康对照粒细胞相比,MPN(即PV、ET和MF)粒细胞中PIM1表达显著增加。从基因表达综合数据库系列号:GSE54646分析的微阵列数据表明与健康对照粒细胞相比,MPN(PV、ET和MF)粒细胞中PIM1的表达显著增加(在图1A中,**表示$p<0.005$)。

[0607] 已经发现PIM1在JAK2 V617F敲入小鼠和MF患者的造血祖细胞中显著上调。通过比较具有和不具有JAK2 V617F的长期造血干细胞来证明PIM1的存在(图1B)。与对照样品相比,JAK2 V617F的mRNA表达水平也有所增加(图1C)。

[0608] 实施例3:PIM1蛋白表达的免疫分析

[0609] 通过免疫印迹评估人和小鼠MPN造血细胞中PIM1蛋白的表达。与对照相比,在MF患者的骨髓和外周血单核细胞(PBMC)以及杂合(MxCre;VF/+)和纯合(MxCre;VF/VF)JAK2 V617F敲入小鼠的骨髓中观察到PIM1蛋白水平的显著增加(图2A-C)。

[0610] 实施例4:表达JAK2 V617F的造血细胞上的PIM1敲除

[0611] 用慢病毒PIM1 shRNA或对照shRNA转导表达野生型JAK2或JAK 2V617F(BA/F3-EpoR-JAK2 V617F)和人JAK2 V617F阳性白血病细胞(HEL)的鼠BA/F3-EpoR细胞。用嘌呤霉素选择感染的细胞。敲低PIM1显著抑制表达JAK2 V617F的BA/F3-EpoR-JAK2 V617F和HEL细胞的增殖,但不抑制表达野生型JAK2的BA/F3-EpoR细胞的增殖(图3A-C)。这些数据表明,PIM1在表达JAK2 V617F的MPN细胞的存活/增殖中起重要作用。

[0612] 敲低PIM1抑制表达JAK2 V617F的造血细胞的增殖,但不抑制表达野生型JAK2的细胞的增殖。图3A中的数据获得自表达野生型JAK2的BA/F3-EpoR细胞。图3B中的数据获得自表达JAK2 V617F的BA/F3-EpoR细胞,相对于对照样品。图3C中的数据显示与对照样品相比表达JAK2 V617F的HEL细胞。表达通过用慢病毒加扰shRNA(对照)或PIM1 shRNA(KD1和KD2)转导细胞来获得,并使用嘌呤霉素选择。

[0613] 通过每24小时的活细胞计数来测定细胞增殖,持续5天。敲低PIM1显著抑制表达JAK2 V617F的BA/F3-EpoR-JAK2 V617F和HEL细胞的增殖,但不抑制表达野生型JAK2的BA/F3-EpoR细胞的增殖(在图3A-C中,*表示$p<0.05$,和**表示$p<0.005$)。

[0614] 实施例5:JAK2 V617F的选择性抑制

[0615] 评估了化合物1对在表达野生型JAK2的鼠BA/F3细胞或表达JAK2 V617F的BA/F3-EpoR-JAK2 V617F细胞以及在人JAK2 V617F阳性白血病细胞HEL和UKE-1中的增殖的影响。

[0616] 使用浓度范围为0.5-1μM的化合物1的处理显著降低(~90%)BA/F3-EpoR-JAK2 V617F细胞的增殖,而表达野生型JAK2的BA/F3细胞仅被较高浓度的化合物1适度抑制(图4A、B)。使用化合物1的处理还显著抑制人JAK2 V617F阳性的HEL和UKE-1细胞的增殖(图4C、D)。使用化合物1的处理显示出SET-2细胞的剂量依赖性增殖抑制(图4E)。

[0617] 用不同浓度的化合物1处理细胞5天,并通过活细胞计数评估细胞增殖。浓度范围为0.25-1μM或0.5-2μM的化合物1显著抑制表达JAK2 V617F的细胞的增殖,但仅在较高浓度下极低地抑制表达野生型JAK2的细胞的增殖(在图4A-E中,*表示p<0.05;**表示p<0.005;和"ns"表示没有统计学意义的差异)。

[0618] 实施例6:化合物1处理CD34+造血祖细胞

[0619] 评估了化合物1对MPN患者CD34+造血祖细胞的作用。观察到使用化合物1处理显著抑制MPN患者CD34+细胞中的造血祖细胞集落,但对健康对照CD34+细胞的作用极低(图5A-B中*表示p<0.05;***表示p<0.0005;和"ns"表示没有统计学意义的差异)。

[0620] 将CD34+细胞从健康对照和MPN患者(n=4)的外周血中分离,并在存在DMSO或化合物1(1-2μM)的情况下铺板于含有细胞因子的甲基纤维素培养基。14天后计数造血祖细胞集落。使用浓度为1-2μM的化合物1处理显著抑制MPN CD34+细胞中的造血祖细胞集落(图5B),而不抑制健康对照CD34+细胞中的造血祖细胞集落(图5A)。

[0621] 实施例7:化合物1与鲁索替尼的协同作用

[0622] 将表达野生型JAK2的BA/F3细胞以及表达JAK2 V617F的HEL细胞、BA/F3-EpoR-JAK2 V617F细胞、UKE-1细胞和SET-2细胞用单独的化合物1或与如图6A-C和6E-F所示的各种浓度的鲁索替尼组合处理。在处理后48小时,使用膜联蛋白V染色,然后通过流式细胞仪测定细胞凋亡。单独的化合物1或以指定的浓度与鲁索替尼组合在所测试的每种细胞系中表现出显著的细胞凋亡,但在表达野生型JAK2的BA/F3细胞中则未表现细胞凋亡(图6A-C和6E-F)。化合物1和鲁索替尼的组合协同诱导BA/F3-EpoR-JAK2 V617F细胞的凋亡(图6D),其中组合指数值小于0.3表明强协同作用。

[0623] 实施例8:化合物1克服了对JAK2抑制的耐药性

[0624] 评估使用化合物1处理是否将克服表达JAK2 V617F的细胞中对JAK2抑制的耐药性。为了产生耐JAK2抑制剂的细胞,将BA/F3-EpoR-JAK2 V617F细胞在浓度增加的鲁索替尼(最高2μM)存在下培养3个月。出乎意料地,与对鲁索替尼敏感的BA/F3-EpoR-JAK2 V617F细胞相比,在耐鲁索替尼的BA/F3-EpoRJAK2 V617F细胞中观察到PIM1表达的显著增加。在耐鲁索替尼的BA/F3-EpoR-JAK2 V617F细胞中,鲁索替尼处理(0.5-2μM)未抑制STAT5的磷酸化(图7A)。类似地,在耐鲁鲁索替尼的BA/F3-EpoRJAK2 V617F细胞中,鲁索替尼处理(0.5-2μM)也不显著抑制细胞增殖(图7B)。相反,使用化合物1处理显著抑制耐鲁索替尼的BA/F3-EpoR-JAK2 V617F细胞的增殖(图7C),表明化合物1处理可以克服MPN细胞对JAK2抑制的耐药性,这一重要发现具有重要的临床意义。

[0625] 鲁索替尼处理时,免疫印迹未显示STAT5磷酸化的抑制(图7A),表明对鲁索替尼处理具有耐药性。用不同浓度的鲁索替尼或化合物1(图7B-C)处理耐鲁索替尼的BA/F3-EpoR-JAK2 V617F细胞5天,并通过活细胞计数评估细胞增殖。鲁索替尼处理未引起耐鲁索替尼的BA/F3-EpoR-JAK2 V617F细胞的抑制,但化合物1(0.25-1μM)显著抑制这些细胞的增殖(在图7A-C中,*表示p<0.05;**表示p<0.005;"ns"表示没有统计学意义的差异)。

[0626] 实施例9:使用化合物1处理改进血细胞计数

[0627] 使用我们的MF纯合JAK2 V617F敲入小鼠模型测试化合物1与鲁索替尼组合的功效(参见实施例1)。将纯合JAK2 V617F敲入小鼠的骨髓细胞移植到经致死剂量照射的C57BL/6接受体中以获得一组年龄相似的MF小鼠。移植后八周,测量外周血计数,然后通过每天一次口服灌胃使小鼠随机接受介质、化合物1(150mg/kg)、鲁索替尼(60mg/kg)或化合物1(150mg/kg)加鲁索替尼(60mg/kg)处理。将所有小鼠处理6周。化合物1和鲁索替尼组合处理后,外周血白血细胞(WBC)和中性粒细胞计数降低至几乎正常水平(图9A-B)。使用单独的化合物1处理使得血液中WBC和中性粒细胞数量减少。

[0628] 总之,在JAK2 V617F小鼠骨髓增生性肿瘤/骨髓纤维化模型中,化合物1与鲁索替尼的组合处理减少外周血WBC和中性粒细胞计数、脾脏大小并消除纤维化;在JAK2 V617F小鼠中,用单独的化合物1处理减少WBC和中性粒细胞计数、脾脏大小并抑制纤维化(在图9A-E中,*表示$p<0.05$;**表示$p<0.005$)。

[0629] 实施例10:使用化合物1减少纤维化

[0630] 用介质、单独的化合物1(150mg/kg)、单独的鲁索替尼(60mg/kg)或化合物1(150mg/kg)与鲁索替尼(60mg/kg)组合处理表现MF的纯合JAK2 V617F小鼠6周。当用单独的化合物1处理小鼠时,网状蛋白染色显示纤维化明显减少。化合物1和鲁索替尼的组合处理有效消除纯合JAK2 V617F小鼠的骨髓(BM)和脾脏(SPL)中的纤维化(图10)。

[0631] 总之,在化合物1处理的小鼠中,骨髓和脾切片的网状染色显示纤维化明显减少,而代表性的JAK2抑制剂鲁索替尼处理未引起纤维化的任何明显减少。这些数据表明PIM激酶抑制剂化合物1与JAK2抑制剂鲁索替尼组合可具有抗MF的治疗功效。

[0632] 实施例11:剂量计算-毒性研究

[0633] 化合物1的每日剂量范围经计算在人中用于治疗骨髓纤维化的当量范围为10-10,000mg。根据大鼠的GLP毒理学研究和狗的非GLP毒理学研究测定剂量计算。在大鼠中,观察到500mg/kg下10%的动物的严重毒性剂量,相当于每人平均5286mg,计算为:

[0634] 大鼠中500mg/kg/7人当量剂量因子=人中71.4mg/kg

[0635] 71.4mg/kg×37人Km因子=人中2643mg/m2

[0636] 人中2643mg/m2×2平均m2/人=5286mg/人均

[0637] 在狗中,在高达200mg/kg的剂量(相当于每人7400mg或更高)的7天重复研究中,未观察到最高的非严重毒性剂量,计算为:

[0638] 狗中200mg/kg/2人当量剂量因子=人中100mg/kg

[0639] 100mg/kg×37人Km因子=人中3700mg/m2

[0640] 人中3700mg/m2 x 2平均m2/人=7400mg/人均

[0641] 在小鼠骨髓纤维化模型中获得有效剂量水平(150mg/kg),相当于每人925mg,计算为:

[0642] 小鼠中150mg/kg/12人当量剂量因子=人中12.5mg/kg

[0643] 12.5mg/kg×37人Km因子=人中462.5mg/m2

[0644] 人中462.5mg/m2×2平均m2/人=925mg/人均

[0645] 由于物种之间的吸收和清除可能存在未知的差异,10-10,000mg的剂量范围解释了与狗或大鼠相比人的较高耐受性,以及与小鼠相比较低的有效剂量水平。此外,与小鼠中

观察到的相比,制剂改变可增强吸收并使得人所需的有效剂量较低。

[0646] 实施例12:TNFα和WNT信号通路的下调

[0647] 使用RNA测序分析用单独的介质、单独的化合物1、单独的鲁索替尼或化合物1和鲁索替尼的组合处理的纯合JAK2 V617F小鼠的纯化的LSK(Lin-•Sca-1+c-kit+)细胞。RNA序列分析表明,与介质相比,对于用单独的化合物1或化合物1与鲁索替尼组合处理的样品,与造血干细胞(HSC)维持、TNFα和WNT信号通路相关的基因显著下调(图11A-E)。

[0648] 实施例13:化合物1处理MPL W515L细胞

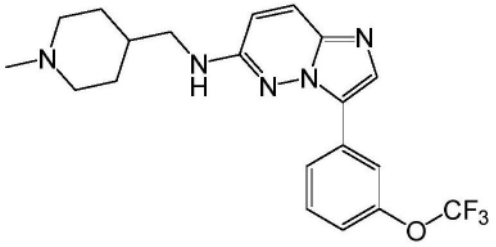
[0649] 评估了化合物1对表达野生型MPL的鼠BA/F3细胞或表达MPL W515L的鼠BA/F3细胞的增殖的影响。

