



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107898791 A

(43)申请公布日 2018.04.13

(21)申请号 201711036665.8

D·J·劳里 T·D·莫迪

(22)申请日 2011.06.03

(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262

(30)优先权数据

代理人 高瑜 郑霞

61/351,130 2010.06.03 US

61/351,793 2010.06.04 US

61/351,655 2010.06.04 US

61/351,762 2010.06.04 US

61/419,764 2010.12.03 US

61/472,138 2011.04.05 US

(51)Int.Cl.

A61K 31/519(2006.01)

A61K 45/06(2006.01)

A61P 35/02(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

(62)分案原申请数据

201180037737.5 2011.06.03

(71)申请人 药品循环有限责任公司

地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 J·J·巴吉 劳伦斯·埃利亚斯

格温·伊夫 埃里克·赫德里克

权利要求书1页 说明书119页 附图38页

(54)发明名称

布鲁顿酪氨酸激酶(BTK)抑制剂的应用

(57)摘要

本申请涉及布鲁顿酪氨酸激酶(Btk)抑制剂的应用。本文公开用于治疗癌症的方法,包含:a.向个体施用Btk抑制剂,其足以造成血液中由免疫表型所界定的淋巴细胞亚群的增加或出现;b.测定一种或多种淋巴细胞亚群中的一种或多种生物标志物的表达概貌;以及c.基于测定的表达概貌施用第二试剂。

1. 一种用于治疗需要的个体的血液恶性肿瘤的方法, 包含:
 - a. 向该个体施用足以使来自该恶性肿瘤的数个细胞活动化的不可逆Btk抑制剂的量;
和
 - b. 分析该活动化的数个细胞。
2. 如权利要求1的方法, 其中该不可逆Btk抑制剂的量是足以引起来自该恶性肿瘤的数个细胞的淋巴细胞增多。
3. 如权利要求2的方法, 其中该恶性肿瘤是CLL。
4. 如权利要求1的方法, 其中治疗该血液恶性肿瘤包含控制该血液恶性肿瘤。
5. 如权利要求1的方法, 其中该血液恶性肿瘤是B细胞恶性肿瘤。
6. 如权利要求1的方法, 其中该血液恶性肿瘤是白血病、淋巴增生性病或髓样白血病。
7. 如权利要求1的方法, 其中该活动化细胞是髓样细胞或淋巴样细胞。
8. 如权利要求1的方法, 其中分析该活动化的数个细胞包含测量该活动化的数个细胞的外周血浓度。
9. 如权利要求8的方法, 进一步包含, 在该活动化的数个细胞的外周血浓度与施用Btk抑制剂之前的浓度相比为增加之后, 施用第二癌症治疗方案。
10. 如权利要求8的方法, 其中, 在后续该活动化的数个细胞的外周血浓度降低之后, 进行该第二癌症治疗方案的施用。

布鲁顿酪氨酸激酶 (BTK) 抑制剂的应用

[0001] 本申请是申请日为2011年6月3日,申请号为201180037737.5,发明名称为“布鲁顿酪氨酸激酶 (BTK) 抑制剂的应用”的申请的分案申请。

[0002] 相关申请

[0003] 本申请要求以下优先权的权益:2010年6月3日提交的美国临时专利申请号61/351,130;2010年6月4日提交的美国临时专利申请号61/351,655;2010年6月4日提交的美国临时专利申请号61/351,793;2010年6月4日提交的美国临时专利申请号61/351,762;2010年12月3日提交的美国临时专利申请号61/419,764;和2011年4月5日提交的美国临时专利申请号61/472,138;所有的上述申请以全文引用的方式并入本文中作为参考。

发明领域

[0004] 布鲁顿酪氨酸激酶 (Bruton's tyrosine kinase, Btk), 即非受体酪氨酸激酶 Tec 家族的一个成员,是在除了T淋巴细胞和自然杀伤细胞之外的所有造血细胞类型中表达的关键信号酶。Btk在将细胞表面的B细胞受体 (BCR) 刺激连接到下游的细胞内应答的B细胞信号途径中发挥至关重要的作用。

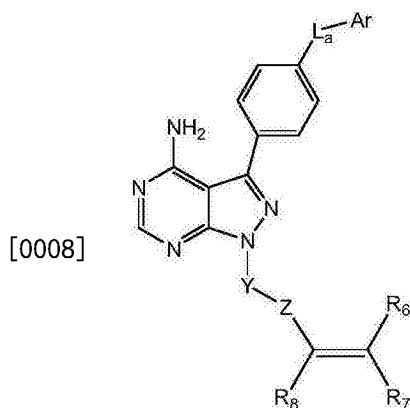
[0005] Btk是B细胞发育、激活、信号传导和存活的关键调控因子 (Kurosaki, Curr Op Imm, 2000, 276-281; Schaeffer和Schwartzberg, Curr Op Imm 2000, 282-288)。另外, Btk在众多其它造血细胞信号途径中起作用,例如,巨噬细胞中Toll样受体 (TLR) 和细胞因子受体介导的TNF- α 产生,肥大细胞中IgE受体 (Fc ϵ RI) 的信号传导, B系淋巴样细胞中Fas/APO-1凋亡信号的抑制,和受胶原刺激的血小板聚集。参见例如C.A. Jeffries, 等, (2003), Journal of Biological Chemistry 278:26258-26264; N.J. Horwood, 等, (2003), The Journal of Experimental Medicine 197:1603-1611; Iwaki等 (2005), Journal of Biological Chemistry 280 (48):40261-40270; Vassilev等 (1999), Journal of Biological Chemistry 274 (3):1646-1656, and Quek等 (1998), Current Biology 8 (20):1137-1140。

[0006] 发明概述

[0007] 在某些实施方案中,本文公开用于治疗需要的个体的血液恶性肿瘤的方法,包含:
(a) 向该个体施用足以使来自该恶性肿瘤的数个细胞活动化的不可逆Btk抑制剂的量;和
(b) 分析该活动化的数个细胞。在一些实施方案中,该不可逆Btk抑制剂的量是足以引起来自该恶性肿瘤的数个细胞的淋巴细胞增多。在一些实施方案中,该血液恶性肿瘤是CLL。在一些实施方案中,治疗该血液恶性肿瘤包含控制该血液恶性肿瘤。在一些实施方案中,该血液恶性肿瘤是B细胞恶性肿瘤。在一些实施方案中,该血液恶性肿瘤是白血病、淋巴增生性病或髓样。在一些实施方案中,该活动化细胞是髓样细胞或淋巴样细胞。在一些实施方案中,分析该活动化的数个细胞包含测量该活动化的数个细胞的外周血浓度。在一些实施方案中,该方法进一步包含,在该活动化的数个细胞的外周血浓度与施用Btk抑制剂之前的浓度相比为增加之后,施用第二癌症治疗方案。在一些实施方案中,于该活动化的数个细胞的外周血浓度随著降低之后,进行第二癌症治疗方案的施用。在一些实施方案中,分析该活动化的数个细胞包含,测量与施用Btk抑制剂之前的浓度相比的该活动化的数个细胞在外周

血浓度增加的持续时间。在一些实施方案中,该方法进一步包含,在该活动化的数个细胞的外周血浓度已增加一预定时间长度之后,施用第二癌症治疗方案。在一些实施方案中,分析该活动化的数个细胞包含,计算该外周血中活动化的数个细胞的数量。在一些实施方案中,该方法进一步包含,与施用该Btk抑制剂之前的浓度相比在该外周血中活动化的数个细胞的数量增加之后,施用第二癌症治疗方案。在一些实施方案中,在后续该外周血中活动化的数个细胞的数量降低之后,进行第二癌症治疗方案的施用。在一些实施方案中,分析该活动化的数个细胞包含,测量与施用该Btk抑制剂之前的数量相比在该外周血中活动化的数个细胞数量增加的持续时间。在一些实施方案中,该方法进一步包含,在该外周血中活动化的数个细胞的数量已增加一预定时间长度之后,施用第二癌症治疗方案。在一些实施方案中,分析该活动化的数个细胞包含,制备从数个细胞中分离的细胞群的生物标志物图谱,其中该生物标志物图谱指出生物标志物的表达、生物标志物的表达水平、生物标志物中的突变或生物标志物中的存在。在一些实施方案中,该生物标志物是任何细胞遗传、细胞表面分子或蛋白质或RNA表达标志物。在一些实施方案中,该生物标志物是:ZAP70;t (14,18); β -2微球蛋白;p53突变状态;ATM突变状态;del (17) p;del (11) q;del (6) q;CD5;CD11c;CD19;CD20;CD22;CD25;CD38;CD103;CD138;分泌型、表面型或细胞质型免疫球蛋白的表达; V_H 突变状态;或其组合。在一些实施方案中,该方法进一步包含,基于该生物标志物图谱提供第二癌症治疗方案。在一些实施方案中,该方法进一步包含基于该生物标志物图谱不进行施用。在一些实施方案中,该方法进一步包含基于该生物标志物图谱预测第二癌症治疗方案的功效。在一些实施方案中,该血液恶性肿瘤是慢性淋巴细胞性白血病 (CLL)、小淋巴细胞性淋巴瘤 (SLL)、高风险CLL或非CLL/SLL淋巴瘤。在一些实施方案中,该血液恶性肿瘤是滤泡性淋巴瘤、弥漫大B细胞淋巴瘤 (DLBCL)、套细胞淋巴瘤、Waldenstrom氏大球蛋白血症、多发性骨髓瘤、边缘区淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤、非伯基特高度恶性B细胞淋巴瘤或结外边缘区B细胞淋巴瘤。在一些实施方案中,该血液恶性肿瘤是慢性髓细胞 (或髓样) 白血病或急性成淋巴细胞性白血病。在一些实施方案中,该血液恶性肿瘤是急性或慢性髓细胞 (或髓样) 白血病、骨髓增生异常综合征或急性成淋巴细胞性白血病。在一些实施方案中,该血液恶性肿瘤是复发型或难治型弥漫大B细胞淋巴瘤 (DLBCL)、复发型或难治型套细胞淋巴瘤、复发型或难治型滤泡性淋巴瘤、复发型或难治型CLL;复发型或难治型SLL;复发型或难治型多发性骨髓瘤。在一些实施方案中,该Btk抑制剂与布鲁顿酪氨酸激酶、布鲁顿酪氨酸激酶同源物或Btk酪氨酸激酶半胱氨酸同源物的半胱氨酸侧链形成共价键。在一些实施方案中,该不可逆Btk抑制剂是 (R)-1-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基) 哌啶-1-基) 丙-2-烯-1-酮。在一些实施方案中,该不可逆Btk抑制剂的量是从300mg/天至多达并且包括1000mg/天。在一些实施方案中,该不可逆Btk抑制剂的量是从420mg/天至多达并且包括840mg/天。在一些实施方案中,该不可逆Btk抑制剂的量是约420mg/天、约560mg/天或约840mg/天。在一些实施方案中,该不可逆Btk抑制剂的量是约420mg/天。在一些实施方案中,该Btk抑制剂的AUC₀₋₂₄是介于约150和约3500ng*h/mL之间。在一些实施方案中,该Btk抑制剂的AUC₀₋₂₄是介于约500和约1100ng*h/mL之间。在一些实施方案中,该Btk抑制剂是经口服施用。在一些实施方案中,该Btk抑制剂是每天施用一次、每天施用两次或每天施用三次。在一些实施方案中,施用该Btk抑制剂直到疾病进展、无法接受的毒性或个体的选择。在一些实施方案中,每天施用该Btk抑制剂直到疾病进展、无法接受的毒性或个体的选择。在

一些实施方案中,每隔一天施用该Btk抑制剂直到疾病进展、无法接受的毒性或个体的选择。在一些实施方案中,该Btk抑制剂是一线疗法、二线疗法、三线疗法、四线疗法、五线疗法或六线疗法。在一些实施方案中,该Btk抑制剂治疗难治型血液恶性肿瘤。在一些实施方案中,该Btk抑制剂是一种维持疗法。在一些实施方案中,该第二癌症治疗方案包含化学治疗剂、类固醇、免疫治疗剂、靶向疗法或其组合。在一些实施方案中,该第二癌症治疗方案包含B细胞受体途径抑制剂。在一些实施方案中,该B细胞受体途径抑制剂是CD79A抑制剂、CD79B抑制剂、CD19抑制剂、Lyn抑制剂、Syk抑制剂、PI3K抑制剂、Blnk抑制剂、PLC γ 抑制剂、PKC β 抑制剂或其组合。在一些实施方案中,该第二癌症治疗方案包含抗体、B细胞受体信号转导抑制剂、PI3K抑制剂、IAP抑制剂、mTOR抑制剂、放射免疫治疗剂、DNA损伤剂、蛋白体抑制剂、组蛋白脱乙酰酶抑制剂、蛋白质激酶抑制剂、hedgehog抑制剂、Hsp90抑制剂、端粒酶抑制剂、Jak1/2抑制剂、蛋白酶抑制剂、PKC抑制剂、PARP抑制剂或其组合。在一些实施方案中,该第二癌症治疗方案包含苯丁酸氮芥、异环磷酰胺、多柔比星、美沙拉嗪、沙利度胺、来那度胺、替西罗莫司、依维莫司、氟达拉滨、fostamatinib、紫杉醇、多西紫杉醇、ofatumumab、利妥昔单抗、地塞米松、强的松、CAL-101、替伊莫单抗、托西莫单抗、硼替佐米、喷司他丁、内皮他丁或其组合。在一些实施方案中,该第二癌症治疗方案包含环磷酰胺、羟基柔红霉素、长春新碱和强的松,及任选地利妥昔单抗。在一些实施方案中,该第二癌症治疗方案包含苯达莫司汀和利妥昔单抗。在一些实施方案中,该第二癌症治疗方案包含氟达拉滨、环磷酰胺和利妥昔单抗。在一些实施方案中,该第二癌症治疗方案包含环磷酰胺、长春新碱和强的松,及任选地利妥昔单抗。在一些实施方案中,该第二癌症治疗方案包含依托泊苷、多柔比星、长春新碱、环磷酰胺、氢化泼尼松,及任选地利妥昔单抗。在一些实施方案中,该第二癌症治疗方案包含地塞米松和来那度胺。在一些实施方案中,布鲁顿酪氨酸激酶的抑制剂是可逆的抑制剂。在一些实施方案中,布鲁顿酪氨酸激酶的抑制剂是不可逆抑制剂。在一些实施方案中,布鲁顿酪氨酸激酶的抑制剂与布鲁顿酪氨酸激酶、布鲁顿酪氨酸激酶同源物或Btk酪氨酸激酶半胱氨酸同源物的半胱氨酸侧链形成共价键。在一些实施方案中,布鲁顿酪氨酸激酶的抑制剂具有式(D)的结构:



式(D)

[0009] 其中:

[0010] L_a 是 CH_2 、O、NH或S;

[0011] Ar是取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基;

[0012] Y是选自烷基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基的任选地取代的基团;

[0013] Z是C(=O)、OC(=O)、NHC(=O)、C(=S)、S(=O)_x、OS(=O)_x、

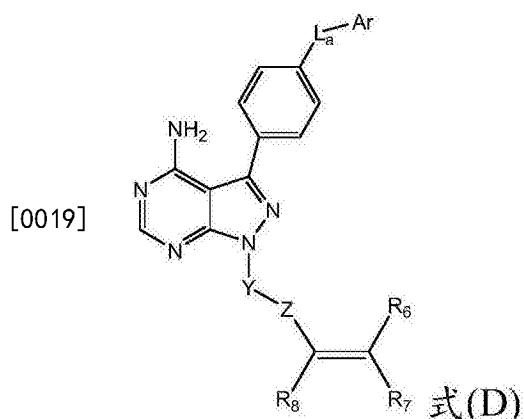
[0014] NHS(=O)_x, 其中x是1或2;

[0015] R₇和R₈独立地为H;或

[0016] R₇和R₈一起形成一个键;

[0017] R₆是H;和其药学上活性代谢物或药学上可接受的溶剂化物、药学上可接受的盐或药学上可接受的前药。在一些实施方案中,该布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂是(R)-1-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮。在一些实施方案中,La是O。在一些实施方案中,Ar是苯基。在一些实施方案中,Z是C(=O)、NHC(=O)或S(=O)₂。在一些实施方案中,各R₇和R₈是H。在一些实施方案中,Y是4元、5元、6元或7元环烷基环;或Y是4元、5元、6元或7元杂环烷基环。

[0018] 在一些实施方案中,该不可逆Btk抑制剂具有下列结构:



[0020] 其中:

[0021] La是CH₂、O、NH或S;

[0022] Ar是取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基;

[0023] Y是选自于烷基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基的任选地取代的基团;

[0024] Z是C(=O)、OC(=O)、NHC(=O)、C(=S)、S(=O)_x、OS(=O)_x、

[0025] NHS(=O)_x, 其中x是1或2;

[0026] R₆、R₇和R₈各自独立地从H、取代或未取代的C₁-C₄烷基、取代或未取代的C₁-C₄杂烷基、取代或未取代的C₃-C₆环烷基、取代或未取代的C₂-C₆杂环烷基、C₁-C₆烷氧基烷基、C₁-C₈烷基氨基烷基、取代或未取代的C₃-C₆环烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的C₁-C₄烷基(芳基)、取代或未取代的C₁-C₄烷基(杂芳基)、取代或未取代的C₁-C₄烷基(C₃-C₈环烷基)或取代或未取代的C₁-C₄烷基(C₂-C₈杂环烷基)中选出;或

[0027] R₇和R₈一起形成一个键;及其药学上活性代谢物或药学上可接受的溶剂化物、药学上可接受的盐或药学上可接受的前药。在一些方案中,La是O。在一些实施方案中,Ar是苯基。在一些实施方案中,Z是C(=O)、NHC(=O)或S(=O)₂。在一些实施方案中,各R₇和R₈是H。在一些实施方案中,Y是4元、5元、6元或7元环烷基环;或Y是4元、5元、6元或7元杂环烷基环。

[0028] 在某些实施方案中,本文公开用于治疗需要的个体的复发型或难治型非何杰金氏淋巴瘤的方法,包含:向该个体施用治疗有效量的(R)-1-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮。在一些实施方案中,该非何杰金氏淋巴瘤是复发型或难治型弥漫大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、复发型或难治型套细胞淋巴瘤或

复发型或难治型滤泡性淋巴瘤。在一些实施方案中, (R)-1-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的量是从300mg/天至多达并且包括1000mg/天。在一些实施方案中, (R)-1-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的量是从420mg/天至多达并且包括840mg/天。在一些实施方案中, (R)-1-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的量是约420mg/天、约560mg/天或约840mg/天。在一些实施方案中, 该不可逆Btk抑制剂的量是约420mg/天。在一些实施方案中, (R)-1-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的量是约420mg/天。在一些实施方案中, 该Btk抑制剂的AUC₀₋₂₄是介于约150和约3500ng*h/mL之间。在一些实施方案中, (R)-1-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的AUC₀₋₂₄是介于约150和约3500ng*h/mL之间。在一些实施方案中, 该Btk抑制剂的AUC₀₋₂₄是介于约500和约1100ng*h/mL之间。在一些实施方案中, (R)-1-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮是经口服施用。在一些实施方案中, (R)-1-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮是每天施用一次、每天施用两次或每天施用三次。在一些实施方案中, 施用(R)-1-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮直到疾病进展、无法接受的毒性或个体的选择。在一些实施方案中, 施用(R)-1-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮直到疾病进展、无法接受的毒性或个体的选择。在一些实施方案中, 每天施用(R)-1-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮直到疾病进展、无法接受的毒性或个体的选择。在一些实施方案中, 每隔一天施用(R)-1-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮直到疾病进展、无法接受的毒性或个体的选择。在一些实施方案中, (R)-1-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮是二线疗法、三线疗法、四线疗法、五线疗法或六线疗法。在一些实施方案中, 该Btk抑制剂是一种维持疗法。在一些实施方案中, 该方法进一步包含施用第二癌症治疗方案。在一些实施方案中, 在来自该非何杰金氏淋巴瘤的数个淋巴样细胞的动员之后, 施用该第二癌症治疗方案。在一些实施方案中, 在来自该非何杰金氏淋巴瘤的数个淋巴样细胞的淋巴球增多之后, 施用第二癌症治疗方案。在一些实施方案中, 该第二癌症治疗方案包含化学治疗剂、类固醇、免疫治疗剂、靶向疗法或其组合。在一些实施方案中, 该第二癌症治疗方案包含B细胞受体途径抑制剂。在一些实施方案中, 该B细胞受体途径抑制剂是CD79A抑制剂、CD79B抑制剂、CD19抑制剂、Lyn抑制剂、Syk抑制剂、PI3K抑制剂、Blnk抑制剂、PLC γ 抑制剂、PKC β 抑制剂或其组合。在一些实施方案中, 该第二癌症治疗方案包含抗体、B细胞受体信号转导抑制剂、PI3K抑制剂、IAP抑制剂、mTOR抑制剂、放射免疫治疗剂、DNA损伤剂、蛋白体抑制剂、组蛋白脱乙酰酶抑制剂、蛋白质激酶抑制剂、hedgehog抑制剂、Hsp90抑制剂、端粒酶抑制剂、Jak1/2抑制剂、蛋白酶抑制剂、PKC抑制剂、PARP抑制剂或其组合。在一些实施方案中, 该第二癌症治疗方案包含苯丁酸氮芥、异环磷酰胺、多柔比星、美沙拉嗪、沙利度胺、来那度胺、替西罗莫司、依维莫司、氟达拉滨、fostamatinib、紫杉醇、多西紫杉醇、ofatumumab、利妥昔单抗、地塞米松、强的松、CAL-101、替伊莫单抗、托西莫单抗、硼替佐米、喷司他丁、内皮他丁或其

组合。在一些实施方案中,该第二癌症治疗方案包含环磷酰胺、羟基柔红霉素、长春新碱和强的松,及任选地利妥昔单抗。在一些实施方案中,该第二癌症治疗方案包含苯达莫司汀和利妥昔单抗。在一些实施方案中,该第二癌症治疗方案包含氟达拉滨、环磷酰胺和利妥昔单抗。在一些实施方案中,该第二癌症治疗方案包含环磷酰胺、长春新碱和强的松,及任选地利妥昔单抗。在一些实施方案中,该第二癌症治疗方案包含依托泊苷、多柔比星、长春新碱、环磷酰胺、氢化泼尼松,及任选地利妥昔单抗。在一些实施方案中,该第二癌症治疗方案包含地塞米松和来那度胺。

[0029] 在某些实施方案中,本文公开用于治疗需要的个体的弥漫大B细胞淋巴瘤活化B细胞样亚型(ABC-DLBCL)的方法,包含:向该个体施用不可逆Btk抑制剂,其量从300mg/天至多达并且包括1000mg/天。在一些实施方案中,该方法进一步包含,通过测定从该弥漫大B细胞淋巴瘤中分离的数个淋巴样细胞中一个或多个生物标志物的基因序列,来诊断患有弥漫大B细胞淋巴瘤活化B细胞样亚型(ABC-DLBCL)的个体。在一些实施方案中,该不可逆Btk抑制剂是(R)-1-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮。在一些实施方案中,该ABC-DLBCL的特征在于CD79B突变。在一些实施方案中,该CD79B突变是免疫受体酪氨酸活化基序(ITAM)信号传导模块的突变。在一些实施方案中,该CD79B突变是第一个免疫受体酪氨酸活化基序(ITAM)酪氨酸的错义突变。在一些实施方案中,该CD79B突变使表面BCR表达增加,并且使Lyn激酶活性减弱。在一些实施方案中,该ABC-DLBCL的特征在于CD79A突变。在一些实施方案中,该CD79A突变是位在免疫受体酪氨酸活化基序(ITAM)信号传导模块之内。在一些实施方案中,该CD79A突变是免疫受体酪氨酸活化基序(ITAM)信号传导模块的剪接供体位点突变。在一些实施方案中,该CD79A突变删除免疫受体酪氨酸活化基序(ITAM)信号传导模块。在一些实施方案中,该ABC-DLBCL的特征在于MyD88、A20或其组合中的突变。在一些实施方案中,该MyD88突变是MYD88To11/IL-1受体(TIR)结构域中的氨基酸替换L265P。在一些实施方案中,该不可逆Btk抑制剂的量是从420mg/天至多达并且包括840mg/天。在一些实施方案中,该不可逆Btk抑制剂的量是约420mg/天、约560mg/天或约840mg/天。在一些实施方案中,该不可逆Btk抑制剂的量是约420mg/天。在一些实施方案中,该Btk抑制剂的AUC₀₋₂₄是介于约150和约3500ng*h/mL之间。在一些实施方案中,该Btk抑制剂的AUC₀₋₂₄是介于约500和约1100ng*h/mL之间。在一些实施方案中,该不可逆Btk抑制剂是经口服施用。在一些实施方案中,每天施用该不可逆Btk抑制剂直到疾病进展、无法接受的毒性或个体的选择。在一些实施方案中,每隔一天施用不可逆Btk抑制剂直到疾病进展、无法接受的毒性或个体的选择。在一些实施方案中,该不可逆Btk抑制剂是一线疗法、二线疗法、三线疗法、四线疗法、五线疗法或六线疗法。在一些实施方案中,该不可逆Btk抑制剂治疗难治型血液恶性肿瘤。在一些实施方案中,该不可逆Btk抑制剂是维持疗法。在一些实施方案中,该方法进一步包含施用至少一种额外的癌症治疗方案。在一些实施方案中,该额外的癌症治疗方案包含化学治疗剂、免疫治疗剂、类固醇、放射疗法、靶向疗法或其组合。在一些实施方案中,该第二癌症治疗方案包含抗体、B细胞受体信号转导抑制剂、PI3K抑制剂、IAP抑制剂、mTOR抑制剂、放射免疫治疗剂、DNA损伤剂、蛋白体抑制剂、组蛋白脱乙酰酶抑制剂、蛋白质激酶抑制剂、hedgehog抑制剂、Hsp90抑制剂、端粒酶抑制剂、Jak1/2抑制剂、蛋白酶抑制剂、PKC抑制剂、PARP抑制剂或其组合。

[0030] 在某些实施方案中,本文公开测定患有血液恶性肿瘤的个体的癌症治疗方案的方

法,包含:(a)向该个体施用足以使来自该恶性肿瘤的数个细胞活动化的不可逆Btk抑制剂的量;(b)分析该活动化的数个细胞;和(c)选择癌症治疗方案。在一些实施方案中,该癌症治疗方案包含化学治疗剂、类固醇、免疫治疗剂、靶向疗法或其组合。在一些实施方案中,该第二癌症治疗方案包含B细胞受体途径抑制剂。在一些实施方案中,该B细胞受体途径抑制剂是CD79A抑制剂、CD79B抑制剂、CD19抑制剂、Lyn抑制剂、Syk抑制剂、PI3K抑制剂、Blnk抑制剂、PLC γ 抑制剂、PKCB抑制剂或其组合。在一些实施方案中,该癌症治疗方案包含B细胞受体途径抑制剂。在一些实施方案中,该癌症治疗方案包含CD79A抑制剂、CD79B抑制剂、CD19抑制剂、Lyn抑制剂、Syk抑制剂、PI3K抑制剂、Blnk抑制剂、PLC γ 抑制剂、PKCB抑制剂或其组合。在一些实施方案中,该癌症治疗方案包含抗体、B细胞受体信号转导抑制剂、PI3K抑制剂、IAP抑制剂、mTOR抑制剂、放射免疫治疗剂、DNA损伤剂、蛋白体抑制剂、组蛋白脱乙酰酶抑制剂、蛋白质激酶抑制剂、hedgehog抑制剂、Hsp90抑制剂、端粒酶抑制剂、Jak1/2抑制剂、蛋白酶抑制剂、PKC抑制剂、PARP抑制剂或其组合。在一些实施方案中,该癌症治疗方案包含苯丁酸氮芥、异环磷酰胺、多柔比星、美沙拉嗪、沙利度胺、来那度胺、替西罗莫司、依维莫司、氟达拉滨、fostamatinib、紫杉醇、多西紫杉醇、ofatumumab、利妥昔单抗、地塞米松、强的松、CAL-101、替伊莫单抗、托西莫单抗、硼替佐米、喷司他丁、内皮他丁或其组合。在一些实施方案中,该癌症治疗方案包含环磷酰胺、羟基柔红霉素、长春新碱和强的松,及、任选地利妥昔单抗。在一些实施方案中,该癌症治疗方案包含苯达莫司汀和利妥昔单抗。在一些实施方案中,该癌症治疗方案包含氟达拉滨、环磷酰胺和利妥昔单抗。在一些实施方案中,该癌症治疗方案包含环磷酰胺、长春新碱和强的松,及任选地利妥昔单抗。在一些实施方案中,该癌症治疗方案包含依托泊苷、多柔比星、长春新碱、环磷酰胺、氢化泼尼松,及任选地利妥昔单抗。在一些实施方案中,该癌症治疗方案包含地塞米松和来那度胺。

[0031] 图式简要说明

[0032] 图1描述在造成疾病的发病机理的CLL细胞中于数个过程中Btk活性的作用。

[0033] 图2呈现出在用不可逆Btk抑制剂治疗患有CLL的个体的进程期间中绝对淋巴细胞计数。

[0034] 图3呈现于用不可逆Btk抑制剂治疗的CLL和SLL的患者中淋巴结(LN)直径之和的改变。

[0035] 图4描述罹患CLL的患者中的LN反应。左幅描述用不可逆Btk抑制剂治疗之前的LN,而右幅描述用不可逆Btk抑制剂治疗后的LN。

[0036] 图5描述罹患CLL和/或SLL患者中随著时间推移不可逆Btk抑制剂对于LN疾病负担和淋巴细胞增多的影响。

[0037] 图6描述对于用不可逆Btk抑制剂治疗的患者的负面影响。等级1至等级4代表影响的严重程度,1代表非常轻微至4代表极度不适。

[0038] 图7描述,对患有滤泡性淋巴瘤的个体(其达到完全或部分反应(CR/PR))施用Btk抑制剂之后,绝对淋巴细胞计数(ALC)/109L对比于周期天数。Y轴显示在每个时间点的绝对淋巴细胞计数(ALC),X轴则是周期数和天数。所有的患者(除了Pt 32009之外)经过4周治疗接续一周休息的程序的治疗。因此,对于这些患者每个周期的第1天是接在停药一周之后。请注意,多数患者的大部分周期期间ALC增加,且在随后周期开始的时候ALC减少。这个模型时常由于患者回应于治疗而在周期的后期减弱。患者32009在无介入之下接受治疗,而

没有显示这个周期性模型,但是在第1周期的第15天确实显示增加,并且在第2周期至第5周期期间逐渐增加。

[0039] 图8描述对患有滤泡性淋巴瘤的个体(其在治疗期间具有稳定型疾病(SD))施用Btk抑制剂之后,绝对淋巴细胞计数(ALC)/10⁹L对比于周期天数。Y轴显示在每个时间点的绝对淋巴细胞计数(ALC),X轴则是周期数和天数。所有患者经过4周治疗接续一周休息的疗程的治疗。因此,对于这些患者每个周期的第1天是接在停药一周之后。请注意的,患者32004的血液ALC动员逐渐增加,他一开始是稳定的但之后变成进展型疾病(PD)。

[0040] 图9描述对患有滤泡性淋巴瘤的PD个体施用Btk抑制剂之后绝对淋巴细胞计数(ALC)/10⁹L对比于周期天数。Y轴显示在每个时间点的绝对淋巴细胞计数(ALC),X轴则是周期数和天数。除了38010之外的所有患者经过4周治疗接续一周休息的疗程的治疗。因此,对于这些患者每个周期的第1天是接在停药一周之后。请注意的,缺少动员,特别是患者38010和32001。患者323001在离开研究之前具有有限的治疗。淋巴细胞的反应暗示了,如果能够留在治疗更久的话,这个患者可能会有反应。

[0041] 图10描述对PR和SD的DLBCL个体施用Btk抑制剂之后,绝对淋巴细胞计数(ALC)/10⁹L对比于周期天数。Y轴显示在每个时间点的绝对淋巴细胞计数(ALC),X轴则是周期数和天数。患者38011经过4周治疗接续一周休息的疗程的治疗。因此,对于这名患者每个周期的第1天是接在停药一周之后。患者38008和324001经过连续每日给药的治疗。

[0042] 图11描述对PD的DLBCL个体施用Btk抑制剂之后,绝对淋巴细胞计数(ALC)/10⁹L对比于周期天数。Y轴显示在每个时间点的绝对淋巴细胞计数(ALC),X轴则是周期数和天数。所有患者经过4周治疗接续一周休息的疗程的治疗。因此,对于这些患者每个周期的第1天是接在停药一周之后。请注意的,4名患者中的3名缺少动员。患者32002只接受一个治疗周期。

[0043] 图12描述对患有套细胞淋巴瘤的个体施用Btk抑制剂之后,绝对淋巴细胞计数(ALC)/10⁹L对比于周期天数。Y轴显示在每个时间点的绝对淋巴细胞计数(ALC),X轴则是周期数和天数。患者32006、38003和38004经过4周治疗接续一周休息的疗程的治疗。因此,对于这些患者每个周期的第1天是接在停药一周之后。另一名患者经过连续每日给药的治疗。请注意的,一开始具有PD的患者(32014)并未显示动员。

[0044] 图13描述对显示于图12中的患有套细胞淋巴瘤个体施用Btk抑制剂之后,绝对淋巴细胞计数(ALC)/10⁹L对比于周期天数。与图12比较,改变轴来展示低频波动。请注意的,所有回应的患者显示出一些程度的动员。

[0045] 图14展示出当疾病回应时淋巴细胞的动员减少,特别是B细胞类型,这与淋巴瘤细胞一致。患者32007、队列4具有滤泡性淋巴瘤、等级3,其逐渐地从SD退回到CR。虽然在这个例子中ALC的改变不显著,回应于Btk抑制剂的治疗,B细胞部分正经历典型的周期增加。也请注意的,逐周期递减数值的变化与累积的疾病控制一致。

[0046] 图15展示出随著疾病进展B细胞动员的增加。患者32004、队列2患有滤泡性淋巴瘤、等级1,其在第6周期之后从一开始的SD进展成PD。

[0047] 图16描述在反应的套细胞淋巴瘤患者200-005中早期动员且最终减少的CD45^{dim} B细胞亚群。这个亚群具有典型的MCL免疫表型(CD45^{dim}),且不同于正常淋巴细胞的免疫表型。

[0048] 图17描述在CR DLBCL Pt 324001中异常高的光散射CD19⁺细胞动员并接著消退。这些位在上幅中具有光散射的CD45⁺细胞 (SSC-H) 被区域化,而它们的CD3对比于CD19的染色显示在下幅中。在这里推定的恶性细胞是“藏”在通常定义为单核细胞的大MNC窗中。反应之后的动员顺序相似于其他的实例。

[0049] 图18呈现涉及对患有CLL或SLL年长患者施用Btk抑制剂的临床试验的反应,这些患者未曾经过药物的介入。个体服用420mg/天的Btk抑制剂。

[0050] 图19呈现涉及对患有CLL或SLL的R/R患者施用Btk抑制剂的临床试验的反应。个体服用了420mg/天的Btk抑制剂。

[0051] 图20呈现涉及对患有高风险性CLL的个体施用Btk抑制剂的临床试验的反应。

[0052] 图21呈现涉及对患有CLL或SLL的个体施用Btk抑制剂的临床试验随著时间推移的反应。

[0053] 图22在呈现涉及对患有CLL或SLL的个体施用Btk抑制剂的临床试验中对于所有患者所佳的反应。

[0054] 图23呈现在涉及患有CLL或SLL的个体施用Btk抑制剂的临床试验中对摘要患者最佳的反应。

[0055] 图24呈现在参与涉及施用Btk抑制剂的临床试验的CLL或SLL患者中依据预后因素的最佳反应。

[0056] 图25呈现在参与涉及施用Btk抑制剂的临床试验的CLL或SLL患者中初始(第2周期)反应评量和最佳反应(420mg队列)。

[0057] 图26呈现在在涉及施用Btk抑制剂的临床试验中的复发型/难治型CLL或SLL患者中,依据剂量的初始(第2周期)反应评量。

[0058] 图27呈现在参与涉及施用Btk抑制剂的临床试验的CLL或SLL患者中血液参数的改善。

[0059] 图28呈现了显示有Btk抑制剂和卡铂或万珂的组合于DoHH2细胞中的结果的数据。

[0060] 图29呈现了显示有Btk抑制剂与地塞米松或来那度胺的组合于DoHH2细胞中的结果的数据。

[0061] 图30呈现了显示有Btk抑制剂与替西罗莫司或R406的组合于DoHH2细胞中的结果的数据。

[0062] 图31呈现了显示有Btk抑制剂与吉西他滨或多柔比星的组合于DoHH2细胞中的结果的数据。

[0063] 图32呈现了显示有Btk抑制剂与Ca1-101的组合于TMD8细胞中的结果的数据。

[0064] 图33呈现了显示有Btk抑制剂与R406的组合于TMD8细胞中的结果的数据。

[0065] 图34呈现有显示了Btk抑制剂与长春新碱的组合于TMD8细胞中的结果的数据。

[0066] 图35呈现了显示有Btk抑制剂与多柔比星的组合于TMD8细胞中的结果的数据。

[0067] 图36呈现了显示有Btk抑制剂与来那度胺的组合于TMD8细胞中的结果的数据。

[0068] 图37呈现了显示有Btk抑制剂与万珂的组合于TMD8细胞中的结果的数据。

[0069] 图38呈现了显示有Btk抑制剂与氟达拉滨的组合于TMD8细胞中的结果的数据。

[0070] 图39呈现了显示有Btk抑制剂与紫杉醇的组合于TMD8细胞中的结果的数据。

[0071] 发明详述

[0072] 目前需要可治疗(包括诊断)血液恶性肿瘤包括复发型和难治型B细胞恶性肿瘤及ABC-DLBCL的方法。本申请乃部分地基于意外发现到,Btk抑制剂可引起实体血液恶性肿瘤中淋巴样细胞的动员(或者,在一些例子中为淋巴球增多)。淋巴样细胞的动员增加了它们与额外的癌症治疗方案的接触,也增加了生物标志物筛选的可用性。发明人也发现Btk抑制剂有用于治疗复发型和难治型恶性肿瘤及ABC-DLBCL。

[0073] 在某些实施方案中,本文公开用于治疗需要的个体的血液恶性肿瘤的方法,包含:(a)向该个体施用足以使来自该恶性肿瘤的数个细胞活动化的不可逆Btk抑制剂的量;和(b)分析该活动化的数个细胞。在某些实施方案中,本文公开用于治疗需要的个体的弥漫大B细胞淋巴瘤活化B细胞样亚型(ABC-DLBCL)的方法,包含:向该个体施用不可逆Btk抑制剂,其量为从300mg/天至多达并且包括1000mg/天。再者,在某些实施方案中,本文公开用于治疗需要的个体的复发型或难治型非何杰金氏淋巴瘤的方法,包含:向该个体施用治疗有效量的(R)-1-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮。

[0074] 某些术语

[0075] 除非另外定义,本文中使用的所有技术和科学术语与所要求保护的客体所属领域的技术人员所一般了解的意义相同。在本文的术语有数个定义的情况之下,以这个章节中的定义为准。当引用URL或其他此类标识符或地址时,应当理解的是,此类标识符可以改变,且因特网上的特定信息可以加入和删除,但是等同的信息可以经由网络搜寻找找到。对其之参考证明了此信息的可获得性和公开发布。

[0076] 应当理解,前面的一般描述和下面的详细描述仅是示范性的和说明性的,并不是对所要求保护的任何客体的限制。在本申请中,除非另外特别规定,使用的单数形式包括复数形式。必须注意到,除非上下文另外明确指示,本说明书和所附的权利要求书中使用的单数形式“一个”、“一种”和“该”包括复数的指示物。在本申请中,除非另外规定,使用“或”意味着“和/或”。此外,术语“包括”以及其它形式的使用,例如“包含”、“含有”和“具有”,不是限制性的。

[0077] 本文中所使用的章节标题仅是出于组织目的,并非用来解释为限制所描述的客体。所有的在本申请中引用的文件或文件的一部份,包括但不限于专利、专利申请、文章、书、指南和论述,在此以全文引用的方式明确地并入本文中供任何目的之用。

[0078] 标准化学术语的定义可在文献著作中找到,包括Carey和Sundberg的“ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY第四版”A卷(2000)和B卷(2001),Plenum Press,New York。除非另外指出,使用本领域技术范围内的质谱法、NMR、HPLC、蛋白质化学、生物化学、重组DNA技术和药理学等常规方法。除非提供具体的定义,本文描述的与分析化学、有机合成化学以及医学和药物化学关联使用的命名及其实验室程序和技术,是本领域已知的。标准技术可使用于化学合成、化学分析、药物制备、配制和递送、以及患者的治疗。标准技术可使用于重组DNA、合成寡核苷酸、以及组织培养和转化(例如电穿孔、脂质体转染)。例如可使用附有制造商说明书的试剂盒,或如本领域通常所完成者,或如本文所述,来执行反应和纯化技术。前述的技术和程序通常可以本领域熟知的常规方法以及如本说明书通篇所引用和讨论的各种一般和更具体的参考中所描述的内容来执行。

[0079] 应当理解,本文描述的方法和组合物不限于本文描述的特定方法、方案、细胞系、

构建体和试剂,而本身可变化。还应当理解,本文使用的术语仅供描述特定实施方案的目的,并不打算限制本文描述的方法和组合物的范围,其仅受所附的权利要求限制。

[0080] 本文中所提到的所有出版物和专利在此以全文引用的方式并入本文中,作为描述和公开的目的,例如描述于出版物中的构想和方法可用于与本文所述的方法、组合物和化合物搭配。本文中所讨论的出版物仅为其在本申请的申请日之前的公开内容而提供。任何内容在此不得解释为是由于先前发明或任何其他理由使得本发明人无权在时间上先于此等公开内容的一个承认。

[0081] “烷基”是指脂肪族烃基。烷基部分可为“饱和烷基”,这是指其不含有任何烯烃或炔烃部分。烷基部分也可可为“不饱和烷基”部分,这是指其含有至少一个烯烃或炔烃部分。“烯烃”部分是指具有至少一个碳碳双键的基团,而“炔烃”部分是指具有至少一个碳碳叁键的基团。烷基部分,不管是饱和的还是不饱和的,可为支链、直链或环状的。取决于结构,烷基可为单价基团或双价基团(即亚烷基)。烷基也可以是具有1至6个碳原子的“低级烷基”。

[0082] 如本文所用的 C_1-C_x 包括 C_1-C_2 、 C_1-C_3 ... C_1-C_x 。

[0083] “烷基”部分可具有1至10个碳原子(每当在本文中出现,数值范围例如“1至10”是指给定范围内的每个整数;例如,“1至10个碳原子”指烷基可具有1个碳原子、2个碳原子、3个碳原子……,多达10个碳原子并且包括10个碳原子,虽然本定义也涵盖未指定数值范围的术语“烷基”的存在)。本文描述的化合物的烷基可以被指定为“ C_1-C_4 烷基”或类似的指定。仅作为实例,“ C_1-C_4 烷基”表示在烷基链中有1至4个碳原子,即烷基链选自甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基。因此, C_1-C_4 烷基包括 C_1-C_2 烷基和 C_1-C_3 烷基。烷基可以经取代或未经取代。典型的烷基包括但决不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、己基、乙烯基、丙烯基、丁烯基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基等。

[0084] 如本文所用的术语“非环烷基”是指烷基不是环状的(即是含有至少一个碳原子的直链或支链)。非环烷基可以是完全饱和或可以含有非环烯烃和/或炔烃。非环烷基可以任选地经取代。

[0085] 术语“烯基”是指一类烷基,其中烷基的前两个原子形成双键,该双键不是芳香基的一部分。即,烯基始于原子 $-C(R)=C(R)-R$,其中R是指烯基的剩余部分,它们可为相同或不同。烯基部分可为支链、直链或环状的(在该情况下,它也被称作“环烯基”)。取决于结构,烯基可以是单价基团或双价基团(即亚烯基)。烯基可任选地经取代。烯基的非限制性实例包括 $-CH=CH_2$ 、 $-C(CH_3)=CH_2$ 、 $-CH=CHCH_3$ 、 $-C(CH_3)=CHCH_3$ 。亚烯基包括但不限于 $-CH=CH-$ 、 $-C(CH_3)=CH-$ 、 $-CH=CHCH_2-$ 、 $-CH=CHCH_2CH_2-$ 和 $-C(CH_3)=CHCH_2-$ 。烯基可以具有2至10个碳。烯基也可以是有2至6个碳原子的“低级烯基”。

[0086] 术语“炔基”是指一类烷基,其中烷基的前两个原子形成叁键。即,炔基始于原子 $-C\equiv C-R$,其中R是指炔基的剩余部分,它可为相同或不同。炔基部分的“R”部分可以是支链、直链或环状的。取决于结构,炔基可为单价基团或双价基团(即亚炔基)。炔基可任选地经取代。炔基的非限制性实例包括但不限于 $-C\equiv CH$ 、 $-C\equiv CCH_3$ 、 $-C\equiv CCH_2CH_3$ 、 $-C\equiv C-$ 和 $-C\equiv CCH_2-$ 。炔基可具有2至10个碳。炔基也可以是具有2至6个碳原子的“低级炔基”。

[0087] “烷氧基”是指(烷基)O-基团,其中烷基如本文所定义。

[0088] “羟烷基”是指经至少一个羟基取代的如本文定义的烷基。羟烷基的非限制性实例包括但不限于羟甲基、2-羟乙基、2-羟丙基、3-羟丙基、1-(羟甲基)-2-甲基丙基、2-羟基丁

基、3-羟基丁基、4-羟基丁基、2,3-二羟基丙基、1-(羟甲基)-2-羟乙基、2,3-二羟基丁基、3,4-二羟基丁基和2-(羟甲基)-3-羟丙基。

[0089] “烷氧基烷基”是指经如本文定义的烷氧基取代的如本文定义的烷基。

[0090] “烯氧基”是指(烯基)O-基团,其中烯基如本文所定义。

[0091] 术语“烷基胺”是指-N(烷基)_xH_y基团,其中x和y选自x=1,y=1和x=2,y=0。当x=2时,烷基与它们所连接的N原子合起来可以任选地形成环状环系统。

[0092] “烷基氨基烷基”是指经如本文所定义的烷基胺取代的如本文所定义的烷基。

[0093] “酰胺”是具有式-C(O)NHR或-NHC(O)R的化学部分,其中R选自烷基、环烷基、芳基、杂芳基(通过环上的碳键合)和杂脂环基(通过环上的碳键合)。酰胺部分在氨基酸或肽分子和本文描述的化合物之间形成连接,因而形成前药。本文描述的化合物上的任何胺或羧基侧链都可以被酰胺化。制备此类酰胺的程序和具体基团为本领域技术人员所知,并可以在例如Greene和Wuts,Protective Groups in Organic合成,第三版,John Wiley&Sons,New York,NY,1999的参考资料中容易地找到,其全文被并入本文作为参考。

[0094] 术语“酯”是指具有式-COOR的化学部分,其中R选自烷基、环烷基、芳基、杂芳基(通过环上的碳键合)和杂脂环基(通过环上的碳键合)。本文描述的化合物上的任何羟基或羧基侧链都可以被酯化。制备此类酯的程序和具体基团为本领域技术人员所知,且可以在例如Greene和Wuts,Protective Groups in Organic合成,第三版,John Wiley&Sons,New York,NY,1999的参考资料中容易地找到,其全文被并入本文作为参考。

[0095] 如本文所用的术语“环”是指任何共价闭合结构。环包括例如碳环(例如芳基和环烷基)、杂环(例如杂芳基和非芳族杂环)、芳烃(例如芳基和杂芳基)及非芳烃(例如环烷基和非芳族杂环)。环可任选地经取代。环可以是单环或多环。

[0096] 如本文所用的术语“环系统”是指一个或超过一个的环。

[0097] 术语“元环”可涵盖任何环状结构。术语“元”表示构成环的骨架原子的数目。因此,例如,环己基、吡啶、吡喃和噻喃是6元环;而环戊基、吡咯、呋喃和噻吩是5元环。

[0098] 术语“稠合的”是指其中两个或多个环共用一个或多个键的结构。

[0099] 术语“碳环的”或“碳环”是指其中形成环的每个原子都是碳原子的环。碳环包括芳基和环烷基。该术语因而区分了碳环和杂环(“杂环的”),杂环中的环骨架含有至少一个不是碳的原子(即杂原子)。杂环包括杂芳基和杂环烷基。碳环和杂环可任选地经取代。

[0100] 术语“芳族”是指具有包含4n+2个 π 电子的非定域化 π 电子系统的平面环,其中n是整数。芳族环可以由五、六、七、八、九或超过九个原子形成。芳烃可任选地经取代。术语“芳族”同时包括碳环芳基(例如苯基)和杂环芳基(或“杂芳基”或“杂芳族”)基团(例如吡啶)。术语包括单环或稠合环多环(即共用相邻碳原子对的环)基团。

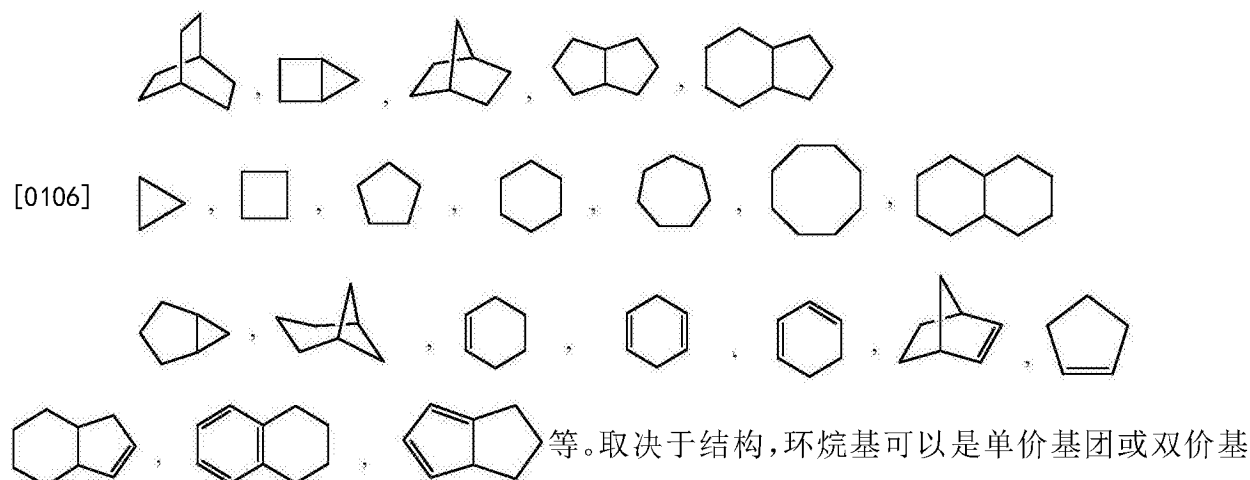
[0101] 如本文所用的术语“芳基”是指其中形成环的每个原子都是碳原子的芳环。芳环可以由五、六、七、八、九或超过九个碳原子形成。芳基可以任选地经取代。芳基的实例包括但不限于苯基、萘基、菲基、蒽基、芴基和茚基。取决于结构,芳基可以是单价基团或双价基团(即亚芳基)。

[0102] “芳氧基”是指(芳基)O-基团,其中芳基如本文所定义。

[0103] “芳烷基”指的是经芳基取代的如本文所定义的烷基。非限制的芳烷基包括苄基、苄乙基等。

[0104] “芳烯基”指的是经如本文所定义的芳基取代的如本文所定义的烯基。

[0105] 术语“环烷基”是指单环或多环基团,其仅含有碳和氢,而且可为饱和、部分饱和或完全不饱和的。环烷基包括具有3至10个环原子的基团。环烷基的说明性实例包括以下部分:



The环烷基也可以是具有3至8个碳原子的“低级环烷基”。

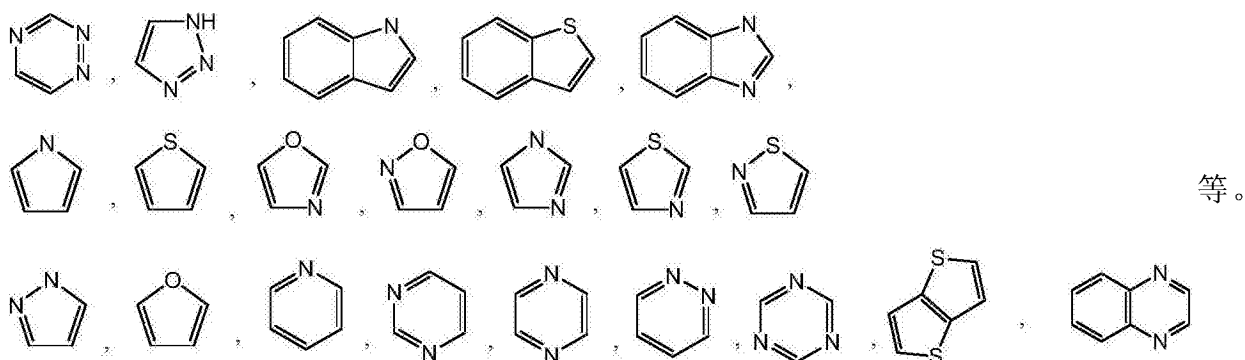
[0107] “环烷基烷基”指的是经环烷基取代的如本文定义的烷基。非限制性的环烷基烷基包括环丙基甲基、环丁基甲基、环戊基甲基、环己基甲基等。

[0108] 术语“杂环”是指含有1至4个各自选自O、S和N的杂原子的杂芳族和杂脂环基团,其中各个杂环基团在其环系统中含有4至10个原子,附带条件是所述基团的环不包含两个相邻的O或S原子。在本文中,每当杂环中的碳原子数目被指定(例如C₁-C₆杂环)时,则该环中必然存在至少一个其它原子(杂原子)。例如“C₁-C₆杂环”的标示仅指该环中的碳原子数目,而不是指该环中的原子总数。可以理解,在环中,杂环可以含有额外的杂原子。例如“4-6元杂环”的标示是指环中包含的原子总数(即4元、5元或6元环,其中至少一个原子是碳原子,至少一个原子是杂原子,剩下的2-4个原子是碳原子或杂原子)。在含有两个或多个杂原子的杂环中,该两个或多个杂原子可以是相同的或彼此不同的。杂环可以任选地被取代。与杂环的连接可以是在杂原子上或通过碳原子。杂环可以任选地经取代。与杂环的连接可以是在杂原子上或通过碳原子。非芳族杂环基团包括在其环系统中仅含有4个原子的基团,而芳族杂环基团在其环系统中必须含有至少5个原子。杂环基团包括苯并稠合的环系统。4元杂环基团的一个实例是氮杂环丁烷基(源自氮杂环丁烷)。5元杂环基团的一个实例是噻唑基。6元杂环基团的一个实例是吡啶基,而10元杂环基团的一个实例是喹啉基。非芳族杂环基团的实例是吡咯烷基、四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢吡喃基、二氢吡喃基、四氢噻喃基、哌啶并、吗啉代、硫代吗啉代、噻唞烷基、哌嗪基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、高哌啶基、氧杂环庚烷基、硫杂环庚烷基、氧氮杂萘基、二氮杂萘基、硫氮杂萘基、1,2,3,6-四氢吡啶基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、二氢吲哚基、2H-吡喃基、4H-吡喃基、二噁烷基、1,3-二氧杂环戊烷基、吡唑基、二噻烷基、二硫杂环戊烷基、二氢吡喃基、二氢噻吩基、二氢呋喃基、吡唑烷基、咪唑基、咪唑烷基、3-氮杂双环[3.1.0]己烷基、3-氮杂双环[4.1.0]庚烷基、3H-吲哚基和喹啉基。芳族杂环基团的实例是吡啶基、咪唑基、噻唑基、吡唑基、三唑基、吡嗪基、四唑基、呋喃基、噻吩基、异噻唑基、噻唑基、噻唑基、异噻唑基、吡咯基、

喹啉基、异喹啉基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、噻吩基、吡唑基、吡嗪基、酞嗪基、哒嗪基、三嗪基、异吡啶基、蝶啶基、嘌呤基、嘧啶基、噻二唑基、噻二唑基、呋喃基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、喹啉基、喹啉基、萘啶基和呋喃并吡啶基。如源自上面列出的基团的前述基团，只要可能的话，可为C-连接或N-连接的。例如，源自吡咯的基团可为吡咯-1-基(N-连接)或吡咯-3-基(C-连接)。此外，源自咪唑的基团包括咪唑-1-基或咪唑-3-基(均为N-连接)或咪唑-2-基、咪唑-4-基或咪唑-5-基(均为C-连接)。杂环基团包括苯并稠合的环系统和经一个或两个氧代(=O)部分取代的环系统(例如吡咯烷-2-酮)。取决于结构，杂环基团可以是单价基团或双价基团(即亚杂环基)。

[0109] 术语“杂芳基”或者“芳杂族”是指包括一个或多个选自氮、氧和硫的环杂原子的芳基。含N的“芳杂族”或“杂芳基”部分是指其中环上的至少一个骨架原子是氮原子的芳族基团。杂芳基的说明性实例包括以下部分：

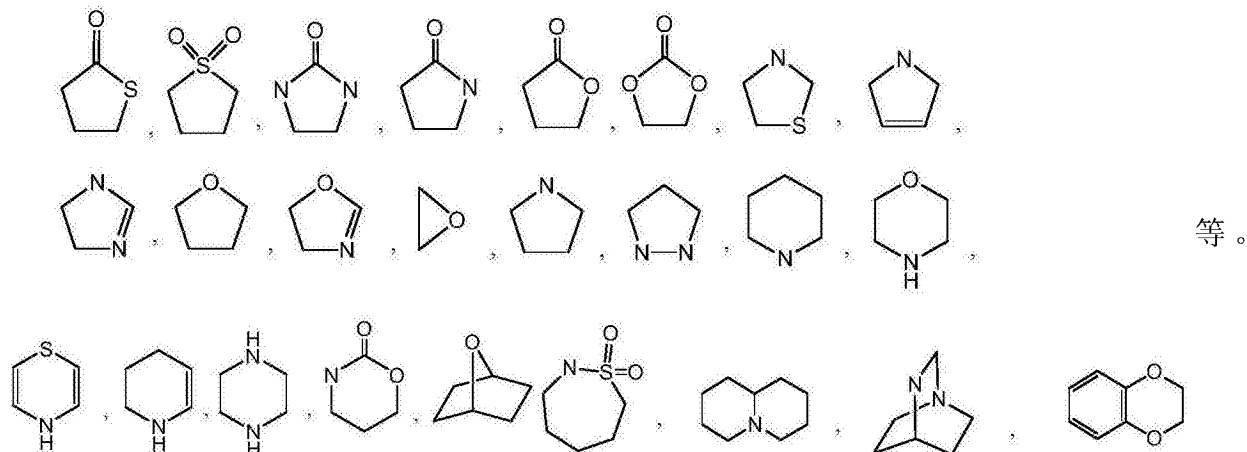
[0110]



取决于结构，杂芳基可以是单价基团或双价基团(即亚杂芳基)。

[0111] 如本文使用的术语“非芳族杂环”、“杂环烷基”或“杂脂环基”是指其中构成环的一个或多个原子是杂原子的非芳族环。“非芳族杂环”或“杂环烷基”是指包括至少一个选自氮、氧和硫的杂原子的环烷基。该基团可以与芳基或杂芳基稠合。杂环烷基环可以由三、四、五、六、七、八、九或超过九个原子构成。杂环烷基环可以任选地经取代。在某些实施方案中，非芳族杂环含有一个或多个羰基或硫代羰基，例如包含氧代和硫代的基团。杂环烷基的实例包括但不限于内酰胺、内酯、环亚胺、环硫代亚胺、环氨基甲酸酯、四氢噻喃、4H-吡喃、四氢吡喃、哌啶、1,3-二噁英、1,3-二噁烷、1,4-二噁英、1,4-二噁烷、哌嗪、1,3-氧硫杂环己烷、1,4-氧硫杂环己二烯、1,4-氧硫杂环己烷、四氢-1,4-噻嗪、2H-1,2-噻嗪、马来酰亚胺、琥珀酰亚胺、巴比妥酸、硫代巴比妥酸、二氧哌嗪、乙内酰脲、二氢尿嘧啶、吗啉、三噁烷、六氢-1,3,5-三嗪、四氢噻吩、四氢呋喃、吡咯啉、吡咯烷、吡咯烷酮、吡咯烷二酮、吡唑啉、吡唑烷、咪唑啉、咪唑烷、1,3-二氧杂环戊烯、1,3-二氧杂环戊烷、1,3-二硫杂环戊烯、1,3-二硫杂环戊烷、异噻唑啉、异噻唑烷、噁唑啉、噁唑烷、噁唑烷酮、噻唑啉、噻唑烷和1,3-氧硫杂环戊烷。杂环烷基(也被称作非芳族杂环)的说明性实例包括：

[0112]



术语杂脂环基还包括所有环形式的碳水化合物,包括但不限于单糖、二糖和寡糖。取决于结构,杂环烷基可以是单价基团或双价基团(即亚杂环烷基)。

[0113] 术语“卤代”,或者“卤素”或“卤化物”,是指氟、氯、溴和碘。

[0114] 术语“卤代烷基”、“卤代烯基”、“卤代炔基”和“卤代烷氧基”包括其中的至少一个氢被置换成卤素原子的烷基、烯基、炔基和烷氧基的结构。在其中的两个或多个氢原子被置换成卤素原子的某些实施方案中,卤素原子全是彼此相同的。在其中的两个或多个氢原子被置换成卤素原子的其它实施方案中,卤素原子不全是彼此相同的。

[0115] 如本文使用的术语“氟烷基”，是指其中的至少一个氢被置换成氟原子的烷基。氟烷基的实例包括但不限于 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 等。

[0116] 如本文所用的术语“杂烷基”“杂烯基”和“杂炔基”包括任选地取代的烷基、烯基和炔基,其中的一个或多个骨架链原子是杂原子,例如氧、氮、硫、硅、磷或其组合。杂原子可安放在杂烷基的任何内部位置或者在杂烷基与分子的剩余部分连接的位置。实例包括但不限于-CH₂-O-CH₃、-CH₂-CH₂-O-CH₃、-CH₂-NH-CH₃、-CH₂-CH₂-NH-CH₃、-CH₂-N(CH₃)-CH₃、-CH₂-CH₂-NH-CH₃、-CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃、-CH₂-S-CH₂-CH₃、-CH₂-CH₂-S(O)-CH₃、-CH₂-CH₂-S(O)₂-CH₃、CH=CH-O-CH₃、-Si(CH₃)₃、-CH₂-CH=N-OCH₃和-CH=CH-N(CH₃)-CH₃。另外,多达两个杂原子可为相连的,例如,作为实例-CH₂-NH-OCH₃和-CH₂-O-Si(CH₃)₃。

[0117] 术语“杂原子”是指碳或氢以外的原子。杂原子典型地独立选自氧、硫、氮、硅和磷，但不限于这些原子。在其中存在两个或多个杂原子的实施方案中，该两个或多个杂原子可以全是彼此相同的，或者该两个或多个杂原子中的一些或全部可以各自地与其他不同。

[0118] 术语“键”或“单键”是指两个原子之间的化学键,或当由键连接的原子被视作更大的亚结构的一部分时,两个部分之间的化学键。

[0119] “异氰酸基”是指-NCO基团。

[0120] “异硫氰酸基”是指-NCS基团。

[0121] 术语“部分”是指分子的特定片段或官能团。化学部分通常被认为是嵌入分子中或附加在分子上的化学实体。

[0122] “亚磺酰基”是指-S(=O)-R。

[0123] “磺酰基”是指-S(=O)₂-R。

[0124] “硫代烷氧基”或“烷硫基”是指-S-烷基。

- [0125] “烷硫基烷基”是指经-S-烷基取代的烷基。
- [0126] 如本文所用的术语“O-羧基”或“酰氧基”是指式 $\text{RC}(=\text{O})\text{O}-$ 的基团。
- [0127] “羧基”指的是 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 基。
- [0128] 如本文所用的术语“乙酰基”是指式 $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ 的基团。
- [0129] “酰基”是指 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ 基团。
- [0130] 如本文所用的术语“三卤甲烷磺酰基”是指式 $\text{X}_3\text{CS}(=\text{O})_2-$ 的基团,其中X是卤素。
- [0131] 如本文所用的术语“氰基”是指式 $-\text{CN}$ 的基团。
- [0132] “氰基烷基”指的是经至少一个氰基取代的如本文所定义的烷基。
- [0133] 如本文所用的术语“N-磺酰胺基”或“磺酰基氨基”是指式 $\text{RS}(=\text{O})_2\text{NH}-$ 的基团。
- [0134] 如本文所用的术语“O-氨甲酰基”是指式 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_2$ 的基团。
- [0135] 如本文所用的术语“N-氨甲酰基”是指式 $\text{ROC}(=\text{O})\text{NH}-$ 的基团。
- [0136] 如本文所用的术语“O-硫代氨甲酰基”是指式 $-\text{OC}(=\text{S})\text{NR}_2$ 的基团。
- [0137] 如本文所用的术语“N-硫代氨甲酰基”是指式 $\text{ROC}(=\text{S})\text{NH}-$ 的基团。
- [0138] 如本文所用的术语“C-氨基”是指式 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_2$ 的基团。
- [0139] “氨基羰基”是指 $-\text{CONH}_2$ 基。
- [0140] 如本文所用的术语“N-氨基”是指式 $\text{RC}(=\text{O})\text{NH}-$ 的基团。
- [0141] 如本文所用的取代基“R”,当单独出现且没有指定数目时,是指选自烷基、环烷基、芳基、杂芳基(通过环碳键合)和非芳族杂环(通过环碳键合)中的取代基。
- [0142] 术语“任选地经取代”或“取代的”指的是所提及的基团可以经一个或多个额外的基团取代,这些额外基团分别且独立地选自烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂脂环基、羟基、烷氧基、芳氧基、烷硫基、芳硫基、烷基亚砷、芳基亚砷、烷基砷、芳基砷、氰基、卤代、酰基、硝基、卤代烷基、氟烷基、氨基(包括单-和二-取代的氨基)、以及其被保护的衍生物。作为实例,任选的取代基可以是 L_sR_s ,其中各个 L_s 独立地选自一个键、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}-$ 、 $-\text{NHS}(=\text{O})_2-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-(\text{取代或未取代的}\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基})$ 或 $-(\text{取代或未取代的}\text{C}_2-\text{C}_6\text{烯基})$;而且各个 R_s 独立地选自H、(取代或未取代的 C_1-C_4 烷基)、(取代或未取代的 C_3-C_6 环烷基)、杂芳基或杂烷基。可形成上述取代基的受保护衍生物的保护基包括是本领域技术人员所知,且可在例如上述Greene和Wuts的参考著作中找到。
- [0143] 术语“迈克尔受体部分(Michael acceptor moiety)”是指可参与迈克尔反应的官能团,该反应中在迈克尔受体部分的一部分和供体部分之间形成新共价键。迈克尔受体部分是亲电体,而“供体部分”是亲核体。
- [0144] 术语“亲核体”或“亲核的”是指富电子的化合物或其部分。亲核体的一个实例包括但决不限于一个分子的半胱氨酸残基,诸如Btk的Cys481。
- [0145] 术语“亲电体”或“亲电的”是指电子不足或缺电子的分子或其或部分。亲电体的实例包括但决不限于迈克尔受体部分。
- [0146] 如本文使用的关于制剂、组合物或成分的术语“可接受的”或“药学上可接受的”指的是对被治疗的个体的一般健康状况没有持续的不利影响,或者不消除化合物的生物活性或性质而且相对无毒。
- [0147] 如本文所用的“B细胞淋巴增生性病(BCLD)生物标志物”是指,为BCLD相关病况或

疾病的病征的任何生物分子(可在血、其他体液或组织中发现),或是任何染色体异常。

[0148] 如本文所用的“肿瘤”是指,所有的赘生性细胞的生长和增生,不论其为恶性或良性,以及所有的癌前和癌细胞和组织。如本文所用的“赘生性”是指任何形式的失调或不受调控的细胞生长,不论其为恶性或良性,而导致异常组织生长。因此,“赘生性细胞”包括具有细胞生长失调或不受调控的恶性细胞和良性细胞。

[0149] 术语“癌(症)”和“癌的”是指或描述哺乳动物中的生理病况,该病况的典型特征是细胞生长不受调控。癌症的实例包括但不限于B细胞淋巴增生性病(BCLD),诸如淋巴瘤和白血病,及实体肿瘤。“与B细胞有关的癌”或“B细胞系癌”是指,其中的细胞生长失调或不受调控是与B细胞相关的任何类型的癌症。

[0150] 在癌症背景下所谓的“难治型/性”意指,特定的癌症对于使用一种特定治疗剂的治疗有抗性或无反应。难以使用一种特定治疗剂的治疗治疗的癌症可以始于当用该特定治疗剂开始治疗的时候(即一开始暴露在该治疗剂的时候就无反应),或者,是在使用该治疗剂首次治疗期的过程中或是使用该治疗剂进行后续治疗的期间,对该治疗剂发展出抗性的结果。

[0151] 所谓“激动剂活性”意指如激动剂般作用的物质。激动剂在细胞上与受体结合,并且启动与该受体的天然配体所启动的反应或活性相似或相同的反应或活性。

[0152] 所谓“拮抗剂活性”意指如拮抗剂般作用的物质。Btk拮抗剂防止或减少由Btk所介导的任何反应的诱发。

[0153] 所谓“显著的”激动剂活性意指,比B细胞反应试验中所测量到的由中性物质或阴性对照物所引起的激动剂活性高出至少30%、35%、40%、45%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%的激动剂活性。优选地,“显著的”激动剂活性是,比B细胞反应试验中所测量到的由中性物质或阴性对照物所引起的激动剂活性高出至少2倍或至少3倍的激动剂活性。因此,例如当感兴趣的B细胞反应是B细胞增生时,“显著的”激动剂活性会是,引起比由中性物质或阴性对照物所引起的细胞增生水平高出至少2倍或至少3倍的B细胞增生水平。

[0154] “没有显著的激动剂活性”的物质会展现出,比由中性物质或阴性对照组所引起的激动剂活性高出不超过约25%的激动剂活性,优选地,是,比B细胞反应试验中所测量到的中性物质或阴性对照物所引起的激动剂活性高出不超过约20%、15%、10%、5%、1%、0.5%或甚至不超过约0.1%。

[0155] 在一些实施方案中,Btk抑制剂治疗剂是一种拮抗剂抗Btk抗体。当此类抗体在人细胞中结合到Btk抗原时,此类抗体没有如上所提的显著的激动剂活性。在本发明的一个实施方案中,拮抗剂抗Btk抗体在一个细胞反应中没有显著的激动剂活性。在本发明的另一个实施方案中,拮抗剂抗Btk抗体在超过一个细胞反应(例如增生和分化,或增生、分化,以及,B细胞的抗体产生)的试验中没有显著的激动剂活性。

[0156] 所谓“由Btk介导的信号传导”意指任何直接地或间接地取决于Btk活性的生物活性。由Btk介导的信号传导的实例是导向Btk表达细胞的增生和存活以及在Btk表达细胞中一个或多个Btk信号传导途径的刺激信号。

[0157] Btk“信号传导途径”或“信号转导途径”意指,至少一个生化反应或一群生化反应由Btk活性所导致,其产生一个信号,当该信号通过该信号途径传导时,该信号会激活信号

传导级联放大中一个或多个下游分子。信号转导途径涉及若干信号转导分子,该等信号转导分子会使得信号从细胞表面传递过细胞质膜,并通过一个或一系列的信号转导分子、通过该细胞的细胞质,且在一些情况下,进入该细胞核中。本发明特别有趣的是,Btk信号转导途径经由NF- κ B信号传导途径最终调控(促进或者抑制)NF- κ B的激活。

[0158] 本发明的方法针对用于治疗癌的方法,在某些实施方案中,是利用抗体来测定在这些方法中某些BCLD生物标志物的表达或存在。以下术语和定义适用在此类抗体。

[0159] “抗体”和“免疫球蛋白”(Ig)是具有相同结构特征的糖蛋白。该等术语是同义词。在一些情况下,免疫球蛋白的抗原特异性可能是已知的。

[0160] 术语“抗体”作为最广义的使用,并且覆盖全组装抗体、可以结合抗原(例如Fab、F(ab')₂、Fv、单链抗体、双体抗体(diabody)、抗体嵌合体、杂合抗体、双特异抗体、人源化抗体等)的抗体区段和包含前述的重组肽。

[0161] 如本文所用的术语“单克隆抗体”和“mAb”是指得自于基本上同质的抗体群体的抗体,即个别抗体包含相同的群体,除了可能天然发生的突变会少量存在之外。

[0162] “原生抗体”和“原生免疫球蛋白”通常是约150,000道尔顿的杂四聚糖蛋白,由两个相同的轻(L)链和两个相同的重(H)链构成。每一个轻链经由一个共价二硫键链结到重链,然而二硫键结的数目随著不同的免疫球蛋白同种型的重链而有所不同。每一个重链和轻链也具有规律间隔的链内二硫键。每一个重链在一个末端具有可变结构域(V_H),随后是数个恒定结构域。每一个轻链在一个末端具有可变结构域(V_L)且在另一末端具有恒定结构域;轻链的恒定结构域与重链的第一个恒定结构域并排,而轻链的可变结构域与重链的可变结构域并排。一般相信,特定的氨基酸残基在轻链和重链的可变结构域之间形成一界面。

[0163] 术语“可变”是指在抗体间可变结构域的某些部分的序列广泛地不同的实际情况。可变区赋予了抗原结合特异性。然而,可变性并非平均地分布在整个抗体的可变结构域。在轻链以及重链的可变结构域中,可变区集中在三个区段,称为互补决定区(CDR)或高变区。可变结构域中更高度保守的部分称为骨架(FR)区。原生的重链和轻链的可变结构域各包含四个FR区,大体上采用 β 折叠片构型,经由三个CDR连接,其形成环连接,并在一些例子中形成 β 折叠片结构的一部分。每个链中的CDR通过FR区近距离地靠在一起,并与另一链的CDR一起形成抗体的抗原结合位点(参见Kabat等(1991)NIH PubL.No.91-3242,卷I,647-669页)。恒定结构域未直接地涉及抗体和抗原的结合,但展现出各种效应功能,诸如Fc受体(FcR)结合、抗体依赖型细胞毒性中抗体的参与、补体依赖型细胞毒性的引发和肥大细胞的脱粒。

[0164] 当本为使用术语“高变区”时,是指负责抗原结合的抗体的氨基酸残基。高变区包含“互补决定区”或“CDR”的氨基酸残基(即轻链可变结构域中的残基24-34(L1)、50-56(L2)和89-97(L3),及重链可变结构域中的残基31-35(H1)、50-65(H2)和95-102(H3);Kabat等人(1991)Sequences of Proteins of Immunological Interest,第5版,Public Health Service,National Institute of Health,Bethesda,Md.),和/或“高变环”的那些残基(即轻链可变结构域中的残基26-32(L1)、50-52(L2)和91-96(L3),及重链可变结构域中的残基(H1)、53-55(H2)和96-101(H3);Clothia和Lesk,(1987)J.Mol.Biol.,196:901-917)。“骨架”或“FR”残基在本文中视为并非高变区残基的那些可变结构域残基。

[0165] “抗体区段”包含完整抗体的一部分,优选地为完整抗体的抗原结合或可变区。抗体区段的实例包括Fab、Fab₂、F(ab')₂和Fv区段;双体抗体;线性抗体(Zapata等人(1995))

Protein Eng.10:1057-1062);单链抗体分子;和从抗体区段形成的多特异性抗体。抗体经木瓜蛋白酶消化会产生两种相同的抗原结合区段,称为“Fab”区段,其各带一个单抗原结合位点,以及一个残余的“Fc”区段,这个名称反映出它容易地结晶的能力。胃蛋白酶处理则产生F(ab')₂区段,其具有两个抗原组合位点,且依然能够交叉结合抗原。

[0166] “Fv”是最小的抗体区段,其含有完整的抗原识别和结合位点。这个区域由一个重链和一个轻链的可变结构域的二聚体以紧密、非共价结合的方式构成。就是在这样的构型中每个可变结构域的三个CDR互动来界定出V_H-V_L二聚体表面上的抗原结合位点。六个CDR共同地赋予了抗体的抗原结合特异性。然而,即便是单一可变结构域(或是半个Fv,其只包含了三个对抗原具特异性的CDR)具有识别和结合抗原的能力,虽然比整个结合位点具有较低的亲和力。