[0650] 使用浓度为0.25-1μM的化合物1处理显著降低BA/F3 MPL W515L细胞的增殖,而亲本BA/F3细胞大于1μM(图4A)。此外,使用其中将MPL突变体(MPL W515L)骨髓细胞注入经辐照小鼠的移植小鼠模型测试化合物1和化合物1/鲁索替尼组合的体内功效(如PMID:16834459中所述)。这些动物迅速发展明显的血小板增多和白细胞增多。在处死时,表达MPL W515L的小鼠表现出脾肿大和骨髓纤维化。用单独的化合物1或与鲁索替尼组合处理时,在MPL突变小鼠中观察到白血细胞和中性粒细胞计数的类似减少。在用单独化合物1以及与鲁索替尼组合处理的MPL突变小鼠中观察到脾肿大的明显减少。化合物1加鲁索替尼的组合处理显示协同反应,几乎完全消除MPL突变小鼠骨髓和脾的纤维化。

[0651] 以上实施例显示在小鼠和人MPN的造血祖细胞中PIM1的表达显著增加。化合物1单独或与鲁索替尼组合显著抑制增殖并诱导表达JAK2 V617F的细胞凋亡。化合物1处理显著降低JAK2 V617F小鼠的WBC和中性粒细胞计数、脾脏大小并抑制纤维化,并且鲁索替尼与化合物1组合进一步降低MPN/MF的JAK2 V617F小鼠模型中的WBC和中性粒细胞计数、脾脏大小并消除纤维化。使用化合物1和鲁索替尼组合处理后,JAK2 V617F造血祖细胞中与TNFα和WNT信号通路相关的基因被下调。

[0652] 总的来说,实施例1-13表明使用单独的PIM1抑制剂或与JAK抑制剂组合处理可有效用作骨髓增殖性肿瘤的疗法。

[0653] 实施例14:化合物1-生化特征

[0654] 

化合物 A

[0655] 与另一种已知的PIM激酶抑制剂化合物A相比,化合物1具有以下生化特征:

[0656] 表1:与化合物A相比,化合物1的药代动力学特征

[0657]

	K_i (nM)			IC_{50} (nM)	hERG IC_{50} (μM)
	PIM 1	PIM 2	PIM 3	Flt3	膜片箝
化合物 A	12	980	20	3	< 1
化合物 1	5	239	42	279	> 30

[0658] 如表1中的数据所示,化合物1对PIM-1具有相对选择性,相对于FLT-3具有改进的选择性和改进的代谢稳定性。另外,化合物1不显示作为hERG抑制剂的活性。

[0659] 化合物1抑制前列腺腺癌的集落形成。将PC3细胞接种到含有丙酮酸和10%胎牛血清(FBS)的罗斯威尔公园纪念研究所(RPMI)培养基中。相对于DMSO,1μM以及无处理对照,在RPMI、丙酮酸和0.5%FBS以及0.37μM、0.12μM、0.04μM和0.01μM剂量的化合物1中处理细胞(参见图13)。化合物1针对PC3细胞的EC_{50}计算为0.143μM(见图12)。在异种移植模型(PC3前列腺腺癌小鼠异种移植模型)中,化合物1还显示出体内抗前列腺腺癌的功效(参见图14)。对于200mg/kg和125mg/kg的剂量,测定肿瘤生长抑制的百分比(%TGI)分别为40和59。

[0660] 另外,化合物1在降低磷酸-BAD(用作化合物A的药效生物标志物的内部验证的PIM-1生物标志物)方面更有效。该测定的结果显示为对照的%对化合物浓度的图(图15)。

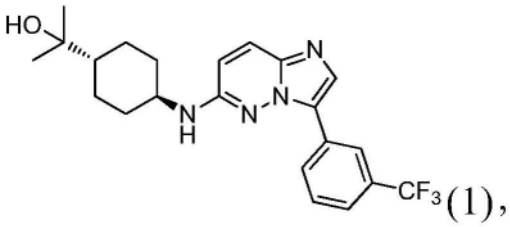
[0661] 本说明书中引用的所有美国专利、美国专利申请出版物、美国专利申请、外国专利、外国专利申请和非专利出版物均通过引用以不与本说明书相抵触的程度整体并入本文。

[0662] 从前述将理解,尽管出于说明性目的本文已经描述了本公开的特定实施方式,但可以在不背离本公开的精神和范围的情况下进行各种修改。

[0663] 本申请还包括下述具体实施方案:

[0664] 1.一种在需要其的哺乳动物中治疗骨髓增殖性肿瘤的方法,所述方法包括向哺乳动物施用:

[0665] 每天约250mg-约2.5g的以下结构式所示的化合物或其药学上可接受的盐:

[0666] 

(1),

[0667] 和有效量的鲁索替尼或其药学上可接受的盐。

[0668] 2.根据具体实施方案1所述的方法,包括向哺乳动物施用每天约300mg-约1.5g的结构式1的化合物或其药学上可接受的盐。

[0669] 3.根据具体实施方案1所述的方法,包括向哺乳动物施用每天约450mg-约1.5g的结构式1的化合物或其药学上可接受的盐。

[0670] 4.根据具体实施方案1-3任一项所述的方法,其中所述骨髓增殖性肿瘤是骨髓纤维化。

[0671] 5.根据具体实施方案4所述的方法,其中所述骨髓纤维化是中风险骨髓纤维化或高风险骨髓纤维化。

[0672] 6.根据具体实施方案1-5任一项所述的方法,其中所述骨髓纤维化是原发性骨髓纤维化。

[0673] 7.根据具体实施方案1-5任一项所述的方法,其中所述骨髓纤维化是继发性骨髓纤维化。

[0674] 8.根据具体实施方案1-7任一项所述的方法,其中治疗所述骨髓增殖性肿瘤使得该哺乳动物可测量的残留病(MRD)为阴性。

[0675] 9.根据具体实施方案1-8任一项所述的方法,其中治疗所述骨髓增殖性肿瘤使得该哺乳动物得到完全缓解。

[0676] 10.根据具体实施方案1-9任一项所述的方法,其中将结构式1的化合物或其药学上可接受的盐经口施用。

[0677] 11.根据具体实施方案1-10任一项所述的方法,其中将结构式1的化合物或其药学上可接受的盐每天施用一次。

[0678] 12.根据具体实施方案1-10任一项所述的方法,其中将结构式1的化合物或其药学上可接受的盐每天施用两次。

[0679] 13.根据具体实施方案1-12任一项所述的方法,其中将结构式1的化合物或其药学上可接受的盐施用约7天-约1年。

[0680] 14.根据具体实施方案13所述的方法,其中将结构式1的化合物或其药学上可接受的盐施用28天。

[0681] 15.根据具体实施方案13所述的方法,其中将结构式1的化合物或其药学上可接受的盐施用1年。

[0682] 16.根据具体实施方案1-15任一项所述的方法,其中鲁索替尼或其药学上可接受的盐的有效量为约5mg/天-约100mg/天。

[0683] 17.根据具体实施方案16所述的方法,其中鲁索替尼或其药学上可接受的盐的有效量为约10mg/天-约50mg/天。

[0684] 18.根据具体实施方案1-17任一项所述的方法,其中将鲁索替尼或其药学上可接受的盐经口施用。

[0685] 19.根据具体实施方案1-18任一项所述的方法,其中将鲁索替尼或其药学上可接受的盐每天施用两次。

[0686] 20.根据具体实施方案1-19任一项所述的方法,其中将鲁索替尼或其药学上可接受的盐施用约7天-约1年。

[0687] 21.根据具体实施方案1-20任一项所述的方法,其中在不存在结构式1的化合物或其药学上可接受的盐的情况下,之前已经用鲁索替尼治疗骨髓增殖性肿瘤。

[0688] 22.根据具体实施方案1-21任一项所述的方法,其中所述骨髓增殖性肿瘤是耐鲁索替尼的骨髓增殖性肿瘤。

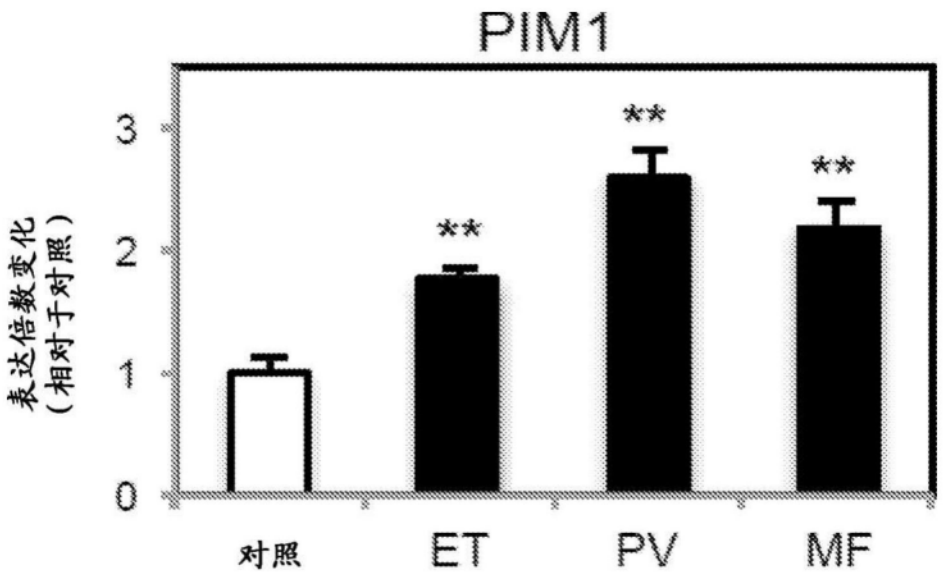

PIM1
表达倍数变化
(相对于对照)
0
1
2
3
**
**
**
对照
ET
PV
MF

图1A

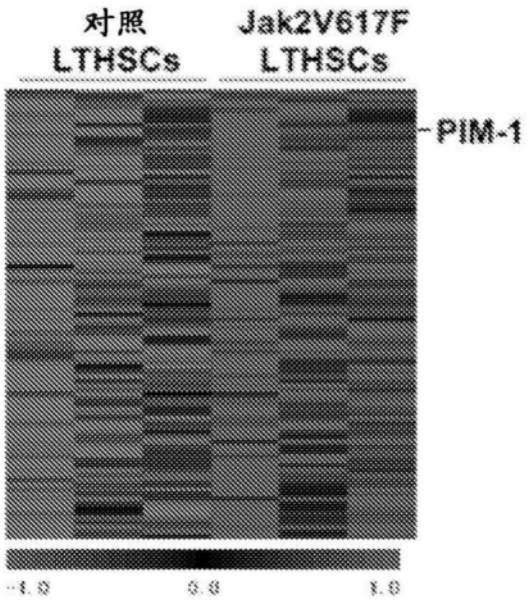

对照
LTHSCs
Jak2V617F
LTHSCs
PIM-1
-1.0
0.0
1.0

图1B

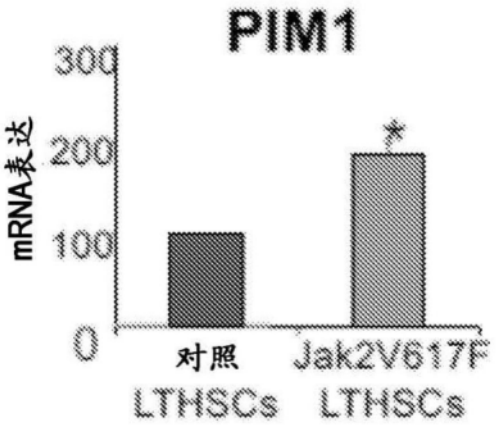
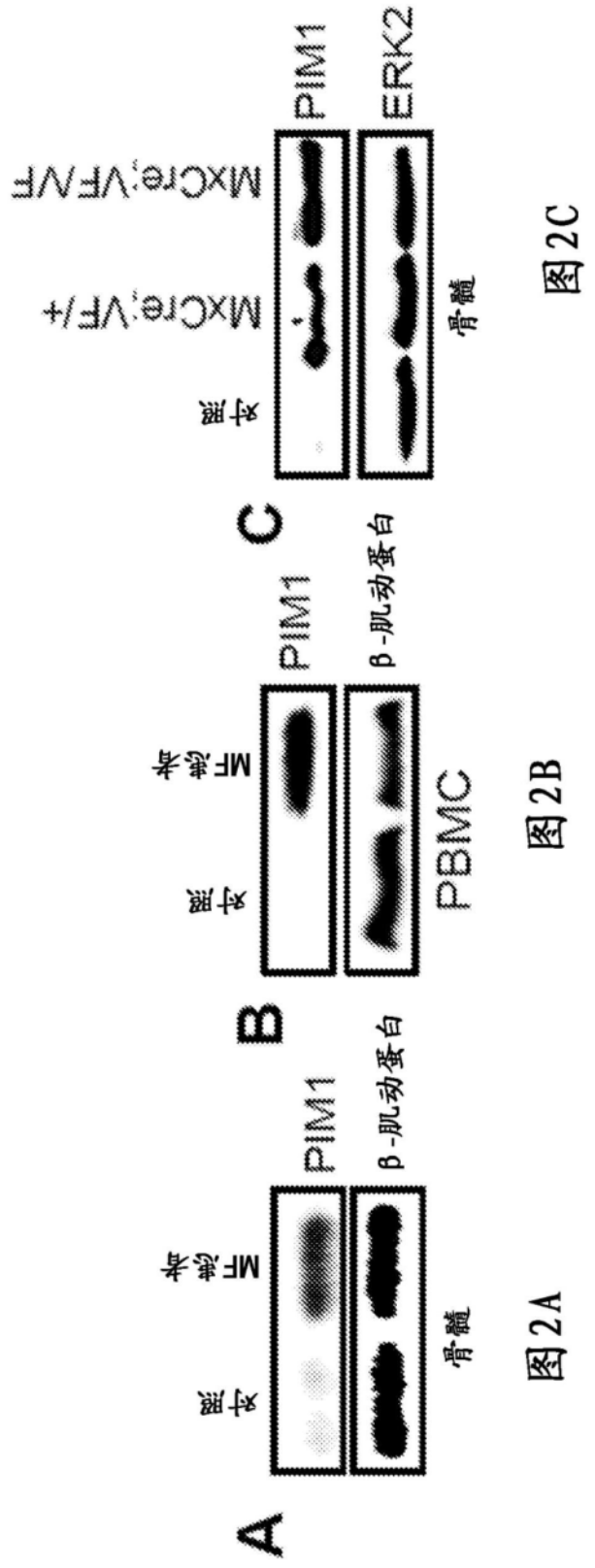