[0167] Fab区段也含有轻链的恒定结构域和重链的第一恒定结构域(C_{H1})。Fab区段与Fab'区段的不同处是在于,在重链C_{H1}结构域的羧基末端加入几个残基,包括抗体铰链区的一个或多个半胱氨酸。Fab'-SH在本文中指定为,其中的恒定结构域的半胱氨酸残基带有一个游离硫醇基的Fab'。Fab'区段由还原F(ab')₂区段的重链二硫键所产生。其他抗体区段的化学性耦合也是已知的。

[0168] 任何脊椎动物物种的抗体(免疫球蛋白)“轻链”,基于它们恒定结构域的氨基酸序列,可以归属于两种截然不同类型(称为κ(kappa)和λ(lambda))中的一种。

[0169] 取决于它们重链的恒定结构域的氨基酸序列,免疫球蛋白可以归属于不同种型。有五种主要的人类免疫球蛋白种型:IgA、IgD、IgE、IgG和IgM,并且其中的数种可进一步被分为亚种型(同种型),例如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1和IgA2。对应于不同种型的免疫球蛋白的重链恒定结构域分别称为α(alpha)、δ(delta)、ε(epsilon)、γ(gamma)和μ(mu)。不同种型的免疫球蛋白的亚单元结构和三维构型是熟知的。不同的同种型具有不同的效应功能。例如,人类IgG1和IgG3同种型具有ADCC(抗体依赖型由细胞介导的细胞毒性)活性。

[0170] 当本文使用单词“标记”时,是指直接或间接地偶联至抗体的可检测的化合物或组合物,以便产生“标记”抗体。标记可能是本身就是可检测的(例如放射性同位素标记或荧光标记),或者在酶性标记的例子中,可催化可检测的底物化合物或组合物的化学性改变。

[0171] 如本文所用的关于制剂、组合物或成分的术语“可接受的”或“药学上可接受的”指的是对被治疗的个体的一般健康状况没有持续的不利影响,或者不消除化合物的生物活性或性质,而且相对无毒。

[0172] 如本文所用的术语“激动剂”是指这样一种化合物,由其存在而导致的蛋白质(例如Btk)的生物活性与由该蛋白质的天然配体的存在而导致的生物活性是相同的。

[0173] 如本文所用的术语“部分激动剂”是指这样一种化合物,由其存在而导致的蛋白质的生物活性与由该蛋白质的天然配体的存在而导致的生物活性是同一类型的,但程度较低。

[0174] 如本文所用的术语“拮抗剂”是指这样一种化合物,其存在导致蛋白质的生物活性程度下降。在某些实施方案中,拮抗剂的存在导致蛋白质例如Btk的生物活性被完全抑制。在某些实施方案中,拮抗剂是抑制剂。

[0175] 如本文所用的术语“布鲁顿酪氨酸激酶(Btk)”是指来自智人(Homo sapiens)的布鲁顿酪氨酸激酶,如在例如美国专利号6,326,469(GenBank登录号NP_000052)中公开的。

[0176] 如本文所用的术语“布鲁顿酪氨酸激酶同源物”是指布鲁顿酪氨酸激酶的直系同源物,例如来自小鼠的直系同源物 (GenBank 登录号 AAB47246)、狗 (GenBank 登录号 XP_549139)、大鼠 (GenBank 登录号 NP_001007799)、鸡 (GenBank 登录号 NP_989564) 或斑马鱼 (GenBank 登录号 XP_698117),以及对布鲁顿酪氨酸激酶的一种或多种底物 (例如具有氨基酸序列“AVLESEEELYSSARQ”的肽底物) 显示激酶活性的任何前述的融合蛋白。

[0177] 如本文所用的术语“联合施用”或“联合疗法”和类似用语是指,涵盖对单一患者施用选定的治疗剂,而且意在包括通过相同或不同的施用途径或者在相同或不同的时间施用该药剂的治疗方案。

[0178] 如本文所用的术语“有效量”是指施用的 Btk 抑制剂或 Btk 抑制剂化合物的量将足以造成血中淋巴细胞亚群的增加或出现 (例如药物减灭术 (pharmaceutical debulking))。例如,供诊断和/或预后应用的“有效量”是包括如本文所公开化合物之组合物的量,该量是提供血中淋巴细胞亚群的临床上显著增加或出现而且没有过度的不利副作用所需要的。任何个别例子中,适当“有效量”可使用诸如剂量递增研究等技术来测定。

[0179] 如本文所用的术语“治疗有效量”是指,施用的药剂或化合物的量将足以在一定程度上减轻 B 细胞淋巴增生性病 (BCLD) 的一种或多种症状。成果可以是 BCLD 的体征、症状或起因的减少和/或减轻,或者生物系统的任何其它希望的变化。术语“治疗有效量”包括例如预防有效量。本文公开的化合物的“有效量”是有效地达到所需药理效果或治疗改善而且没有过度的不利副作用的量。可以理解的是,由于任何式 (A)、式 (B)、式 (C) 或式 (D) 化合物的代谢变化、个体的年龄、体重、一般情况,所治疗的病况,所治疗的病况的严重程度,和处方医师的判断,“有效量”或“治疗有效量”可以在个体与个体间变化。仅作为实例之用,治疗有效量可通过常规实验,包括但不限于剂量递增临床试验,来测定。

[0180] 术语“增强”指的是增加或延长所需效果的效能或持续时间。作为实例,“增强”治疗剂的效果是指在疾病、病症或病况的治疗期间,增加或延长治疗剂效果的效能或持续时间的能力。本文使用的“增强有效量”,是指在疾病、病症或病况的治疗中,可以适当增强治疗剂效果的量。当在患者中使用时,对这一应用有效的量将取决于疾病、病症或病况的严重程度和进程,先前的治疗,患者的健康状况和对药物的反应,以及治疗医师的判断。

[0181] 如本文所用的术语“同源半胱氨酸”是指在与本文定义的布鲁顿酪氨酸激酶的半胱氨酸 481 的序列位置同源的序列位置内找到的半胱氨酸残基。例如,半胱氨酸 482 是布鲁顿酪氨酸激酶的大鼠直系同源物的同源半胱氨酸;半胱氨酸 479 是鸡直系同源物的同源半胱氨酸;而半胱氨酸 481 是斑马鱼直系同源物中的同源半胱氨酸。在另一个实例中,TKK——与布鲁顿酪氨酸相关的 Tec 激酶家族成员——的同源半胱氨酸是 Cys 350。也参见在万维网 kinase.com/human/kinome/phylogeny.html 上公开的酪氨酸激酶 (TK) 的序列比对。

[0182] 如本文所用的术语“同一的”是指两个或多个序列或子序列是相同的。另外,如本文使用的术语“基本上同一的”,是指两个或多个序列,当在比较窗口内比较和比对最大对应度时,或者使用比较算法或通过手工比对和目测来测量指定区域时,它们具有一定百分比的相同序列单元。仅作为实例之用,如果在指定区域内序列单元是约 60% 同一的、约 65% 同一的、约 70% 同一的、约 75% 同一的、约 80% 同一的、约 85% 同一的、约 90% 同一的或约 95% 同一的,则两个或多个序列可以是“基本上同一的”。这样的百分比描述了两个或多个序列的“百分比同一性”。序列的同一性可以存在于长度至少约 75-100 个序列单元的区域

内,长度约50个序列单元的区域,或者,在未指定时,整个序列中。这一定义也指测试序列的互补序列。仅作为实例之用,当氨基酸残基相同时,两个或多个多肽序列是同一的;而如果在指定区域内氨基酸残基是约60%同一的、约65%同一的、约70%同一的、约75%同一的、约80%同一的、约85%同一的、约90%同一的、或约95%同一的,那么两个或多个多肽序列是“基本上同一的”。同一性可以存在于长度至少约75-100个氨基酸的区域,长度约50个氨基酸的区域,或者,在未指定时,多肽序列的整个序列中。另外,仅作为实例,当核酸残基相同时,两个或多个多核苷酸序列是同一的;而如果在指定区域内核酸残基是约60%同一的、约65%同一的、约70%同一的、约75%同一的、约80%同一的、约85%同一的、约90%同一的、或约95%同一的,那么两个或多个多核苷酸序列是“基本上同一的”。同一性可以存在于长度至少约75-100个核酸的区域,长度约50个核酸的区域,或者,在未指定时,多核苷酸序列的整个序列中。

[0183] 如本文所用的术语“抑制”激酶或激酶的“抑制剂”是指酶的磷酸转移酶活性的抑制。

[0184] 如本文所用的术语“不可逆抑制剂”是指这样一种化合物,当其与靶蛋白(例如激酶)接触时,导致与该蛋白质形成或在该蛋白质内形成新的共价键,从而减弱或消除了靶蛋白的一种或多种生物活性(例如磷酸转移酶活性),不管不可逆抑制剂随后存在还是不存在。

[0185] 如本文所用的术语“不可逆Btk抑制剂”是指Btk的抑制剂,其可以与Btk的氨基酸残基形成共价键。在一个实施方案中,Btk的不可逆抑制剂可以与Btk的Cys残基形成共价键;在特定的实施方案中,不可逆抑制剂可以与Btk的Cys 481残基(或其同源物)或另一种酪氨酸激酶的同源对应位置的半胱氨酸残基形成共价键。

[0186] 如本文所用的术语“分离的”是指将目标成分从非目标成分中分开并移走。分离的物质可以处于干或半干状态,或者处于溶液中,包括但不限于水性溶液中。分离的成分可以处于同质状态,或者分离的成分可以是包含额外的药学上可接受的载剂和/或赋形剂的药物组合物的一部分。仅作为实例之用,当核酸或蛋白质不含自然状态下与其关联的至少一些细胞成分,或者核酸或蛋白质已浓缩到大于其体内或体外产生的浓度的水平时,这样的核酸或蛋白质是“分离的”。同样地,作为实例,当一基因与位于该基因两侧并且编码与目标基因不同的蛋白质的开放阅读框分开时,该基因是分离的。

[0187] 本文公开的化合物的“代谢物”是当该化合物代谢时所形成的化合物的衍生物。术语“活性代谢物”是指当该化合物代谢时所形成的化合物的生物活性衍生物。如本文所用的术语“代谢”是指生物体藉其改变特定物质的过程集合(包括但不限于水解反应和通过酶催化的反应,诸如氧化反应)。因此,酶可使得化合物产生特定结构改变。例如,细胞色素P450催化各种氧化和还原反应,而二磷酸尿苷葡萄糖醛酸转移酶催化激活的葡萄糖醛酸分子转移到芳族醇、脂肪醇、羧酸、胺和游离巯基上的过程。进一步关于代谢的信息可获自于The Pharmacological Basis of Therapeutics,第9版,McGraw-Hill(1996)。本文公开的化合物的代谢物可以通过向寄主施用化合物并分析取自该寄主的组织样本,或者通过在体外将化合物培育在肝细胞中并分析所得的化合物,来鉴定。两个方法都是本领域所熟知的。在一些实施方案中,化合物的代谢物通过氧化过程形成,且对应于相应的含羟化合物。在一些实施方案中,化合物被代谢成药理学上活性代谢物。

[0188] 如本文所用的术语“调节”指的是与靶标直接或间接地相互作用,以便改变靶标的活性,包括,仅作为实例,增强靶标的活性,抑制靶标的活性,限制靶标的活性,或扩展靶标的活性。

[0189] 如本文所用的术语“调节剂”是指改变分子活性的化合物。例如,与调节剂不存在时的某种活性程度相比,调节剂可以导致分子的该活性程度增加或下降。在某些实施方案中,调节剂是抑制剂,其降低分子的一种或多种活性的程度。在某些实施方案中,抑制剂完全阻止分子的一种或多种活性。在某些实施方案中,调节剂是激活剂,其增加分子的至少一种活性的程度。在某些实施方案中,调节剂的存在导致在调节剂不存在时未出现的活性。

[0190] 如本文所用的术语“选择性结合的化合物”是指选择性结合到一种或多种靶蛋白的任何部分的化合物。

[0191] 如本文所用的术语“选择性结合”是指选择性结合的化合物结合到靶蛋白(诸如Btk)的能力,伴有的亲和力比其与非靶蛋白的结合要大。在某些实施方案中,特异性结合是指与靶标结合的亲和力比与非靶标结合的亲和力大了至少10倍、50倍、100倍、250倍、500倍、1000倍或更多倍。

[0192] 如本文所用的术语“选择性调节剂”是指相对于非靶活性,选择性地调节靶活性的化合物。在某些实施方案中,特异性调节剂是指靶活性的调节比非靶活性高出至少10倍、50倍、100倍、250倍、500倍、1000倍。

[0193] 如本文所用的术语“基本上纯化的”,是指可以基本上或实质上不含在纯化前通常与目标成分相伴或与其相互作用的其它成分的目标成分。仅作为实例,当目标成分的制品含有低于约30%、低于约25%、低于约20%、低于约15%、低于约10%、低于约5%、低于约4%、低于约3%、低于约2%或低于约1%(以干重计)的杂质成分时,目标成分可以是“基本上纯化的”。因此,“基本上纯化的”目标成分可以具有约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%、约96%、约97%、约98%、约99%或更大的纯度水平。

[0194] 如本文所用的术语“个体”,是指作为治疗、观察或实验对象的动物。仅作为实例,个体可以是但不限于哺乳动物,包括但不限于人。

[0195] 如本文使用的术语“靶活性”是指能够被选择性调节剂调节的生物活性。某些示范的靶活性包括但不限于结合亲和力、信号转导、酶活性、肿瘤生长、对B细胞淋巴增生性病的病理有关的特定生物标志物的作用。

[0196] 如本文所用的术语“靶蛋白”是指能够被选择性结合化合物结合的分子或蛋白质的一部分。在某些实施方案中,靶蛋白是Btk。

[0197] 如本文所用的术语“治疗”包括减轻、缓和或改善疾病或病况或其症状;控制疾病或病况或其症状;预防额外的症状;改善或预防症状的潜在的代谢起因;抑制疾病或病况,例如阻止疾病或病况的发展;缓解疾病或病况;使疾病或病况消退、缓解疾病或病况引起的状况;或者停止疾病或病况的症状。术语“治疗”包括但不限于预防性和/或治疗性治疗。

[0198] 如本文所用的 IC_{50} 值是指特定测试化合物的量、浓度或剂量,其在测量例如Btk的抑制这样的反应的试验中,达到最大反应的50%抑制。

[0199] 如本文所用的 EC_{50} 值是指特定测试化合物的剂量、浓度或量,其引起的剂量依赖性反应是特定测试化合物诱导、引起或加强的特定反应的最大表达的50%。

[0200] 血液恶性肿瘤

[0201] 在某些实施方案中,本文公开用以治疗需要的个体的血液恶性肿瘤的方法,包含:(a)向该个体施用足以使来自该恶性肿瘤的数个细胞活动化的不可逆Btk抑制剂的量;和(b)分析该活动化的数个细胞。在一些实施方案中,该不可逆Btk抑制剂的量足以引起来自该恶性肿瘤的数个细胞的淋巴细胞增多。在一些实施方案中,血液恶性肿瘤是CLL。在一些实施方案中,分析该活动化的数个细胞包含测量该活动化的数个细胞的外周血浓度。在一些实施方案中,该方法进一步包含,在该活动化的数个细胞的外周血浓度与施用Btk抑制剂之前的浓度相比为增加之后,施用第二癌症治疗方案。在一些实施方案中,在后续该活动化的数个细胞的外周血浓度降低之后,进行该第二癌症治疗方案的施用。在一些实施方案中,分析该活动化的数个细胞包含,测量与施用Btk抑制剂之前的浓度相比的该活动化的数个细胞在外周血浓度增加的持续时间。在一些实施方案中,该方法进一步包含,在该活动化的数个细胞的外周血浓度已增加一预定时间长度之后,施用第二癌症治疗方案。在一些实施方案中,分析该活动化的数个细胞包含计算该外周血中活动化的数个细胞的数量。在一些实施方案中,该方法进一步包含,与施用该Btk抑制剂之前的浓度相比在该外周血中活动化的数个细胞的数量增加之后,施用第二癌症治疗方案。在一些实施方案中,在后续该外周血中活动化的数个细胞的数量降低之后,进行第二癌症治疗方案的施用。在一些实施方案中,分析该活动化的数个细胞包含,测量与施用该Btk抑制剂之前的数量相比在该外周血中活动化的数个细胞数量增加的持续时间。在一些实施方案中,该方法进一步包含,在该外周血中活动化的数个细胞的数量已增加一预定时间长度之后,施用第二癌症治疗方案。在一些实施方案中,血液恶性肿瘤是慢性淋巴细胞性白血病 (CLL)、小淋巴细胞性淋巴瘤 (SLL)、高风险CLL或非CLL/SLL淋巴瘤。在一些实施方案中,血液恶性肿瘤是滤泡性淋巴瘤、弥漫大B细胞淋巴瘤 (DLBCL)、套细胞淋巴瘤、Waldenstrom氏大球蛋白血症、多发性骨髓瘤、边缘区淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤、非伯基特高度恶性B细胞淋巴瘤或结外边缘区B细胞淋巴瘤。在一些实施方案中,血液恶性肿瘤是急性或慢性髓细胞(或髓样)白血病、骨髓增生异常综合征或急性成淋巴细胞性白血病。在一些实施方案中,血液恶性肿瘤是复发型或难治型弥漫大B细胞淋巴瘤 (DLBCL)、复发型或难治型套细胞淋巴瘤、复发型或难治型滤泡性淋巴瘤、复发型或难治型CLL;复发型或难治型SLL;复发型或难治型多发性骨髓瘤。在一些实施方案中,血液恶性肿瘤是被分类为高风险的血液恶性肿瘤。在一些实施方案中,血液恶性肿瘤是高风险CLL或高风险SLL。

[0202] B细胞淋巴增生性病 (BCLD) 是血的赘生物,并涵盖了特别是非何杰金氏淋巴瘤、多发性骨髓瘤和白血病。BCLD可以源自于淋巴组织(如淋巴瘤的例子)或是骨髓(如白血病和骨髓瘤的例子),并且它们都涉及淋巴细胞或白血细胞的不受控的生长。有许多BCLD的亚类型,例如慢性淋巴细胞性白血病 (CLL) 和非何杰金氏淋巴瘤 (NHL)。BCLD的疾病进程和治疗是取决于BCLD的亚类型;然而,即便在每种亚类型之中,临床表现、型态学外观和治疗反应是多样的。

[0203] 恶性淋巴瘤是主要位在淋巴组织内的细胞的致癌性转化。恶性淋巴瘤的两群是何杰金氏淋巴瘤和非何杰金氏淋巴瘤 (NHL)。两类型的淋巴瘤均会浸润网状内皮组织。然而,它们在赘生性细胞源、疾病位置、全身性症状的存在和对治疗的反应方面存在不同 (Freedman等人,“Non-Hodgkin’s Lymphomas”第134章,Cancer Medicine, (American Cancer Society批准的公开,B.C.Decker Inc.,Hamilton,Ontario,2003)。

[0204] 非何杰金氏淋巴瘤

[0205] 在某些实施方案中,本文公开用于治疗需要的个体的非何杰金氏淋巴瘤的方法,包含:(a)向该个体施用足以使来自该恶性肿瘤的数个细胞活动化的不可逆Btk抑制剂的量;和(b)分析该活动化的数个细胞。在一些实施方案中,该不可逆Btk抑制剂的量足以引起来自该恶性肿瘤的数个细胞的淋巴细胞增多。在一些实施方案中,血液恶性肿瘤是CLL。在一些实施方案中,分析该活动化的数个细胞包含测量该活动化的数个细胞的外周血浓度。在一些实施方案中,该方法进一步包含,在该活动化的数个细胞的外周血浓度与施用Btk抑制剂之前的浓度相比为增加之后,施用第二癌症治疗方案。在一些实施方案中,在后续该活动化的数个细胞的外周血浓度降低之后,进行该第二癌症治疗方案的施用。在一些实施方案中,分析该活动化的数个细胞包含测量与施用Btk抑制剂之前的浓度相比的该活动化的数个细胞在外周血浓度增加的持续时间。在一些实施方案中,该方法进一步包含,在该活动化的数个细胞的外周血浓度已增加一预定时间长度之后,施用第二癌症治疗方案。在一些实施方案中,分析该活动化的数个细胞包含计算该外周血中活动化的数个细胞的数量。在一些实施方案中,该方法进一步包含,与施用该Btk抑制剂之前的浓度相比在该外周血中活动化的数个细胞的数量增加之后,施用第二癌症治疗方案。在一些实施方案中,在后续该外周血中活动化的数个细胞的数量降低之后,进行第二癌症治疗方案的施用。在一些实施方案中,分析该活动化的数个细胞包含测量与施用该Btk抑制剂之前的数量相比在该外周血中活动化的数个细胞数量增加的持续时间。在一些实施方案中,该方法进一步包含,在该外周血中活动化的数个细胞的数量已增加一预定时间长度之后,施用第二癌症治疗方案。

[0206] 另外,在某些实施方案中,本文公开用于治疗需要的个体的复发型或难治型非何杰金氏淋巴瘤的方法,包含:向该个体施用治疗有效量的(R)-1-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮。在一些实施方案中,非何杰金氏淋巴瘤是复发型或难治型弥漫大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、复发型或难治型套细胞淋巴瘤或复发型或难治型滤泡性淋巴瘤。

[0207] 非何杰金氏淋巴瘤(NHL)是主要源自B细胞的个种个样的恶性肿瘤。NHL可在任何与淋巴系统相关的器官诸如脾脏、淋巴结或扁桃体中发展,并且可以发生在任何年龄。NHL时常被标志为淋巴结增大、发烧和体重减少。NHL被分类为B细胞或是T细胞NHL。骨髓或干细胞移植之后与淋巴增生性病相关的淋巴瘤通常是B细胞NHL。在操作制式化(Working Formulation)的分类方案中,NHL由于它们的自然病程已分为低度恶性、中度恶性和高度恶性的类别(参见“The Non-Hodgkin’s Lymphoma Pathologic Classification Project,” Cancer 49(1982):2112-2135)。低度恶性淋巴瘤进展缓慢,具有5至10年的中位存活数(Horning和Rosenberg(1984)N.Engl.J.Med.311:1471-1475)。虽然化疗可以诱导大部分进展缓慢型淋巴瘤的缓解,但鲜少被治愈,且多数病患最终仍会复发,而需要进一步治疗。中度恶性和高度恶性淋巴瘤为更具侵略性的肿瘤,但它们有较高的机会经化疗治愈。然而,这些病患中的相当比例将会复发并需要进一步治疗。

[0208] B细胞NHL的非限制的清单包括伯基特氏淋巴瘤(例如地方性伯基特氏淋巴瘤和散发性伯基特氏淋巴瘤)、皮肤B细胞淋巴瘤、皮肤边缘区淋巴瘤(MZL)、弥漫大细胞淋巴瘤(DLBCL)、弥漫混合小和大细胞淋巴瘤、弥漫小裂核细胞、弥漫小淋巴细胞淋巴瘤、结外边缘区B细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、滤泡性小裂核细胞(等级1)、滤泡性混合小裂核和大细胞

(等级2)、滤泡性大细胞(等级3)、血管内大B细胞淋巴瘤、血管内淋巴瘤病、大细胞免疫母细胞型淋巴瘤、大细胞淋巴瘤(LCL)、淋巴母细胞性淋巴瘤、MALT淋巴瘤、套细胞淋巴瘤(MCL)、免疫母细胞型大细胞淋巴瘤、前体B淋巴母细胞性淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)/小淋巴细胞性淋巴瘤(SLL)、结外边缘区B细胞淋巴瘤、粘膜相关淋巴组织(MALT)淋巴瘤、纵隔大B细胞淋巴瘤、结内型边缘区B细胞淋巴瘤、脾边缘区B细胞淋巴瘤、原发性纵隔B细胞淋巴瘤、淋巴浆细胞淋巴瘤、毛细胞白血病、Waldenstrom氏大球蛋白血症和原发性中枢神经系统(CNS)淋巴瘤。其它的非何杰金氏淋巴瘤涵盖在本发明的范围中,并且对于本领域中具有普通知识的技术人员来说,是显然的。

[0209] DLBCL

[0210] 在某些实施方案中,本文公开用于治疗需要的个体的DLCBL的方法,包含:(a)向该个体施用足以使来自该恶性肿瘤的数个细胞活动化的不可逆Btk抑制剂的量;和(b)分析该活动化的数个细胞。在一些实施方案中,该不可逆Btk抑制剂的量足以引起来自该恶性肿瘤的数个细胞的淋巴细胞增多。在一些实施方案中,分析该活动化的数个细胞包含测量该活动化的数个细胞的外周血浓度。在一些实施方案中,该方法进一步包含,在该活动化的数个细胞的外周血浓度与施用Btk抑制剂之前的浓度相比为增加之后,施用第二癌症治疗方案。在一些实施方案中,在后续该活动化的数个细胞的外周血浓度降低之后,进行该第二癌症治疗方案的施用。在一些实施方案中,分析该活动化的数个细胞包含测量与施用Btk抑制剂之前的浓度相比的该活动化的数个细胞在外周血浓度增加的持续时间。在一些实施方案中,该方法进一步包含,在该活动化的数个细胞的外周血浓度已增加一预定时间长度之后,施用第二癌症治疗方案。在一些实施方案中,分析该活动化的数个细胞包含计算该外周血中活动化的数个细胞的数量。在一些实施方案中,该方法进一步包含,与施用该Btk抑制剂之前的浓度相比在该外周血中活动化的数个细胞的数量增加之后,施用第二癌症治疗方案。在一些实施方案中,在后续该外周血中活动化的数个细胞的数量降低之后,进行第二癌症治疗方案的施用。在一些实施方案中,分析该活动化的数个细胞包含测量该外周血中活动化的数个细胞的数量与施用该Btk抑制剂之前的数量相比增加的持续时间。在一些实施方案中,该方法进一步包含,在该外周血中活动化的数个细胞的数量已增加一预定时间长度之后,施用第二癌症治疗方案。

[0211] 如本文所用的术语“弥漫大B细胞淋巴瘤(DLBCL)”是指生发中心B淋巴细胞的赘生物,伴随弥漫生长模式和高度-中度增生指数。DLBCL代表大约30%的所有淋巴瘤,且可存在有数种形态学变体,包括中心母细胞型、免疫母细胞型、富于T细胞/组织细胞、间变性和浆母细胞亚型。基因测验已显示有不同亚型的DLBCL。这些亚型似乎具有不同的前景(预后)和对治疗的反应。DLBCL可以侵袭任何年龄群但大部分发生在老年人(平均年龄是60岁中期)。

[0212] 在某些实施方案中,本文公开用于治疗需要的个体的弥漫大B细胞淋巴瘤活化B细胞样亚型(ABC-DLBCL)的方法,包含:向该个体施用不可逆Btk抑制剂,其量从300mg/天至多达并且包括1000mg/天。弥漫大B细胞淋巴瘤的ABC亚型(ABC-DLBCL)被认为是由后生发中心B细胞在血浆分化期间被抑制所引起。DLBC的ABC亚型(ABC-DLBCL)造成大约30%的总DLBCL诊断。它被视为DLBCL分子亚型中最少能治愈的,因为如此,经诊断患有ABC-DLBCL的患者,与患有其它类型的DLCBL的个体相比,通常显示出显著减少的存活率。ABC-DLBCL最常与解除对生发中心的主调控因子BCL6的调控的染色体易位,以及与使得编码为浆细胞分化所需

的转录抑制子的PRDM1基因失活的突变关联在一起。

[0213] ABC-DLBCL发病机理中特别相关的信号传导途径是通过核因子(NF)- κ B转录复合体所介导的途径。NF- κ B家族包含5个成员(p50、p52、p65、c-rel和RelB),其形成同二聚体和异二聚体,和行使转录因子的功能来介导各种增生、细胞凋亡、炎性和免疫反应,并且对于正常B细胞发育和存活是关键的。NF- κ B为真核细胞所广泛使用来作为控制细胞增生及细胞存活的基因调控子。正因如此,很多不同类型的人类肿瘤具有不当调控的NF- κ B:换言之,NF- κ B是组成性活化的。活化NF- κ B启动基因表达来保持细胞增生并保护细胞免于会造成细胞经由细胞凋亡机制而死亡的状况。

[0214] ABC DLBCL对于NF- κ B的依赖取决于I κ B激酶上游的信号传导途径,I κ B激酶由CARD11、BCL10和MALT1(CBM复合体)组成。干扰CBM途径会压抑ABC DLBCL细胞中的NF- κ B信号传导,并引起细胞凋亡。NF- κ B途径的组成性活性的分子基础是目前研究的主题,但是ABC DLBCL基因组的一些体细胞变异无疑地唤起了这个途径。举例来说,DLBCL中CARD11的卷曲螺旋结构域的体细胞突变使得这个信号传导的支架蛋白质能够自发地集结与MALT1和BCL10的蛋白质-蛋白质相互作用,造成IKK活性和NF- κ B激活。B细胞受体信号转导途径的组成性活性已被暗示与具有野生型CARD11的ABC DLBCL中NF- κ B的激活有所牵连,并且这与B细胞受体的亚单元CD79A和CD79B的细胞质尾区中的突变有关联。信号传导衔接子MYD88中的致癌性激活突变会激活NF- κ B并与B细胞受体信号转导协同作用,以维持ABC DLBCL细胞的存活。另外,NF- κ B途径的负调控子A20中的失活性突变几乎仅仅发生在ABC DLBCL中。

[0215] 实际上,近来已经在高于50%的ABC-DLBCL患者中确定了影响NF- κ B信号传导途径的多个成分的基因变异,其中这些损害促进组成性NF- κ B的激活,从而有助于淋巴瘤的生长。这些包括CARD11的突变(~10%的情况),CARD11是一种淋巴细胞特异性胞质性支架蛋白质—与MALT1和BCL10一起—形成BCR信号体(signalosome),其会使来自抗原受体的信号转送到NF- κ B激活的下游中介导子。甚至更大部分的情况(~30%)是带著使NF- κ B负调控子A20失活的等位基因变异。此外,NF- κ B靶基因的高水平表达在ABC-DLBCL肿瘤样本中观察到。参见例如U.Klein等人,(2008),Nature Reviews Immunology 8:22-23;R.E.Davis等人,(2001),Journal of Experimental Medicine 194:1861-1874;G.Lentz等人,(2008),Science 319:1676-1679;M.Compagno等人,(2009),Nature 459:712-721;和L.Srinivasan等人,(2009),Cell 139:573-586)。

[0216] ABC亚型的DLBCL细胞诸如OCI-Ly10具有长期活化的BCR信号传导,并且对于本文所述的Btk抑制剂非常敏感。本文所述的不可逆Btk抑制剂强而有力地且不可逆地抑制OCI-Ly10的生长(EC50持续暴露=10nM,EC50 1小时脉冲=50nM)。另外,如藉由capsase激活、Annexin-V流式细胞术和亚G0期的增加显示,在OCILy10中观察到细胞凋亡的诱导。敏感细胞和具抗性细胞都会表达出相似水平的Btk,并且在两种细胞中Btk的活化位点完全被抑制剂所占据,如使用荧光标记的亲合探针所显示。OCI-Ly10细胞被显示具有长期活化的BCR信号传导到NF- κ B,其受到本文所述的Btk抑制剂剂量依赖性地抑制。本文研究的细胞系中Btk抑制剂的活性的特征还在于,比较信号转导图谱(Btk、PLC γ 、ERK、NF- κ B、AKT)、细胞因子分泌图谱和mRNA表达图谱,在具有到和未具有BCR刺激之下,在这些图谱中均观察到显著不同,进而鉴定出对于Btk抑制剂治疗最敏感的患者群的临床生物标志物。参见美国专利号7,711,492和Staudt等人,Nature,463卷,2010年1月7日,88-92页,该等文献的全文以引用方

式并入本文中。

[0217] 滤泡性淋巴瘤

[0218] 在某些实施方案中,本文公开用于治疗需要的个体的滤泡性淋巴瘤的方法,包含:(a)向该个体施用足以使来自该恶性肿瘤的数个细胞活动化的不可逆Btk抑制剂的量;和(b)分析该活动化的数个细胞。在一些实施方案中,该不可逆Btk抑制剂的量足以引起来自该恶性肿瘤的数个细胞的淋巴细胞增多。在一些实施方案中,分析该活动化的数个细胞包含测量该活动化的数个细胞的外周血浓度。在一些实施方案中,该方法进一步包含,在该活动化的数个细胞的外周血浓度与施用Btk抑制剂之前的浓度相比为增加之后,施用第二癌症治疗方案。在一些实施方案中,在后续该活动化的数个细胞的外周血浓度降低之后,进行该第二癌症治疗方案的施用。在一些实施方案中,分析该活动化的数个细胞包含测量与施用Btk抑制剂之前的浓度相比该活动化的数个细胞在外周血浓度增加的持续时间。在一些实施方案中,该方法进一步包含,在该活动化的数个细胞的外周血浓度已增加一预定时间长度之后,施用第二癌症治疗方案。在一些实施方案中,分析该活动化的数个细胞包含计算该外周血中活动化的数个细胞的数量。在一些实施方案中,该方法进一步包含,与施用该Btk抑制剂之前的浓度相比在该外周血中活动化的数个细胞的数量增加之后,施用第二癌症治疗方案。在一些实施方案中,在后续该外周血中活动化的数个细胞的数量降低之后,进行第二癌症治疗方案的施用。在一些实施方案中,分析该活动化的数个细胞包含测量与施用该Btk抑制剂之前的数量相比在该外周血中活动化的数个细胞数量增加的持续时间。在一些实施方案中,该方法进一步包含,在该外周血中活动化的数个细胞的数量已增加一预定时间长度之后,施用第二癌症治疗方案。

[0219] 如本文所用的术语“滤泡性淋巴瘤”是指非何杰金氏淋巴瘤的数种类型中的任一型,其中淋巴瘤的细胞群集在节结或滤泡中。使用术语滤泡性是因为该等细胞倾向于在淋巴结中以环型形或结节型模式生长。患有这种淋巴瘤的人的平均年龄是约60。

[0220] CLL/SLL

[0221] 在某些实施方案中,本文公开用于治疗需要的个体的CLL或SLL的方法,包含:(a)向该个体施用足以使来自该恶性肿瘤的数个细胞活动化的不可逆Btk抑制剂的量;和(b)分析该活动化的数个细胞。在一些实施方案中,CLL或SLL是高风险。在一些实施方案中,该不可逆Btk抑制剂的量足以引起来自该恶性肿瘤的数个细胞的淋巴细胞增多。在一些实施方案中,分析该活动化的数个细胞包含测量该活动化的数个细胞的外周血浓度。在一些实施方案中,该方法进一步包含在该活动化的数个细胞的外周血浓度与施用Btk抑制剂之前的浓度相比为增加之后,施用第二癌症治疗方案。在一些实施方案中,在后续该活动化的数个细胞的外周血浓度降低之后,进行该第二癌症治疗方案的施用。在一些实施方案中,分析该活动化的数个细胞包含测量与施用Btk抑制剂之前的浓度相比的该活动化的数个细胞在外周血浓度增加的持续时间。在一些实施方案中,该方法进一步包含,在该活动化的数个细胞的外周血浓度已增加一预定时间长度之后,施用第二癌症治疗方案。在一些实施方案中,分析该活动化的数个细胞包含计算该外周血中活动化的数个细胞的数量。在一些实施方案中,该方法进一步包含,与施用该Btk抑制剂之前的浓度相比在该外周血中活动化的数个细胞的数量增加之后,施用第二癌症治疗方案。在一些实施方案中,在后续该外周血中活动化的数个细胞的数量降低之后,进行第二癌症治疗方案的施用。在一些实施方案中,分析该活

动化的数个细胞包含测量该外周血中活动化的数个细胞的数量与施用该Btk抑制剂之前的数量相比增加的持续时间。在一些实施方案中,该方法进一步包含,在该外周血中活动化的数个细胞的数量已增加一预定时间长度之后,施用第二癌症治疗方案。

[0222] 慢性淋巴细胞性白血病和小淋巴细胞性淋巴瘤 (CLL/SLL) 一般被视为相同但具有些微不同表现的疾病。癌细胞聚集的地方决定了它是否被称为CLL或SLL。当癌细胞主要发现在淋巴结--于淋巴系统(可在体内找到,主要为小管的一个系统)中的青豆形结构)--中的时候,它称为SLL。SLL占约5%至10%的所有淋巴瘤。当大部分的癌细胞位在血流和骨髓中的时候,它称为CLL。

[0223] CLL和SLL两种都是缓慢生长型疾病,虽然CLL(其更为常见)倾向于生长更加缓慢。CLL和SLL以相同的方式治疗。它们通常不被认为是可以使用标准治疗来治愈的,但是取决于疾病的阶段和生长速度,大部分患者可活超过10年。这些缓慢生长的淋巴瘤偶尔会随著时间转变成更具侵略性类型的淋巴瘤。

[0224] 慢性淋巴性白血病 (CLL) 是最常见的白血病类型。估计在美国100,760人正承受著CLL或是处于CLL的缓解期。大部分刚被诊断患有CLL的人(>75%) 超过50岁。目前CLL的治疗集中在控制疾病和它的症状,而不是彻底地治愈。CLL是通过化学疗法、放射疗法、生物疗法或骨髓移植来治疗。有时候会用手术(经脾切除术移除肿大的脾脏)或是通过放射疗法(“减灭”肿胀的淋巴结)来治疗症状。虽然在大部分的例子中CLL进程缓慢,一般认为它是无法治愈的。某些CLL被分类为高风险。如本文所用的“高风险CLL”指的是CLL的特征在于具有下列中的至少一个:1) 17p13-; 2) 11q22-; 3) 未突变的IgVH伴随ZAP-70+和/或CD38+; 或4) 12号染色体三体。

[0225] CLL的治疗通常是在,当患者的临床症状或血液计数指出疾病已经进展到它可能会影响到患者的生活质量的时后,来施行。

[0226] 小淋巴细胞的白血病 (SLL) 与以上描述的CLL非常相似,并且也是一种B细胞癌。在SLL中,异常的淋巴细胞主要侵袭淋巴结。然而,在CLL中,异常的细胞主要侵袭血液和骨髓。在两种状况下皆可能会侵袭脾脏。SLL约占所有非何杰金氏淋巴瘤病例中的1/25。它可以发生在从成年早期到老年的任何时间,但是在50岁以下是罕见的。SLL被认为是一种进展慢性淋巴瘤。这指的是该疾病进展非常缓慢,并且患者在诊断之后倾向于活很多年。然而,大部分患者被诊断为疾病晚期,而且,虽然SLL对各种化学疗法的药物反应良好,它一般被认为是无法治愈的。虽然一些癌症倾向于较常发生在一个性别或是另一个性别,由SLL所造成的病例和死亡平均地分布在男性和女性之间。诊断时间的平均年龄是60岁。

[0227] 虽然SLL是进展缓慢的,它会持续地恶化。这个疾病的一般模式是对于放射疗法和/或化学疗法具有高反应率并伴随著疾病缓解期的其中之一者。在接下来的数月或数年之后,会不可避免地复发。再次的治疗会再次地产生反应,但疾病将会再次复发。这说明,虽然SLL的短期预后相当良好,很多患者会发展出复发性疾病的致命并发症。考虑到通常诊断出患有CLL和SLL的个体的年龄,本领域中有这样的需要:简单并有效的疾病治疗,并且具有最少的副作用而不会阻碍患者的生活质量。本发明实现了本领域中这个长期存在的需要。

[0228] 套细胞淋巴瘤

[0229] 在某些实施方案中,本文公开用于治疗需要的个体的套细胞淋巴瘤的方法,包含:
(a) 向该个体施用足以使来自该恶性肿瘤的数个细胞活动化的不可逆Btk抑制剂的量;和

(b) 分析该活动化的数个细胞。在一些实施方案中,该不可逆Btk抑制剂的量足以引起来自该恶性肿瘤的数个细胞的淋巴细胞增多。在一些实施方案中,分析该活动化的数个细胞包含测量该活动化的数个细胞的外周血浓度。在一些实施方案中,该方法进一步包含在该活动化的数个细胞的外周血浓度与施用Btk抑制剂之前的浓度相比为增加之后,施用第二癌症治疗方案。在一些实施方案中,在后续该活动化的数个细胞的外周血浓度降低之后,进行该第二癌症治疗方案的施用。在一些实施方案中,分析该活动化的数个细胞包含测量与施用Btk抑制剂之前的浓度相比的该活动化的数个细胞在外周血浓度增加的持续时间。在一些实施方案中,该方法进一步包含,在该活动化的数个细胞的外周血浓度已增加一预定时间长度之后,施用第二癌症治疗方案。在一些实施方案中,分析该活动化的数个细胞包含计算该外周血中活动化的数个细胞的数量。在一些实施方案中,该方法进一步包含,与施用该Btk抑制剂之前的浓度相比在该外周血中活动化的数个细胞的数量增加之后,施用第二癌症治疗方案。在一些实施方案中,在后续该外周血中活动化的数个细胞的数量降低之后,进行第二癌症治疗方案的施用。在一些实施方案中,分析该活动化的数个细胞包含测量与施用该Btk抑制剂之前的数量相比在该外周血中活动化的数个细胞数量增加的持续时间。在一些实施方案中,该方法进一步包含,在该外周血中活动化的数个细胞的数量已增加一预定时间长度之后,施用第二癌症治疗方案。

[0230] 如本文所用的术语“套细胞淋巴瘤”是指B细胞淋巴瘤的一种亚型,它是起因于正常的生发中心滤泡周围的套区内的未经CD5阳性抗原刺激的前生发中心B细胞。MCL细胞通常过度表达细胞周期蛋白D1,这是因为DNA中t(11;14)染色体易位所致。更具体地说,易位是在t(11;14)(q13;q32)。仅约5%的淋巴瘤属于这个类型。该等细胞的大小是小型至中型的。男性最常被侵袭。患者的平均年龄在60岁早期。当淋巴瘤被诊断出来时,通常已经扩散到淋巴结、骨髓,以及经常扩散到脾脏。套细胞淋巴瘤并不是生长非常快速的淋巴瘤,但是难以治疗。边缘区B细胞淋巴瘤

[0231] 在某些实施方案中,本文公开用于治疗需要的个体的边缘区B细胞淋巴瘤的方法,包含:(a)向该个体施用足以使来自该恶性肿瘤的数个细胞活动化的不可逆Btk抑制剂的量;和(b)分析该活动化的数个细胞。在一些实施方案中,该不可逆Btk抑制剂的量足以引起来自该恶性肿瘤的数个细胞的淋巴细胞增多。在一些实施方案中,分析该活动化的数个细胞包含测量该活动化的数个细胞的外周血浓度。在一些实施方案中,该方法进一步包含,在该活动化的数个细胞的外周血浓度与施用Btk抑制剂之前的浓度相比为增加之后,施用第二癌症治疗方案。在一些实施方案中,在后续该活动化的数个细胞的外周血浓度降低之后,进行该第二癌症治疗方案的施用。在一些实施方案中,分析该活动化的数个细胞包含测量与施用Btk抑制剂之前的浓度相比的该活动化的数个细胞在外周血浓度增加的持续时间。在一些实施方案中,该方法进一步包含,在该活动化的数个细胞的外周血浓度已增加一预定时间长度之后,施用第二癌症治疗方案。在一些实施方案中,分析该活动化的数个细胞包含计算该外周血中活动化的数个细胞的数量。在一些实施方案中,该方法进一步包含,与施用该Btk抑制剂之前的浓度相比在该外周血中活动化的数个细胞的数量增加之后,施用第二癌症治疗方案。在一些实施方案中,在后续该外周血中活动化的数个细胞的数量降低之后,进行第二癌症治疗方案的施用。在一些实施方案中,分析该活动化的数个细胞包含测量与施用该Btk抑制剂之前的数量相比在该外周血中活动化的数个细胞数量增加的持续时

间。在一些实施方案中,该方法进一步包含,在该外周血中活动化的数个细胞的数量已增加一预定时间长度之后,施用第二癌症治疗方案。

[0232] 如本文所用的术语“边缘区B细胞淋巴瘤”是指一群相关的B细胞赘生物,其累及边缘区内的淋巴组织,边缘区是滤泡性套区之外的不规则区域。边缘区淋巴瘤占淋巴瘤的约5%至10%。在这些淋巴瘤内的细胞在显微镜下看起来甚小。有3种主要类型的边缘区淋巴瘤,包括结外型边缘区B细胞淋巴瘤、结内型边缘区B细胞淋巴瘤和脾边缘区淋巴瘤。

[0233] MALT

[0234] 在某些实施方案中,本文公开用于治疗需要的个体的MALT的方法,包含:(a)向该个体施用足以使来自该恶性肿瘤的数个细胞活动化的不可逆Btk抑制剂的量;和(b)分析该活动化的数个细胞。在一些实施方案中,该不可逆Btk抑制剂的量足以引起来自该恶性肿瘤的数个细胞的淋巴细胞增多。在一些实施方案中,分析该活动化的数个细胞包含测量该活动化的数个细胞的外周血浓度。在一些实施方案中,该方法进一步包含,在该活动化的数个细胞的外周血浓度与施用Btk抑制剂之前的浓度相比为增加之后,施用第二癌症治疗方案。在一些实施方案中,在后续该活动化的数个细胞的外周血浓度降低之后,进行该第二癌症治疗方案的施用。在一些实施方案中,分析该活动化的数个细胞包含测量与施用Btk抑制剂之前的浓度相比的该活动化的数个细胞在外周血浓度增加的持续时间。在一些实施方案中,该方法进一步包含,在该活动化的数个细胞的外周血浓度已增加一预定时间长度之后,施用第二癌症治疗方案。在一些实施方案中,分析该活动化的数个细胞包含计算该外周血中活动化的数个细胞的数量。在一些实施方案中,该方法进一步包含,与施用该Btk抑制剂之前的浓度相比在该外周血中活动化的数个细胞的数量增加之后,施用第二癌症治疗方案。在一些实施方案中,在后续该外周血中活动化的数个细胞的数量降低之后,进行第二癌症治疗方案的施用。在一些实施方案中,分析该活动化的数个细胞包含测量与施用该Btk抑制剂之前的数量相比在该外周血中活动化的数个细胞数量增加的持续时间。在一些实施方案中,该方法进一步包含,在该外周血中活动化的数个细胞的数量已增加一预定时间长度之后,施用第二癌症治疗方案。

[0235] 如本文所用的术语“粘膜相关淋巴组织(MALT)淋巴瘤”是指边缘区淋巴瘤的结外型表现。大部分的MALT淋巴瘤是低度恶性,虽然少数一开始即表现出中度恶性非何杰金氏淋巴瘤(NHL)或是从低度恶性形式演变而成。大部分的MALT淋巴瘤发生在胃中,并且大致上70%的胃型MALT淋巴瘤与幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*)感染有关联。已经鉴定出数种细胞遗传异常性,最常见的是3号染色体三体或t(11;18)。很多其他的MALT淋巴瘤也与细菌或病毒有关。患有MALT淋巴瘤的患者的平均年龄是约60。

[0236] 结内型边缘区B细胞淋巴瘤

[0237] 在某些实施方案中,本文公开用于治疗需要的个体的结内型边缘区B细胞淋巴瘤的方法,包含:(a)向该个体施用足以使来自该恶性肿瘤的数个细胞活动化的不可逆Btk抑制剂的量;和(b)分析该活动化的数个细胞。在一些实施方案中,该不可逆Btk抑制剂的量足以引起来自该恶性肿瘤的数个细胞的淋巴细胞增多。在一些实施方案中,分析该活动化的数个细胞包含测量该活动化的数个细胞的外周血浓度。在一些实施方案中,该方法进一步包含,在该活动化的数个细胞的外周血浓度与施用Btk抑制剂之前的浓度相比为增加之后,施用第二癌症治疗方案。在一些实施方案中,在后续该活动化的数个细胞的外周血浓度降

低之后,进行该第二癌症治疗方案的施用。在一些实施方案中,分析该活动化的数个细胞包含测量与施用Btk抑制剂之前的浓度相比的该活动化的数个细胞在外周血浓度增加的持续时间。在一些实施方案中,该方法进一步包含,在该活动化的数个细胞的外周血浓度已增加一预定时间长度之后,施用第二癌症治疗方案。在一些实施方案中,分析该活动化的数个细胞包含计算该外周血中活动化的数个细胞的数量。在一些实施方案中,该方法进一步包含,与施用该Btk抑制剂之前的浓度相比在该外周血中活动化的数个细胞的数量增加之后,施用第二癌症治疗方案。在一些实施方案中,在后续该外周血中活动化的数个细胞的数量降低之后,进行第二癌症治疗方案的施用。在一些实施方案中,分析该活动化的数个细胞包含测量与施用该Btk抑制剂之前的数量相比在该外周血中活动化的数个细胞数量增加的持续时间。在一些实施方案中,该方法进一步包含,在该外周血中活动化的数个细胞的数量已增加一预定时间长度之后,施用第二癌症治疗方案。

[0238] 术语“结内型边缘区B细胞淋巴瘤”是指一种大部分发现于淋巴结中的进展缓慢型B细胞淋巴瘤。这疾病相当罕见,并且仅占有非何杰金氏淋巴瘤(NHL)的1%。最常见在老年患者身上诊断到,并且女性比男性更容易得到此病。该疾病被分类为边缘区淋巴瘤,是因为突变发生在B细胞的边缘区。而由于局限在淋巴结内,这个疾病也被分类为结内型。

[0239] 脾边缘区B细胞淋巴瘤

[0240] 在某些实施方案中,本文公开用于治疗需要的个体的脾边缘区B细胞淋巴瘤的方法,包含:(a)向该个体施用足以使来自该恶性肿瘤的数个细胞活动化的不可逆Btk抑制剂的量;和(b)分析该活动化的数个细胞。在一些实施方案中,该不可逆Btk抑制剂的量足以引起来自该恶性肿瘤的数个细胞的淋巴细胞增多。在一些实施方案中,分析该活动化的数个细胞包含测量该活动化的数个细胞的外周血浓度。在一些实施方案中,该方法进一步包含,在该活动化的数个细胞的外周血浓度与施用Btk抑制剂之前的浓度相比为增加之后,施用第二癌症治疗方案。在一些实施方案中,在后续该活动化的数个细胞的外周血浓度降低之后,进行该第二癌症治疗方案的施用。在一些实施方案中,分析该活动化的数个细胞包含测量与施用Btk抑制剂之前的浓度相比的该活动化的数个细胞在外周血浓度增加的持续时间。在一些实施方案中,该方法进一步包含,在该活动化的数个细胞的外周血浓度已增加一预定时间长度之后,施用第二癌症治疗方案。在一些实施方案中,分析该活动化的数个细胞包含计算该外周血中活动化的数个细胞的数量。在一些实施方案中,该方法进一步包含,与施用该Btk抑制剂之前的浓度相比在该外周血中活动化的数个细胞的数量增加之后,施用第二癌症治疗方案。在一些实施方案中,在后续该外周血中活动化的数个细胞的数量降低之后,进行第二癌症治疗方案的施用。在一些实施方案中,分析该活动化的数个细胞包含测量与施用该Btk抑制剂之前的数量相比在该外周血中活动化的数个细胞数量增加的持续时间。在一些实施方案中,该方法进一步包含,在该外周血中活动化的数个细胞的数量已增加一预定时间长度之后,施用第二癌症治疗方案。

[0241] 术语“脾边缘区B细胞淋巴瘤”是指特定的低度恶性小B细胞淋巴瘤,其并入在世界卫生组织(World Health Organization)分类法中。特有特征是脾肿大、中度淋巴细胞增多伴有绒毛形态学、累及各种器官(特别是骨髓)的窦内模式,和相对进展缓慢的病程。在少数患者中观察到肿瘤进展伴随著未成熟形式的增加和侵略性行为。分子和细胞遗传研究显示出混杂的结果,这可能是因为缺少标准化诊断准则的缘故。伯基特淋巴瘤

[0242] 在某些实施方案中,本文公开用于治疗需要的个体的伯基特淋巴瘤的方法,包含:(a)向该个体施用足以使来自该恶性肿瘤的数个细胞活动化的不可逆Btk抑制剂的量;和(b)分析该活动化的数个细胞。在一些实施方案中,该不可逆Btk抑制剂的量足以引起来自该恶性肿瘤的数个细胞的淋巴细胞增多。在一些实施方案中,分析该活动化的数个细胞包含测量该活动化的数个细胞的外周血浓度。在一些实施方案中,该方法进一步包含,在该活动化的数个细胞的外周血浓度与施用Btk抑制剂之前的浓度相比为增加之后,施用第二癌症治疗方案。在一些实施方案中,在后续该活动化的数个细胞的外周血浓度降低之后,进行该第二癌症治疗方案的施用。在一些实施方案中,分析该活动化的数个细胞包含测量与施用Btk抑制剂之前的浓度相比的该活动化的数个细胞在外周血浓度增加的持续时间。在一些实施方案中,该方法进一步包含,在该活动化的数个细胞的外周血浓度已增加一预定时间长度之后,施用第二癌症治疗方案。在一些实施方案中,分析该活动化的数个细胞包含计算该外周血中活动化的数个细胞的数量。在一些实施方案中,该方法进一步包含,与施用该Btk抑制剂之前的浓度相比在该外周血中活动化的数个细胞的数量增加之后,施用第二癌症治疗方案。在一些实施方案中,在后续该外周血中活动化的数个细胞的数量降低之后,进行第二癌症治疗方案的施用。在一些实施方案中,分析该活动化的数个细胞包含测量与施用该Btk抑制剂之前的数量相比在该外周血中活动化的数个细胞数量增加的持续时间。在一些实施方案中,该方法进一步包含,在该外周血中活动化的数个细胞的数量已增加一预定时间长度之后,施用第二癌症治疗方案。

[0243] 术语“伯基特淋巴瘤”是指一种常见于侵袭儿童的的非何杰金氏淋巴瘤(NHL)类型。它是一种具高度侵略类型的B细胞淋巴瘤,时常开始于且累及不是淋巴结的身体部位。尽管它具有快速生长的性质,伯基特氏淋巴瘤时常是可以使用现代强化疗法来治愈的。有两大类型的伯基特氏淋巴瘤--散发性和地方性变种:

[0244] 地方性伯基特氏淋巴瘤:该疾病累及儿童,远多过于成人,并且在95%病例中是与人类疱疹病毒第四型(Epstein Barr Virus (EBV))的感染有关。它主要发生在赤道非洲,在那里所有儿童时期癌症中的约一半是伯基特氏淋巴瘤。它特别地好发于颞骨,这是一个相当独特的特征,鲜少见于散发性伯基特氏淋巴瘤中。它还常累及腹部。

[0245] 散发性伯基特氏淋巴瘤:侵袭世界其他地区的伯基特氏淋巴瘤类型,包括欧洲和美洲,属于散发性类型。同样地,它主要是一种儿童疾病。人类疱疹病毒第四型(EBV)与其之间的关联并不像地方性变种那么强,虽然说每五个患者中有一名会出现EBV感染的直接证据。多过余累及淋巴结,在超过90%的儿童中其腹部受到显著地侵袭。骨髓的累及在散发性变种中更为常见。

[0246] Waldenstrom大球蛋白血症

[0247] 在某些实施方案中,本文公开用于治疗需要的个体的Waldenstrom大球蛋白血症的方法,包含:(a)向该个体施用足以使来自该恶性肿瘤的数个细胞活动化的不可逆Btk抑制剂的量;和(b)分析该活动化的数个细胞。在一些实施方案中,该不可逆Btk抑制剂的量足以引起来自该恶性肿瘤的数个细胞的淋巴细胞增多。在一些实施方案中,分析该活动化的数个细胞包含测量该活动化的数个细胞的外周血浓度。在一些实施方案中,该方法进一步包含,在该活动化的数个细胞的外周血浓度与施用Btk抑制剂之前的浓度相比为增加之后,施用第二癌症治疗方案。在一些实施方案中,在后续该活动化的数个细胞的外周血浓度降

低之后,进行该第二癌症治疗方案的施用。在一些实施方案中,分析该活动化的数个细胞包含测量与施用Btk抑制剂之前的浓度相比的该活动化的数个细胞在外周血浓度增加的持续时间。在一些实施方案中,该方法进一步包含,在该活动化的数个细胞的外周血浓度已增加一预定时间长度之后,施用第二癌症治疗方案。在一些实施方案中,分析该活动化的数个细胞包含计算该外周血中活动化的数个细胞的数量。在一些实施方案中,该方法进一步包含,与施用该Btk抑制剂之前的浓度相比在该外周血中活动化的数个细胞的数量增加之后,施用第二癌症治疗方案。在一些实施方案中,在后续该外周血中活动化的数个细胞的数量降低之后,进行第二癌症治疗方案的施用。在一些实施方案中,分析该活动化的数个细胞包含测量与施用该Btk抑制剂之前的数量相比在该外周血中活动化的数个细胞数量增加的持续时间。在一些实施方案中,该方法进一步包含,在该外周血中活动化的数个细胞的数量已增加一预定时间长度之后,施用第二癌症治疗方案。

[0248] 术语“Waldenstrom大球蛋白血症”,也称为淋巴浆细胞淋巴瘤,是一种累及称为淋巴细胞的白血细胞亚型的癌症。它的特征是一种失控的终末分化B淋巴细胞的克隆性增生。它的特征也在于,淋巴瘤细胞制造一种称为免疫球蛋白M(IgM)的抗体。大量的IgM抗体在血液中循环,并造成血液中液体部分变浓,像是糖浆。这可以导致很多器官中的血流减少,其可以造成视力问题(因为眼睛后方的血管中循环不良),以及神经问题(诸如头痛、头晕和错乱),这是由于脑中血流不足所致。其他症状可以包括感觉疲倦和虚弱,和有容易出血的倾向。其根本的病因尚未完全地了解,但是已经鉴定出数个风险因子,包括6号染色体上的基因座6p21.3。具有自体免疫疾病的个人病史并有自体抗体的人有2倍至3倍的增高风险会发展出WM,并且特别高的风险是与肝炎、人体免疫缺损病毒和立克次氏体病有关联。

[0249] 多发性骨髓瘤

[0250] 在某些实施方案中,本文公开用于治疗需要的个体的骨髓瘤的方法,包含:(a)向该个体施用足以使来自该恶性肿瘤的数个细胞活动化的不可逆Btk抑制剂的量;和(b)分析该活动化的数个细胞。在一些实施方案中,该不可逆Btk抑制剂的量足以引起来自该恶性肿瘤的数个细胞的淋巴细胞增多。在一些实施方案中,分析该活动化的数个细胞包含测量该活动化的数个细胞的外周血浓度。在一些实施方案中,该方法进一步包含,在该活动化的数个细胞的外周血浓度与施用Btk抑制剂之前的浓度相比为增加之后,施用第二癌症治疗方案。在一些实施方案中,在后续该活动化的数个细胞的外周血浓度降低之后,进行该第二癌症治疗方案的施用。在一些实施方案中,分析该活动化的数个细胞包含测量与施用Btk抑制剂之前的浓度相比的该活动化的数个细胞在外周血浓度增加的持续时间。在一些实施方案中,该方法进一步包含,在该活动化的数个细胞的外周血浓度已增加一预定时间长度之后,施用第二癌症治疗方案。在一些实施方案中,分析该活动化的数个细胞包含计算该外周血中活动化的数个细胞的数量。在一些实施方案中,该方法进一步包含,与施用该Btk抑制剂之前的浓度相比在该外周血中活动化的数个细胞的数量增加之后,施用第二癌症治疗方案。在一些实施方案中,在后续该外周血中活动化的数个细胞的数量降低之后,进行第二癌症治疗方案的施用。在一些实施方案中,分析该活动化的数个细胞包含测量与施用该Btk抑制剂之前的数量相比在该外周血中活动化的数个细胞数量增加的持续时间。在一些实施方案中,该方法进一步包含,在该外周血中活动化的数个细胞的数量已增加一预定时间长度之后,施用第二癌症治疗方案。

[0251] 在某些实施方案中,本文公开用于治疗需要的个体的多发性骨髓瘤的方法,包含:(a)向该个体施用足以使来自该恶性肿瘤的数个细胞活动化的不可逆Btk抑制剂的量;和(b)分析该活动化的数个细胞。在一些实施方案中,该不可逆Btk抑制剂的量足以引起来自该恶性肿瘤的数个细胞的淋巴细胞增多。在一些实施方案中,分析该活动化的数个细胞包含测量该活动化的数个细胞的外周血浓度。在一些实施方案中,该方法进一步包含,在该活动化的数个细胞的外周血浓度与施用Btk抑制剂之前的浓度相比为增加之后,施用第二癌症治疗方案。在一些实施方案中,在后续该活动化的数个细胞的外周血浓度降低之后,进行该第二癌症治疗方案的施用。在一些实施方案中,分析该活动化的数个细胞包含测量与施用Btk抑制剂之前的浓度相比的该活动化的数个细胞在外周血浓度增加的持续时间。在一些实施方案中,该方法进一步包含,在该活动化的数个细胞的外周血浓度已增加一预定时间长度之后,施用第二癌症治疗方案。在一些实施方案中,分析该活动化的数个细胞包含计算该外周血中活动化的数个细胞的数量。在一些实施方案中,该方法进一步包含,与施用该Btk抑制剂之前的浓度相比在该外周血中活动化的数个细胞的数量增加之后,施用第二癌症治疗方案。在一些实施方案中,在后续该外周血中活动化的数个细胞的数量降低之后,进行第二癌症治疗方案的施用。在一些实施方案中,分析该活动化的数个细胞包含测量与施用该Btk抑制剂之前的数量相比在该外周血中活动化的数个细胞数量增加的持续时间。在一些实施方案中,该方法进一步包含,在该外周血中活动化的数个细胞的数量已增加一预定时间长度之后,施用第二癌症治疗方案。

[0252] 多发性骨髓瘤,也称为MM、骨髓瘤、浆细胞骨髓瘤或卡勒氏病(Kahler's disease, 取名于Otto Kahler),是一种称为浆细胞的白血细胞的癌症。浆细胞,一类型的B细胞,是免疫系统的重要部分,负责制造人类和其他脊椎动物的抗体。它们在骨髓中制造并且输送到整个淋巴系统。

[0253] 白血病

[0254] 在某些实施方案中,本文公开用于治疗需要的个体的白血病的方法,包含:(a)向该个体施用足以使来自该恶性肿瘤的数个细胞活动化的不可逆Btk抑制剂的量;和(b)分析该活动化的数个细胞。在一些实施方案中,该不可逆Btk抑制剂的量足以引起来自该恶性肿瘤的数个细胞的淋巴细胞增多。在一些实施方案中,分析该活动化的数个细胞包含测量该活动化的数个细胞的外周血浓度。在一些实施方案中,该方法进一步包含,在该活动化的数个细胞的外周血浓度与施用Btk抑制剂之前的浓度相比为增加之后,施用第二癌症治疗方案。在一些实施方案中,在后续该活动化的数个细胞的外周血浓度降低之后,进行该第二癌症治疗方案的施用。在一些实施方案中,分析该活动化的数个细胞包含测量与施用Btk抑制剂之前的浓度相比的该活动化的数个细胞在外周血浓度增加的持续时间。在一些实施方案中,该方法进一步包含,在该活动化的数个细胞的外周血浓度已增加一预定时间长度之后,施用第二癌症治疗方案。在一些实施方案中,分析该活动化的数个细胞包含计算该外周血中活动化的数个细胞的数量。在一些实施方案中,该方法进一步包含,与施用该Btk抑制剂之前的浓度相比在该外周血中活动化的数个细胞的数量增加之后,施用第二癌症治疗方案。在一些实施方案中,在后续该外周血中活动化的数个细胞的数量降低之后,进行第二癌症治疗方案的施用。在一些实施方案中,分析该活动化的数个细胞包含测量与施用该Btk抑制剂之前的数量相比在该外周血中活动化的数个细胞数量增加的持续时间。在一些实施方

案中,该方法进一步包含,在该外周血中活动化的数个细胞的数量已增加一预定时间长度之后,施用第二癌症治疗方案。

[0255] 白血病是一种血液或骨髓的癌症,特征在于血液细胞(通常是白细胞(白血细胞))的异常增加。白血病是涵盖一系列疾病的一个广义性术语。第一种分法是区分急性型和慢性型:(i)急性白血病的特征在于未成熟的血液细胞的快速增加。这样的聚集使得骨髓无法制造健康的血液细胞。急性白血病需要立即的治疗,因为恶性细胞的快速进展和累积接著会外溢到血流中并散布到其他的身体器官。急性型白血病是儿童白血病中最为常见的型;(ii)慢性白血病则以相对成熟但仍异常的白血细胞的过多积累为特征。通常经过了数月或数年的进展,该等细胞以大大高于正常细胞的速率制造,导致血液中有许多异常白血细胞。慢性白血病大部分发生在老年人,但理论上可以发生在任何年龄群。另外,该疾病根据被侵袭的血液细胞类型来加以分类。这个分类法将白血病区分成淋巴母细胞性或淋巴细胞的白血病和髓样或髓细胞白血病:(i)淋巴母细胞性或淋巴细胞的白血病,该癌变发生在这样一类型的骨髓细胞中,它们在正常情况下接下来会形成淋巴细胞,该淋巴细胞是与感染搏斗的免疫系统细胞;(ii)髓样或髓细胞白血病,该癌变发生在这样一类型的骨髓细胞中,它们在正常情况下接下来会形成红血细胞、一些其他类型的白细胞和血小板。

[0256] 在这些主要的类别中,有数个亚类别,包括但不限于急性成淋巴细胞性白血病(ALL)、急性髓细胞白血病(AML)、慢性髓细胞白血病(CML)和毛细胞白血病(HCL)。

[0257] Btk抑制剂

[0258] 本文也提出用于治疗个体的癌症的方法,仅作为实例之用,诸如BCLD,其中该个体曾经经过Btk抑制剂的剂量方案的治疗。在适合在本文所述的方法中使用的不可逆的Btk化合物的以下描述中,涉及的标准化学术语的定义可在文献著作中找到(如果本文未另外定义),包括Carey和Sundberg“Advanced Organic Chemistry第4版”A卷(2000)和B卷(2001), Plenum Press, New York。除非另外指出,使用本领域普通技术范围内的质谱法、NMR、HPLC、蛋白质化学、生物化学、重组DNA技术和药理学等常规方法。另外,Btk(例如人Btk)的核酸和氨基酸序列为本领域已知的,如例如美国专利号6,326,469中公开。除非提供具体的定义,本文描述的与分析化学、合成有机化学以及医学和药物化学关联使用的命名及其实验室程序和技术,是本领域已知的。标准技术可用于化学合成、化学分析、药物制备、配制和递送、以及患者的治疗。

[0259] 本文所述的Btk抑制剂化合物是对Btk以及在酪氨酸激酶的氨基酸序列位置上具有与Btk中的半胱氨酸481的氨基酸序列位置同源的半胱氨酸残基的激酶有选择性。一般地,在本文所述方法中使用的Btk不可逆抑制剂化合物在例如无细胞生化试验或细胞功能试验的体外试验中鉴定或表征。此类试验对测定不可逆Btk抑制剂化合物的体外IC₅₀是有用的。

[0260] 例如,在一定浓度范围的候选不可逆Btk抑制剂化合物的缺乏或存在下培育激酶后,可以使用无细胞激酶试验来测定Btk活性。如果候选化合物实际上是不可逆Btk抑制剂,则用不含抑制剂的介质重复洗涤将不会恢复Btk激酶活性。参见例如J. B. Smail等人(1999), J. Med. Chem. 42 (10): 1803-1815。此外,Btk和候选不可逆Btk抑制剂之间共价复合物的形成,是Btk不可逆抑制的有用指标,其可以通过许多本领域已知的方法(例如质谱法)轻易地测定。例如,一些不可逆的Btk-抑制剂化合物可以与Btk的Cys 481形成共价键(例如

经由迈克尔反应)。

[0261] Btk抑制的细胞功能试验包括,在一定浓度范围的候选不可逆Btk抑制剂化合物的缺乏或存在下,测量一个或多个对刺激细胞系中由Btk介导的途径(例如Ramos细胞中BCR激活)作出回应的细胞终点。供测定对BCR激活的回应的有用终点包括例如Btk自身磷酸化、Btk靶蛋白(例如PLC- γ)的磷酸化和细胞质钙通量。

[0262] 用于许多非无细胞生化试验(例如激酶试验)和细胞功能试验(例如钙通量)的高通量试验,是本领域具有普通技术的人员所熟知的。有文件记录的方法。另外,高通量筛选系统是可在市场上购买的(参见例如Zymark Corp.,Hopkinton,MA;Air Technical Industries,Mentor,OH;Beckman Instruments,Inc.Fullerton,CA;Precision Systems, Inc.,Natick,MA等)。这些系统典型地自动操作全部程序,包括吸量所有样本和试剂、分配液体、计时培育和在适合该试验的检测器中对微板最终读数。自动化系统因此允许了大量不可逆的Btk化合物的鉴定和表征,而无需投入过度的精力。

[0263] 在一些实施方案中,该Btk抑制剂是选自于由小有机分子、大分子、肽或非肽所组成的群中。

[0264] 在一些实施方案中,本文提供的Btk抑制剂是可逆的或不可逆抑制剂。在某些实施方案中,该Btk抑制剂是不可逆抑制剂。

[0265] 在一些实施方案中,该不可逆Btk抑制剂与布鲁顿酪氨酸激酶、布鲁顿酪氨酸激酶同源物或Btk酪氨酸激酶半胱氨酸同源物的半胱氨酸侧链形成共价键。

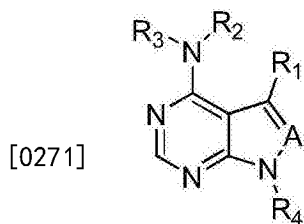
[0266] 不可逆Btk抑制剂化合物可以应用在制造用于治疗任何前述的病况(例如自体免疫疾病、炎性疾病、变态反应病症、B细胞增生性病症或血栓栓塞病症)的药物上。

[0267] 在一些实施方案中,用于本文所述的方法的不可逆Btk抑制剂化合物抑制Btk或Btk同源物激酶活性的体外 IC_{50} 值小于 $10\mu M$ 。(例如小于 $1\mu M$ 、小于 $0.5\mu M$ 、小于 $0.4\mu M$ 、小于 $0.3\mu M$ 、小于 0.1 、小于 $0.08\mu M$ 、小于 $0.06\mu M$ 、小于 $0.05\mu M$ 、小于 $0.04\mu M$ 、小于 $0.03\mu M$ 、小于 $0.02\mu M$ 、小于 0.01 、小于 $0.008\mu M$ 、小于 $0.006\mu M$ 、小于 $0.005\mu M$ 、小于 $0.004\mu M$ 、小于 $0.003\mu M$ 、小于 $0.002\mu M$ 、小于 0.001 、小于 $0.00099\mu M$ 、小于 $0.00098\mu M$ 、小于 $0.00097\mu M$ 、小于 $0.00096\mu M$ 、小于 $0.00095\mu M$ 、小于 $0.00094\mu M$ 、小于 $0.00093\mu M$ 、小于 0.00092 或小于 $0.00090\mu M$)。

[0268] 在一个实施方案中,不可逆Btk抑制剂化合物选择性地且不可逆地抑制它的靶酪氨酸激酶的激活形式(例如酪氨酸激酶的磷酸化形式)。例如,激活的Btk在酪氨酸551处被转磷酸化。因此,在这些实施方案中,不可逆Btk抑制剂在细胞中仅在靶激酶被信号传导事件激活时抑制靶激酶。

[0269] 在其他实施方案中,用于本文所述的方法中的Btk抑制剂具有任何式(A)、式(B)、式(C)、式(D)、式(E)或式(F)的结构。本文还描述此类化合物的药学上可接受的盐、药学上可接受的溶剂化物、药学上的活性代谢物和药学上可接受的前药。提供了药物组合物,其包括至少一种此类化合物或此类化合物的药学上可接受的盐、药学上可接受的溶剂化物、药学上的活性代谢物或药学上可接受的前药。在一些实施方案中,当本文公开的化合物含有可氧化的氮原子,该氮原子可以通过本领域熟知的方法转化为N-氧化物。在某些实施方案中,还提供了任何式(A)、式(B)、式(C)、式(D)、式(E)或式(F)所表示的结构的化合物的异构体和化学保护形式。

[0270] 式(A)如下所示:



式(A)

[0272] 其中：

[0273] A独立地选自N或CR₅；

[0274] R₁是H、L₂-（取代或未取代的烷基）、L₂-（取代或未取代的环烷基）、L₂-（取代或未取代的烯基）、L₂-（取代或未取代的环烯基）、L₂-（取代或未取代的杂环）、L₂-（取代或未取代的杂芳基）或L₂-（取代或未取代的芳基），其中L₂是一个键、O、S、-S(=O)、-S(=O)₂、C(=O)、-（取代或未取代的C₁-C₆烷基）或-（取代或未取代的C₂-C₆烯基）；

[0275] R₂和R₃独立地选自H、低级烷基和取代的低级烷基；

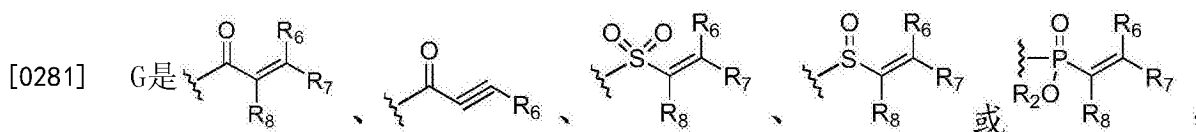
[0276] R₄是L₃-X-L₄-G，其中

[0277] L₃是任选的，且当存在时，是一个键、任选地取代或未取代的烷基、任选地取代或未取代的环烷基、任选地取代或未取代的烯基、任选地取代或未取代的炔基；

[0278] X是任选的，且当存在时，是一个键、O、-C(=O)、S、-S(=O)、-S(=O)₂、-NH、-NR₉、-NHC(O)、-C(O)NH、-NR₉C(O)、-C(O)NR₉、-S(=O)₂NH、-NHS(=O)₂、-S(=O)₂NR₉、-NR₉S(=O)₂、-OC(O)NH、-NHC(O)O、-OC(O)NR₉、-NR₉C(O)O、-CH=NO、-ON=CH、-NR₁₀C(O)NR₁₀、杂芳基、芳基、-NR₁₀C(=NR₁₁)NR₁₀、-NR₁₀C(=NR₁₁)、-C(=NR₁₁)NR₁₀、-OC(=NR₁₁)或-C(=NR₁₁)O；

[0279] L₄是任选的，且当存在时，是一个键、取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的杂环；

[0280] 或者L₃、X和L₄一起形成含氮杂环状环；



[0282] 其中，

[0283] R₆、R₇和R₈独立地选自H、低级烷基或取代低级烷基、低级杂烷基或取代低级杂烷基、取代或未取代的低级环烷基和取代或未取代的低级杂环烷基；

[0284] R₅是H、卤素、-L₆-（取代或未取代的C₁-C₃烷基）、-L₆-（取代或未取代的C₂-C₄烯基）、-L₆-（取代或未取代的杂芳基），或-L₆-（取代或未取代的芳基），其中L₆是一个键、O、S、-S(=O)、S(=O)₂、NH、C(O)、-NHC(O)O、-OC(O)NH、-NHC(O)或-C(O)NH；

[0285] 各R₉独立地选自H、取代或未取代的低级烷基和取代或未取代的低级环烷基；

[0286] 各R₁₀独立地为H、取代或未取代的低级烷基或取代或未取代的低级环烷基；或

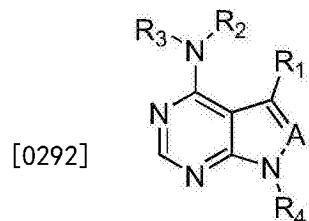
[0287] 两个R₁₀基团可以一起形成5元、6元、7元或8元杂环状环；或

[0288] R₉和R₁₀可以一起形成5元、6元、7元或8元杂环状环；或

[0289] 各 R_{11} 独立地选自H、 $-S(=O)_2R_8$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-C(=O)R_8$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、杂芳基或杂烷基；和