图1C


A
PIM1
β-肌动蛋白
对照
MF患者
骨髓
图2A
B
PIM1
β-肌动蛋白
对照
MF患者
PBMC
图2B
C
PIM1
ERK2
对照
MxCre;VF/+
MxCre;VF/VF
骨髓
图2C

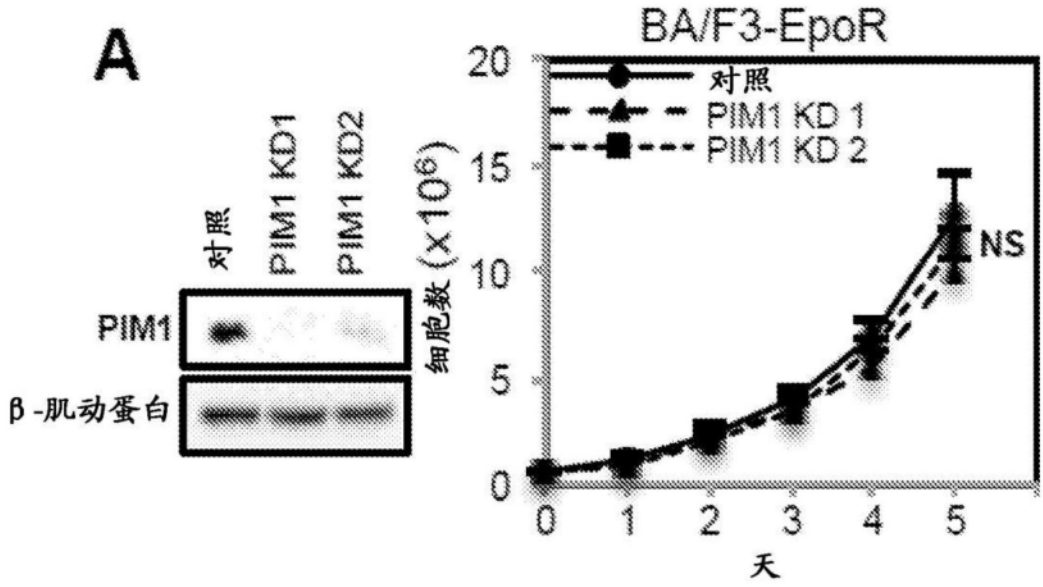

A
对照
PIM1 KD1
PIM1 KD2
PIM1
β-肌动蛋白
BA/F3-EpoR
对照
PIM1 KD 1
PIM1 KD 2
细胞数 (X10⁶)
NS
天

图3A

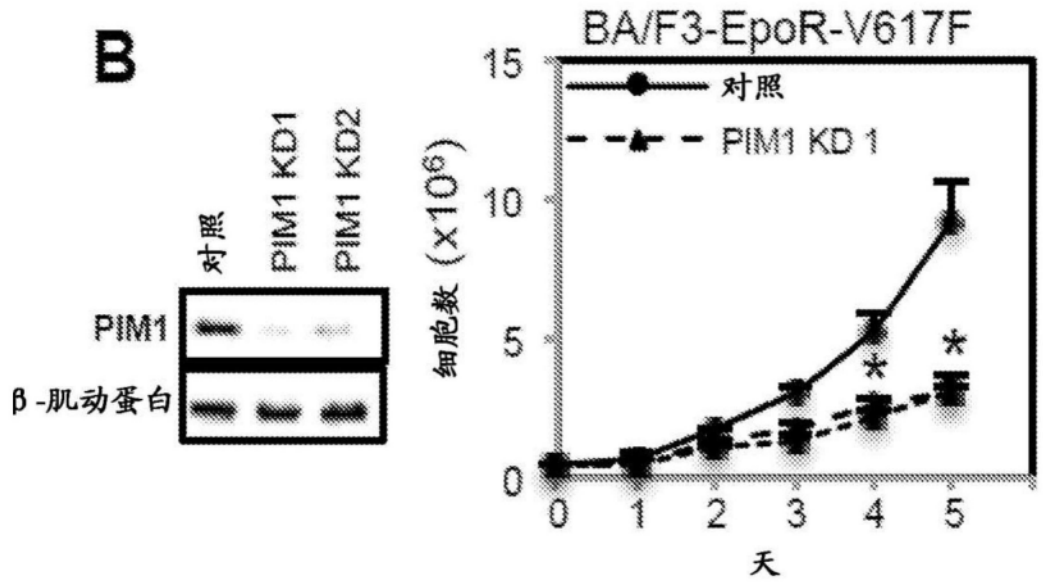

B
对照
PIM1 KD1
PIM1 KD2
PIM1
β-肌动蛋白
BA/F3-EpoR-V617F
对照
PIM1 KD 1
细胞数 (X10⁶)
*
*
天

图3B

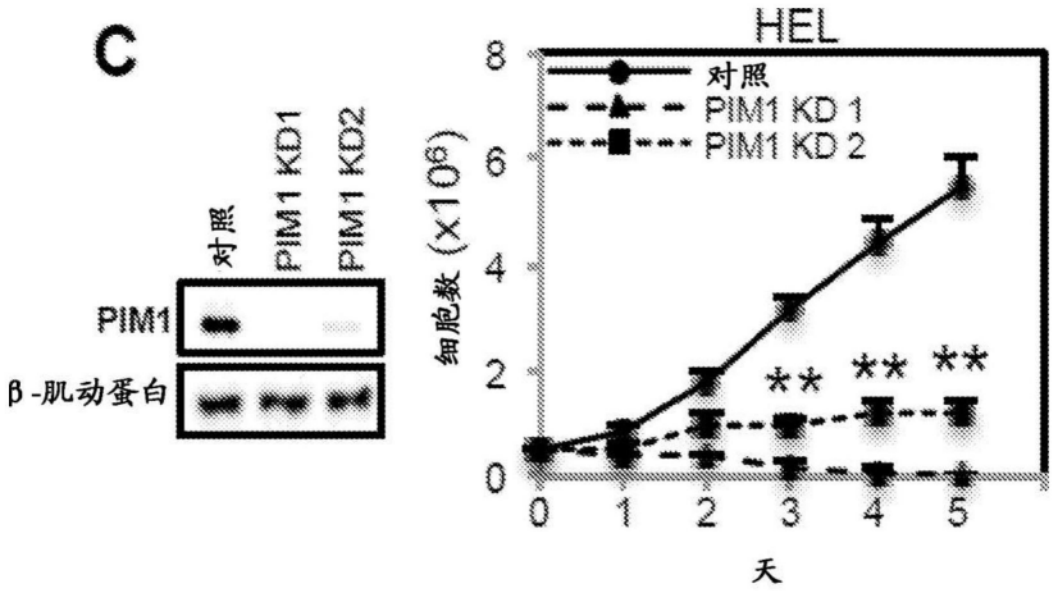

C
对照
PIM1 KD1
PIM1 KD2
PIM1
β-肌动蛋白
HEL
对照
PIM1 KD 1
PIM1 KD 2
细胞数 (X10⁶)
8
6
4
2
0
0 1 2 3 4 5
天
**
**
**

图3C

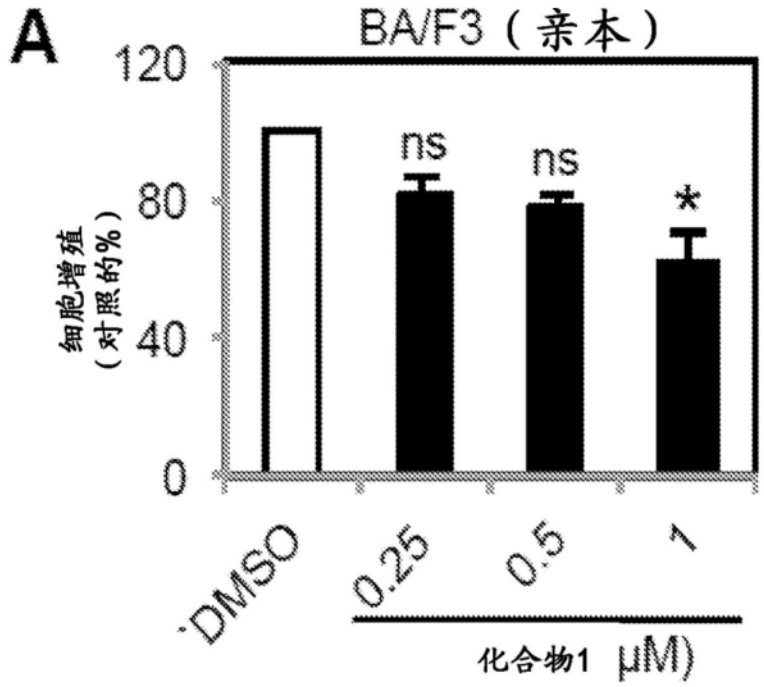

A
BA/F3（亲本）
细胞增殖
（对照的%）
120
80
40
0
ns
ns
*
DMSO
0.25
0.5
1
化合物1 μM)

图4A

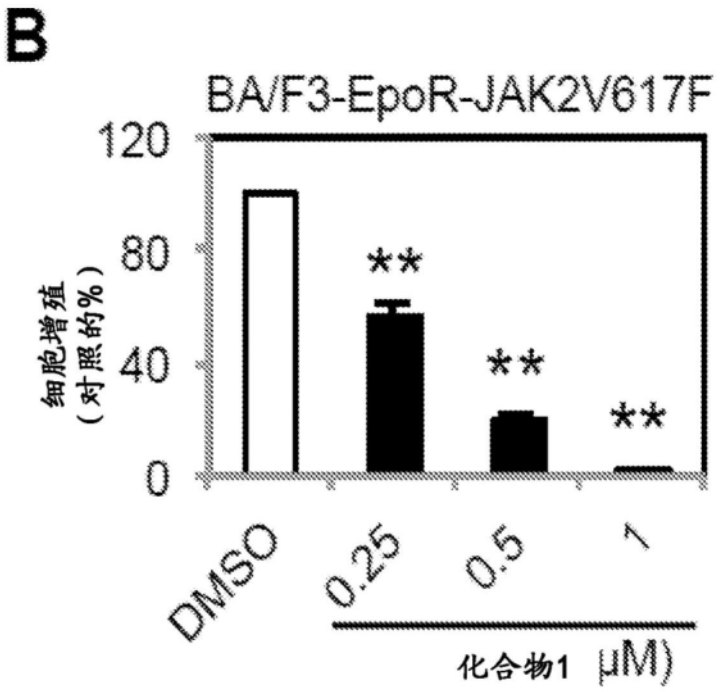

B
BA/F3-EpoR-JAK2V617F
120
80
40
0
细胞增殖
（对照的%）
**
**
**
DMSO
0.25
0.5
1
化合物1 μM)

图4B

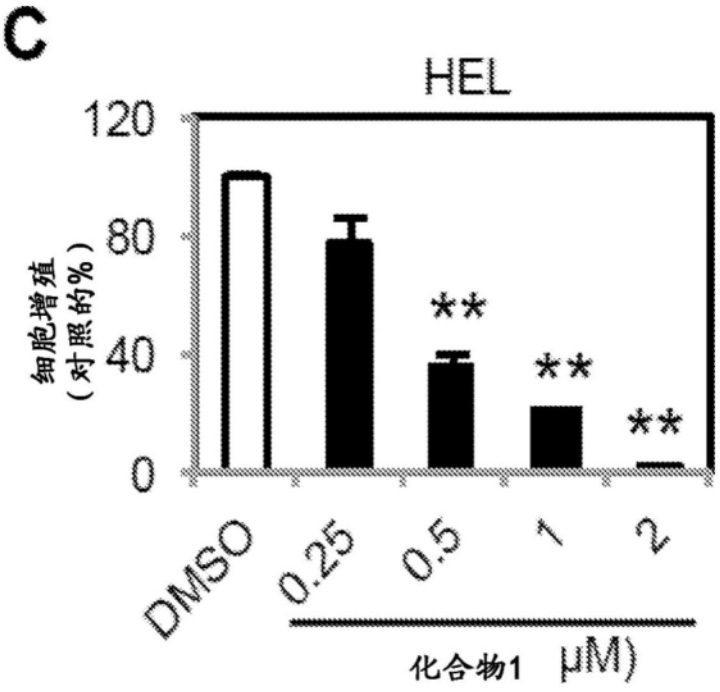

C
HEL
120
80
40
0
细胞增殖
（对照的%）
**
**
**
DMSO
0.25
0.5
1
2
化合物1 μM)