[0290] 其药学上活性代谢物、药学上可接受的溶剂化物、药学上可接受的盐、或药学上可接受的前药。

[0291] 在一方面，是具有式(A1)结构的化合物：



式(A1)，

[0293] 其中

[0294] A独立地选自N或CR₅；

[0295] R₁是H、L₂-（取代或未取代的烷基）、L₂-（取代或未取代的环烷基）、L₂-（取代或未取代的烯基）、L₂-（取代或未取代的环烯基）、L₂-（取代或未取代的杂环）、L₂-（取代或未取代的杂芳基）或L₂-（取代或未取代的芳基），其中L₂是一个键、O、S、 $-S(=O)_2$ 、 $-C(=O)$ 、-（取代或未取代的C₁-C₆烷基）或-（取代或未取代的C₂-C₆烯基）；

[0296] R₂和R₃独立地选自H、低级烷基和取代的低级烷基；

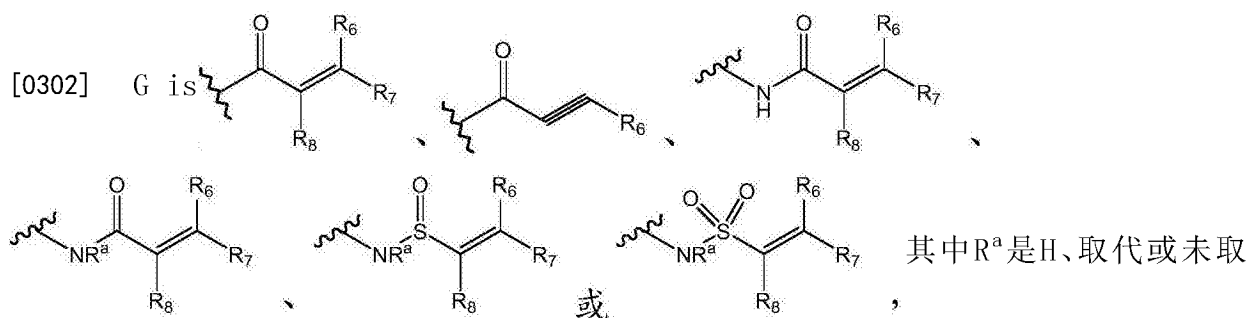
[0297] R₄是L₃-X-L₄-G，其中，

[0298] L₃是任选的，且当存在时，是一个键或任选地取代的基团，其选自烷基、杂烷基、芳基、杂芳基、烷基芳基、烷基杂芳基或烷基杂环烷基；

[0299] X是任选的，且当存在时，是一个键、O、 $-C(=O)$ 、S、 $-S(=O)_2$ 、 $-NH$ 、 $-NR_9$ 、 $-NHC(=O)$ 、 $-C(=O)NH$ 、 $-NR_9C(=O)$ 、 $-C(=O)NR_9$ 、 $-S(=O)_2NH$ 、 $-NHS(=O)_2$ 、 $-S(=O)_2NR_9$ 、 $-NR_9S(=O)_2$ 、 $-OC(=O)NH$ 、 $-NHC(=O)O$ 、 $-OC(=O)NR_9$ 、 $-NR_9C(=O)O$ 、 $-CH=NO$ 、 $-ON=CH$ 、 $-NR_{10}C(=O)NR_{10}$ 、杂芳基、芳基、 $-NR_{10}C(=NR_{11})NR_{10}$ 、 $-NR_{10}C(=NR_{11})-$ 、 $-C(=NR_{11})NR_{10}$ 、 $-OC(=NR_{11})-$ 或 $-C(=NR_{11})O-$ ；

[0300] L₄是任选的，且当存在时，是一个键、取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的杂环；

[0301] 或者L₃、X和L₄一起形成含氮杂环状环或任选地取代的基团，其选自烷基、杂烷基、芳基、杂芳基、烷基芳基、烷基杂芳基或烷基杂环烷基；



代的烷基、取代或未取代的环烷基；且

[0303] R_7 和 R_8 的任何一个为H；

[0304] R_6 为H、取代或未取代的 C_1 - C_4 烷基、取代或未取代的 C_1 - C_4 杂烷基、 C_1 - C_8 烷基氨基烷基、 C_1 - C_8 羟烷基氨基烷基、 C_1 - C_8 烷氧基烷基氨基烷基、取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基、取代或未取代的 C_1 - C_8 烷基 C_3 - C_6 环烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的 C_2 - C_8 杂环烷基、取代或未取代的杂芳基、 C_1 - C_4 烷基(芳基)、 C_1 - C_4 烷基(杂芳基)、 C_1 - C_8 烷基醚、 C_1 - C_8 烷基酰胺或 C_1 - C_4 烷基(C_2 - C_8 杂环烷基)；

[0305] R_6 和 R_8 为H；

[0306] R_7 为H、取代或未取代的 C_1 - C_4 烷基、取代或未取代的 C_1 - C_4 杂烷基、 C_1 - C_8 烷基氨基烷基、 C_1 - C_8 羟烷基氨基烷基、 C_1 - C_8 烷氧基烷基氨基烷基、取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基、取代或未取代的 C_1 - C_8 烷基 C_3 - C_6 环烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的 C_2 - C_8 杂环烷基、取代或未取代的杂芳基、 C_1 - C_4 烷基(芳基)、 C_1 - C_4 烷基(杂芳基)、 C_1 - C_8 烷基醚、 C_1 - C_8 烷基酰胺或 C_1 - C_4 烷基(C_2 - C_8 杂环烷基)；或

[0307] R_6 和 R_8 一起形成一个键；

[0308] R_7 为H、取代或未取代的 C_1 - C_4 烷基、取代或未取代的 C_1 - C_4 杂烷基、 C_1 - C_8 烷基氨基烷基、 C_1 - C_8 羟烷基氨基烷基、 C_1 - C_8 烷氧基烷基氨基烷基、取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基、取代或未取代的 C_1 - C_8 烷基 C_3 - C_6 环烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的 C_2 - C_8 杂环烷基、取代或未取代的杂芳基、 C_1 - C_4 烷基(芳基)、 C_1 - C_4 烷基(杂芳基)、 C_1 - C_8 烷基醚、 C_1 - C_8 烷基酰胺或 C_1 - C_4 烷基(C_2 - C_8 杂环烷基)；或

[0309] R_5 为H、卤素、 $-L_6-$ (取代或未取代的 C_1 - C_3 烷基)、 $-L_6-$ (取代或未取代的 C_2 - C_4 烯基)、 $-L_6-$ (取代或未取代的杂芳基)或 $-L_6-$ (取代或未取代的芳基)，其中 L_6 是一个键、O、S、 $-S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、NH、C(O)、 $-NHC(O)$ O、 $-OC(O)$ NH、 $-NHC(O)$ 或 $-C(O)$ NH；

[0310] 各 R_9 独立地选自H、取代或未取代的低级烷基和取代或未取代的低级环烷基；

[0311] 各 R_{10} 独立地为H、取代或未取代的低级烷基或取代或未取代的低级环烷基；或

[0312] 两个 R_{10} 基团可以一起形成5元、6元、7元或8元杂环状环；或

[0313] R_9 和 R_{10} 可以一起形成5元、6元、7元或8元杂环状环；或

[0314] 各 R_{11} 独立地选自H、 $-S(=O)_2R_8$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-C(O)R_8$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、杂芳基或杂烷基；和其药学上活性代谢物、药学上可接受的溶剂化物、药学上可接受的盐或药学上可接受的前药。

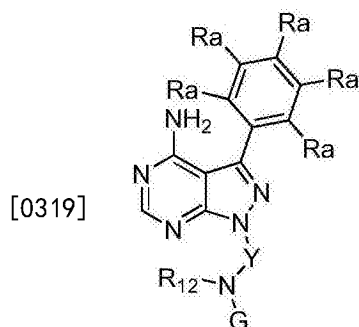
[0315] 在另一个实施方案中，提供了式(A1)化合物的药学上可接受的盐，仅作为实例之用，是氨基与无机酸诸如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和高氯酸或与有机酸诸如乙酸、草酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸形成的盐。更多的盐包括其中反离子是阴离子的盐，例如己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、反丁烯二酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、葡萄糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘酸盐、2-羟基-乙磺酸盐、乳糖醛酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲烷磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、三甲基乙酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一酸盐和戊酸

盐。更多的盐包括其中反离子是例如钠、锂、钾、钙、镁、铵和季铵 (经至少一个有机部分取代) 阳离子等阳离子的盐。

[0316] 在另一个实施方案中是式 (A1) 化合物的药学上可接受的酯, 包括其中酯基团选自甲酸酯、乙酸酯、丙酸酯、丁酸酯、丙烯酸酯和乙基琥珀酸酯的那些酯。

[0317] 在另一个实施方案中是式 (A1) 化合物的药学上可接受的氨基甲酸酯。在另一个实施方案中是式 (A1) 化合物的药学上可接受的N-酰基衍生物。N-酰基的实例包括N-乙酰基和N-乙氧羰基。

[0318] 在进一步的实施方案中, 式 (A) 化合物具有下列的式 (B) 结构:

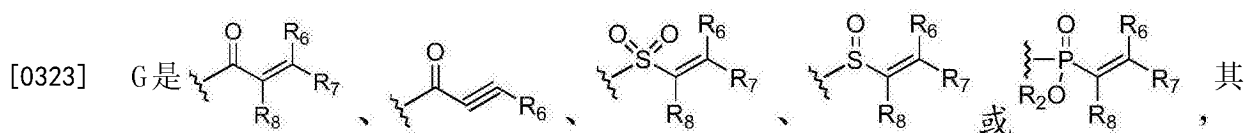


式(B)

[0320] 其中:

[0321] Y是烷基或取代的烷基或4元、5元或6元环烷基环;

[0322] 各Ra独立地为H、卤素、-CF₃、-CN、-NO₂、OH、NH₂、-L_a- (取代或未取代的烷基)、-L_a- (取代或未取代的烯基)、-L_a- (取代或未取代的杂芳基) 或-L_a- (取代或未取代的芳基), 其中L_a是一个键、O、S、-S(=O)、-S(=O)₂、NH、C(=O)、CH₂、-NHC(=O)O、-NHC(=O) 或-C(=O)NH;



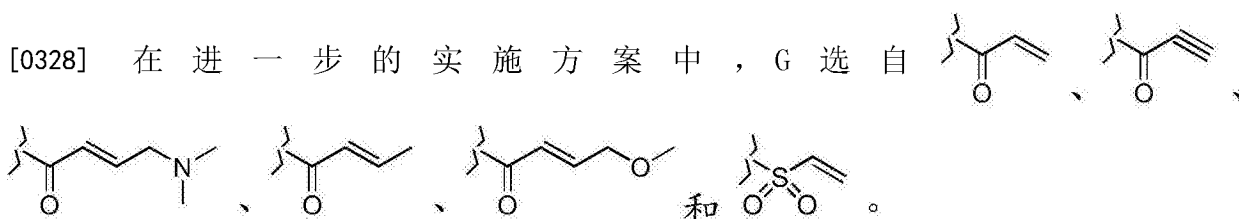
中,

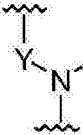
[0324] R₆、R₇和R₈独立地选自H、低级烷基或取代的低级烷基、低级杂烷基或取代的低级杂烷基、取代或未取代的低级环烷基和取代或未取代的低级杂环烷基;

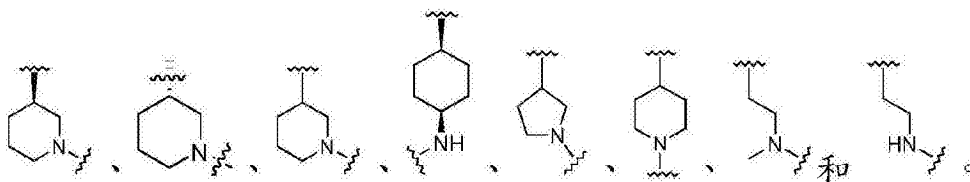
[0325] R₁₂是H或低级烷基;或

[0326] Y和R₁₂一起形成4元、5元或6元杂环状环;和

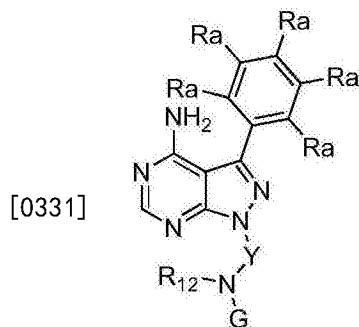
[0327] 其药学上可接受的活性代谢物、药学上可接受的溶剂化物、药学上可接受的盐或药学上可接受的前药。



[0329] 在进一步的实施方案中， 选自



[0330] 在进一步的实施方案中，式 (A1) 化合物具有下列的式 (B1) 结构：

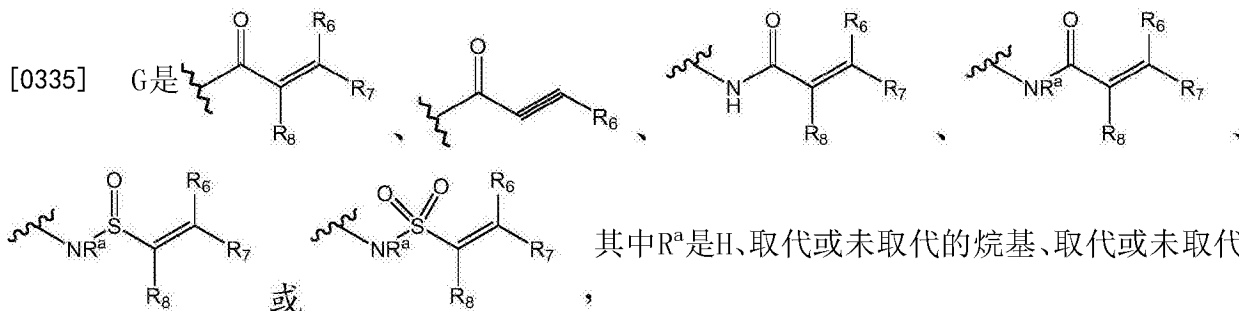


式(B1)，

[0332] 其中：

[0333] Y是任选地取代的基团，其选自亚烷基、杂亚烷基、亚芳基、杂亚芳基、亚烷基亚芳基、亚烷基杂亚芳基和亚烷基杂环亚烷基；

[0334] 各Ra独立地为H、卤素、-CF₃、-CN、-NO₂、OH、NH₂、-L_a-（取代或未取代的烷基）、-L_a-（取代或未取代的烯基）、-L_a-（取代或未取代的杂芳基）或-L_a-（取代或未取代的芳基），其中L_a是一个键、O、S、-S(=O)、-S(=O)₂、NH、C(O)、CH₂、-NHC(O)O、-NHC(O)或-C(O)NH；



的环烷基；且

[0336] R₇和R₈中的任何一个为H；

[0337] R₆是H、取代或未取代的C₁-C₄烷基、取代或未取代的C₁-C₄杂烷基、C₁-C₈烷基氨基烷基、C₁-C₈羟烷基氨基烷基、C₁-C₈烷氧基烷基氨基烷基、取代或未取代的C₃-C₆环烷基、取代或未取代的C₁-C₈烷基C₃-C₆环烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的C₂-C₈杂环烷基、取代或未取代的杂芳基、C₁-C₄烷基(芳基)、C₁-C₄烷基(杂芳基)、C₁-C₈烷基醚、C₁-C₈烷基酰胺或C₁-C₄烷基(C₂-C₈杂环烷基)；

[0338] R₆和R₈是H；

[0339] R₇是H、取代或未取代的C₁-C₄烷基、取代或未取代的C₁-C₄杂烷基、C₁-C₈烷基氨基烷基

基、C₁-C₈羟烷基氨基烷基、C₁-C₈烷氧基烷基氨基烷基、取代或未取代的C₃-C₆环烷基、取代或未取代的C₁-C₈烷基C₃-C₆环烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的C₂-C₈杂环烷基、取代或未取代的杂芳基、C₁-C₄烷基(芳基)、C₁-C₄烷基(杂芳基)、C₁-C₈烷基醚、C₁-C₈烷基酰胺或C₁-C₄烷基(C₂-C₈杂环烷基);或

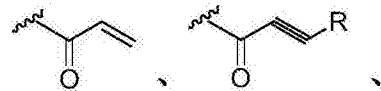
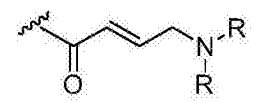
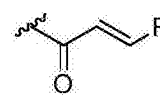
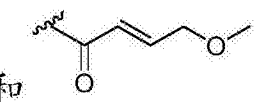
[0340] R₆和R₈一起形成一个键;

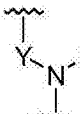
[0341] R₇是H、取代或未取代的C₁-C₄烷基、取代或未取代的C₁-C₄杂烷基、C₁-C₈烷基氨基烷基、C₁-C₈羟烷基氨基烷基、C₁-C₈烷氧基烷基氨基烷基、取代或未取代的C₃-C₆环烷基、取代或未取代的C₁-C₈烷基C₃-C₆环烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的C₂-C₈杂环烷基、取代或未取代的杂芳基、C₁-C₄烷基(芳基)、C₁-C₄烷基(杂芳基)、C₁-C₈烷基醚、C₁-C₈烷基酰胺或C₁-C₄烷基(C₂-C₈杂环烷基);

[0342] R₁₂是H或低级烷基;或

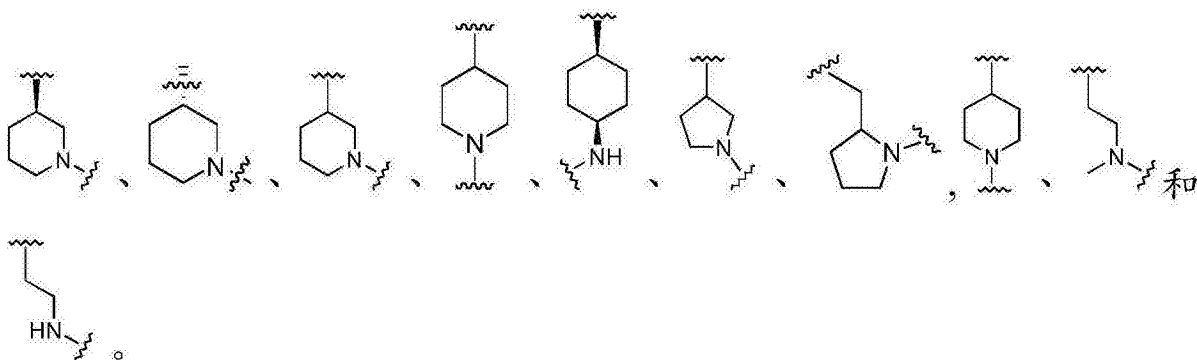
[0343] Y和R₁₂一起形成4元、5元或6元杂环状环;和

[0344] 其药学上可接受的活性代谢物、药学上可接受的溶剂化物、药学上可接受的盐或药学上可接受的前药。

[0345] 在进一步的实施方案中, G选自 、、和，其中R是H、烷基、烷基羟、杂环烷基、杂芳基、烷基烷氧基、烷基烷氧基烷基。

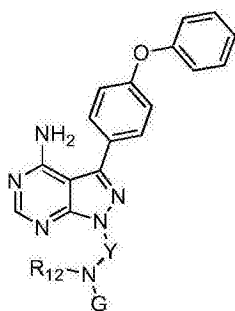
[0346] 在进一步的实施方案中, Y-N-R₁₂选自

[0347]



[0348] 在进一步的实施方案中, 式(B)化合物具有下列的式(C)结构:

[0349]

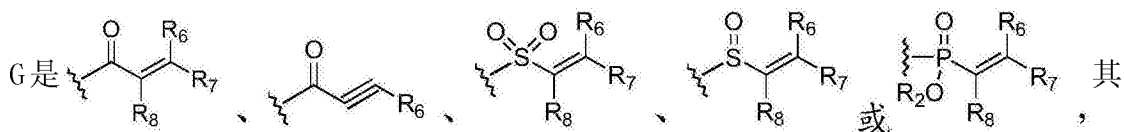


式(C)

[0350] Y是烷基或取代的烷基或4元、5元或6元环烷基环；

[0351] R₁₂是H或低级烷基；或[0352] Y和R₁₂一起形成4元、5元或6元杂环状环；

[0353]



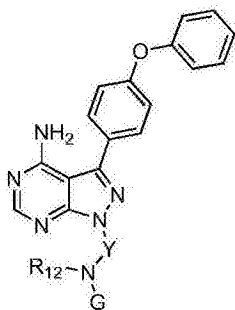
中，

[0354] R₆、R₇和R₈独立地选自H、低级烷基或取代的低级烷基、低级杂烷基或取代的低级杂烷基、取代或未取代的低级环烷基和取代或未取代的低级杂环烷基；和

[0355] 其药学上可接受的活性代谢物、药学上可接受的溶剂化物、药学上可接受的盐或药学上可接受的前药。

[0356] 在进一步的实施方案中，式 (B1) 化合物具有下列的式 (C1) 结构：

[0357]

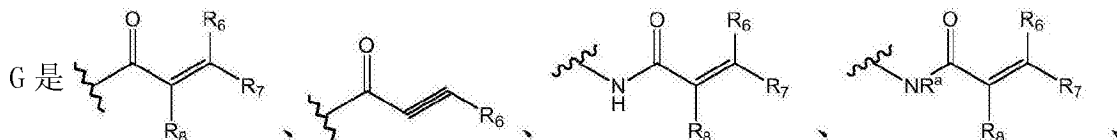


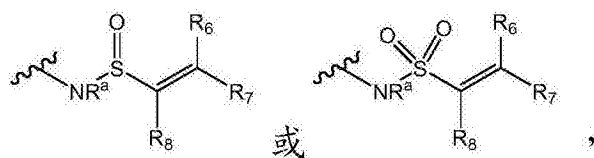
式(C1)，

[0358] Y是任选地取代的基团，其选自烷基、杂烷基、芳基、杂芳基、烷基芳基、烷基杂芳基和烷基杂环烷基；

[0359] R₁₂是H或低级烷基；或[0360] Y和R₁₂一起形成4元、5元或6元杂环状环；

[0361]





其中 R^a 是H、取代或未取代的烷基、取代或未取

代的环烷基；且

[0362] R_7 和 R_8 中的任何一个为H；

[0363] R_6 是H、取代或未取代的 C_1 - C_4 烷基、取代或未取代的 C_1 - C_4 杂烷基、 C_1 - C_8 烷基氨基烷基、 C_1 - C_8 羟烷基氨基烷基、 C_1 - C_8 烷氧基烷基氨基烷基、取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基、取代或未取代的 C_1 - C_8 烷基 C_3 - C_6 环烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的 C_2 - C_8 杂环烷基、取代或未取代的杂芳基、 C_1 - C_4 烷基(芳基)、 C_1 - C_4 烷基(杂芳基)、 C_1 - C_8 烷基醚、 C_1 - C_8 烷基酰胺或 C_1 - C_4 烷基(C_2 - C_8 杂环烷基)；

[0364] R_6 和 R_8 是H；

[0365] R_7 是H、取代或未取代的 C_1 - C_4 烷基、取代或未取代的 C_1 - C_4 杂烷基、 C_1 - C_8 烷基氨基烷基、 C_1 - C_8 羟烷基氨基烷基、 C_1 - C_8 烷氧基烷基氨基烷基、取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基、取代或未取代的 C_1 - C_8 烷基 C_3 - C_6 环烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的 C_2 - C_8 杂环烷基、取代或未取代的杂芳基、 C_1 - C_4 烷基(芳基)、 C_1 - C_4 烷基(杂芳基)、 C_1 - C_8 烷基醚、 C_1 - C_8 烷基酰胺或 C_1 - C_4 烷基(C_2 - C_8 杂环烷基)；或

[0366] R_6 和 R_8 一起形成一个键；

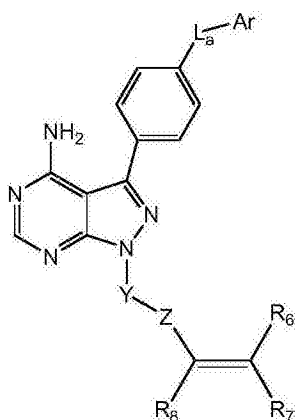
[0367] R_7 是H、取代或未取代的 C_1 - C_4 烷基、取代或未取代的 C_1 - C_4 杂烷基、 C_1 - C_8 烷基氨基烷基、 C_1 - C_8 羟烷基氨基烷基、 C_1 - C_8 烷氧基烷基氨基烷基、取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基、取代或未取代的 C_1 - C_8 烷基 C_3 - C_6 环烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的 C_2 - C_8 杂环烷基、取代或未取代的杂芳基、 C_1 - C_4 烷基(芳基)、 C_1 - C_4 烷基(杂芳基)、 C_1 - C_8 烷基醚、 C_1 - C_8 烷基酰胺s，或 C_1 - C_4 烷基(C_2 - C_8 杂环烷基)；和

[0368] 其药学上可接受的活性代谢物、药学上可接受的溶剂化物、药学上可接受的盐或药学上可接受的前药。

[0369] 在进一步或替代的实施方案中，任何式(A1)、式(B1)或式(C1)的“G”基团是用来修改分子的物理和生物性质的任何基团。此类修改/修饰使用调节分子的迈克尔受体化学反应反应性、酸性、碱性、亲油性、溶解性和其他物理性质的基团来达成。由此类对G的修饰所调节的物理和生物性质包括，仅作为实例之用，增强迈克尔受体基团的化学反应性、溶解性、体内吸收和体内代谢。另外，体内代谢包括，仅作为实例之用，控制体内PK性质、脱靶活性、与cypP450相互作用有关的潜在毒性、药物-药物相互作用等等。此外，对G的修饰允许通过例如调节特异性和非特异性蛋白与血浆蛋白的结合及脂肪和组织的体内分布来修改化合物的体内功效。

[0370] 在另一个实施方案中，本文提供式(D)化合物。式(D)是如下所示：

[0371]



式(D)

[0372] 其中：

[0373] L_a 是 CH_2 、O、NH或S；

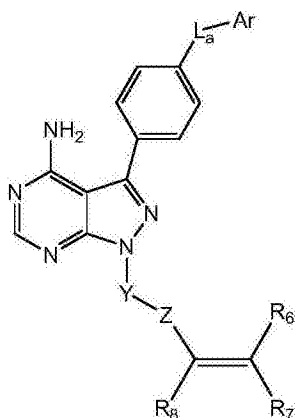
[0374] Ar是取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基；

[0375] Y是任选地取代的基团，其选自烷基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基；

[0376] Z是 $C(=O)$ 、 $OC(=O)$ 、 $NHC(=O)$ 、 $C(=S)$ 、 $S(=O)_x$ 、 $OS(=O)_x$ 、 $NHS(=O)_x$ ，其中x是1或2；[0377] R_6 、 R_7 和 R_8 各自独立地选自H、取代或未取代的 C_1 - C_4 烷基、取代或未取代的 C_1 - C_4 杂烷基、取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基、取代或未取代的 C_2 - C_6 杂环烷基、 C_1 - C_6 烷氧基烷基、 C_1 - C_8 烷基氨基烷基、取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的 C_1 - C_4 烷基(芳基)、取代或未取代的 C_1 - C_4 烷基(杂芳基)、取代或未取代的 C_1 - C_4 烷基(C_3 - C_8 环烷基)或取代或未取代的 C_1 - C_4 烷基(C_2 - C_8 杂环烷基)；或[0378] R_7 和 R_8 一起形成一个键；和其药学上活性代谢物、或药学上可接受的溶剂化物、药学上可接受的盐或药学上可接受的前药。

[0379] 在一个实施方案中是具有式(D1)结构的化合物

[0380]



式(D1)

[0381] 其中

[0382] L_a 是 CH_2 、O、NH或S；

[0383] Ar是任选地取代的芳族碳环或芳族杂环；

[0384] Y是任选地取代的基团，其选自亚烷基、杂亚烷基、亚芳基、杂亚芳基、亚烷基亚芳

基、亚烷基杂亚芳基和亚烷基杂环亚烷基,或其组合;

[0385] Z是C(=O)、NHC(=O)、NR^aC(=O)、NR^aS(=O)_x,其中x是1或2,且R^a是H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基;且

[0386] R₇和R₈中的任何一个H;

[0387] R₆是H、取代或未取代的C₁-C₄烷基、取代或未取代的C₁-C₄杂烷基、C₁-C₈烷基氨基烷基、C₁-C₈羟烷基氨基烷基、C₁-C₈烷氧基烷基氨基烷基、取代或未取代的C₃-C₆环烷基、取代或未取代的C₁-C₈烷基C₃-C₆环烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的C₂-C₈杂环烷基、取代或未取代的杂芳基、C₁-C₄烷基(芳基)、C₁-C₄烷基(杂芳基)、C₁-C₈烷基醚、C₁-C₈烷基酰胺或C₁-C₄烷基(C₂-C₈杂环烷基);

[0388] R₆和R₈是H;

[0389] R₇是H、取代或未取代的C₁-C₄烷基、取代或未取代的C₁-C₄杂烷基、C₁-C₈烷基氨基烷基、C₁-C₈羟烷基氨基烷基、C₁-C₈烷氧基烷基氨基烷基、取代或未取代的C₃-C₆环烷基、取代或未取代的C₁-C₈烷基C₃-C₆环烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的C₂-C₈杂环烷基、取代或未取代的杂芳基、C₁-C₄烷基(芳基)、C₁-C₄烷基(杂芳基)、C₁-C₈烷基醚、C₁-C₈烷基酰胺或C₁-C₄烷基(C₂-C₈杂环烷基);或

[0390] R₆和R₈一起形成一个键;

[0391] R₇是H、取代或未取代的C₁-C₄烷基、取代或未取代的C₁-C₄杂烷基、C₁-C₈烷基氨基烷基、C₁-C₈羟烷基氨基烷基、C₁-C₈烷氧基烷基氨基烷基、取代或未取代的C₃-C₆环烷基、取代或未取代的C₁-C₈烷基C₃-C₆环烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的C₂-C₈杂环烷基、取代或未取代的杂芳基、C₁-C₄烷基(芳基)、C₁-C₄烷基(杂芳基)、C₁-C₈烷基醚、C₁-C₈烷基酰胺或C₁-C₄烷基(C₂-C₈杂环烷基);

[0392] 或其组合;和

[0393] 其药学上活性代谢物或药学上可接受的溶剂化物、药学上可接受的盐或药学上可接受的前药。

[0394] 在另一个实施方案中提供了式(D1)化合物的药学上可接受的盐。仅作为实例之用,是氨基与无机酸诸如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和高氯酸或与有机酸诸如乙酸、草酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸形成的盐。更多的盐包括其中反离子是阴离子的盐,例如己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、反丁烯二酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、葡萄糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘酸盐、2-羟基-乙磺酸盐、乳糖醛酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲烷磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、三甲基乙酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一酸盐和戊酸盐。更多的盐包括其中反离子是例如钠、锂、钾、钙、镁、铵和季铵(经至少一个有机部分取代)阳离子等阳离子的盐。

[0395] 在另一个实施方案中是式(D1)化合物的药学上可接受的酯,包括其中酯基团选自甲酸酯、乙酸酯、丙酸酯、丁酸酯、丙烯酸酯和乙基琥珀酸酯的那些酯。

[0396] 在另一个实施方案中是式(D1)化合物的药学上可接受的氨基甲酸酯。在另一个实

施方案中是式 (D1) 化合物的药学上可接受的N-酰基衍生物。N-酰基的实例包括N-乙酰基和N-乙氧羰基。

[0397] 在进一步的实施方案中, L_a 是O。

[0398] 在进一步的实施方案中, Ar是苯基。

[0399] 在进一步的实施方案中, Z是C(=O)、NHC(=O) 或NCH₃C(=O)。

[0400] 在进一步的实施方案中, 每个R₁、R₂和R₃是H。

[0401] 在一个实施方案中是式 (D1) 化合物, 其中R₆、R₇和R₈都是H。在另一个实施方案中, R₆、R₇和R₈并非全是H。

[0402] 对于任何一个和所有的实施方案, 取代基可以是选自于列示替代物的子集中。例如, 在一些实施方案中, L_a 是CH₂、O或NH。在其他实施方案中, L_a 是O或NH。仍在其他的实施方案中, L_a 是O。

[0403] 在一些实施方案中, Ar是取代或未取代的芳基。仍在其他的实施方案中, Ar是6元芳基。在一些其他的实施方案中, Ar是苯基。

[0404] 在一些实施方案中, x是2。仍在其他的实施方案中, Z是C(=O)、OC(=O)、NHC(=O)、S(=O)_x、OS(=O)_x或NHS(=O)_x。在一些其他的实施方案中, Z是C(=O)、NHC(=O) 或S(=O)₂。

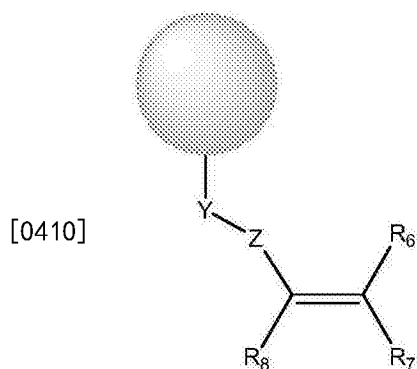
[0405] 在一些实施方案中, R₇和R₈独立地选自H、未取代的C₁-C₄烷基、取代的C₁-C₄烷基、未取代的C₁-C₄杂烷基和取代的C₁-C₄杂烷基; 或R₇和R₈一起形成一个键。仍在其他的实施方案中, 每个R₇和R₈均是H; 或R₇和R₈一起形成一个键。

[0406] 在一些实施方案中, R₆是H、取代或未取代的C₁-C₄烷基、取代或未取代的C₁-C₄杂烷基、C₁-C₆烷氧基烷基、C₁-C₂烷基-N(C₁-C₃烷基)₂、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、C₁-C₄烷基(芳基)、C₁-C₄烷基(杂芳基)、C₁-C₄烷基(C₃-C₈环烷基) 或C₁-C₄烷基(C₂-C₈杂环烷基)。在一些其他的实施方案中, R₆是H、取代或未取代的C₁-C₄烷基、取代或未取代的C₁-C₄杂烷基、C₁-C₆烷氧基烷基、C₁-C₂烷基-N(C₁-C₃烷基)₂、C₁-C₄烷基(芳基)、C₁-C₄烷基(杂芳基)、C₁-C₄烷基(C₃-C₈环烷基), 或C₁-C₄烷基(C₂-C₈杂环烷基)。仍在其他的实施方案中, R₆是H、取代或未取代的C₁-C₄烷基、-CH₂-O-(C₁-C₃烷基)、-CH₂-N(C₁-C₃烷基)₂、C₁-C₄烷基(苯基) 或C₁-C₄烷基(5元或6元杂芳基)。在一些实施方案中, R₆是H、取代或未取代的C₁-C₄烷基、-CH₂-O-(C₁-C₃烷基)、-CH₂-N(C₁-C₃烷基)₂、C₁-C₄烷基(苯基) 或C₁-C₄烷基(含有1或2个N原子的5元或6元杂芳基) 或C₁-C₄烷基(含有1或2个N原子的5元或6元杂环烷基)。

[0407] 在一些实施方案中, Y是任选地取代的基团, 其选自烷基、杂烷基、环烷基和杂环烷基。在其他实施方案中, Y是任选地取代的基团, 其选自C₁-C₆烷基、C₁-C₆杂烷基、4元、5元、6元或7元环烷基和4元、5元、6元或7元杂环烷基。仍在其他的实施方案中, Y是任选地取代的基团, 其选自C₁-C₆烷基、C₁-C₆杂烷基、5元或6元环烷基和含有1或2个N原子的5元或6元杂环烷基。在一些其他的实施方案中, Y是5元或6元环烷基或含有1或2个N原子的5元或6元杂环烷基。

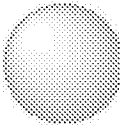
[0408] 本文包含了以上对于各种变量所述的基团的任何组合。可以理解, 本文提供的化合物上的取代基和取代模式, 可以由本领域普通技术人员选择, 以提供在化学上稳定而且可以通过本领域已知的和本文阐述的技术来合成的化合物。

[0409] 在一个实施方案中, 激酶的不可逆抑制剂具有式 (E) 结构:



式(E)

[0411] 其中：

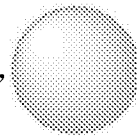
[0412] 其中  是结合到激酶的活化位点的部分，该激酶包括酪氨酸激酶，进一步包括Btk激酶半胱氨酸同源物；

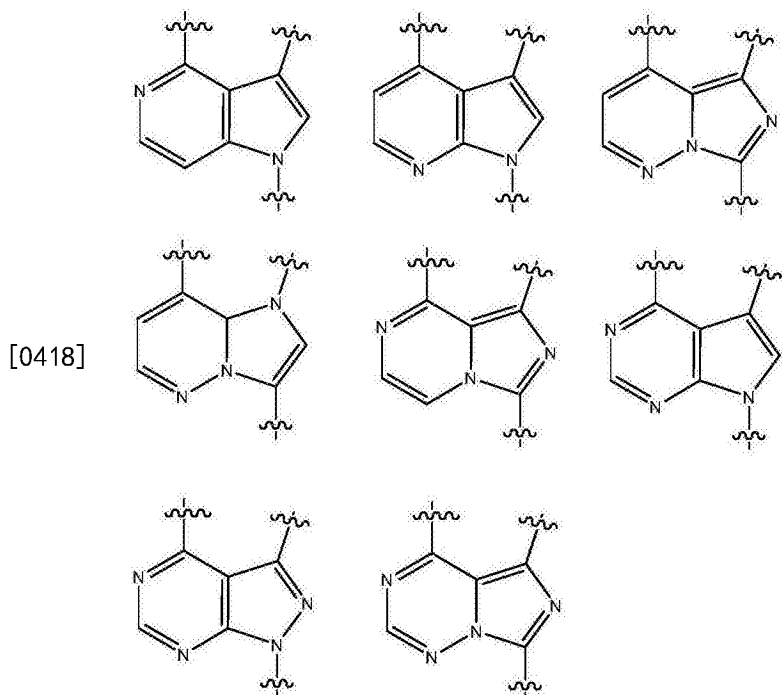
[0413] Y是任选地取代的基团，其选自亚烷基、杂亚烷基、亚芳基、杂亚芳基、杂环亚烷基、环亚烷基、亚烷基亚芳基、亚烷基杂亚芳基、亚烷基环亚烷基和亚烷基杂环亚烷基；

[0414] Z是C(=O)、OC(=O)、NHC(=O)、NCH₃C(=O)、C(=S)、S(=O)_x、OS(=O)_x、NHS(=O)_x，其中x是1或2；