图4C

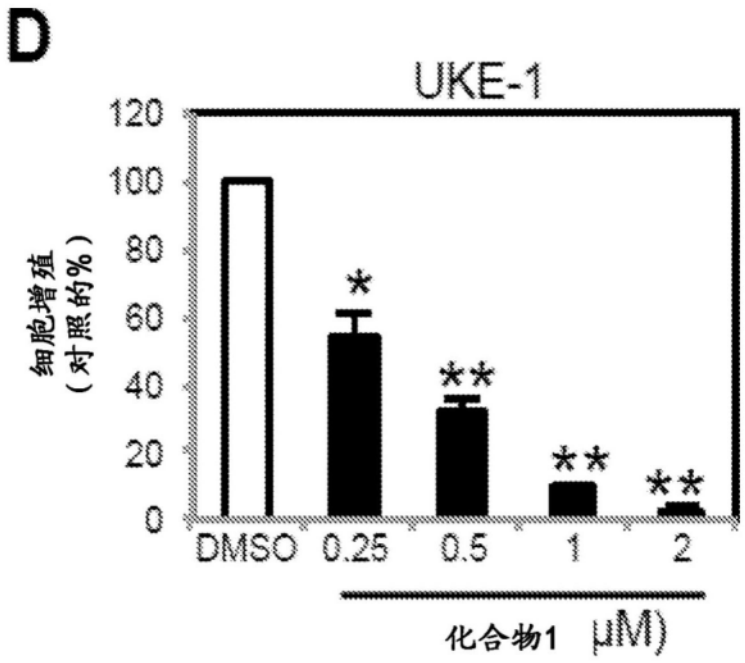


图4D

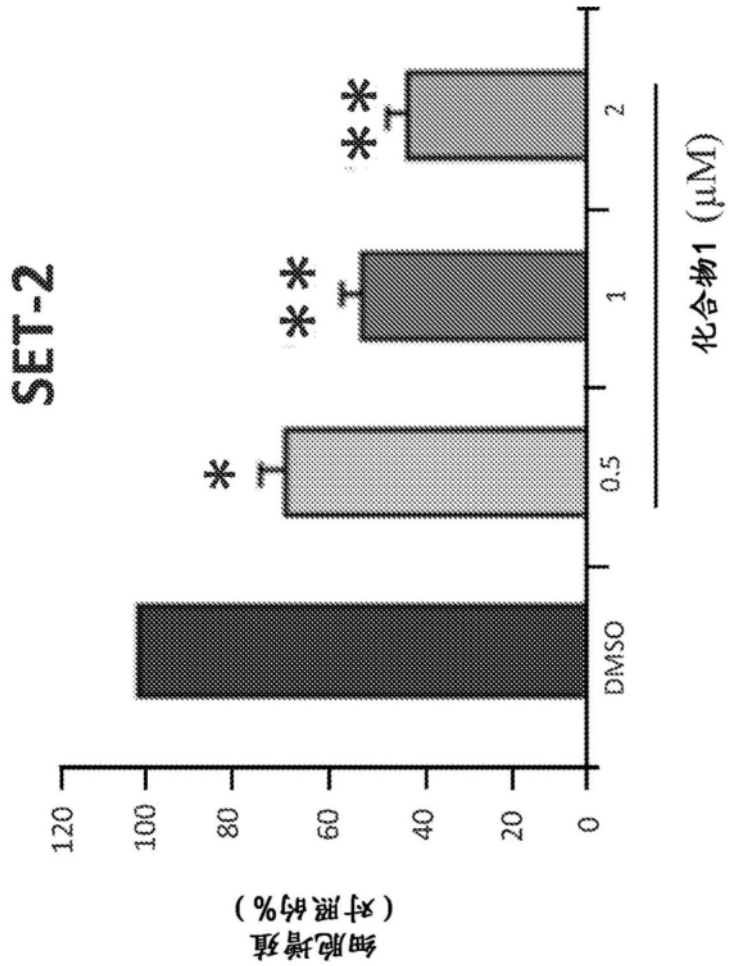

SET-2
细胞增殖
（对照的%）
120
100
80
60
40
20
0
DMSO
0.5
1
2
化合物1 (μM)
*
**
**

图4E

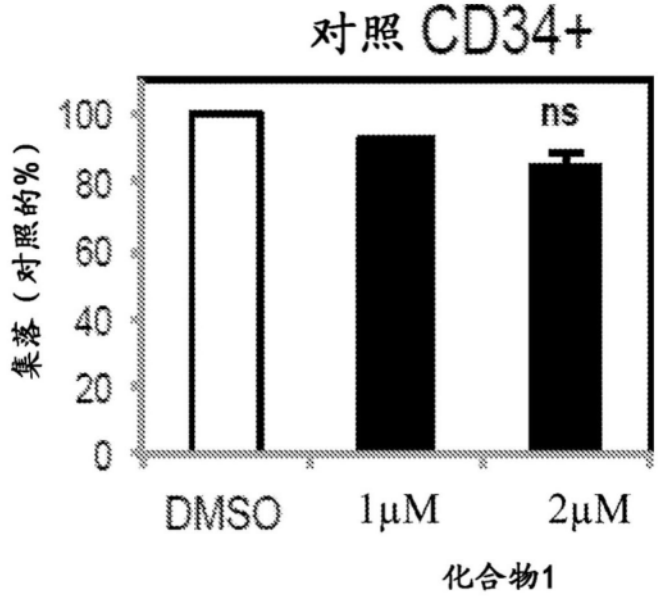

对照 CD34+
集落（对照的%）
100
80
60
40
20
0
ns
DMSO
1μM
2μM
化合物1

图5A

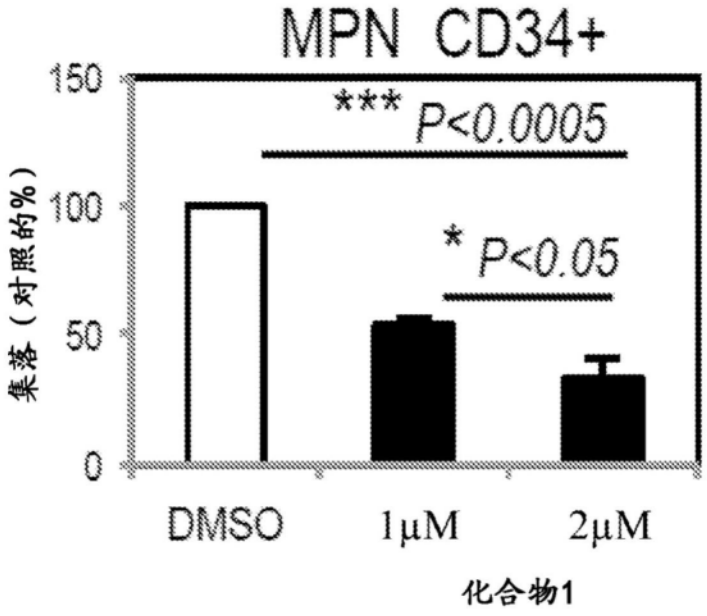

MPN CD34+
*** P<0.0005
* P<0.05
集落（对照的%）
150
100
50
0
DMSO
1μM
2μM
化合物1

图5B

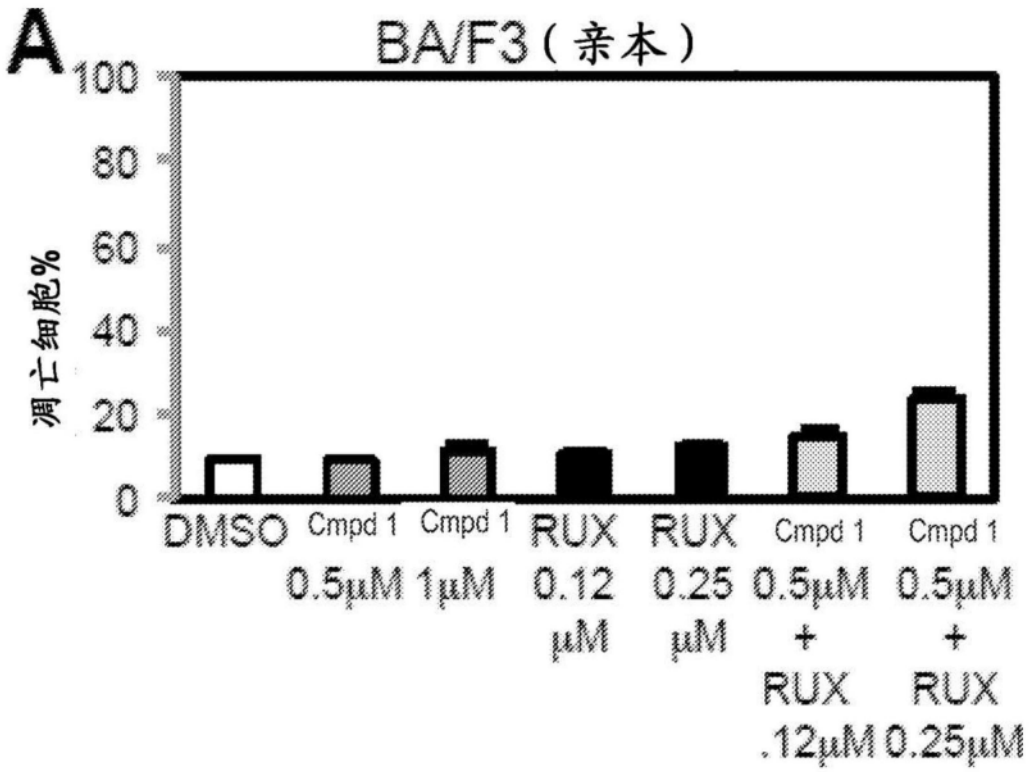

A
BA/F3（亲本）
凋亡细胞%
100
80
60
40
20
0
DMSO
Cmpd 1 0.5μM
Cmpd 1 1μM
RUX 0.12 μM
RUX 0.25 μM
Cmpd 1 0.5μM + RUX .12μM
Cmpd 1 0.5μM + RUX 0.25μM

图6A

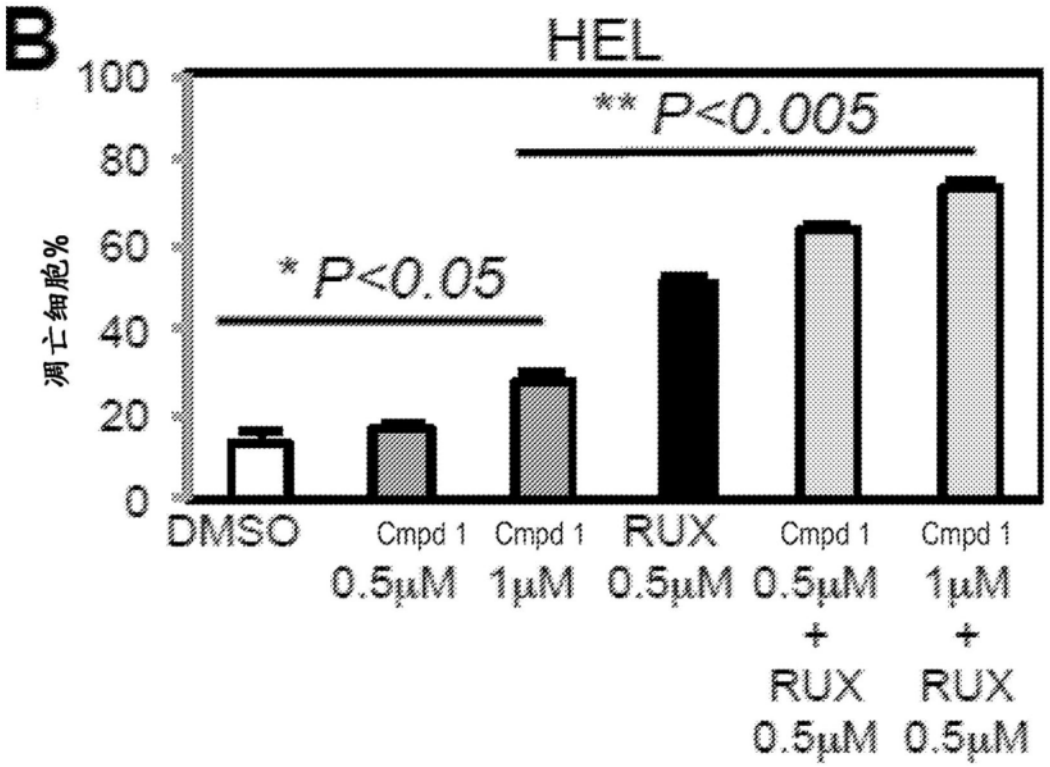

B
HEL
** P<0.005
* P<0.05
凋亡细胞%
100
80
60
40
20
0
DMSO
Cmpd 1 0.5μM
Cmpd 1 1μM
RUX 0.5μM
Cmpd 1 0.5μM + RUX 0.5μM
Cmpd 1 1μM + RUX 0.5μM