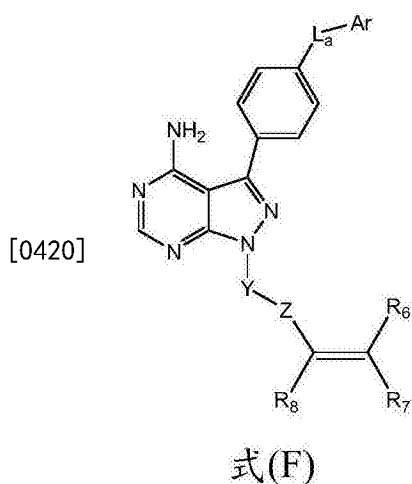
[0415] R₆、R₇和R₈各自独立地选自H、取代或未取代的C₁-C₄烷基、取代或未取代的C₁-C₄杂烷基、取代或未取代的C₃-C₆环烷基、取代或未取代的C₂-C₆杂环烷基、C₁-C₆烷氧基烷基、C₁-C₈烷基氨基烷基、取代或未取代的C₃-C₆环烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的C₁-C₄烷基(芳基)、取代或未取代的C₁-C₄烷基(杂芳基)、取代或未取代的C₁-C₄烷基(C₃-C₈环烷基)或取代或未取代的C₁-C₄烷基(C₂-C₈杂环烷基)；或

[0416] R₇和R₈一起形成一个键；和其药学上活性代谢物或药学上可接受的溶剂化物、药学上可接受的盐或药学上可接受的前药。

[0417] 在一些实施方案中， 是取代的稠合的联芳基部分，其选自



[0419] 在一个方面,本文提供式(F)化合物。式(F)是如下所示:



[0421] 其中

[0422] L_a 是 CH_2 、O、NH或S;

[0423] Ar是取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基;以及(a)和(b)中的任何一个:

[0424] (a) Y是任选地取代的基团,其选自亚烷基、杂亚烷基、亚芳基、杂亚芳基、亚烷基亚芳基、亚烷基杂亚芳基、亚烷基环亚烷基和亚烷基杂环亚烷基;

[0425] Z是 $C(=O)$ 、 $NHC(=O)$ 、 $NR^aC(=O)$ 、 $NR^aS(=O)_x$,其中x是1或2,且 R^a 是H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基;以及(i)、(ii)和(iii)中的任何一个:

[0426] (i) R_6 、 R_7 和 R_8 各自独立地选自H、取代或未取代的 C_1 - C_4 烷基、取代或未取代的 C_1 - C_4 杂烷基、取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基、取代或未取代的 C_2 - C_6 杂环烷基、 C_1 - C_6 烷氧基烷基、 C_1 - C_8 烷基氨基烷基、取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的 C_1 - C_4 烷基(芳基)、取代或未取代的 C_1 - C_4 烷基(杂芳基)、取代或未取代的 C_1 - C_4 烷基(C_3 - C_8 环烷基)或取代或未取代的 C_1 - C_4 烷基(C_2 - C_8 杂环烷基);

[0427] (ii) R_6 和 R_8 是H;

[0428] R_7 是H、取代或未取代的 C_1 - C_4 烷基、取代或未取代的 C_1 - C_4 杂烷基、 C_1 - C_8 烷基氨基烷基、 C_1 - C_8 羟烷基氨基烷基、 C_1 - C_8 烷氧基烷基氨基烷基、取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基、取代或未取代的 C_1 - C_8 烷基 C_3 - C_6 环烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的 C_2 - C_8 杂环烷基、取代或未取代的杂芳基、 C_1 - C_4 烷基(芳基)、 C_1 - C_4 烷基(杂芳基)、 C_1 - C_8 烷基醚、 C_1 - C_8 烷基酰胺或 C_1 - C_4 烷基(C_2 - C_8 杂环烷基);或

[0429] (iii) R_7 和 R_8 一起形成一个键;

[0430] R_6 选自H、取代或未取代的 C_1 - C_4 烷基、取代或未取代的 C_1 - C_4 杂烷基、取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基、取代或未取代的 C_2 - C_6 杂环烷基、 C_1 - C_6 烷氧基烷基、 C_1 - C_8 烷基氨基烷基、取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的 C_1 - C_4 烷基(芳基)、取代或未取代的 C_1 - C_4 烷基(杂芳基)、取代或未取代的 C_1 - C_4 烷基(C_3 - C_8 环烷基)或取代或未取代的 C_1 - C_4 烷基(C_2 - C_8 杂环烷基),

[0431] 或者

[0432] (b) Y是任选地取代的基团,其选自环亚烷基或杂环亚烷基;

[0433] Z是 $C(=O)$ 、 $NHC(=O)$ 、 $NR^aC(=O)$ 、 $NR^aS(=O)_x$,其中x是1或2,且 R^a 是H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基;以及(i)、(ii)和(iii)中的任何一个;

[0434] (i) R_7 和 R_8 是H;

[0435] R_6 是取代或未取代的 C_1 - C_4 烷基、取代或未取代的 C_1 - C_4 杂烷基、 C_1 - C_8 烷基氨基烷基、 C_1 - C_8 羟烷基氨基烷基、 C_1 - C_8 烷氧基烷基氨基烷基、取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基、取代或未取代的 C_1 - C_8 烷基 C_3 - C_6 环烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的 C_2 - C_8 杂环烷基、取代或未取代的杂芳基、 C_1 - C_4 烷基(芳基)、 C_1 - C_4 烷基(杂芳基)、 C_1 - C_8 烷基醚、 C_1 - C_8 烷基酰胺或 C_1 - C_4 烷基(C_2 - C_8 杂环烷基);

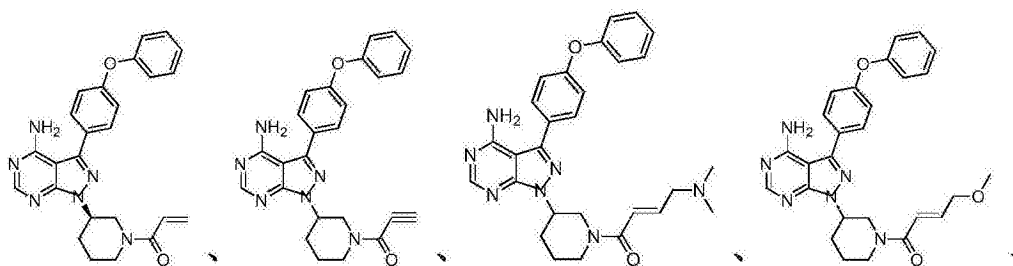
[0436] (ii) R_6 和 R_8 是H;

[0437] R_7 是取代或未取代的 C_1 - C_4 烷基、取代或未取代的 C_1 - C_4 杂烷基、 C_1 - C_8 烷基氨基烷基、 C_1 - C_8 羟烷基氨基烷基、 C_1 - C_8 烷氧基烷基氨基烷基、取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基、取代或未取代的 C_1 - C_8 烷基 C_3 - C_6 环烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的 C_2 - C_8 杂环烷基、取代或未取代的杂芳基、 C_1 - C_4 烷基(芳基)、 C_1 - C_4 烷基(杂芳基)、 C_1 - C_8 烷基醚、 C_1 - C_8 烷基酰胺或 C_1 - C_4 烷基(C_2 - C_8 杂环烷基);或

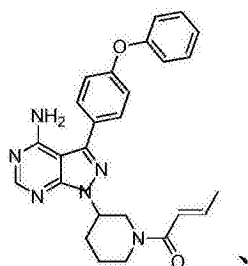
[0438] (iii) R_7 和 R_8 一起形成一个键;

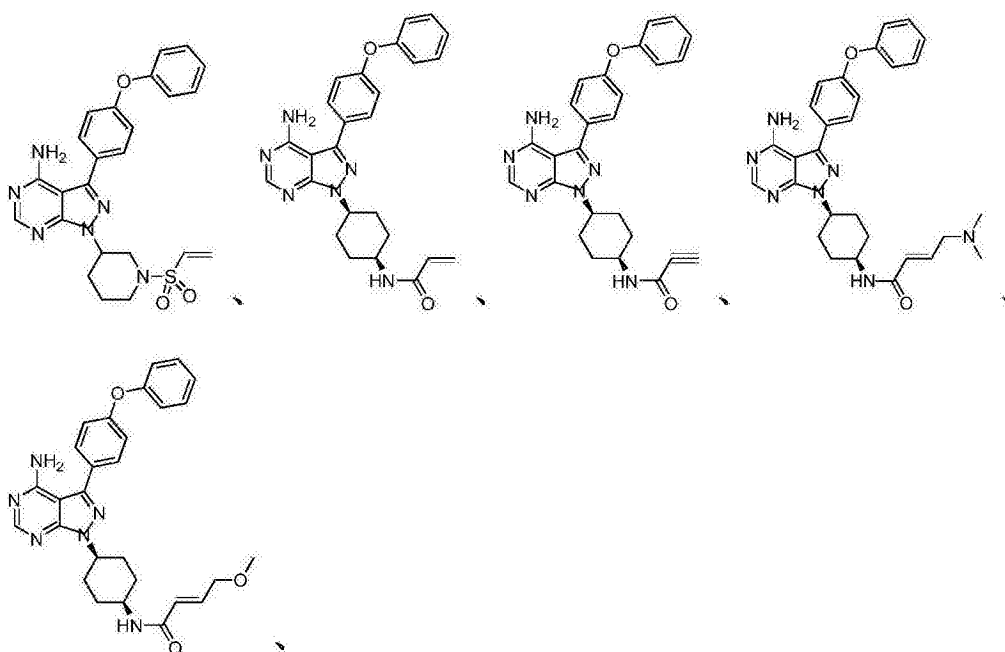
[0439] R_6 是取代或未取代的 C_1 - C_4 烷基、取代或未取代的 C_1 - C_4 杂烷基、 C_1 - C_8 烷基氨基烷基、 C_1 - C_8 羟烷基氨基烷基、 C_1 - C_8 烷氧基烷基氨基烷基、取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基、取代或未取代的 C_1 - C_8 烷基 C_3 - C_6 环烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的 C_2 - C_8 杂环烷基、取代或未取代的杂芳基、 C_1 - C_4 烷基(芳基)、 C_1 - C_4 烷基(杂芳基)、 C_1 - C_8 烷基醚、 C_1 - C_8 烷基酰胺或 C_1 - C_4 烷基(C_2 - C_8 杂环烷基);和其药学上活性代谢物或药学上可接受的溶剂化物、药学上可接受的盐或药学上可接受的前药。

[0440] 式(A)、式(B)、式(C)、式(D)化合物的进一步实施方案包括但不限于选自由以下所组成的群的化合物:

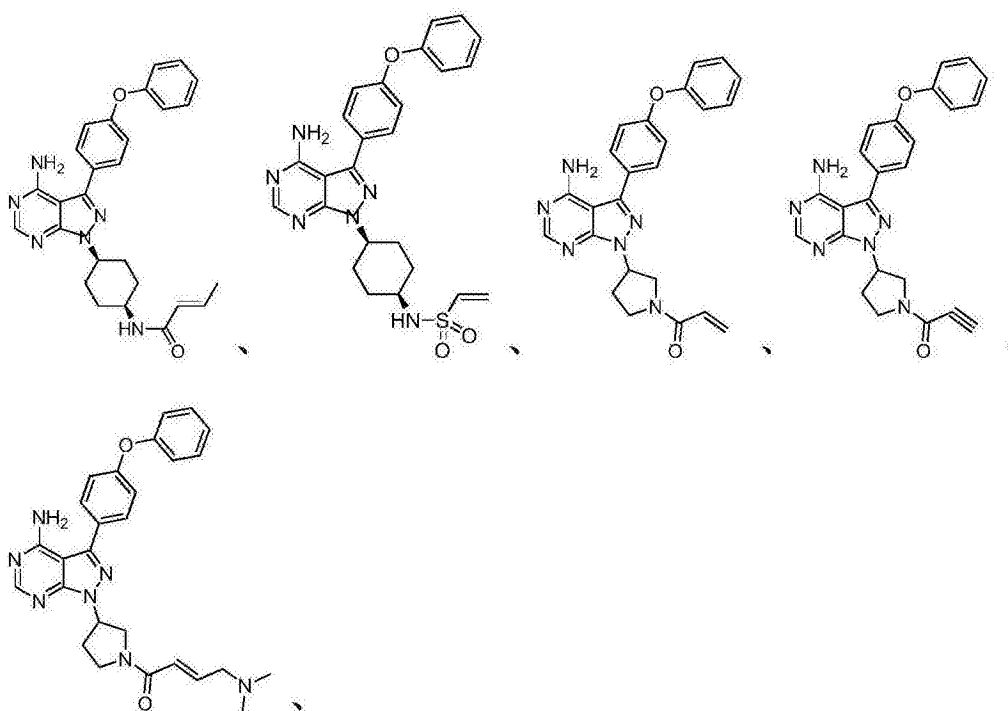


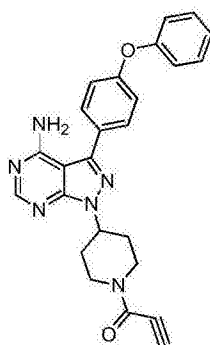
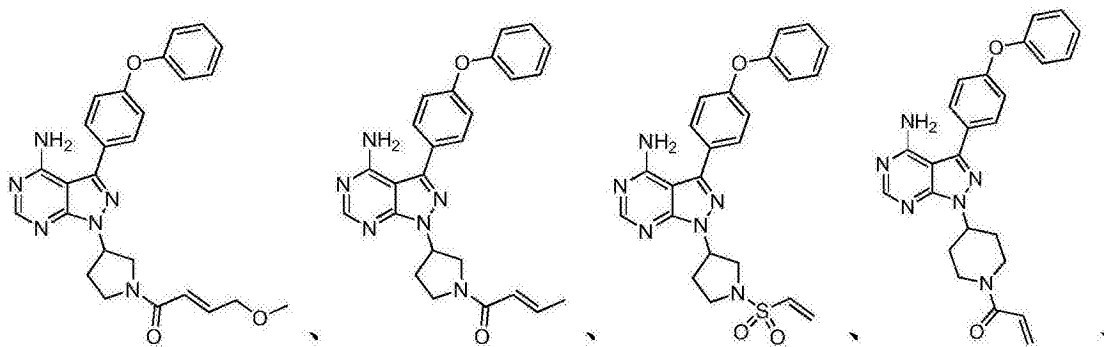
[0441]



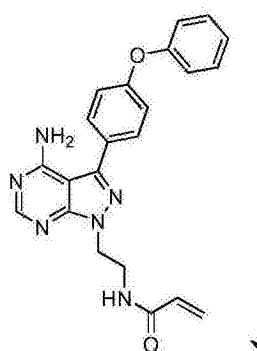
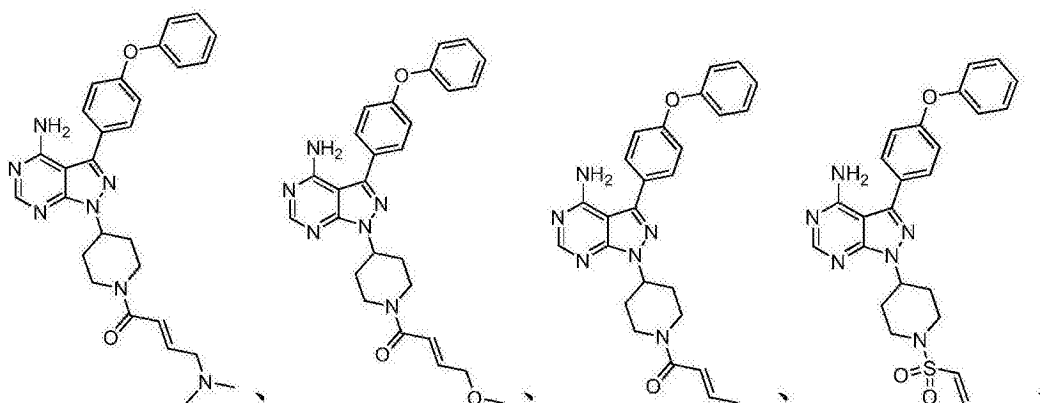


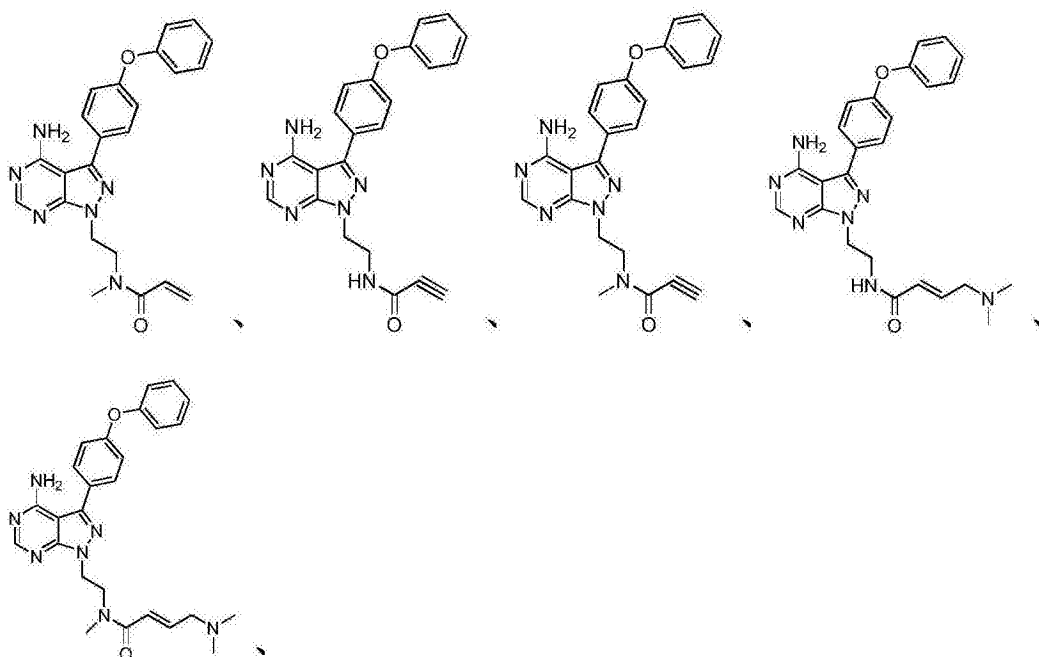
[0442]



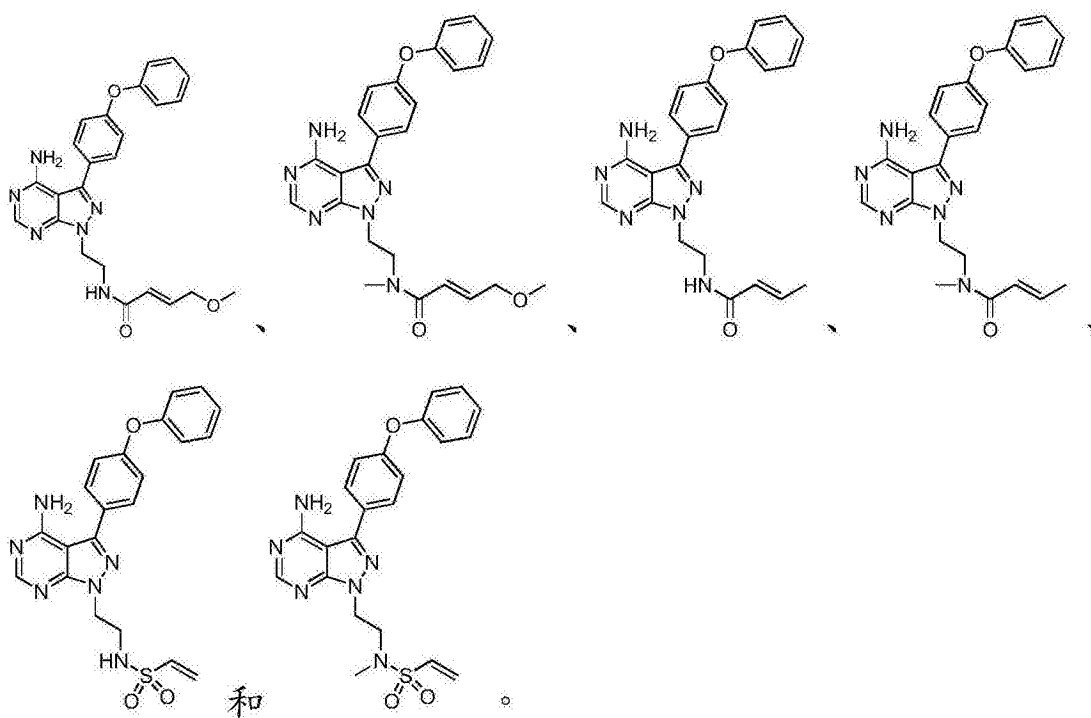


[0443]

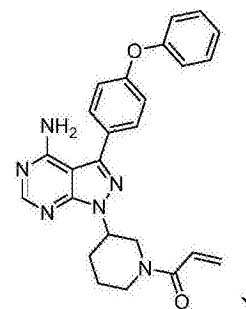


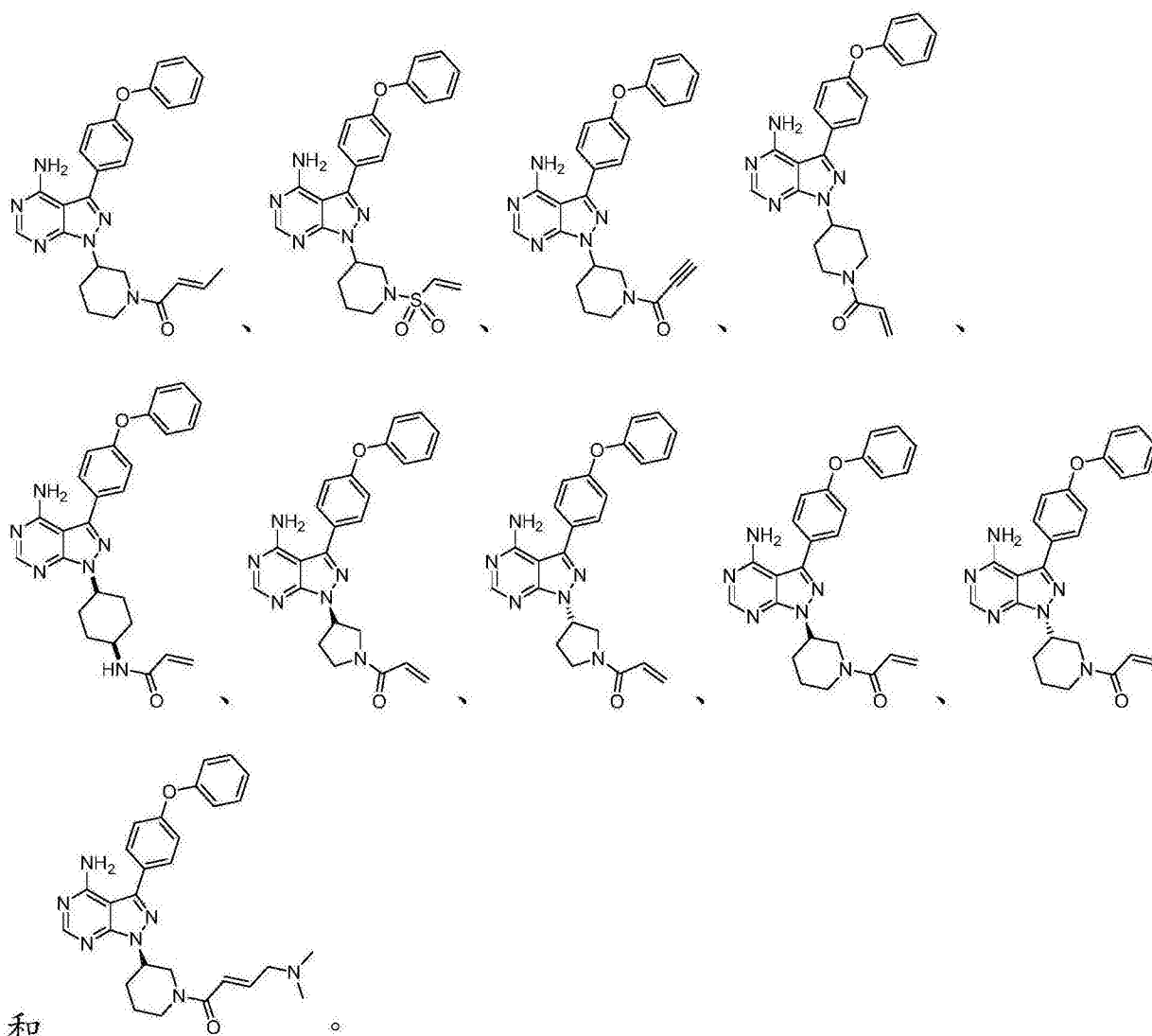


[0444]



[0445] 尚在另一个实施方案中, 本文提供的化合物选自:





[0446] 在一个方面,本文提供的是选自以下的化合物:1-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(化合物4);(E)-1-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丁-2-烯-1-酮(化合物5);1-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)磺酰基乙炔(化合物6);1-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-炔-1-酮(化合物8);1-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(化合物9);N-((1s,4s)-4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环己基)丙烯酰胺(化合物10);1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮(化合物11);1-((S)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮(化合物12);1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(化合物13);1-((S)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮(化合物14);和(E)-1-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯-1-酮(化合物15)。

[0447] 在一些实施方案中,该Btk抑制剂是(R)-1-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡

唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮。

[0448] 在一个实施方案中,该Btk抑制剂是 α -氰基- β -羟- β -甲基-N-(2,5-二溴苯基)丙烯酰胺(LFM-A13)、AVL-101、4-叔丁基-N-(3-(8-(苯基氨基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯基)苯甲酰胺、5-(3-氨基-2-甲基苯基)-1-甲基-3-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)吡嗪-2(1H)-酮、N-(2-甲基-3-(4-甲基-6-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-5-氧代-4,5-二氢吡嗪-2-基)苯基)乙酰胺、4-叔丁基-N-(2-甲基-3-(4-甲基-6-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-5-氧代-4,5-二氢吡嗪-2-基)苯基)苯甲酰胺、5-(3-(4-叔丁基苄基氨基)-2-甲基苯基)-1-甲基-3-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)吡嗪-2(1H)-酮、5-(3-(3-叔丁基苄基氨基)-2-甲基苯基)-1-甲基-3-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)吡嗪-2(1H)-酮、3-叔丁基-N-(2-甲基-3-(4-甲基-6-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-5-氧代-4,5-二氢吡嗪-2-基)苯基)苯甲酰胺、6-叔丁基-N-(2-甲基-3-(4-甲基-6-(4-(吗啉-4-羰基)苯基氨基)-5-氧代-4,5-二氢吡嗪-2-基)苯基)烟酰胺和土曲霉酸。

[0449] 在整份说明书中,基团和其取代基可由本领域的技术人员选出,以提供稳定部分和化合物。

[0450] 在某些实施方案中,本文提供用于本发明方法的任何Btk抑制剂和/或第二试剂被包括在药物组合物中,该药物组合物包含:i)生理上可接受的载剂、稀释剂和/或赋形剂。

[0451] 在一些实施方案中,本发明方法的Btk抑制剂以从约1.25mg/kg/天至约12.5mg/kg/天的剂量施用。在某些实施方案中,该Btk抑制剂是以选自由约1.25mg/kg/天、约2.5mg/kg/天、约5mg/kg/天、约8.3mg/kg/天或约12.5mg/kg/天所组成的群的剂量施用。

[0452] 在一些实施方案中,依据本发明的实践所提供的生物标志物是选自ZAP-70、CD5、t(14;18)、CD38、 β -2微球蛋白、p53突变状态、ATM突变状态、染色体17p缺失、染色体11q缺失、表面或细胞质的免疫球蛋白、CD138、CD25、6q缺失、CD19、CD20、CD22、CD11c、CD 103、染色体7q缺失和VH突变状态。

[0453] 在一些实施方案中,从一种或多种淋巴细胞亚群中测定一或多种生物标志物的表达或存在是通过生物标志物的组合。在某些实施方案中,生物标志物的组合是CD19和CD5或CD20和CD5。

[0454] 在其他实施方案中,第二试剂以从约1.25mg/kg/天至约12.5mg/kg/天的剂量施用。在某些实施方案中,第二试剂以选自由约1.25mg/kg/天、约2.5mg/kg/天、约5mg/kg/天、约8.3mg/kg/天或约12.5mg/kg/天所组成的群的剂量施用。第二试剂的剂量是基于从一种或多种淋巴细胞亚群中所测定的一种或多种生物标志物的表达或存在。本领域的技术人员诸如医师可以基于诊断的结果容易地确定适合的方案(例如第二试剂的剂量)。

[0455] 在其他实施方案中,本发明提供了用于治疗癌症的方法,包含测定已经接受了Btk抑制剂剂量的个体的一种或多种淋巴细胞亚群中的一种或多种生物标志物的表达或存在;和基于所测定的表达图谱来施用第二试剂。

[0456] 在其他实施方案中,本发明还提供了用于治疗癌症的方法,包含施用Btk抑制剂,其足以造成血液中由免疫表型所界定的淋巴细胞亚群的增加或出现;以及,一旦测定血液中淋巴细胞亚群的增加或出现,就施用第二试剂。

[0457] 在一些实施方案中,该个体是人。

[0458] 在一些实施方案中,该Btk抑制剂是经口服施用。

[0459] 在任一前述方面中,是进一步的实施方案,其中施用是肠内、肠胃外、或二者同时,而且其中 (a) 有效量的Btk抑制剂经全身施用到哺乳动物; (b) 有效量的Btk抑制剂经口服施用到哺乳动物; (c) 有效量的Btk抑制剂经静脉内施用到哺乳动物; (d) 有效量的Btk抑制剂通过吸入施用; (e) 有效量的Btk抑制剂通过鼻腔施用;或者 (f) 有效量的Btk抑制剂通过注射到哺乳动物来施用; (g) 有效量的Btk抑制剂对哺乳动物局部(皮肤)施用; (h) 有效量的Btk抑制剂通过眼部施用;或者 (i) 有效量的Btk抑制剂经直肠施用到哺乳动物。

[0460] 在任一前述方面中,是进一步的实施方案,其包含有效量的Btk抑制剂的单一施用,包括进一步的实施方案,其中 (i) 该Btk抑制剂施用一次; (ii) 该Btk抑制剂在一天跨度内对哺乳动物施用多次; (iii) 频繁地;或 (iv) 连续地。

[0461] 在任一前述方面中,是进一步的实施方案,其包含有效量的Btk抑制剂的多次施用,包括进一步的实施方案,其中 (i) 该Btk抑制剂以单一剂量施用; (ii) 多次施用之间的时间是每隔6小时; (iii) 该Btk抑制剂每隔8小时对哺乳动物施用。在进一步的或替代的实施方案中,该方法包含休药期,其中该Btk抑制剂的施用被暂时中止或者施用中的Btk抑制剂的剂量被暂时减少;在休药期结束时,恢复该Btk抑制剂的给药。休药期的长度可以从2天到1年不等。

[0462] 在任一前述方面中,是进一步的实施方案,其中施用是肠内、肠胃外、或二者同时,而且其中 (a) 有效量的第二试剂经全身施用到哺乳动物; (b) 有效量的第二试剂经口服施用到哺乳动物; (c) 有效量的第二试剂经静脉内施用到哺乳动物; (d) 有效量的第二试剂通过吸入施用; (e) 有效量的第二试剂通过鼻腔施用;或者 (f) 有效量的第二试剂通过注射到哺乳动物来施用; (g) 有效量的第二试剂对哺乳动物局部(皮肤)施用; (h) 有效量的第二试剂通过眼部施用;或者 (i) 有效量的第二试剂经直肠施用到哺乳动物。

[0463] 在任一前述方面中,是进一步的实施方案,其包含有效量的第二试剂的单一施用,包括进一步的实施方案,其中 (i) 第二试剂施用一次; (ii) 第二试剂在一天跨度内对哺乳动物施用多次; (iii) 频繁地;或 (iv) 连续地。

[0464] 在任一前述方面中,是进一步的实施方案,其包含有效量的第二试剂的多次施用,包括进一步的实施方案,其中 (i) 第二试剂以单一剂量施用; (ii) 多次施用之间的时间是每隔6小时; (iii) 第二试剂每隔8小时对哺乳动物施用。在进一步的或替代的实施方案中,该方法包含休药期,其中第二试剂的施用被暂时中止或者施用中的第二试剂的剂量被暂时减少;在休药期结束时,恢复第二试剂的给药。休药期的长度可以从2天到1年不等。

[0465] 在任一前述方面中,第二试剂是选自由以下所组成的群中:阿仑单抗、三氧化二砷、天冬酰胺酶(聚乙二醇化或非聚乙二醇化)、贝伐单抗、西妥昔单抗、铂基化合物诸如顺铂、克拉屈滨、柔红霉素/多柔比星/伊达比星、伊立替康、氟达拉滨、氟尿嘧啶、吉妥单抗、甲氨蝶呤、紫杉醇TM、紫杉醇(taxol)、替莫唑胺、硫鸟嘌呤,或是药物类型包括,激素(抗雌激素、抗雄激素,或促性腺激素释放激素类似物)、干扰素诸如 α 干扰素、氮芥类诸如白消安或美法仑或甲二氯二乙胺、类视黄醇类诸如维甲酸、拓扑异构酶抑制剂诸如伊立替康或拓扑替康、酪氨酸激酶抑制剂诸如gefitinib或伊马替尼,或治疗由此类疗法所引起的病征或症状的药剂包括别嘌呤醇、非格司亭、格拉司琼/昂丹司琼/帕洛诺司琼、屈大麻酚。

[0466] 化合物的制备

[0467] 式D化合物可使用本领域技术人员已知的标准合成技术或是使用本领域已知的方

法与本文所述方法的组合来加以合成。另外,本文介绍的溶剂、温度和其他反应条件可依据本领域技术人员的选择有所变化。作为进一步的指导,也可运用以下的合成方法。

[0468] 反应可以以线性顺序使用,以提供本文描述的化合物,或是它们可用来合成区段,这些区段随后通过本文描述的和/或本领域所知的方法连接起来。

[0469] 通过亲电体和亲核体的反应形成共价键

[0470] 本文描述的化合物可以使用各种亲电体或亲核体修饰,以形成新官能团或取代基。标题为“共价键及其前体的实例”的表1列出了共价键和产生它们的前体官能团的所选实例,而且可用作对可得到的各种亲电体和亲核体组合的指导。前体官能团显示为亲电子基团和亲核基团。

[0471] 表1:共价键及其前体的实例

[0472]

共价键产物	亲电体	亲核体
-------	-----	-----

[0473]

羧酰胺	活化酯	胺/苯胺
羧酰胺	酰基叠氮	胺/苯胺
羧酰胺	酰基卤化物	胺/苯胺
酯	酰基卤化物	醇/苯酚
酯	酰基腈	醇/苯酚
羧酰胺	酰基腈	胺/苯胺
亚胺	醛	胺/苯胺
脞	醛或酮	肼
脞	醛或酮	羟胺
烷基胺	烷基卤化物	胺/苯胺
酯	烷基卤化物	羧酸
硫醚	烷基卤化物	硫醇
醚	烷基卤化物	醇/苯酚
硫醚	烷基磺酸酯	硫醇
酯	烷基磺酸酯	羧酸
醚	烷基磺酸酯	醇/苯酚
酯	酸酐	醇/苯酚
羧酰胺	酸酐	胺/苯胺
苯硫酚	芳基卤化物	硫醇
芳胺	芳基卤化物	胺
硫醚	氮丙啶(Azindine)	硫醇
硼酸酯	硼酸盐	二醇
羧酰胺	羧酸	胺/苯胺
酯	羧酸	醇

[0474]

胼	酰胼	羧酸
<i>N</i> -酰基脲或酸酐	碳二亚胺	羧酸
酯	重氮烷	羧酸
硫醚	环氧化物	硫醇
硫醚	卤代乙酰胺	硫醇
三嗪胺	卤代三嗪	胺/苯胺
三嗪基醚	卤代三嗪	醇/苯酚
脘	亚胺酯	胺/苯胺
脲	异氰酸酯	胺/苯胺
尿烷	异氰酸酯	醇/苯酚
硫脲	异硫氰酸酯	胺/苯胺
硫醚	马来酰亚胺	硫醇
亚磷酸酯	亚磷酰胺	醇
硅醚	甲硅烷基卤化物	醇
烷基胺	磺酸酯	胺/苯胺
硫醚	磺酸酯	硫醇
酯	磺酸酯	羧酸
醚	磺酸酯	醇
磺酰胺	磺酰卤化物	胺/苯胺
磺酸酯	磺酰卤化物	苯酚/醇
烷基硫醇	α,β -不饱和酯	硫醇
烷基醚	α,β -不饱和酯	醇
烷基胺	α,β -不饱和酯	胺
烷基硫醇	乙烯基砜	硫醇

[0475]

烷基醚	乙烯基砷	醇
烷基胺	乙烯基砷	胺
乙烯基硫化物	炔丙基酰胺	硫醇

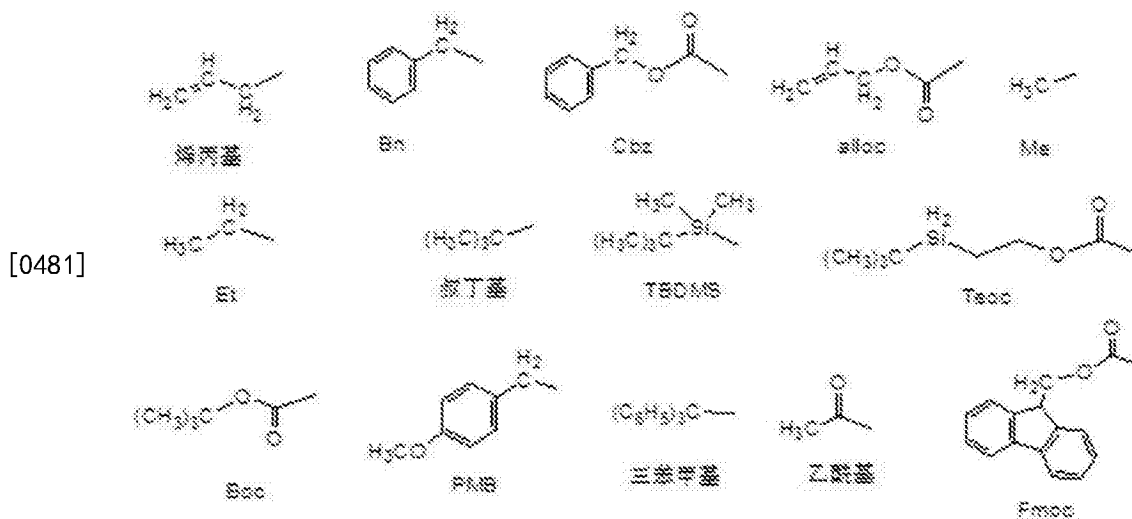
[0476] 保护基的使用

[0477] 在描述的反应中,可能需要保护反应性的官能团,例如羟基、氨基、亚氨基、硫代或羧基,以避免它们不必要地参与反应,这些官能团是终产物中所需的。保护基被用来阻断一些或全部的反应性部分,并防止这样的基团参与化学反应,直至该保护基团被去除。在一个实施方案中,各个保护基可通过不同的手段去除。在完全不同的反应条件下被切割的保护基,满足了差异化去除的需求。保护基可以通过酸、碱和氢解被去除。例如三苯甲基、二甲氧基三苯甲基、乙缩醛和叔丁基二甲基甲硅烷基的基团是酸不稳定的,而且在通过氢解可去除的Cbz基团和碱不稳定的Fmoc基团保护下的氨基存在时,可用于保护羧基和羟基反应性部分。在对酸不稳定的基团(例如氨基甲酸叔丁酯)或对酸和碱都稳定但水解可去除的氨基甲酸酯阻断的胺存在时,羧酸和羟基反应性部分可以用例如但不限于甲基、乙基和乙酰基的碱不稳定的基团阻断。

[0478] 羧酸和羟基反应性部分也可以用水解可去除的保护基团例如苄基来阻断,而能够与酸形成氢键的胺基可以用碱不稳定的基团如Fmoc来阻断。羧酸反应性部分可以如本文示例的那样通过转化成简单酯化合物而受保护,或者它们可以用可氧化去除的保护基例如2,4-二甲氧苄基来阻断,而同时存在的氨基可以用氟化物不稳定的氨基甲酸甲硅烷酯来阻断。

[0479] 烯丙基阻断基团因此在酸和碱保护基存在下适用,这是因为前者是稳定的并且可随后由金属或 π 酸催化剂去除。例如,在酸不稳定的氨基甲酸叔丁酯或碱不稳定的乙酸胺保护基存在下,烯丙基阻断的羧酸可以用 Pd^0 -催化反应去保护。保护基的另一种形式是化合物或中间体可以附着到上面的树脂。只要残余物附着于树脂,该官能团就被阻断,并且不能反应。一旦从树脂上释放,该官能团可用于反应。

[0480] 典型地,阻断/保护基可以选自:



[0482] 其它保护基,加上创造保护基和去除它们的适用技术的详细描述,在Greene和Wuts, *Protective Groups in Organic合成*, 第三版, John Wiley&Sons, New York, NY, 1999, 和Kocienski, *Protective Groups*, Thieme Verlag, New York, NY, 1994中描述, 其等全部被并入本文作为参考。

[0483] 化合物的其他形式

[0484] 本文描述的化合物可具有一个或多个立构中心, 而且各个中心可以以R或S构型存在。本文介绍的化合物包括所有非对映异构、对映异构和差向异构形式, 及其适当混合物。如果需要的话, 通过本领域已知的方法可以获得立体异构体, 例如经手性色谱柱分离立体异构体。

[0485] 基于其理化差异, 通过已知的方法, 例如通过色谱法和/或分级结晶, 非对映异构的混合物可以分离成其单独的非对映异构体。在一个实施方案中, 对映异构体可以通过手性色谱柱分离。在其它实施方案中, 对映异构体可以如下分离: 通过与适当的旋光化合物(例如醇)反应, 将对映异构体混合物转化成非对映异构体混合物, 分离非对映异构体, 并将单独的非对映异构体转化(例如水解)成相应的纯对映异构体。所有这样的异构体, 包括非对映异构体、对映异构体及其混合物, 被认为是本文描述的组合物的一部分。

[0486] 本文描述的方法和制剂包括使用本文描述的化合物的N-氧化物、晶体形式(也称作多晶型)或药学上可接受的盐, 以及这些化合物的具有同类型活性的活性代谢物。在一些情况下, 化合物可作为互变异构体存在。所有的互变异构体都包括在本文介绍的化合物范围内。另外, 本文描述的化合物可以以非溶剂化物的形式存在, 也可以与药学上可接受的溶剂例如水、乙醇等组成溶剂化物的形式存在。本文介绍的化合物的溶剂化物形式也被认为是在本文中公开的。

[0487] 通过用诸如但不限于硫、二氧化硫、三苯基膦、硼氢化锂、硼氢化钠、三氯化磷、三溴化物等还原剂, 在0到80℃之下, 于诸如但不限于乙腈、乙醇、二氧杂环己烷水溶液等合适的惰性有机溶剂中处理, 可以由式D化合物的N-氧化物制备出未氧化形式的式D化合物。

[0488] 在一些实施方案中, 本文所述的化合物制备为前药。“前药”是指在体内被转化为母体药物的药剂。前药通常是有用的, 因为在一些情况下, 它们比母体药物更易于施用。例如, 它们可通过口服施用而可生物利用, 而母体药物则不能。前药在药物组合物中也具有比母体药物改善的溶解度。前药的一个非限制性实例是本文所述的化合物, 其作为酯(“前药”)施用, 以促进跨过其中水溶性对移动性不利的细胞膜输送, 但其随后一旦在水溶性有利的细胞内部则代谢水解成羧酸(活性实体)。前药的另一实例可以是与酸基团键合的短肽(聚氨基酸), 其中该肽经代谢以显露活性部分。在某些实施方案中, 在体内施用前药时, 前药经化学转化为生物上、药学上或治疗上活性形式的化合物。在某些实施方案中, 前药通过一个或多个步骤或过程经酶代谢为生物上、药学上或治疗上活性形式的化合物。为了产生一种前药, 修饰药学上活性的化合物, 以便在体内施用将该活性化合物再生。前药可经设计以改变药物的代谢稳定性或输送特性、掩饰副作用或毒性、改善药物味道或改变药物的其他特性或性质。凭藉于对体内药效过程和药物代谢的知识, 本领域技术人员一旦知道了药学上活性化合物, 就可以设计出该化合物的前药。(参见例如Nogrady (1985) *Medicinal Chemistry A Biochemical Approach*, Oxford University Press, New York, 第388-392页; Silverman (1992), *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*,

Academic Press, Inc., San Diego, 第352-401页, Saulnier等人, (1994), *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 卷4, 第1985页)。

[0489] 本文所述的化合物的前药形式, 其中该前药经体内代谢产生如本文所阐述的衍生物, 包括在权利要求书的范围内。在一些例子中, 一些本文描述的化合物可为另一种衍生物或活性化合物的前药。

[0490] 前药通常是有用的, 因为在一些情况下, 它们比母体药物更易于施用。例如, 它们可通过口服施用而可生物利用, 而母体药物则不能。前药在药物组合物中也具有比母体药物改善的溶解度。前药可设计成可逆的药物衍生物, 以用作提高药物向位点特异性组织输送的调节剂。在一些实施方案中, 前药的设计增加有效水溶性。参见例如Fedorak等人, *Am. J. Physiol.*, 269:G210-218 (1995); McLoed等人, *Gastroenterol.*, 106:405-413 (1994); Hochhaus等人, *Biomed. Chrom.*, 6:283-286 (1992); J. Larsen和H. Bundgaard, *Int. J. Pharmaceutics*, 37, 87 (1987); J. Larsen等人, *Int. J. Pharmaceutics*, 47, 103 (1988); Sinkula等人, *J. Pharm. Sci.*, 64:181-210 (1975); T. Higuchi和V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*, A.C.S. 学术讨论会丛刊14卷; 和Edward B. Roche, *Bio可逆的Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, 所有著作以全文并入本文中。

[0491] 式D化合物芳族环部分上的位点易受各种代谢反应的影响, 因此在芳族环结构上并入适当取代基, 诸如(仅作为实例之用) 卤素, 可以减少、最小化或排除这个代谢途径。

[0492] 本文所述的化合物包括同位素标记的化合物, 其与本文提出的各种通式和结构中所列举的那些化合物是一致的, 除了以下事实: 一个或多个原子被替换成具有的原子质量或质量数与自然界中通常找到的原子质量或质量数不同的原子。可以并入本化合物的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、氟和氯的同位素, 分别诸如 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 。某些同位素标记的本文所述的化合物, 例如并入了放射性同位素例如 ^3H 和 ^{14}C 的那些, 在药物和/或底物组织分布试验中是有用的。此外, 用同位素例如氘(即 ^2H) 替换, 可以提供某些由更高的代谢稳定性带来的治疗优势, 例如体内半衰期的延长或剂量需求的减少。

[0493] 在额外或进一步的实施方案中, 本文所述的化合物当施用到需要的生物体时被代谢, 以生成一种代谢物, 其随后用来产生所要效果, 包括所要的疗效。

[0494] 本文所述的化合物可形成药学上可接受的盐和/或作为药学上可接受的盐使用。药学上可接受的盐的类型包括但不限于: (1) 酸加成盐, 它是通过让化合物的游离碱形式与药学上可接受的酸反应而形成的, 酸包括: 无机酸例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、偏磷酸等; 或有机酸例如乙酸、丙酸、己酸、环戊烷丙酸、羟基乙酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、琥珀酸、苹果酸、马来酸、反丁烯二酸、三氟乙酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、3-(4-羟基苯甲酰基) 苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙二磺酸、2-羟基乙磺酸、苯磺酸、甲苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲基双环-[2.2.2] 辛-2-烯-1-羧酸、葡庚糖酸、4,4'-亚甲基双-(3-羟基-2-烯-1-羧酸)、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、叔丁基乙酸、十二烷基硫酸、葡萄糖酸、谷氨酸、羟基萘甲酸、水杨酸、硬脂酸、粘康酸等; (2) 当母体化合物中存在的酸性质子被置换成诸如碱金属离子(例如锂、钠、钾)、碱土金属离子(例如镁或钙) 或铝离子等金属离子或与有机碱配位时形成的盐。可接受的有机碱包括乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、氨丁三醇、N-甲基葡糖胺等。可接受的无机碱包括氢氧化铝、氢氧化钙、氢氧化钾、碳酸钠、氢氧化钠等。

[0495] 药学上可接受的盐的对应的反离子可使用各种方法分析和鉴定,包括但不限于离子交换色谱法、离子色谱法、毛细管电泳、电感耦合等离子体、原子吸收光谱法、质谱法或其任何组合。

[0496] 盐使用以下技术中的至少一种回收:过滤、用非溶剂沉淀后过滤、蒸发溶剂或冻干(在水溶液情况下)。

[0497] 应当理解,提及药学上可接受的盐,包括加入溶剂的形式或其晶体形式,特别是溶剂化物或多晶型。溶剂化物包含可化学计量或不可化学计量的量的溶剂,而且任选地在与药学上可接受的溶剂例如水、乙醇等结晶的过程期间形成。当溶剂是水时,形成水合物,或者,当溶剂是醇时,形成醇化物。本文描述的化合物的溶剂化物在本文描述的过程期间可以方便地制备或形成。另外,本文提供的化合物可以以非溶剂化和溶剂化的形式存在。一般而言,为了本文提供的化合物和方法的目的,溶剂化形式被认为与非溶剂化形式等同。

[0498] 应当理解,提及盐,包括加入溶剂的形式或其晶体形式,特别是溶剂化物或多晶型。溶剂化物包含可化学计量或不可化学计量的量的溶剂,而且通常在与药学上可接受的溶剂例如水、乙醇等结晶的过程期间形成。当溶剂是水时,形成水合物,或者,当溶剂是醇时,形成醇化物。多晶型包括化合物的相同元素组成的不同晶体堆积排列。多晶型通常具有不同的X射线衍射图、红外光谱、熔点、密度、硬度、晶体形状、光电性质、稳定性和溶解度。例如再结晶溶剂、结晶速率和储存温度等各种因素都可能导致单一晶型占优势。

[0499] 本文描述的化合物可处于各种形式,包括但不限于无定形形式、碾碎形式和纳米微粒形式。另外,本文描述的化合物包括结晶形式,也称作多晶型。多晶型包括化合物的相同元素组成的不同晶体堆积排列。多晶型通常具有不同的X射线衍射图、红外光谱、熔点、密度、硬度、晶体形状、光电性质、稳定性和溶解度。例如再结晶溶剂、结晶速率和储存温度等各种因素都可能导致单一晶型占优势。

[0500] 药学上可接受的盐、多晶型和/或溶剂化物的筛选和表征可以使用多种技术完成,包括但不限于热分析、X射线衍射、光谱法、蒸汽吸附和显微术。热分析方法著重在热化学降解或热物理过程,包括但不限于多晶转变,而且此类方法用于分析多晶型之间的关系,测定重量损失,以发现玻璃化转变温度,或用于赋形剂相容性研究。此类方法包括但不限于差示扫描量热法(DSC)、调制式差示扫描量热法(MDSC)、热重量分析(TGA)、以及热重量和红外分析(TG/IR)。X射线衍射方法包括但不限于单晶和粉末衍射仪和同步加速源。使用的各种光谱技术包括但不限于拉曼、FTIR、UVIS和NMR(液态和固态)。各种显微镜技术包括但不限于偏振光显微术、伴有能量色散X射线分析(EDX)的扫描电子显微术(SEM)、伴有EDX的环境扫描电子显微术(气体或水蒸汽气氛中)、IR显微术和拉曼显微术。

[0501] 在这份说明书中,基团和其取代基可由本领域技术人员选出,以提供稳定部分和化合物。

[0502] 癌症治疗方案

[0503] 在某些实施方案中,本文公开用于治疗需要的个体的血液恶性肿瘤的方法,包含:
(a) 向该个体施用足以使来自该恶性肿瘤的数个细胞活动化的不可逆Btk抑制剂的量;和
(b) 分析该活动化的数个细胞。在一些实施方案中,该不可逆Btk抑制剂的量足以引起来自该恶性肿瘤的数个细胞的淋巴细胞增多。在一些实施方案中,分析该活动化的数个细胞包含测量该活动化的数个细胞的外周血浓度。在一些实施方案中,该方法进一步包含在该活

动化的数个细胞的外周血浓度与施用Btk抑制剂之前的浓度相比为增加之后,施用第二癌症治疗方案。在一些实施方案中,在后续该活动化的数个细胞的外周血浓度降低之后,进行该第二癌症治疗方案的施用。在一些实施方案中,分析该活动化的数个细胞包含测量与施用Btk抑制剂之前的浓度相比的该活动化的数个细胞在外周血浓度增加的持续时间。在一些实施方案中,该方法进一步包含,在该活动化的数个细胞的外周血浓度已增加一预定时间长度之后,施用第二癌症治疗方案。在一些实施方案中,分析该活动化的数个细胞包含计算该外周血中活动化的数个细胞的数量。在一些实施方案中,该方法进一步包含,该外周血中活动化的数个细胞的数量与施用该Btk抑制剂之前的数量相比增加之后,施用第二癌症治疗方案。在一些实施方案中,在后续该外周血中活动化的数个细胞的数量降低之后,进行第二癌症治疗方案的施用。在一些实施方案中,分析该活动化的数个细胞包含测量该外周血中活动化的数个细胞的数量与施用该Btk抑制剂之前的数量相比增加的持续时间。在一些实施方案中,该方法进一步包含,在该外周血中活动化的数个细胞的数量已增加一预定时间长度之后,施用第二癌症治疗方案。

[0504] 在一些实施方案中,在第二癌症治疗方案之前施用Btk抑制剂减少对于第二癌症治疗方案的免疫介导反应。在一些实施方案中,在ofatumumab之前施用Btk抑制剂减少对于ofatumumab的免疫介导反应。

[0505] 在一些实施方案中,该第二癌症治疗方案包含化学治疗剂、类固醇、免疫治疗剂、靶向疗法或其组合。在一些实施方案中,该第二癌症治疗方案包含B细胞受体途径抑制剂。在一些实施方案中,B细胞受体途径抑制剂是CD79A抑制剂、CD79B抑制剂、CD19抑制剂、Lyn抑制剂、Syk抑制剂、PI3K抑制剂、Blnk抑制剂、PLC γ 抑制剂、PKCB抑制剂或其组合。在一些实施方案中,该第二癌症治疗方案包含抗体、B细胞受体信号转导抑制剂、PI3K抑制剂、IAP抑制剂、mTOR抑制剂、放射免疫治疗剂、DNA损伤剂、蛋白体抑制剂、组蛋白脱乙酰酶抑制剂、蛋白质激酶抑制剂、hedgehog抑制剂、Hsp90抑制剂、端粒酶抑制剂、Jak1/2抑制剂、蛋白酶抑制剂、PKC抑制剂、PARP抑制剂或其组合。

[0506] 在一些实施方案中,该第二癌症治疗方案包含苯丁酸氮芥、异环磷酰胺、多柔比星、美沙拉嗪、沙利度胺、来那度胺、替西罗莫司、依维莫司、氟达拉滨、fostamatinib、紫杉醇、多西紫杉醇、ofatumumab、利妥昔单抗、地塞米松、强的松、CAL-101、替伊莫单抗、托西莫单抗、硼替佐米、喷司他丁、内皮他丁或其组合。

[0507] 在一些实施方案中,该第二癌症治疗方案包含环磷酰胺、羟基柔红霉素、长春新碱和强的松,及任选地利妥昔单抗。

[0508] 在一些实施方案中,该第二癌症治疗方案包含苯达莫司汀和利妥昔单抗。

[0509] 在一些实施方案中,该第二癌症治疗方案包含氟达拉滨、环磷酰胺和利妥昔单抗。

[0510] 在一些实施方案中,该第二癌症治疗方案包含环磷酰胺、长春新碱和强的松,及任选地利妥昔单抗。

[0511] 在一些实施方案中,该第二癌症治疗方案包含依托泊苷、多柔比星、长春新碱、环磷酰胺、氢化泼尼松,及任选地利妥昔单抗。

[0512] 在一些实施方案中,该第二癌症治疗方案包含地塞米松和来那度胺。

[0513] 额外的癌症治疗方案包括氮芥诸如苯达莫司汀、苯丁酸氮芥、氮芥(chlormethine)、环磷酰胺、异环磷酰胺、美法仑、泼尼莫司汀、曲磷胺;烷基磺酸酯像是白

消安、甘露舒凡、苏消安；环乙亚胺，像是卡波醌、塞替派、三亚胺醌；亚硝基脲像是卡莫司汀、福莫司汀、洛莫司汀、尼莫司汀、雷莫司汀、司莫司汀、链佐星；环氧化物诸如依托格鲁；其他烷化剂诸如达卡巴嗪、二溴甘露醇、哌泊溴烷、替莫唑胺；叶酸类似物诸如甲氨蝶呤、培美曲塞 (permetrexed)、普拉曲沙、雷替曲塞；嘌呤类似物诸如克拉屈滨、氟达拉滨、氟达拉滨、硫嘌呤、奈拉滨、硫鸟嘌呤；嘧啶类似物诸如阿扎胞苷、卡培他滨、卡莫氟、阿糖胞苷、地西他滨、氟尿嘧啶、吉西他滨、替加氟；长春花生物碱类诸如长春碱、长春新碱、长春地辛、长春氟宁、长春瑞滨；鬼臼毒素衍生物诸如依托泊苷、替尼泊苷；秋水仙碱衍生物诸如秋水仙胺；紫杉烷类诸如多西紫杉醇、紫杉醇、聚谷氨酸紫杉醇 (paclitaxel poliglumex)；其他植物碱类和天然产物诸如曲贝替定；放线菌素类诸如放线菌素D；葱环类诸如阿柔比星、柔红霉素、多柔比星、表柔比星、伊达比星、米托蒽醌、吡柔比星、戊柔比星、佐柔比星；其他细胞毒性抗生素类诸如博来霉素、伊沙匹隆、丝裂霉素、普卡霉素；铂化合物诸如卡铂、顺铂、奥沙利铂、赛特铂 (satraplatin)；甲基胍类诸如丙卡巴胍；敏化剂诸如氨基酮戊酸、乙丙昔罗、甲基氨基酮戊酸盐、吡吩姆钠、替莫泊芬；蛋白质激酶抑制剂诸如达沙替尼、埃罗替尼、依维莫司、吉非替尼、伊马替尼、拉帕替尼、尼洛替尼、pazopanib、索拉非尼、舒尼替尼、替西罗莫司；其他抗肿瘤剂诸如阿利维A酸、六甲蜜胺、安吡啶、阿那格雷、三氧化二砷、天冬酰胺酶、蓆萨罗丁、硼替佐米、塞来昔布、地尼白介素、雌氮芥、羟基尿素、伊立替康、氟尼达明、马索罗酚、米替福新、米托胍脲、米托坦、oblimersen、培门冬酶、喷司他丁、罗咪酯肽、腺病毒载体定位码基因注射剂 (sitimagene ceradenovec)、噻唑呋林、拓扑替康、维甲酸、伏立诺他；雌激素诸如diethylstilbenol、乙炔雌二醇、磷雌酚、磷酸聚雌醇；孕激素诸如孕诺酮、甲羟孕酮、甲地孕酮；促性腺激素释放激素类似物诸如布舍瑞林、戈舍瑞林、亮丙瑞林、曲普瑞林；抗雌激素类诸如氟维司群、它莫西芬、托瑞米芬；抗雄激素类诸如比卡鲁胺、氟他胺、尼鲁米特、酶抑制剂、氨鲁米特、阿那曲唑、依西美坦、福美斯坦、来曲唑、伏氯唑；其他激素拮抗剂类诸如阿巴瑞克、地加瑞克；免疫刺激剂诸如二氢氯组胺、米伐木肽、匹多莫德、普乐沙福、罗喹美克、胸腺五肽；免疫抑制剂类诸如依维莫司、胍立莫司、来氟米特、霉酚酸、雷帕霉素；钙调磷酸酶抑制剂类诸如环孢素、他克莫司；其他免疫抑制剂类诸如咪唑硫嘌呤、来那度胺、甲氨蝶呤、沙利度胺；以及放射药剂类诸如碘苄胍。

[0514] 额外的癌症治疗方案包括干扰素类、白介素类、肿瘤坏死因子类、生长因子类，等等。

[0515] 额外的癌症治疗方案包括免疫刺激剂类诸如安西司亭、非格司亭、来格司亭、莫拉司亭、乙二醇化非格司亭、沙格司亭；干扰素类诸如天然干扰素 α 、干扰素 α -2a、干扰素 α -2b、干扰素 α 1facon-1、干扰素 α -n1、天然干扰素 β 、干扰素 β -1a、干扰素 β -1b、干扰素 γ 、聚乙二醇干扰素 α -2a、聚乙二醇干扰素 α -2b；白介素类诸如阿地白介素、奥普瑞白介素；其他免疫刺激剂类诸如BCG疫苗、醋酸格拉替雷、二氢氯组胺、血青蛋白、香菇多糖、黑色素瘤疫苗、米伐木肽、培加酶、匹多莫德、普乐沙福、多聚I:C、多聚ICLC、罗喹美克、他索纳明、胸腺五肽；免疫抑制剂类诸如阿巴西普、阿贝莫司、阿法赛特、抗淋巴细胞免疫球蛋白(马)、抗胸腺细胞免疫球蛋白(兔)、eculizumab、依法利珠单抗、依维莫司、胍立莫司、来氟米特、莫罗单抗-CD3、霉酚酸、那他珠单抗、雷帕霉素；TNF α 抑制剂类诸如阿达木单抗、阿非莫单抗、赛妥珠单抗、依那西普、戈利木单抗、英夫利昔；白介素抑制剂类诸如阿那白滞素、巴利昔单抗、康纳单抗、赛尼哌、美泊利单抗、利纳西普、塔西单抗、优特克诺；钙调磷酸酶抑制剂诸如环孢素、

他克莫司;其他免疫抑制剂类诸如咪唑硫嘌呤、来那度胺、甲氨蝶呤、沙利度胺。

[0516] 额外的癌症治疗方案包括阿达木单抗、阿仑单抗、巴利昔单抗、贝伐单抗、西妥昔单抗、赛妥珠单抗、赛尼哌、Eculizumab、依法利珠单抗、吉妥单抗、替伊莫单抗、英夫利昔、莫罗单抗-CD3、那他珠单抗、帕尼单抗、兰尼单抗、利妥昔单抗、托西莫单抗、曲妥单抗等等或其组合。

[0517] 额外的癌症治疗方案包括单克隆抗体诸如阿仑单抗、贝伐单抗、catumaxomab、西妥昔单抗、依决洛单抗、吉妥单抗、ofatumumab、帕尼单抗、利妥昔单抗、曲妥单抗;免疫抑制剂类,eculizumab、依法利珠单抗、莫罗单抗-CD3、那他珠单抗;TNF α 抑制剂类诸如阿达木单抗、阿非莫单抗、赛妥珠单抗、戈利木单抗、英夫利昔;白介素抑制剂类,巴利昔单抗、康纳单抗、赛尼哌、美泊利单抗、塔西单抗、优特克诺;放射药剂类,替伊莫单抗、托西莫单抗;其他单克隆抗体诸如阿巴伏单抗、adecatumumab、阿仑单抗、抗CD30单克隆抗体Xmab2513、抗MET单克隆抗体MetMab、apolizumab、apomab、阿西莫单抗、巴利昔单抗、双特异性抗体2B1、blinatumomab、brentuximab vedotin、capromab pendetide、cixutumumab、claudiximab、conatumumab、dacetuzumab、狄诺塞麦、eculizumab、依帕珠单抗、依帕珠单抗、ertumaxomab、伊瑞西珠、figitumumab、fresolimumab、加利昔单抗、ganitumab、吉妥单抗奥佐米星、glembatumumab、替伊莫单抗、inotuzumab ozogamicin、易普利姆玛、来沙木单抗、林妥珠单抗、林妥珠单抗、lucatumumab、mapatumumab、马妥珠单抗、milatuzumab、单克隆抗体CC49、necitumumab、尼妥珠单抗、ofatumumab、oregovomab、帕妥珠单抗、ramacurimab、兰尼单抗、西利珠单抗、sonenpcizumab、他尼珠、托西莫单抗、曲妥单抗、tremelimumab、tucotuzumab celmoleukin、veltuzumab、visilizumab、volociximab、zalutumumab。

[0518] 额外的癌症治疗方案包括影响肿瘤微环境的药剂类,诸如细胞信号传导网络(例如磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)信号传导途径、来自B细胞受体和IgE受体的信号传导)。在一些实施方案中,第二试剂是PI3K信号传导抑制剂或是syc激酶抑制剂。在一个实施方案中,syk抑制剂是R788。在另一个实施方案中是PKC γ 抑制剂,诸如仅作为实例之用enzastaurin。

[0519] 影响肿瘤微环境的药剂的实例包括PI3K信号传导抑制剂、syc激酶抑制剂、蛋白质激酶抑制剂诸如达沙替尼、埃罗替尼、依维莫司、吉非替尼、伊马替尼、拉帕替尼、尼洛替尼、pazonanib、索拉非尼、舒尼替尼、替西罗莫司;其他血管生成抑制剂类诸如GT-111、JI-101、R1530;其他激酶抑制剂诸如AC220、AC480、ACE-041、AMG 900、AP24534、Arry-614、AT7519、AT9283、AV-951、阿西替尼、AZD1152、AZD7762、AZD8055、AZD8931、巴氟替尼、BAY 73-4506、BGJ398、BGT226、BI 811283、BI6727、BIBF 1120、BIBW 2992、BMS-690154、BMS-777607、BMS-863233、BSK-461364、CAL-101、CEP-11981、CYC116、DCC-2036、dinaciclib、多韦替尼乳酸盐、E7050、EMD 1214063、ENMD-2076、fostamatinib disodium、GSK2256098、GSK690693、INCB18424、INNO-406、JNJ-26483327、JX-594、KX2-391、linifanib、LY2603618、MGCD265、MK-0457、MK1496、MLN8054、MLN8237、MP470、NMS-1116354、NMS-1286937、ON 01919.Na、OSI-027、OSI-930、Btk抑制剂、PF-00562271、PF-02341066、PF-03814735、PF-04217903、PF-04554878、PF-04691502、PF-3758309、PHA-739358、PLC3397、progenipoiectin、R547、R763、ramucirumab、regorafenib、R05185426、SAR103168、S3333333CH 727965、SGI-1176、SGX523、SNS-314、TAK-593、TAK-901、TKI258、TLN-232、TTP607、XL147、XL228、XL281R05126766、XL418、XL765。

[0520] 与Btk抑制剂化合物联合使用的抗癌剂的进一步实例包括有丝分裂原激活的蛋白激酶信号传导的抑制剂,例如U0126、PD98059、PD184352、PD0325901、ARRY-142886、SB239063、SP600125、BAY 43-9006、渥曼青霉素或LY294002;Syk抑制剂;mTOR抑制剂;和抗体(例如美罗华(rituxan))。

[0521] 可以用来与Btk抑制剂化合物联合使用的其他抗癌剂包括阿霉素、放线菌素D、博来霉素、长春碱、顺铂、阿西维辛;阿柔比星;盐酸阿考达唑;阿克罗宁;阿多来新;阿地白介素;六甲蜜胺;安波霉素;醋酸阿美萘醌;氨鲁米特;安吡啶;阿那曲唑;安曲霉素;天冬酰胺酶;曲林菌素;阿扎胞苷;阿扎替派;阿佐霉素;巴马司他;苯佐替派;比卡鲁胺;盐酸比生群;二甲磺酸双奈法德;比折来新;硫酸博来霉素;布喹那钠;溴匹立明;白消安;放线菌素C;卡普唑酮;卡醋酸;卡贝替姆;卡铂;卡莫司汀;盐酸卡柔比星;卡折来新;西地芬戈;苯丁酸氮芥;西罗霉素;克拉屈滨;甲磺酸克立那托;环磷酰胺;阿糖胞苷;达卡巴嗪;盐酸柔红霉素;地西他滨;右奥马铂;地扎胍宁;甲磺酸地扎胍宁;地吡酮;多柔比星;盐酸多柔比星;屈洛昔芬;柠檬酸屈洛昔芬;丙酸屈他雄酮;达佐霉素;依达曲沙;盐酸依氟鸟氨酸;依沙芦星;恩洛铂;恩普氨酯;依匹哌啶;盐酸表柔比星;厄布洛唑;盐酸依索比星;雌莫司汀;雌莫司汀磷酸钠;依他硝唑;依托泊苷;磷酸依托泊苷;氯苯乙嘧啶;盐酸法脘唑;法扎拉滨;芬维A胺;氟尿苷;磷酸氟达拉滨;氟尿嘧啶;氟西他滨;磷嗪酮;福司曲星钠;吉西他滨;盐酸吉西他滨;羟基脲;盐酸伊达比星;异环磷酰胺;伊莫福新;白细胞介素II(包括重组的白细胞介素II或rIL2)、干扰素 α -2a;干扰素 α -2b;干扰素 α -n1;干扰素 α -n3;干扰素 β -1 a;干扰素 γ -1 b;异丙铂;盐酸依立替康;醋酸兰瑞肽;来曲唑;醋酸亮丙瑞林;盐酸利阿唑;洛美曲索钠;洛莫司汀;盐酸洛索萘醌;马索罗酚;美登素;甲二氯二乙胺盐酸盐;醋酸甲地孕酮;醋酸美仑孕酮;美法仑;美诺立尔;巯基嘌呤;甲氨蝶呤;甲氨蝶呤钠;氯苯氨啶;美妥替哌;米丁度胺;米托克星;丝裂红素;米托洁林;米托马星;丝裂霉素;丝裂帕菌素;米托坦;盐酸米托萘醌;麦考酚酸;诺考达唑;诺拉霉素;奥马铂;奥昔舒仑;培门冬酶;培利霉素;戊氮芥;硫酸培洛霉素;培磷酰胺;哌泊溴烷;哌泊舒凡;盐酸吡罗萘醌;普卡霉素;普洛美坦;吡吩姆钠;泊非霉素;泼尼莫司汀;盐酸丙卡巴肼;噻罗霉素;盐酸噻罗霉素;吡唑呋喃菌素;利波腺苷;罗谷亚胺;沙芬戈;盐酸沙芬戈;司莫司汀;辛曲秦;磷乙酰天冬氨酸钠;司帕霉素;盐酸锗螺胺;螺莫司汀;螺铂;链黑菌素;链佐星;磺氯苯脲;他利霉素;替可加兰钠;替加氟;盐酸替洛萘醌;替莫泊芬;替尼泊苷;替罗昔隆;鞣内酯;硫咪嘌呤;硫鸟嘌呤;塞替派;噻唑呋林;替拉扎明;柠檬酸托瑞米芬;醋酸曲托龙;磷酸曲西立滨;三甲曲沙;三甲曲沙葡萄糖醛酸盐;曲普瑞林;盐酸妥布氯唑;乌拉莫司汀;乌瑞替派;伐普肽;维替泊芬;硫酸长春碱;硫酸长春新碱;长春地辛;硫酸长春地辛;硫酸长春匹定;硫酸长春甘酯;硫酸长春罗新;酒石酸长春瑞滨;硫酸长春罗定;硫酸长春利定;伏氮唑;折尼铂;净司他丁;盐酸佐柔比星。

[0522] 可以用来与Btk抑制剂化合物联合使用的其他抗癌剂包括:20-表-1,25二羟基维生素D3;5-乙炔基尿嘧啶;阿比特龙;阿柔比星;酰基富烯;腺环戊醇;阿多来新;阿地白介素;ALL-TK拮抗剂;六甲蜜胺;氨莫司汀;2,4-二氯苯氧乙酸;氨磷汀;氨基酮戊酸;氨柔比星;安吡啶;阿那格雷;阿那曲唑;穿心莲内酯;血管生成抑制剂;拮抗剂D;拮抗剂G;安雷利克斯;抗背部化形态发生蛋白-1;抗雄激素;前列腺癌;抗雌激素;抗瘤酮;反义寡核苷酸;甘氨酸阿非科林;凋亡基因调节剂;凋亡调节剂;脱嘌呤核酸;ara-CDP-DL-PTBA;精氨酸脱氨酶;9-[2-甲氧基-4-(甲基磺酰基氨基)苯基氨基]-N,5-二甲基-4-吡啶甲酰胺(asulacrine);

阿他美坦;阿莫司汀;axinastatin 1;axinastatin 2;axinastatin 3;阿扎司琼;阿扎毒素;重氮酪氨酸;浆果赤霉素III衍生物;巴兰醇(balanol);巴马司他;BCR/ABL拮抗剂;苯并绿素类;苯甲酰基星孢菌素; β 内酰胺衍生物; β -alethine;贝塔克拉霉素(betaclamycin)B;白桦脂酸;bFGF抑制剂;比卡鲁胺;比生群;二氮丙啶基精胺;双奈法德;二枸橼酸环己噻萘酯A;比折来新;布福雷(breflate);溴匹立明;布度钛;丁硫氨酸亚砷胺;卡泊三醇;钙感光蛋白C(calphostin C);喜树碱衍生物;金丝雀痘IL-2;卡培他滨;甲酰胺-氨基-三唑;羧基酰胺基三唑;CaRest M3;CARN 700;软骨源的抑制剂;卡折来新;酪蛋白激酶抑制剂(ICOS);栗精胺;天蚕抗菌肽B;西曲瑞克;绿素类;磺胺氯喹啉;西卡前列素;顺式卟啉;克拉屈滨;氯米芬类似物;克霉唑;考利丝霉素(collismycin)A;考利丝霉素B;考布他汀A4;考布他汀类似物;conagenin;crambescidin 816;克立那托;自念珠藻环肽8;自念珠藻环肽A衍生物;curacin A;环戊噻酮;环铂(cycloplatam);赛可霉素(cypemycin);阿糖胞苷十八烷基磷酸钠;细胞裂解因子;磷酸己烷雌酚;达昔单抗;地西他滨;脱氢的环羧酚酸肽(dehydrodidemnin)B;地洛瑞林;地塞米松;右异环磷酰胺;右雷佐生;右维拉帕米;地吡酮;膜海鞘素B;3,4-二羟基苯并氧肟酸(didox);二乙基去甲精胺;二氢-5-氮杂胞苷;9-二草霉素;二苯基螺莫司汀;二十二烷醇;多拉司琼;去氧氟尿苷;屈洛昔芬;屈大麻酚;多卡霉素(duocarmycin)SA;依布硒;依考莫司汀;依地福新;依决洛单抗;依氟鸟氨酸;榄香烯;乙噻替氟;表柔比星;爱普列特;雌莫司汀类似物;雌激素激动剂;雌激素拮抗剂;依他硝唑;磷酸依托泊苷;依西美坦;法倔唑;法扎拉滨;芬维A胺;非格司亭;非那雄胺;夫拉平度;氟卓斯汀;茈萸固酮;氟达拉滨;盐酸氟道诺霉素;福酚美克;福美坦;福司曲星;福莫司汀;得克萨菲琳钆;硝酸镓;加洛他滨;加尼瑞克;明胶酶抑制剂;吉西他滨;谷胱甘肽抑制剂;氨基磺酸1,7庚烷二基酯(hepsulfam);细胞生长因子(heregulin);六亚甲基二乙酰胺;金丝桃素;伊班膦酸;伊达比星;艾多昔芬;伊决孟酮;伊莫福新;伊洛马司他;咪唑并吡啶酮;咪喹莫特;免疫刺激肽;胰岛素-例如生长因子-1受体抑制剂;干扰素激动剂;干扰素;白细胞介素;碘苄胍;碘多柔比星;甘薯醇,4-;伊罗普拉;伊索拉定;异邦格唑(isobengazole);异高软海绵B(isohomohalicondrin B);伊他司琼;jasplakinolide;海天牛提取物F(kahalalide F);三乙酸片螺素-N;兰瑞肽;雷那霉素(leinamycin);来格司亭;硫酸香菇多糖;leptolstatin;来曲唑;白血病抑制因子;白细胞 α 干扰素;亮丙瑞林+雌激素+孕酮;亮丙瑞林;左旋咪唑;利阿唑;线形聚胺类似物;亲脂性二糖肽;亲脂性铂化合物;lissoclinamide 7;洛铂;蚯蚓磷脂;洛美曲素;氯尼达明;洛索萘酮;洛伐他汀;洛索立宾;勒托替康;得克萨菲琳钆;1-((R)-5-羟基己基)可可碱(lysofylline);裂解肽;美坦新;甘露糖苷酶素A(mannostatin A);马立马司他;马索罗酚;乳腺丝氨酸蛋白酶抑制蛋白(maspin);基质溶解素抑制剂;基质金属蛋白酶抑制剂;美诺立尔;美巴龙;美替瑞林;甲硫氨酸酶;甲氧氯普胺;MIF抑制剂;米非司酮;米替福新;米立司亭;错配的双链RNA;米托胍脲;二溴卫矛醇;丝裂霉素类似物;米托蒽胺;mitotoxin成纤维细胞生长因子-皂草素;米托萘酮;莫法罗汀;莫拉司亭;单克隆抗体,人绒毛膜促性腺激素;单磷酸基脂质A+分支杆菌细胞壁sk;莫哌达醇;多药抗药性基因抑制剂;基于多肿瘤抑制剂1的治疗;芥抗癌剂;mycaperoxide B;分枝杆菌细胞壁提取物;myriaporone;N-乙酰基地那林;N-取代苯甲酰胺;那法瑞林;nagrestip;纳洛酮+镇痛新;napavin;萘萘二醇;那托司亭;奈达铂;奈莫柔比星;奈立膦酸;中性肽链内切酶;尼鲁米特;尼沙霉素(nisamycin);一氧化氮调节剂;硝基氧抗氧化剂;nitrullyn;06-苄基鸟