图6B

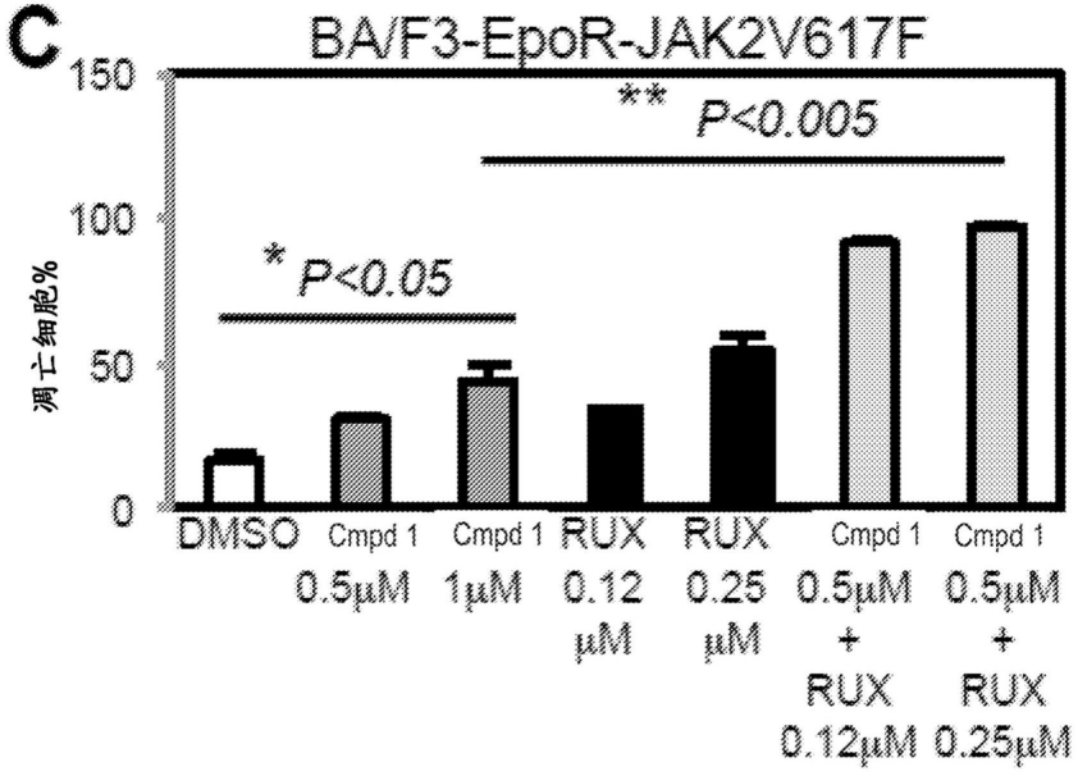

C
BA/F3-EpoR-JAK2V617F
** P<0.005
* P<0.05
凋亡细胞%
150
100
50
0
DMSO
Cmpd 1 0.5μM
Cmpd 1 1μM
RUX 0.12 μM
RUX 0.25 μM
Cmpd 1 0.5μM + RUX 0.12μM
Cmpd 1 0.5μM + RUX 0.25μM

图6C

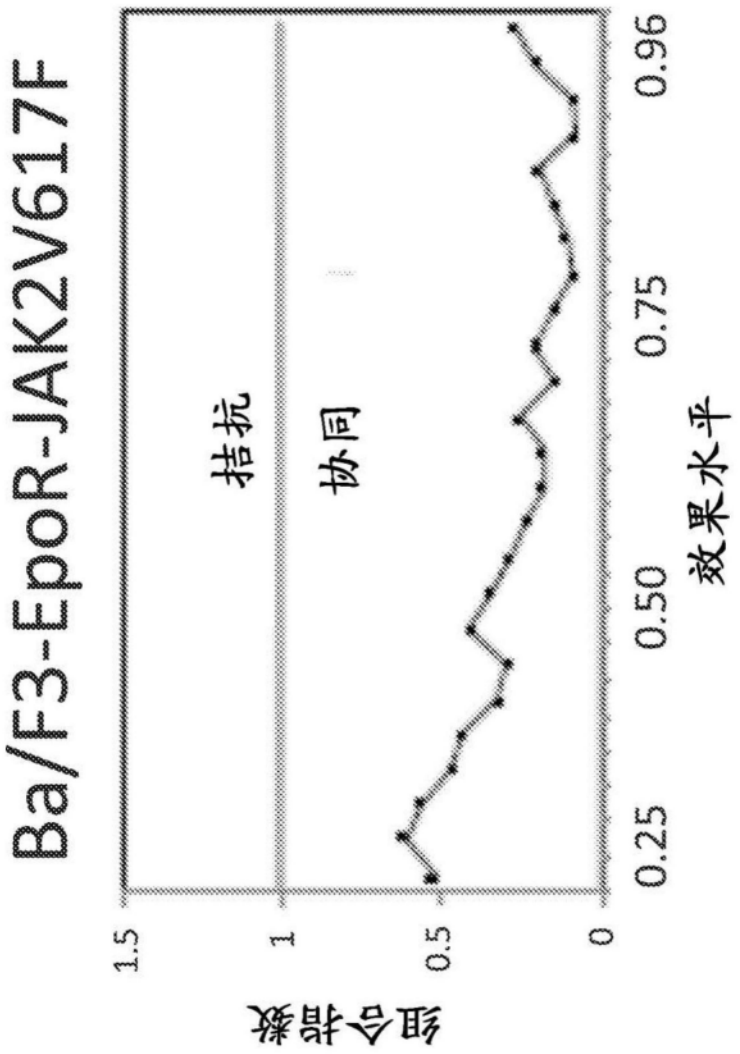


图6D

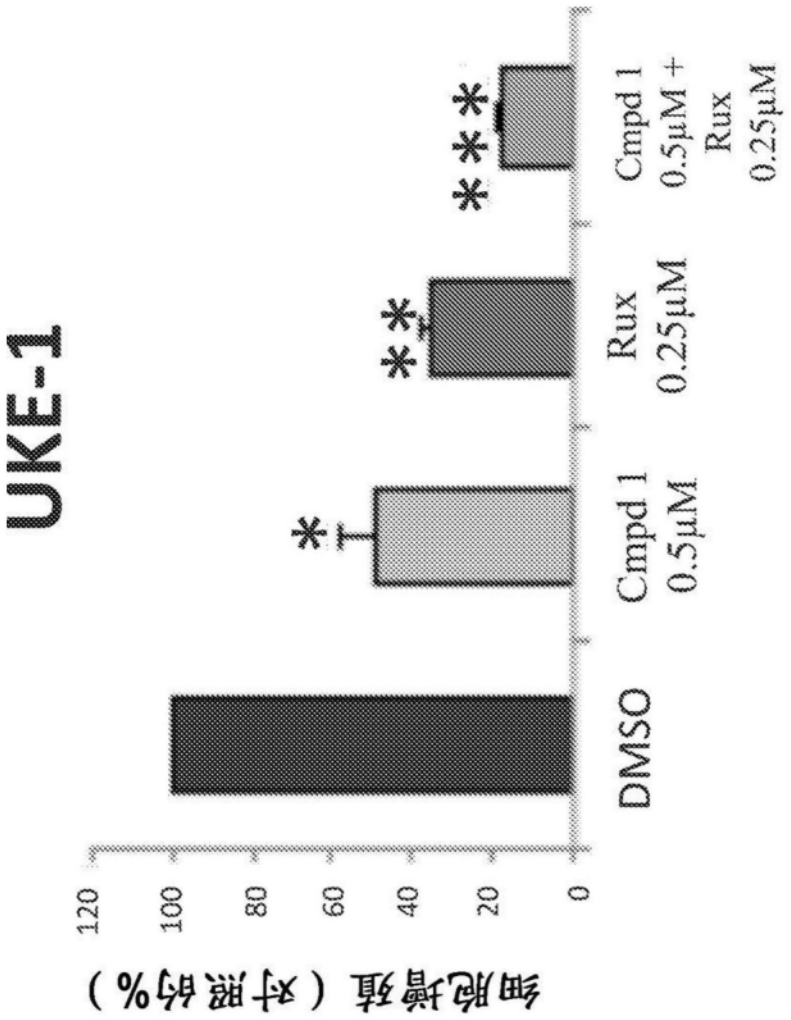

UKE-1
细胞增殖（对照的%）
120
100
80
60
40
20
0
DMSO
Cmpd 1 0.5μM
Rux 0.25μM
Cmpd 1 0.5μM + Rux 0.25μM
*
**
***

图6E

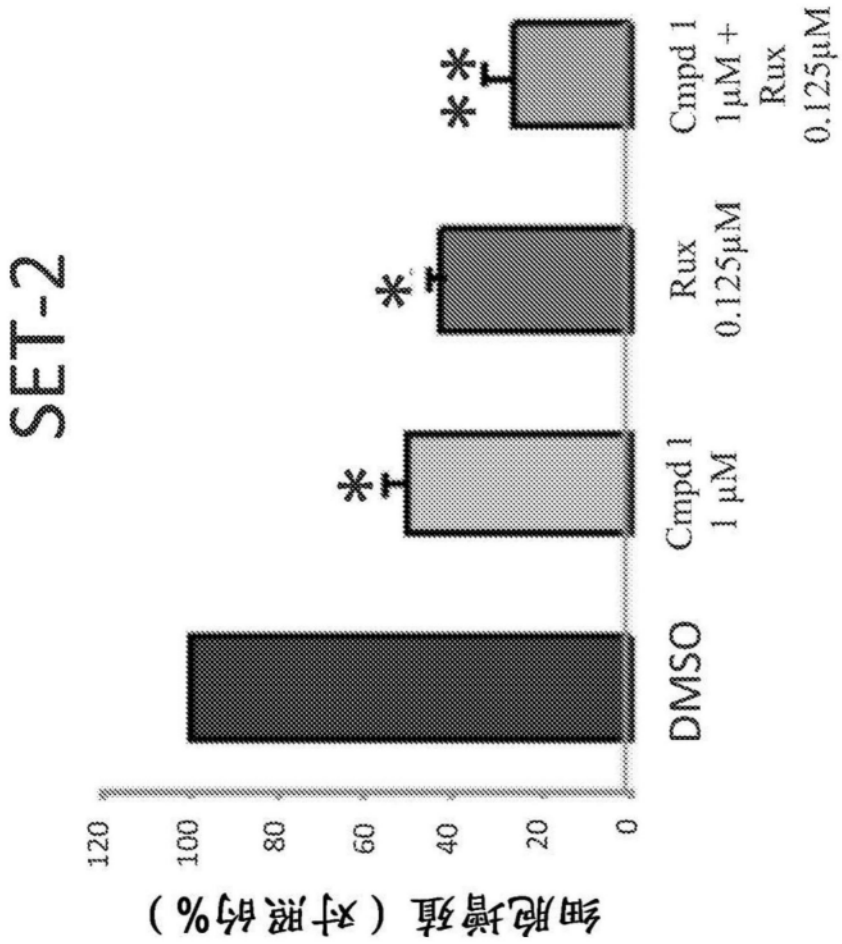

SET-2
细胞增殖（对照的%）
120
100
80
60
40
20
0
DMSO
Cmpd 1
1 μM
Rux
0.125μM
Cmpd 1
1μM +
Rux
0.125μM
*
*
*
*

图6F

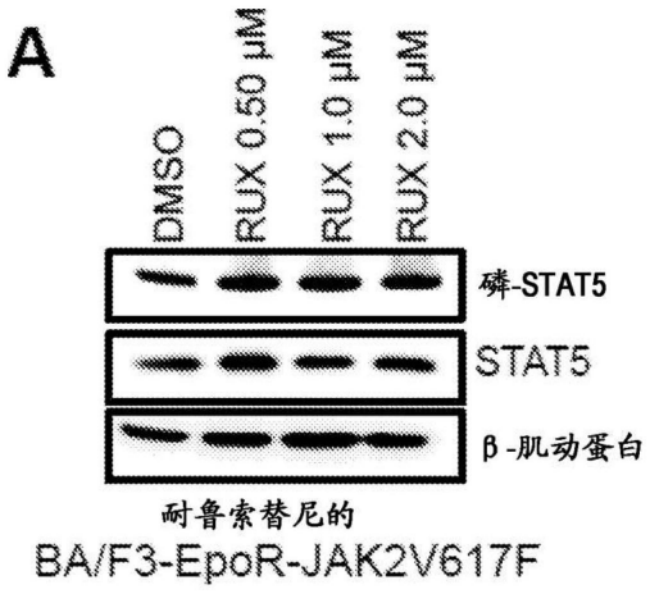

A
DMSO
RUX 0.50 μM
RUX 1.0 μM
RUX 2.0 μM
磷-STAT5
STAT5
β-肌动蛋白
耐鲁索替尼的
BA/F3-EpoR-JAK2V617F

图7A

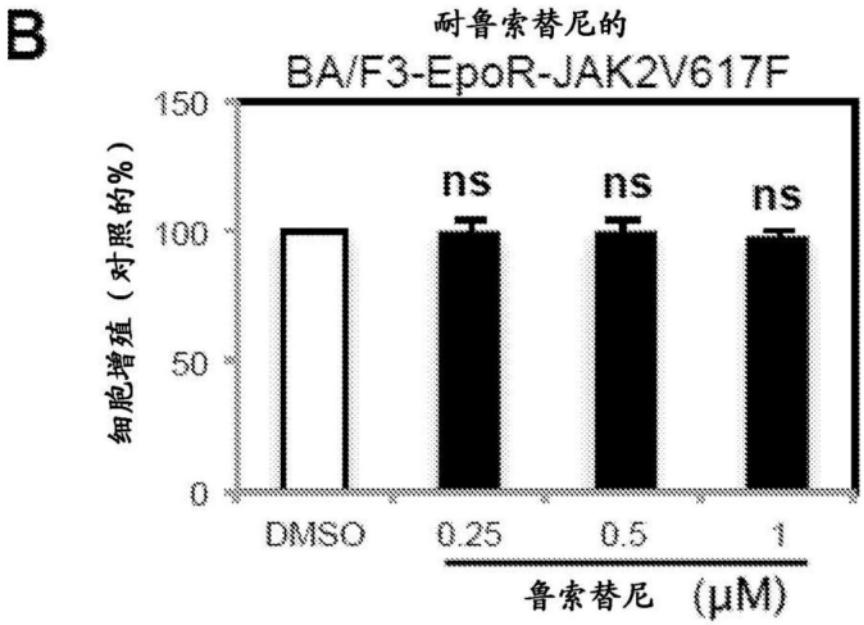

B
耐鲁索替尼的
BA/F3-EpoR-JAK2V617F
细胞增殖（对照的%）
150
100
50
0
ns
ns
ns
DMSO
0.25
0.5
1
鲁索替尼 (μM)

图7B

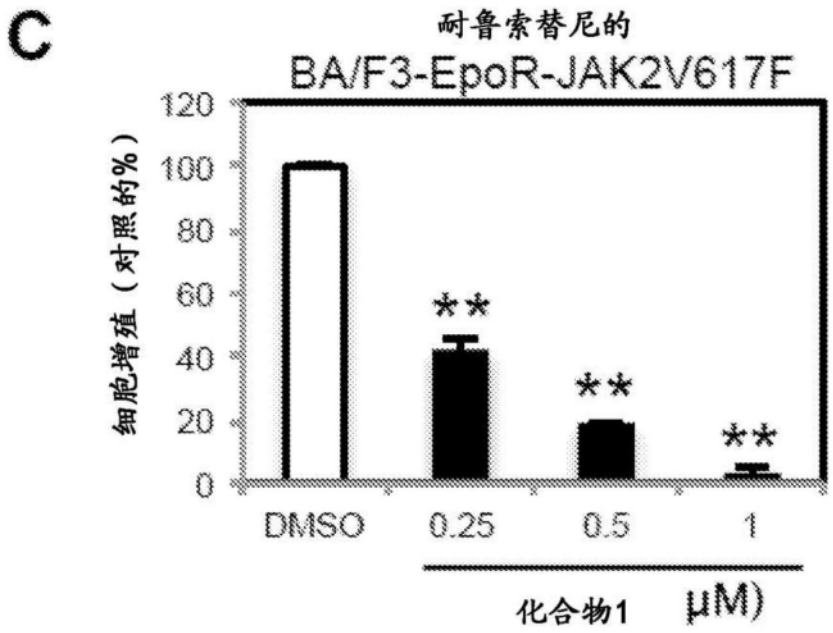

C
耐鲁索替尼的
BA/F3-EpoR-JAK2V617F
细胞增殖（对照的%）
120
100
80
60
40
20
0
**
**
**
DMSO
0.25
0.5
1
化合物1 μM)

图7C

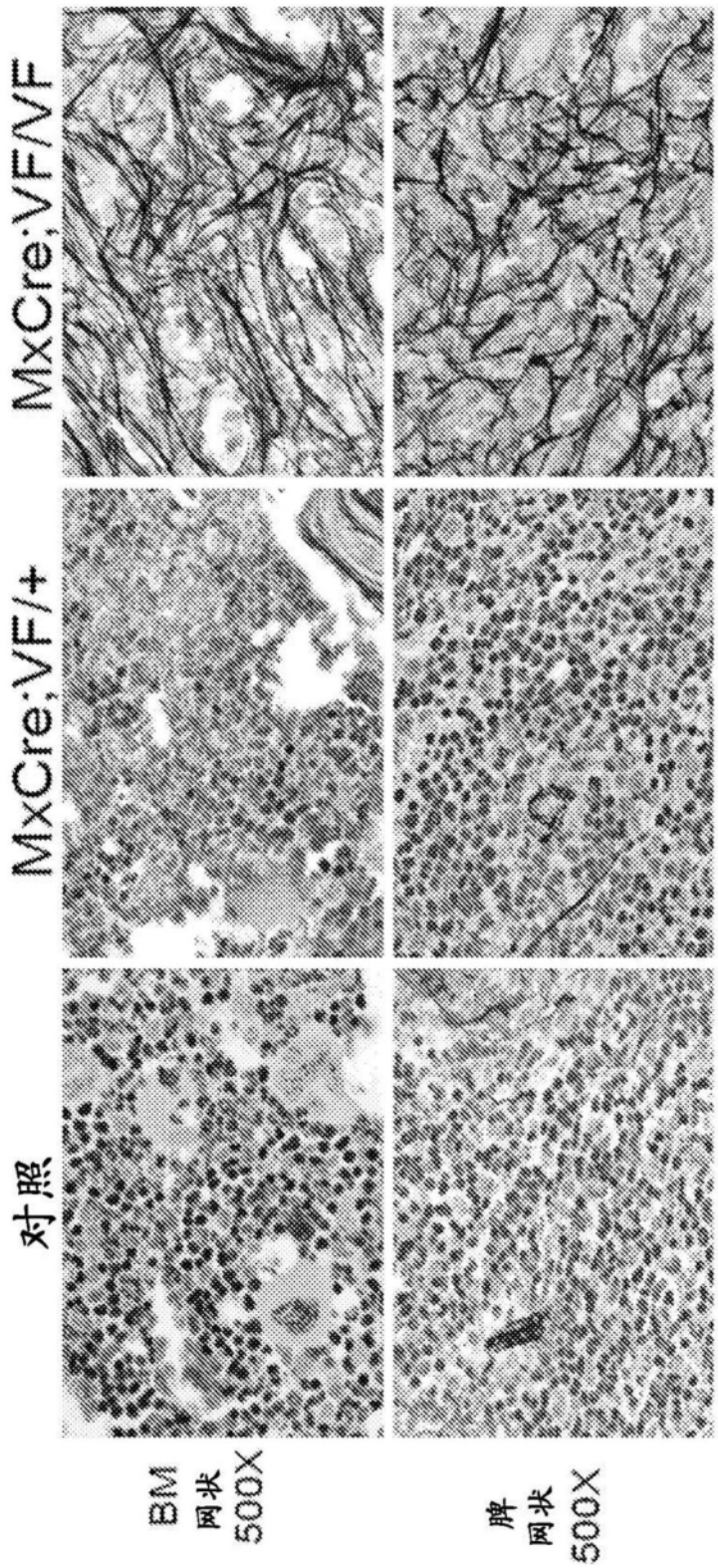


图8

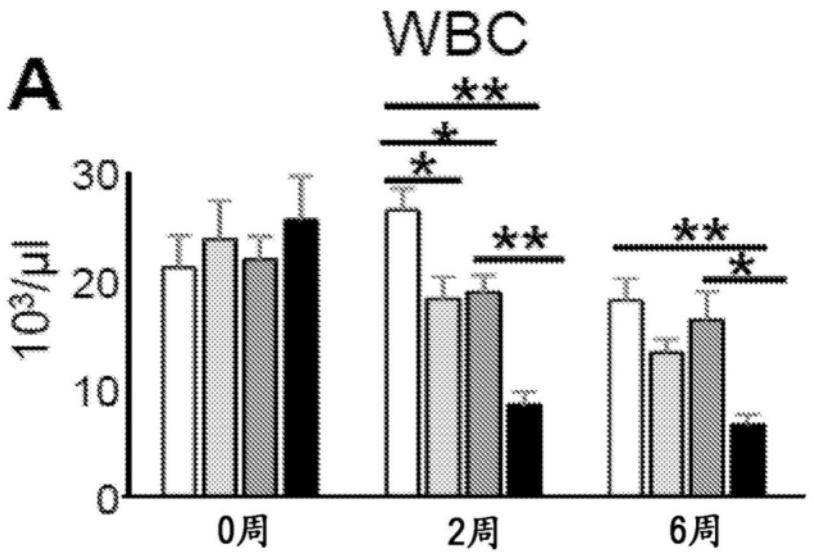

A
WBC
**
*
*
**
**
*
30
20
10
0
10³/μl
0周
2周
6周

图9A

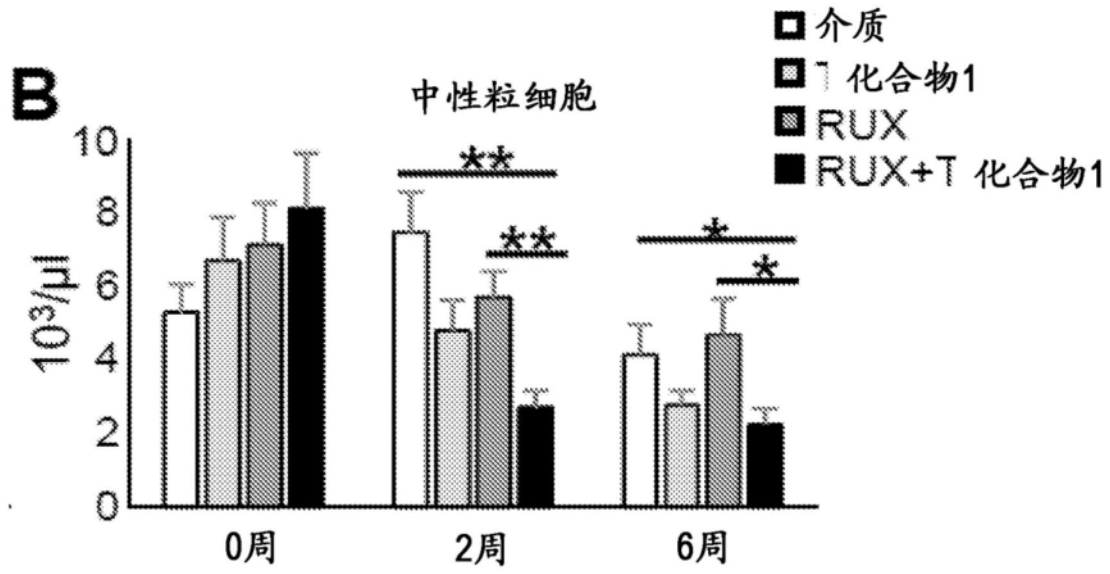

B
中性粒细胞
介质
T 化合物1
RUX
RUX+T 化合物1
**
**
*
*
10
8
6
4
2
0
10³/μl
0周
2周
6周

图9B

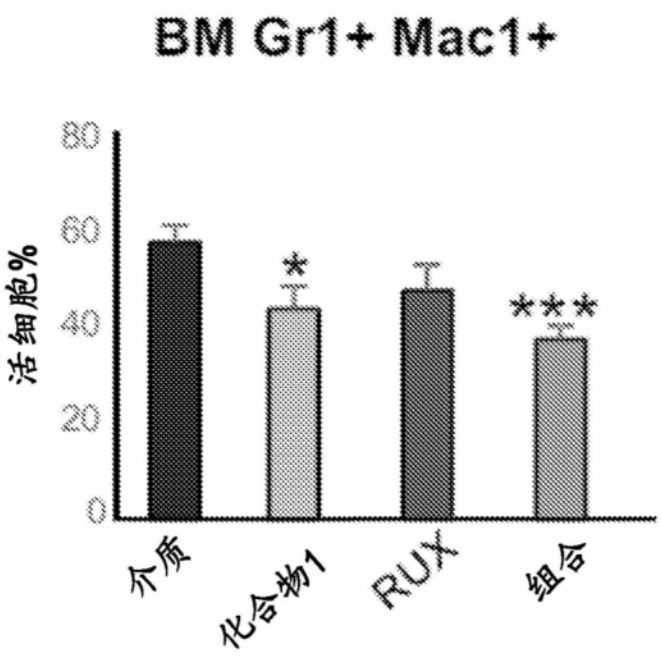

BM Gr1+ Mac1+
活细胞%
80
60
40
20
0
*
***
介质
化合物1
RUX
组合

图9C

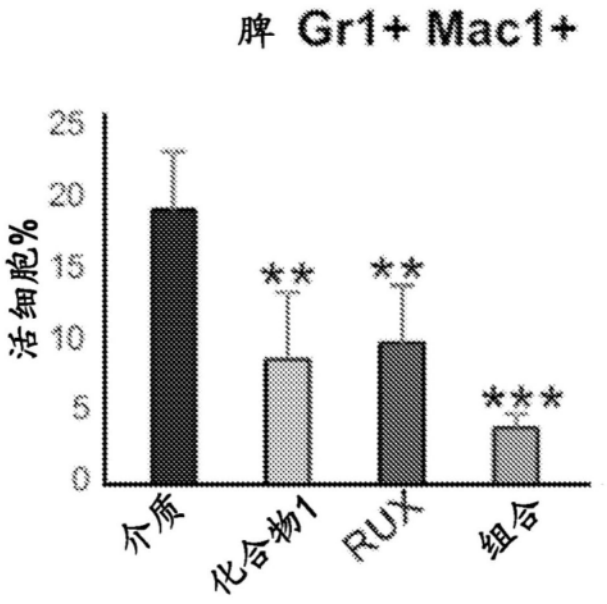

脾 Gr1+ Mac1+
活细胞%
25
20
15
10
5
0
**
**
***
介质
化合物1
RUX
组合

图9D

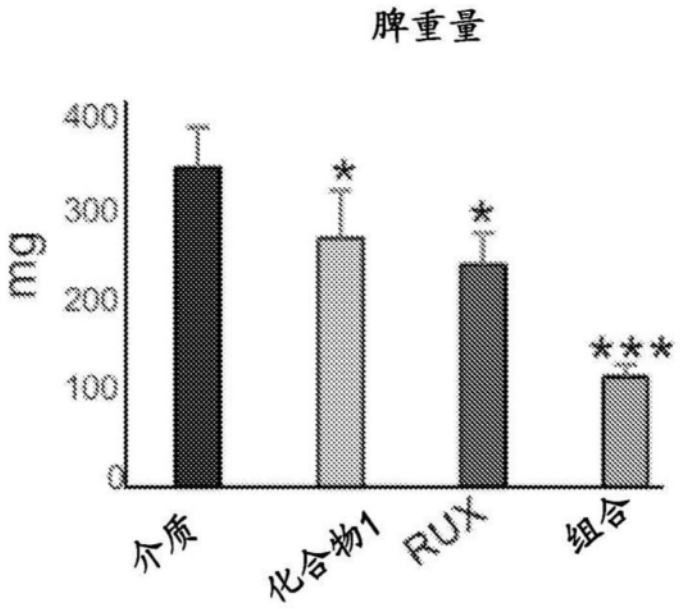


图9E

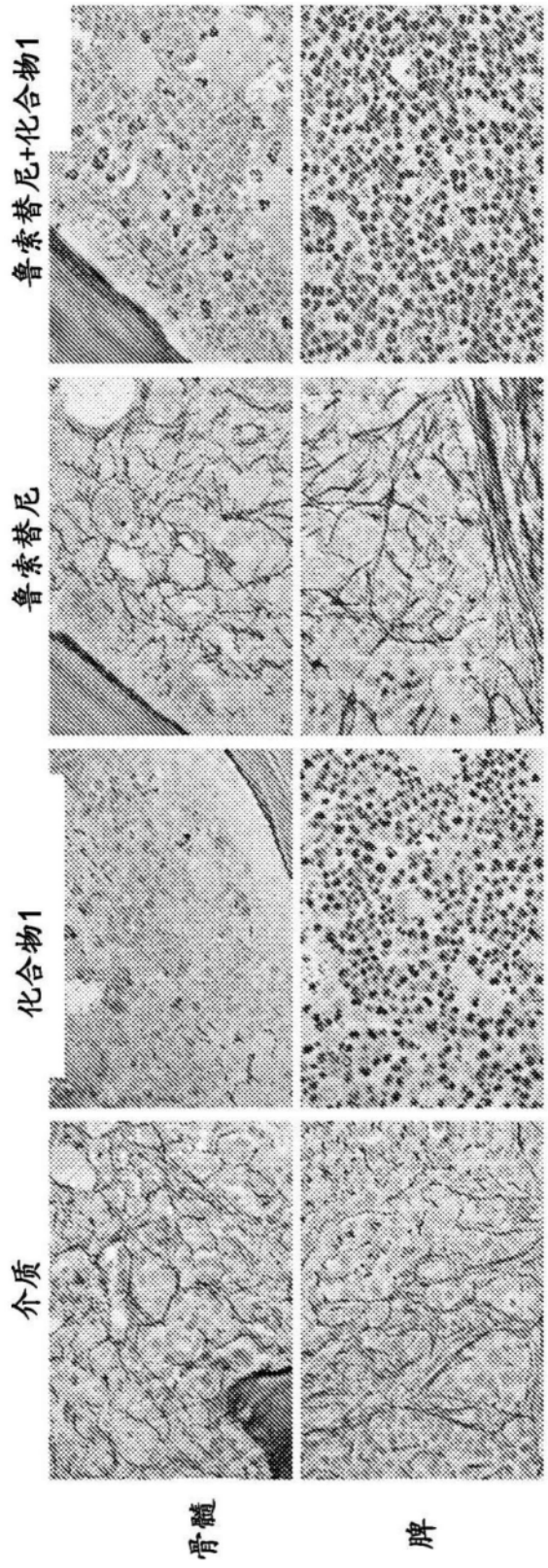


图10

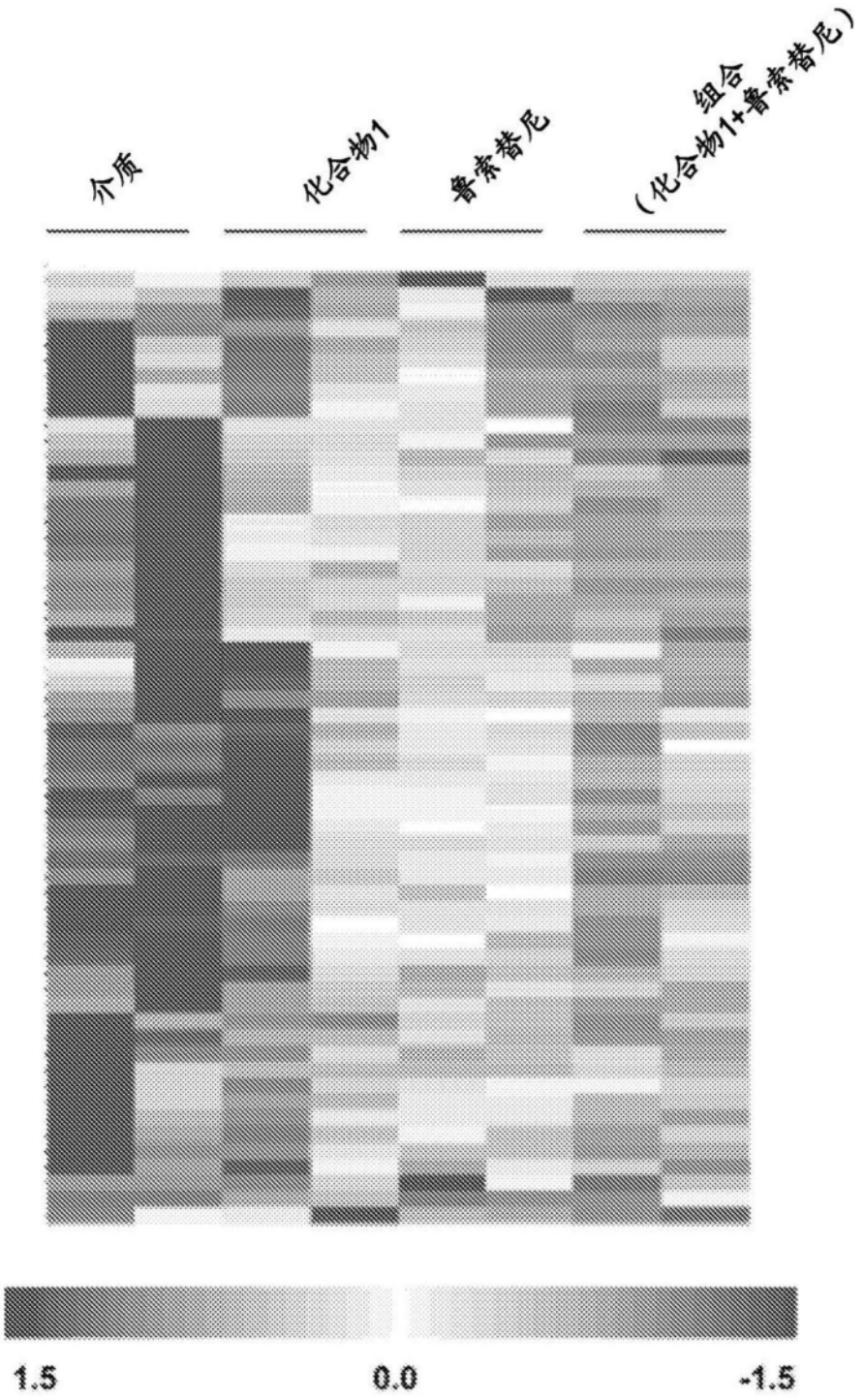


图11A

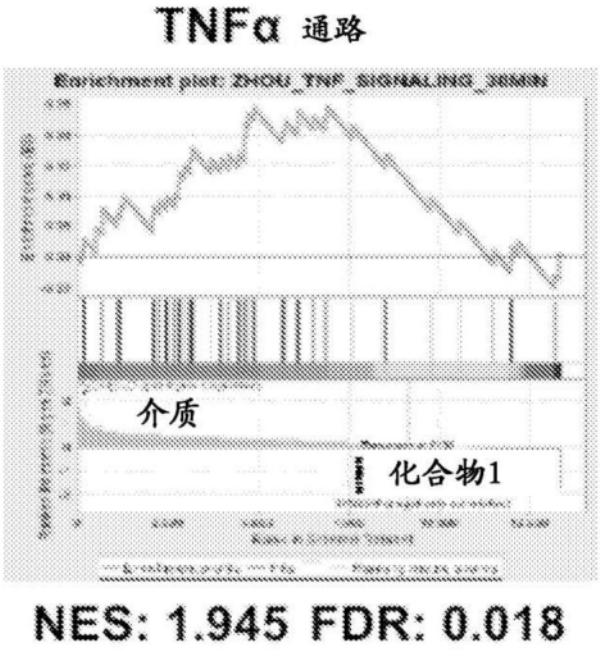

TNFα 通路
介质
化合物1
NES: 1.945 FDR: 0.018

图11B

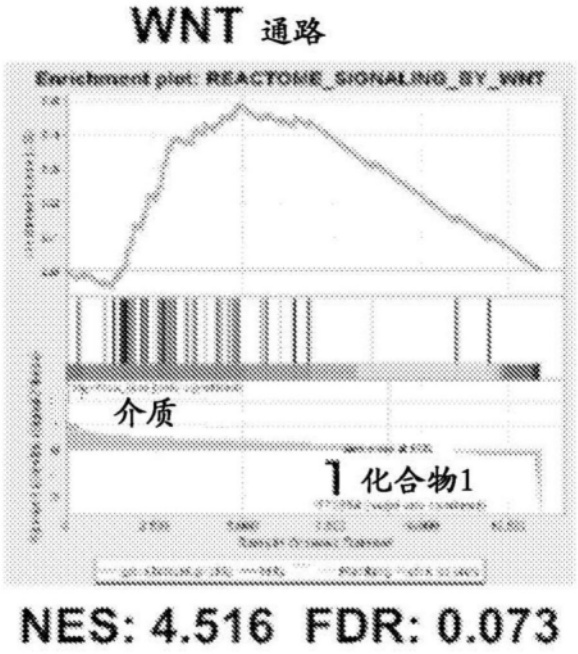

WNT 通路
介质
化合物1
NES: 4.516 FDR: 0.073

图11C

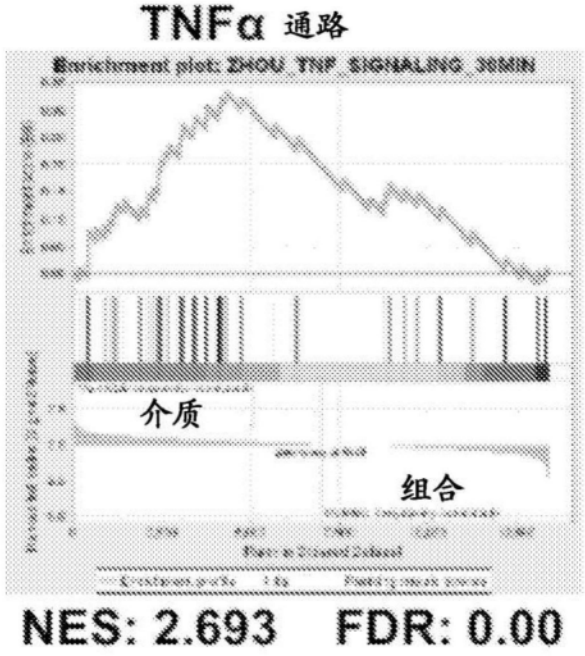

TNFα 通路
Enrichment plot: ZHOU_TNF_SIGNALING_30MIN
介质
组合
NES: 2.693 FDR: 0.00

图11D

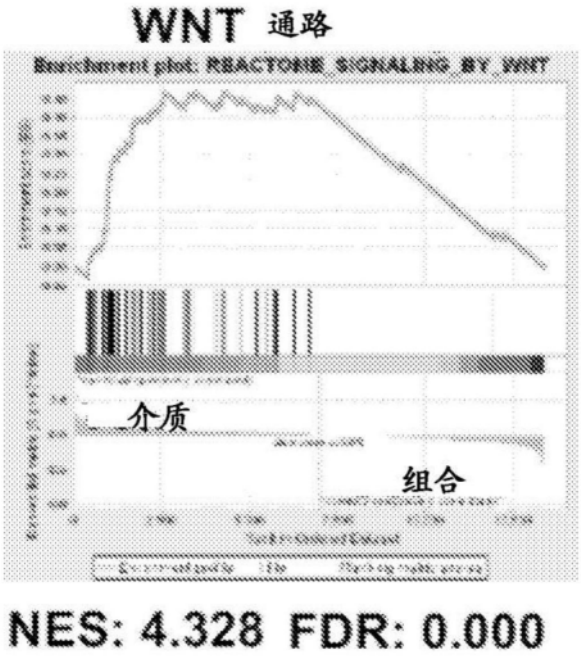

WNT 通路
Enrichment plot: REACTOME_SIGNALING_BY_WNT
介质
组合
NES: 4.328 FDR: 0.000

图11E

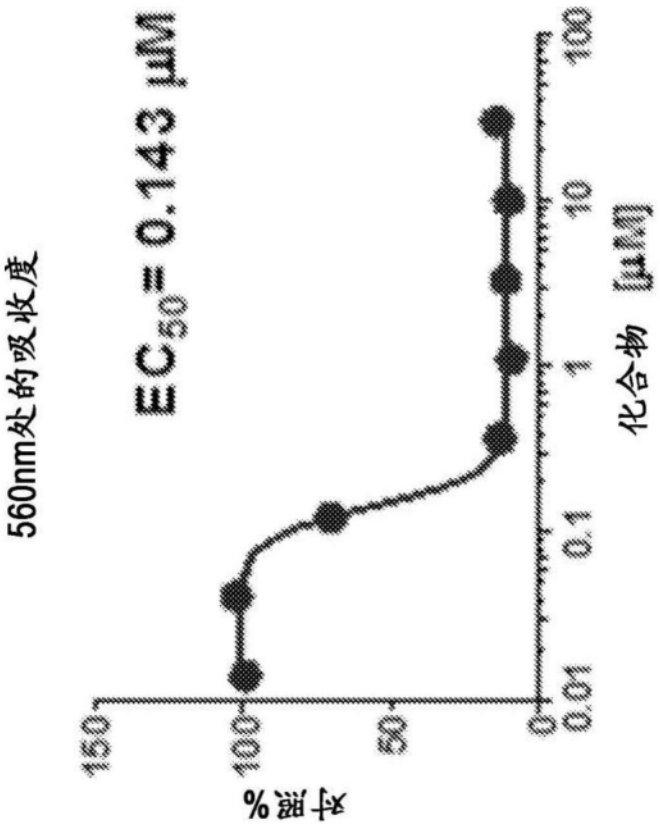


图12

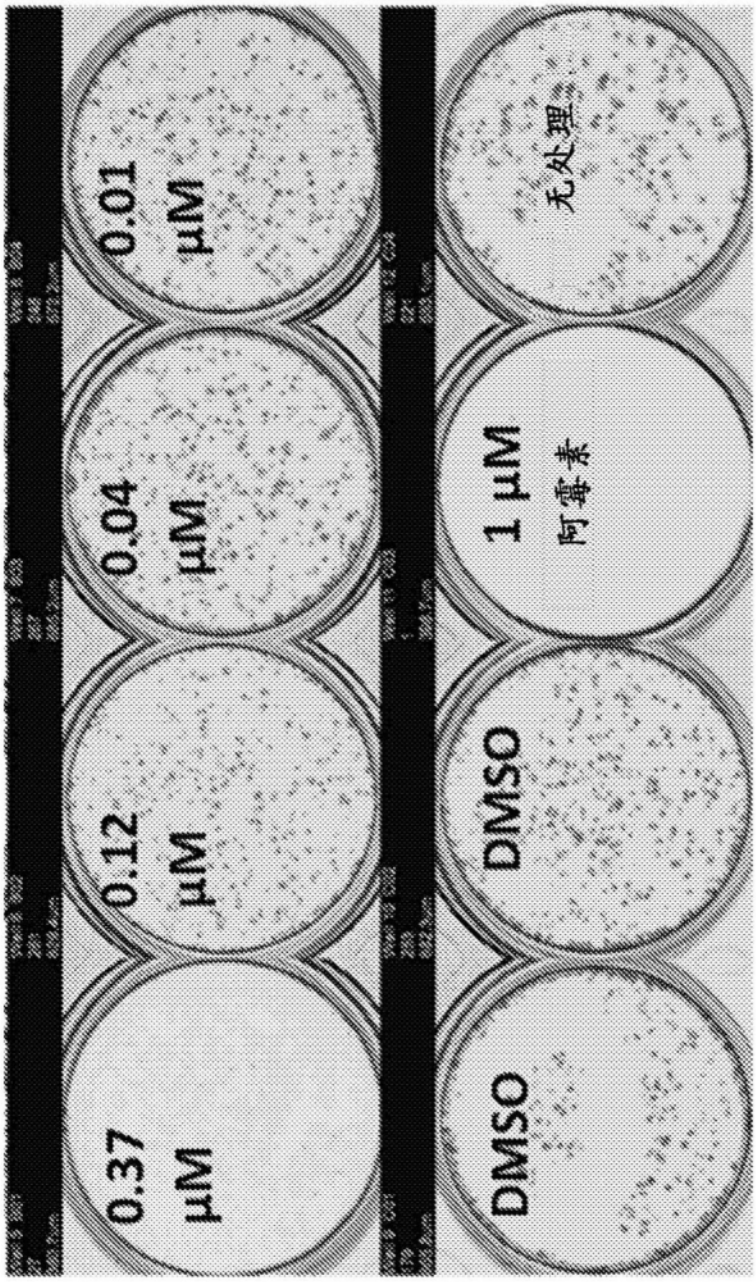


图13

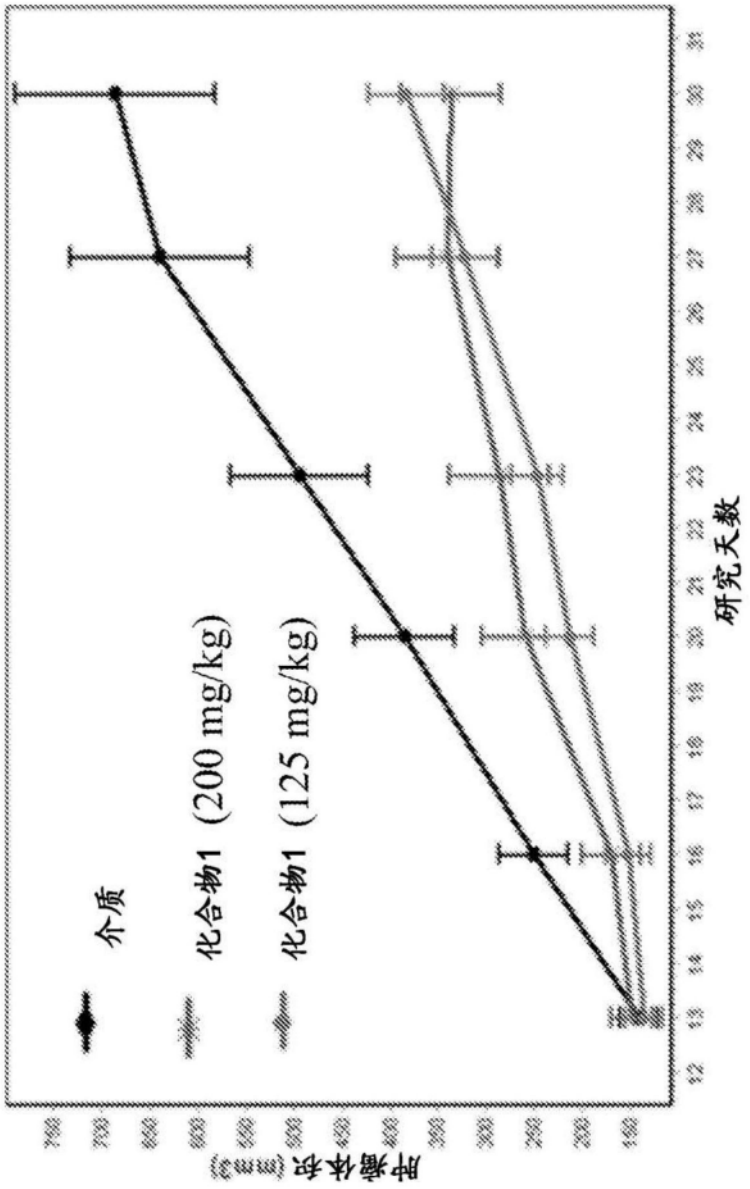


图14

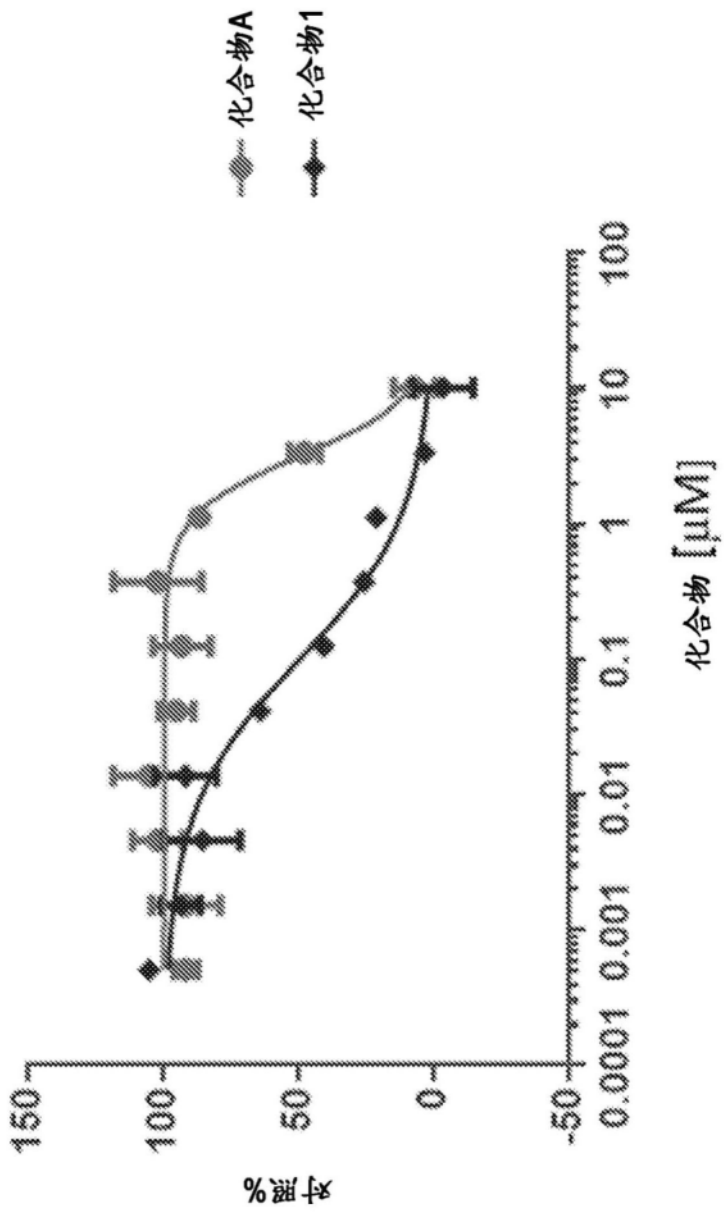


图15