嘌呤;奥曲肽;okicenone;寡核苷酸;奥那司酮;昂丹司琼;昂丹司琼;双氯非那胺(oracin);口服的细胞因子诱导剂;奥马铂;奥沙特隆;奥沙利铂;奥克萨霉素(oxaunomycin);帕劳胺;棕榈酰根瘤菌素;帕米膦酸;人参三醇;帕诺米芬;六配位儿茶胺铁螯合剂副菌铁素(parabactin);帕折普汀;培门冬酶;培得星;戊聚糖聚硫酸钠;喷司他丁;盘托唑(pentozole);潘氟隆;培磷酰胺;紫苏子醇;吩嗪霉素(phenazinomycin);乙酸苯酯;磷酸酶抑制剂;毕西巴尼;盐酸匹鲁卡品;吡柔比星;吡曲克辛;placetin A;placetin B;纤溶酶原激活剂的抑制剂;铂复合物;铂化合物;铂-三胺复合物;吡吩姆钠;泊非霉素;泼尼松;丙基二-吡啶酮;前列腺素J2;蛋白酶体抑制剂;基于蛋白A的免疫调节剂;蛋白激酶C抑制剂;蛋白激酶C抑制剂,微藻;蛋白酪氨酸磷酸酶抑制剂;嘌呤核苷磷酸化酶抑制剂;羟基茜草素;吡唑啉吡啶;吡醇羟乙酯化血红蛋白聚氧乙烯共轭物;raf拮抗剂;雷替曲塞;雷莫司琼;ras法呢基蛋白转移酶抑制剂;ras抑制剂;ras-GAP抑制剂;去甲基瑞替普汀;依替膦酸铈Re 186;根霉素;核酶;RII维A胺;罗谷亚胺;罗希吐碱;罗莫肽;罗喹美克;rubiginone B1;ruboxyl;沙芬戈;saintopin;SarCNU;肌植醇(sarcophytol)A;沙格司亭;Sdi 1模拟物;司莫司汀;衰老源的抑制剂1;有义寡核苷酸;信号转导抑制剂;信号转导调节剂;单链抗原结合蛋白;西佐喃;索布佐生;硼卡钠;苯乙酸钠;solverol;生长调节素结合蛋白;索纳明;膦门冬酸;斯拜可霉素(spicamycin)D;螺莫司汀;脾脏五肽;CD-螺环缩酮前体 δ -内酯1;鲨胺;干细胞抑制剂;干细胞分裂抑制剂;stipiamide;基质溶解素抑制剂;sulfinosine;强效的血管活性肠肽拮抗剂;suradista;舒拉明;苦马豆碱;合成的糖胺聚糖;他莫司汀;他莫昔芬甲碘化物;牛磺莫司汀;他扎罗汀;替可加兰钠;替加氟;tellurapyrylium;端粒酶抑制剂;替莫泊芬;替莫唑胺;替尼泊昔;十氧化四氯;四氮胺(tetrazomine);唐松草碱;噻可拉林;血小板生成素;血小板生成素模拟物;胸腺法新;胸腺生成素受体激动剂;胸腺曲南;促甲状腺激素;乙基锡初紫红素;替拉扎明;二氯钛烯;topsentin;托瑞米芬;全能干细胞因子;翻译抑制剂;维甲酸;三乙酰基尿苷;曲西立滨;三甲曲沙;曲普瑞林;托烷司琼;妥罗雄豚;酪氨酸激酶抑制剂;酪氨酸磷酸化抑制剂(tyrphostins);UBC抑制剂;乌苯美司;泌尿生殖窦源的生长抑制因子;尿激酶受体拮抗剂;伐普肽;variolin B;载体系统,红细胞基因治疗;维拉雷琐;藜芦胺;verdins;维替泊芬;长春瑞滨;长春磷汀;维他辛(vitaxin);伏氯唑;扎诺特隆;折尼铂;亚苄维C;和净司他丁斯酯。

[0523] 可以与Btk抑制剂化合物联合使用的又一些其它的抗癌剂包括烷化剂、抗代谢物、天然产物或激素,例如氮芥(例如氮芥(mechloroethamine)、环磷酰胺、苯丁酸氮芥等)、烷基磺酸酯(例如白消安)、亚硝基脲(例如卡莫司汀、洛莫司汀等)或三氮烯(氮烯咪胺等)。抗代谢物的实例包括但不限于叶酸类似物(例如甲氨蝶呤)、或嘧啶类似物(例如阿糖胞苷)、嘌呤类似物(例如巯基嘌呤、硫鸟嘌呤、喷司他丁)。

[0524] 可以与Btk抑制剂化合物联合使用的烷化剂实例包括但不限于氮芥(例如氮芥、环磷酰胺、苯丁酸氮芥、美法仑等)、乙烯亚胺和甲基三聚氰胺(例如六甲基三聚氰胺、塞替派)、烷基磺酸酯(例如白消安)、亚硝基脲(例如卡莫司汀、洛莫司汀、司莫司汀、链佐星等)或三氮烯(氮烯咪胺等)。抗代谢物的实例包括但不限于叶酸类似物(例如甲氨蝶呤)、或嘧啶类似物(例如氟尿嘧啶、氟尿苷、阿糖胞苷)、嘌呤类似物(例如巯基嘌呤、硫鸟嘌呤、喷司他丁)。

[0525] 通过稳定化微管而阻滞G2-M期细胞的作用并且可以与Btk抑制剂化合物联合使用

的抗癌剂实例包括但不限于下列市售药物和发展中药物:厄布洛唑 (Erbulazole, 也称为R-55104)、海兔毒素 (10Dolastatin 10, 也称为DLS-10和NSC-376128)、米伏布林羟乙基磺酸盐 (Mivobulin isethionate, 也称为CI-980)、长春新碱、NSC-639829、Discodermolide (也称为NVP-XX-A-296)、ABT-751 (Abbott, 也称为E-7010)、阿托瑞亭 (Altorhyrtin, 诸如阿托瑞亭A和阿托瑞亭C)、海绵抑素 (Spongistatin, 诸如海绵抑素1、海绵抑素2、海绵抑素3、海绵抑素4、海绵抑素5、海绵抑素6、海绵抑素7、海绵抑素8和海绵抑素9)、西马多丁盐酸盐 (Cemadotin hydrochloride, 也称为LU-103793和NSC-D-669356)、埃博霉素类 (诸如埃博霉素A、埃博霉素B、埃博霉素C (也称为脱氧埃博霉素A或dEpoA)、埃博霉素D (也称为KOS-862、dEpoB和脱氧埃博霉素B)、埃博霉素E、埃博霉素F、埃博霉素B N-氧化物、埃博霉素AN-氧化物、16-氮杂埃博霉素B、21-氨基埃博霉素B (也称为BMS-310705)、21-羟埃博霉素D (也称为脱氧埃博霉素F和dEpoF)、26-氟埃博霉素)、阿瑞他丁PE (Auristatin PE, 也称为NSC-654663)、索布多汀 (Soblidotin, 也称为TZT-1027)、LS-4559-P (Pharmacia, 也称为LS-4577)、LS-4578 (Pharmacia, 也称为LS-477-P)、LS-4477 (Pharmacia)、LS-4559 (Pharmacia)、RPR-112378 (Aventis)、硫酸长春新碱、DZ-3358 (Daiichi)、FR-182877 (Fujisawa, 也称为WS-9885B)、GS-164 (Takeda)、GS-198 (Takeda)、KAR-2 (Hungarian Academy of Sciences)、BSF-223651 (BASF, 也称为ILX-651和LU-223651)、SAH-49960 (Lilly/Novartis)、SDZ-268970 (Lilly/Novartis)、AM-97 (Armad/Kyowa Hakko)、AM-132 (Armad)、AM-138 (Armad/Kyowa Hakko)、IDN-5005 (Indena)、念珠藻环肽52 (Cryptophycin 52, 也称为LY-355703)、AC-7739 (Ajinomoto, 也称为AVE-8063A和CS-39.HCl)、AC-7700 (Ajinomoto, 也称为AVE-8062、AVE-8062A、CS-39-L-Ser.HCl和RPR-258062A)、Vitilevuamide、Tubulysin A、Canadensol、矢车橘黄素 (Centaureidin, 也称为NSC-106969)、T-138067 (Tularik, 也称为T-67, TL-138067和TI-138067)、COBRA-1 (Parker Hughes Institute, 也称为DDE-261和WHI-261)、H10 (Kansas State University)、H16 (Kansas State University)、奥可西丁A1 (Oncocidin A1, 也称为BT0-956和DIME)、DDE-313 (Parker Hughes Institute)、Fijianolide B、Laulimalide、SPA-2 (Parker Hughes Institute)、SPA-1 (Parker Hughes Institute, 也称为SPIKET-P)、3-IAABU (细胞支架/Mt.Sinai School of Medicine, 也称为MF-569)、宁咳平 (Narcosine) (也称为NSC-5366)、那可丁 (Nascapine)、D-24851 (Asta Medica)、A-105972 (Abbott)、哈密特林 (Hemiasterlin)、3-BAABU (细胞支架/Mt.Sinai School of Medicine, 也称为MF-191)、TMPN (Arizona State University)、双钒乙酰丙酮、T-138026 (Tularik)、Monsatrol、Inanocine (也称为NSC-698666)、3-IAABE (细胞支架/Mt.Sinai School of Medicine)、A-204197 (Abbott)、T-607 (Tularik, 也称为T-900607)、RPR-115781 (Aventis)、艾榴素 (Eleutherobin, 诸如去甲基艾榴素、Desaetyl去乙酰基艾榴素、异艾榴素A和Z-艾榴素)、Caribaeoside、Caribaeolin、软海绵素B (Halichondrin B)、D-64131 (Asta Medica)、D-68144 (Asta Medica)、Diazonamide A、A-293620 (Abbott)、NPI-2350 (Nereus)、箭根薯酮内酯 (Taccalonolide A、TUB-245 (Aventis)、A-259754 (Abbott)、Diozostatin、(-)-Phenylahistin (也称为NSCL-96F037)、D-68838 (Asta Medica)、D-68836 (Asta Medica)、肌基质蛋白B (Myoseverin B)、D-43411 (Zentaris, 也称为D-81862)、A-289099 (Abbott)、A-318315 (Abbott)、HTI-286 (也称为SPA-110, 三氟醋酸盐) (Wyeth)、D-82317 (Zentaris)、D-

82318 (Zentaris)、SC-12983 (NCI)、Resverastatin磷酸钠、BPR-0Y-007 (National Health Research Institutes) 和SSR-250411 (Sanofi)。

[0526] 生物标志物

[0527] 在某些实施方案中,本文公开用于治疗需要的个体的血液恶性肿瘤的方法,包含:(a) 向该个体施用足以使来自该恶性肿瘤的数个细胞活动化的不可逆Btk抑制剂的量;和(b) 分析该活动化的数个细胞。在一些实施方案中,该不可逆Btk抑制剂的量足以引起来自该恶性肿瘤的数个细胞的淋巴细胞增多。在一些实施方案中,分析该活动化的数个细胞包含制备从数个细胞中分离的细胞群的生物标志物图谱。在一些实施方案中,生物标志物表达图谱用于诊断、测定预后,或产生血液恶性肿瘤的预测侧貌。在一些实施方案中,生物标志物图谱指出生物标志物的表达、生物标志物的表达水平、生物标志物中的突变或生物标志物中的存在。在一些实施方案中,生物标志物是任何细胞遗传、细胞表面分子或蛋白质或RNA表达标志物。在一些实施方案中,生物标志物是:ZAP70;t (14,18); β -2微球蛋白;p53突变状态;ATM突变状态;del (17) p;del (11) q;del (6) q;CD5;CD11c;CD19;CD20;CD22;CD25;CD38;CD103;CD138;分泌型、表面型或细胞质型免疫球蛋白表达; V_H 突变状态;或其组合。在一些实施方案中,该方法进一步包含基于该生物标志物图谱提供第二癌症治疗方案。在一些实施方案中,该方法进一步包含基于该生物标志物图谱不进行施用。在一些实施方案中,该方法进一步包含基于该生物标志物图谱预测第二癌症治疗方案的功效。

[0528] 在某些实施方案中,该方法包含诊断、测定预后或基于某些生物标志物的表达或存在产生血液恶性肿瘤的预测侧貌。在其他实施方案中,该方法进一步包含基于受侵袭淋巴细胞中的某些生物标志物的表达或存在将患者群分层。尚在其他实施方案中,该方法进一步包含,基于受侵袭淋巴细胞中的某些生物标志物的表达或存在,测定该个体的治疗方案。仍在其他的实施方案中,该方法进一步包含,基于受侵袭淋巴细胞中的某些生物标志物的表达或存在,预测个体中对于疗法的反应。

[0529] 在某一方面,本文提供于个体中诊断、测定预后或产生血液恶性肿瘤的预测侧貌的方法,包含:(a) 向该个体施用足以造成血液中淋巴细胞亚群的增加或出现的Btk抑制剂;和(b) 从一种或多种淋巴细胞亚群中测定一种或多种生物标志物的表达或存在;其中一种或多种生物标志物的表达或存在用于诊断血液恶性肿瘤、测定血液恶性肿瘤的预后,或产生血液恶性肿瘤的预测侧貌。在一个实施方案中,血液中淋巴细胞亚群的增加或出现通过免疫表型测定。在另一个实施方案中,血液中淋巴细胞亚群的增加或出现通过荧光激活细胞分选(FACS)测定。

[0530] 在其他方面,本文提供将具有血液恶性肿瘤的患者群分层的方法,包含:(a) 向该个体施用足以造成血液中淋巴细胞亚群的增加或出现的Btk抑制剂;和(b) 从一种或多种淋巴细胞亚群中测定一种或多种生物标志物的表达或存在;其中一种或多种生物标志物的表达或存在用于将治疗血液恶性肿瘤的患者分层。在一个实施方案中,血液中淋巴细胞亚群的增加或出现通过免疫表型测定。在另一个实施方案中,血液中淋巴细胞亚群的增加或出现通过荧光激活细胞分选(FACS)测定。

[0531] 尚在其他方面,本文提供测定具有血液恶性肿瘤的个体的治疗方案的方法,包含:(a) 向该个体施用足以造成血液中淋巴细胞亚群的增加或出现的Btk抑制剂;和(b) 从一种或多种淋巴细胞亚群中测定一种或多种生物标志物的表达或存在;其中一种或多种生物标

志物的表达或存在用于测定治疗血液恶性肿瘤的治疗方案。在一个实施方案中,血液中淋巴细胞亚群的增加或出现通过免疫表型测定。在另一个实施方案中,血液中淋巴细胞亚群的增加或出现通过荧光激活细胞分选 (FACS) 测定。

[0532] 仍在其他方面,本文提供预测具有血液恶性肿瘤的个体中对于疗法的反应的方法,包含:(a) 向该个体施用足以造成血液中淋巴细胞亚群的增加或出现的Btk抑制剂;和(b) 从一种或多种淋巴细胞亚群中测定一种或多种生物标志物的表达或存在;其中一种或多种生物标志物的表达或存在用于预测对于血液恶性肿瘤的疗法的个体反应。在一个实施方案中,血液中淋巴细胞亚群的增加或出现通过免疫表型测定。在另一个实施方案中,血液中淋巴细胞亚群的增加或出现通过荧光激活细胞分选 (FACS) 测定。

[0533] 在某些方面,本文提供于个体中诊断、测定预后或产生血液恶性肿瘤的预测侧貌的方法,包含测定已经接受了Btk抑制剂剂量的个体的一种或多种淋巴细胞亚群中的一种或多种生物标志物的表达或存在,其中一种或多种生物标志物的表达或存在用于诊断血液恶性肿瘤、测定血液恶性肿瘤的预后或产生血液恶性肿瘤的预测侧貌。在一个实施方案中,Btk抑制剂的剂量是足以造成血液中淋巴细胞亚群的增加或出现,该增加或出现由免疫表型界定。在另一个实施方案中,该测定从一种或多种淋巴细胞亚群中的一种或多种生物标志物的表达或存在进一步包含分离、检测或测量一种或多种类型的淋巴细胞。尚在另一个实施方案中,该Btk抑制剂是可逆的或不可逆抑制剂。

[0534] 在其他方面,本文提供将具有血液恶性肿瘤的患者群分层的方法,包含测定已经接受了Btk抑制剂剂量的个体的一种或多种淋巴细胞亚群中的一种或多种生物标志物的表达或存在,其中一种或多种生物标志物的表达或存在用于将治疗血液恶性肿瘤的患者分层。在一个实施方案中,Btk抑制剂的剂量足以造成血液中淋巴细胞亚群的增加或出现,该增加或出现由免疫表型界定。在另一个实施方案中,该测定从一种或多种淋巴细胞亚群中的一种或多种生物标志物的表达或存在进一步包含分离、检测或测量一种或多种类型的淋巴细胞。尚在另一个实施方案中,该Btk抑制剂是可逆的或不可逆抑制剂。

[0535] 尚在其他方面,本文提供测定具有血液恶性肿瘤的个体的治疗方案的方法,包含测定已经接受了Btk抑制剂剂量的个体的一种或多种淋巴细胞亚群中的一种或多种生物标志物的表达或存在,其中一种或多种生物标志物的表达或存在用于测定治疗血液恶性肿瘤的治疗方案。在一个实施方案中,Btk抑制剂的剂量足以造成血液中淋巴细胞亚群的增加或出现,该增加或出现由免疫表型界定。在另一个实施方案中,测定从一种或多种淋巴细胞亚群中的一种或多种生物标志物的表达或存在进一步包含分离、检测或测量一种或多种类型的淋巴细胞。尚在另一个实施方案中,该Btk抑制剂是可逆的或不可逆抑制剂。

[0536] 仍在其他方面,本文提供预测具有血液恶性肿瘤的个体中对于疗法的反应的方法,包含测定已经接受了Btk抑制剂剂量的个体的一种或多种循环淋巴细胞的一种或多种生物标志物的表达或存在,其中一种或多种生物标志物的表达或存在用于预测对于血液恶性肿瘤的疗法的个体反应。在一个实施方案中,Btk抑制剂的剂量足以造成血液中淋巴细胞亚群的增加或出现,该增加或出现由免疫表型界定。在另一个实施方案中,测定从一种或多种淋巴细胞亚群中的一种或多种生物标志物的表达或存在进一步包含分离、检测或测量一种或多种类型的淋巴细胞。尚在另一个实施方案中,该Btk抑制剂是可逆的或不可逆抑制剂。

[0537] 如于此所预期的, 在一些实施方案中, 任何与血液恶性肿瘤有关的生物标志物使用于本方法中。这些生物标志物包括任何生物分子(发现于血液、其他体液或组织中)或任何是血液恶性肿瘤的病征的染色体异常。在某些实施方案中, 生物标志物包括但不限于 TdT、CD5、CD11c、CD19、CD20、CD22、CD79a、CD15、CD30、CD38、CD138、CD103、CD25、ZAP-70、p53 突变状态、ATM 突变状态、IgV_H 的突变状态、17 号染色体缺失 (del 17p)、6 号染色体缺失 (del 6q)、7 号染色体缺失 (del 7q)、11 号染色体缺失 (del 11q)、12 号染色体三体、13 号染色体缺失 (del 13q)、t (11:14) 染色体易位、t (14:18) 染色体易位、CD10、CD23、 β -2 微球蛋白、bcl-2 表达、CD9、幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*) 的存在、CD154/CD40、Akt、NF- κ B、WNT、Mtor、ERK、MAPK 和 Src 酪氨酸激酶的表达。在某些实施方案中, 生物标志物包括 ZAP-70、CD5、t (14:18)、CD38、 β -2 微球蛋白、p53 突变状态、ATM 突变状态、染色体 17p 缺失、染色体 11q 缺失、表面或细胞质的免疫球蛋白、CD138、CD25、6q 缺失、CD19、CD20、CD22、CD11c、CD 103、染色体 7q 缺失、V_H 突变状态或其组合。

[0538] 在某些实施方案中, 通过筛检候选个体中于本领域已知的一种或多种临床上有用的生物标志物, 来鉴定会受益于已知的治疗方案的具血液恶性肿瘤或癌前的患者亚群。可以使用任何本领域技术人员已知的临床上有用的预后标志物。在一些实施方案中, 亚群包括具有慢性淋巴细胞性白血病 (CLL) 的患者, 且特别感兴趣的临床上有用的预后标志物包括但不限于 ZAP-70、CD38、 β -2 微球蛋白, 和细胞遗传标志物, 例如 p53 突变状态、ATM 突变状态、染色体缺失, 诸如染色体 17p 缺失和染色体 11q 缺失, 所有以上标志物均是这个疾病的临床上有用预后标志物。

[0539] ZAP-70 是一种酪氨酸激酶, 其与 T 细胞抗原受体 (TCR) ζ (zeta) 亚单位结合, 并且在 T 细胞激活和发育扮演关键角色 (Chan 等人 (1992) *Cell* 71:649-662)。ZAP-70 经历酪氨酸磷酸化, 并且是介导 TCR 刺激之后的信号转导所必需的。酪氨酸激酶的过度表达或组成性激活经证实涉及若干恶性肿瘤, 包括白血病和数种类型的实体肿瘤。举例来说, 增加的 ZAP-70 RNA 表达水平是慢性淋巴细胞性白血病 (CLL) 的预后标志物 (Rosenwald 等人 (2001) *J. Exp. Med.* 194:1639-1647)。ZAP-70 在 T 细胞和自然杀伤细胞中表达, 但还未发现它们会在正常 B 细胞中表达。然而, ZAP-70 在慢性淋巴细胞性白血病/小淋巴细胞性淋巴瘤 (CLL/SLL) 患者的 B 细胞中表达高水平, 且更具体地, 是在 CLL 患者的子集中, 该子集的患者倾向于具有在未突变 Ig 基因的 CLL/SLL 患者中所发现的更有侵略性的临床进程 (Wiestner 等人 (2003) *Blood* 101:4944-4951; 美国专利申请公开号 20030203416)。因为 ZAP-70 表达水平和 Ig 基因突变状态的相关性, ZAP-70 可以用作为预后指标, 以鉴定哪些患者可能具有严重疾病 (高 ZAP-70, 未突变 Ig 基因), 而他们因此成为侵略性疗法的候选人。

[0540] CD38 是一种信号转导分子, 同时也是一种催化环 ADP 核糖 (cADPR) 的合成和降解的外酶。CD38 的表达以高水平存在于骨髓前体 B 细胞, 在其余的正常 B 细胞中被下调, 然后在终末分化浆细胞中再表达 (Campana 等人 (2000) *Chem. Immunol.* 75:169-188)。CD38 是一种可靠的 B-CLL 预后指标, CD38 的表达通常指向不乐观的结果 (D'Arena 等人 (2001) *Leuk. Lymphoma* 42:109; Del Poeta 等人 (2001) *Blood* 98:2633; Durig 等人 (2002) *Leukemia* 16:30; Ibrahim 等人 (2001) *Blood* 98:181; Deaglio 等人 (2003) *Blood* 102:2146-2155)。与 CD38 表达有关联的不乐观临床指示包括疾病晚期、对于化学疗法的反应性不佳、需要开始治疗前的时间较短, 和较短的存活时间 (Deaglio 等人 (2003) *血液* 102:2146-2155)。最初, 观察到 CD38 表达和

IgV基因突变之间的强相关性,且具有未突变V基因的患者展现出比突变V基因的患者具有较高百分比的CD38^{sup}.+B-CLL细胞(Damle等人(1999)血液94:1840-1847)。然而,后续研究已指出,CD38表达并非总是与IgV基因的重排相关(Hamblin等人(2002)Blood 99:1023; Thunberg等人(2001)Blood 97:1892)。

[0541] p53是一种作为肿瘤抑制的核磷蛋白。野生型p53涉及调节细胞生长和分裂。p53结合到DNA,促使蛋白(p21)的产生,蛋白(p21)与促细胞分裂蛋白(cdk2)互相作用。当p21被结合到cdk2时,会阻断细胞进入细胞分裂的下一个阶段。突变型p53不能够有效地结合到DNA,因此使得p21无法成为细胞分裂的停止信号,造成不受控制的细胞分裂和肿瘤形成。p53也调控回应于DNA损伤、细胞压力或一些致癌基因的畸变表达的程序化细胞死亡(细胞凋亡)的诱发。已证实,在一些癌细胞系中表达野生型p53可恢复生长抑制的控制(Casey等人(1991)Oncogene 6:1791-1797;Takahashi等人(1992)Cancer Res.52:734-736)。p53的突变被发现大部分的肿瘤类型,包括结肠、乳房、肺、卵巢、膀胱和很多其他器官的肿瘤。已经发现p53中的突变与伯基特氏淋巴瘤、L3-类型B细胞急性成淋巴细胞性白血病、B细胞慢性淋巴细胞性白血病有关(Gaidano等人(1991)Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.88:5413-5417)。还发现p53的异常与B细胞幼淋巴细胞白血病有关(Lens等人(1997)Blood 89:2015-2023)。p53的基因是位在17号染色体的短臂上(在17p13.105-p12)。

[0542] B-2-微球蛋白是一种细胞外蛋白质,其非共价地连接到主要组织相容性复合体(MHC)第I型的 α 链。在血清中它是可检测的,并且是一种不利的CLL(Keating等人(1998)Blood 86:606a)和何杰金氏淋巴瘤(Chronowski等人(2002)Cancer 95:2534-2538)的预后指标。临床上它是用于淋巴组织增生的疾病,包括白血病、淋巴瘤和多发性骨髓瘤,其中血清 β -2-微球蛋白水平与肿瘤细胞负荷、预后和疾病活性有关(Bataille等人(1983)Br.J.Haematol.55:439-447;Aviles等人(1992)Rev.Invest.Clin.44:215-220)。P2微球蛋白在骨髓瘤患者分级上也是有用的(Pasqualetti等人(1991)Eur.J.Cancer 27:1123-1126)。

[0543] 细胞遗传性畸变也可用作标志物,以产生血液恶性肿瘤的预测侧貌。举例来说,染色体异常被发现在大比例的CLL患者中,并且有助于预测CLL进程。举例来说,17p缺失表示侵略性的疾病进展。另外,已知具有染色体17p缺失或p53突变或两种的CLL患者对于化疗药物和利妥昔单抗的反应不佳。染色体17p上的等位基因缺失也可能是结肠直肠癌的有用的预后标志物,其中具有17p缺失的患者与结肠直肠癌中疾病播散的上升趋势有关联(Khine等人(1994)Cancer 73:28-35)。

[0544] 11号染色体长臂(11q)的缺失是各种类型的淋巴增生性病中主要的染色体结构畸变的一种。具有染色体11q缺失和可能的ATM突变的CLL患者的存活与既没有这个缺损或17p缺失的患者相比为低。再者,11q缺失经常伴随广泛的淋巴结累及(Dohner等人(1997)Blood 89:2516-2522)。这个缺失也鉴定出在经高剂量疗法和自体移植之后具疾病持久性高风险的患者。

[0545] 共济失调性毛细血管扩张突变(ATA4)基因是一种涉及细胞周期停滞、细胞凋亡和DNA双链断裂的修复的肿瘤抑制基因。它被发现在11号染色体上。ATM突变与有乳腺癌家族史的女性中罹患乳腺癌的风险增加有关联(Chenevix-Trench等人(2002)J.Natl.Cancer Inst.94:205-215;Thorstenson等人(2003)Cancer Res.63:3325-3333)和/或early-onset

breast cancers (Izatt等人 (1999) *Genes Chromosomes Cancer* 26:286-294; Teraoka等人 (2001) *Cancer* 92:479-487)。并且,横纹肌肉瘤与ATM基因突变/缺失的关联性的频率高 (Zhang等人 (2003) *Cancer Biol.Ther.*1:87-91)。

[0546] 检测患者中染色体异常的方法是本领域所熟知 (参见例如Cuneo等人 (1999) *Blood* 93:1372-1380; Dohner等人 (1997) *Blood* 89:2516-2522)。测量突变蛋白诸如ATM的方法是本领域所熟知 (参见例如Butch等人 (2004) *Clin.Chem.*50:2302-2308)。

[0547] 因此,本文所述的方法中所评估的生物标志物,包括上文所述的细胞存活和凋亡蛋白以及与血液恶性肿瘤有关的信号传导途径中涉及的蛋白。可以在蛋白质或核酸水平上测定表达或存在。因此,生物标志物包括这些蛋白质和编码这些蛋白质的基因。当检测蛋白质水平时,生物标志物蛋白质包含全长多肽或其之任何可检测区段,并且可以包括这些蛋白质序列的变体。相似地,当检测核苷酸水平时,生物标志物核酸包括DNA,其包含全长编码序列、全长编码序列的区段、这些序列的变体 (例如自然发生的变体或剪切变体) 或是此一序列的互补序列。生物标志物核酸还包括RNA,例如mRNA,其包含编码感兴趣的生物标志物蛋白质的全长序列、感兴趣的全长RNA序列的区段或是这些序列的变体。生物标志物蛋白质和生物标志物核酸还包括这些序列的变体。所谓“区段”意指多核苷酸的一部分或氨基酸序列的一部分,以及由其编码的蛋白质。是生物标志物核苷酸序列的区段的多核苷酸通常包含至少10、15、20、50、75、100、150、200、250、300、350、400、450、500、550、600、650、700、800、900、1,000、1,100、1,200、1,300,或1,400个连续的核苷酸或是至多为本文公开的全长生物标志物多核苷酸所呈现的核苷酸数目。生物标志物多核苷酸的区段通常会编码至少15、25、30、50、100、150、200或250个连续氨基酸或至多为本发明的全长生物标志物蛋白质中所呈现的氨基酸总数。“变体”意指实质相似的序列。一般来说,一个本发明的特定生物标志物的变体与该生物标志物将会具至少约40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%,或是更高的序列同一性,如本领域所知的序列比对程序所测定。

[0548] 如上文所提供,本领域已知的任何方法可以用于测定本文所述的生物标志物的表达或存在的方法中。从候选个体取得的血液样本中的生物标志物的循环水平可以通过例如ELISA、放射免疫试验 (RIA)、电化学发光 (ECL)、蛋白质印迹、复用技术或其他相似方法来测量。生物标志物的细胞表面表达可以通过例如流式细胞术、免疫组织化学、蛋白质印迹、免疫沉淀、磁珠分选法和表达任何一个这些细胞表面标志物的细胞的定量来测量。生物标志物RNA的表达水平可通过RT-PCR、Qt-PCR、微阵列、Northern blot或其他相似技术来测量。

[0549] 如先前提及,在蛋白质或核苷酸水平上测定感兴趣的生物标志物的表达或存在,可以使用本领域技术人员已知的任何检测方法达成。所谓“检测…的表达”或“检测…的水平”意指测定生物样本中生物标志物蛋白质或基因的表达水平或存在。因此,“检测…的表达”涵盖其中的生物标志物经测定为不被表达、不被可检测地表达、以低水平表达、以正常水平表达或过度表达的情况。

[0550] 在本文提供的方法的某些方面,分离、检测或测量一种或多种淋巴细胞亚群。在某些实施方案中,使用免疫表型技术分离、检测或测量一种或多种淋巴细胞亚群。在其他实施方案中,使用荧光激活细胞分选 (FACS) 技术分离、检测或测量一种或多种淋巴细胞亚群。

[0551] 在本文提供的方法的某些实施方案中,一种或多种生物标志物包含ZAP-70、CD5、t

(14;18)、CD38、 β -2微球蛋白、p53突变状态、ATM突变状态、染色体17p缺失、染色体11q缺失、表面或细胞质免疫球蛋白、CD138、CD25、6q缺失、CD19、CD20、CD22、CD11c、CD 103、染色体7q缺失、VH突变状态或其组合。

[0552] 在本文所述的方法的某些方面,测定步骤需要测定生物标志物的组合的表达或存在。在某些实施方案中,生物标志物的组合是CD19和CD5或CD20和CD5。

[0553] 在某些方面,在生物样本中的这些不同的生物标志物 and 任何临床上有用的预后标志物的表达或存在可以使用,例如免疫组织化学技术或基于核酸的技术诸如原位杂交和RT-PCR,来检测蛋白质或核酸水平。在一个实施方案中,一种或多种生物标志物的表达或存在经由核酸扩增的手段、核酸定序的手段、利用核酸微阵列(DNA和RNA)的手段或使用特定标记探针的原位杂交的手段来实行。

[0554] 在其他实施方案中,测定一种或多种生物标志物的表达或存在通过凝胶电泳来实行。在一个实施方案中,该测定是通过转移到膜上并用特定探针杂交来实行。

[0555] 在其他实施方案中,测定一种或多种生物标志物的表达或存在经由诊断成像技术来实行。

[0556] 尚在其他实施方案中,测定一种或多种生物标志物的表达或存在经由可检测的固体底物来实行。在一个实施方案中,可检测的固体底物是抗体功能化的顺磁性纳米颗粒。

[0557] 在另一方面,为了指导继续治疗或停止治疗或从一种治疗方案改变为另一种治疗方案,本文提供用于检测或测量在一个治疗进程之后的残留淋巴瘤的方法,包含在个体的一种或多种淋巴细胞亚群中测定一种或多种生物标志物的表达或存在,其中该治疗进程是用Btk抑制剂的治疗。

[0558] 用于检测于测试和对照生物样本中本文所述的生物标志物(任选地是,细胞因子标志物)的表达的方法,包含在核酸或是蛋白质水平上测定这些标志物的数量或存在的任何方法。此类方法是本领域所熟知的,且包括但不限于蛋白质印迹、northern blots、ELISA、免疫沉淀、免疫荧光、流式细胞术、免疫组织化学、核酸杂交技术、核酸逆转录方法和核酸扩增方法。在特定的实施方案中,生物标志物的表达是使用例如针对特定生物标志物蛋白质的抗体来检测蛋白质水平。这些抗体可以用于各种方法,诸如蛋白质印迹、ELISA、复用技术、免疫沉淀或免疫组织化学技术。在一些实施方案中,细胞因子标志物的检测是经由电化学发光(ECL)来达成。

[0559] 用于特定地鉴定和量化候选个体的生物样本中的生物标志物(例如生物标志物、细胞存活或增生的生物标志物、细胞凋亡的生物标志物、由Btk介导的信号传导途径的生物标志物)的任何手段是可预期的。因此,在一些实施方案中,生物样本中感兴趣的生物标志物蛋白质的表达水平,通过能够特异地与该生物标志物蛋白质或其生物活性变体交互作用的结合蛋白的手段来检测。优选地,可使用标记抗体、其结合部分或是其他结合配偶。当本文使用单词“标记”时,是指直接地或间接地偶联到抗体的可检测的化合物或组合物,以便产生“标记”抗体。标记可能是本身就是可检测的(例如放射性同位素标记或荧光标记),或是在酶性标记的例子中,可催化可检测的底物化合物或组合物的化学性改变。

[0560] 用于检测生物标志物蛋白质的抗体可源自单克隆或多克隆,或是可为经合成或经重组产生。复合蛋白的量,例如与结合蛋白连接的生物标志物蛋白质的量,例如特异地结合到生物标志物蛋白质的抗体,使用本领域技术人员所知的标准蛋白质检测方法测定。免

疫试验的设计、理论和方案的详尽综述可以在本领域的大量文本中找到(参见例如Ausubel等人,编(1995)Current Protocols in Molecular Biology)(Greene Publishing和Wiley-Interscience, NY));Coligan等人,编(1994)Current Protocols in Immunology(John Wiley&Sons, Inc., New York, N.Y.)。

[0561] 用于标记抗体的标志物的选择取决于其应用将会有所不同,但是,标志物的选择可容易地由本领域的技术人员确定。这些标记抗体可用于免疫试验以及组织学应用,以检测任何感兴趣的生物标志物或蛋白质的存在。标记抗体可能是多克隆或单克隆。此外,供检测感兴趣的蛋白质使用的抗体可能经放射性原子、酶、发色团或荧光部分或比色标签所标记,如本文别处所描述的。标记的选择也将取决于所要的检测限制。酶试验(ELISA)通常允许从标有酶的复合体与酶底物的相互作用形成的有色产物的检测。可以作为可检测的标记的放射性核素包括例如I-131、I-123、I-125、Y-90、Re-188、Re-186、At-211、Cu-67、Bi-212和Pd-109。可以作为的可检测标记的酶的实例包括但不限于辣根过氧化物酶、碱性磷酸酶、 β -半乳糖苷酶和葡萄糖-6-磷酸脱氢酶。发色团部分包括但不限于荧光素和若丹明。通过本领域所知的方法可将抗体偶联至这些标记。举例来说,通过偶联剂诸如二醛、碳二亚胺、二顺丁烯二酰亚胺(dimaleimides)等等的手段可将酶和发色团分子偶联至抗体。或者,偶联可通过配体-受体对发生。适合的配体-受体对的实例是生物素-亲和素或生物素-链霉亲和素及抗体-抗原。

[0562] 在某些实施方案中,经由放射免疫试验或酶联免疫试验(ELISA)、竞争结合酶联免疫试验、斑点印迹(参见例如Promega Protocols and Applications Guide(第二版; Promega Corporation(1991)、蛋白质印迹(参见例如Sambrook等人(1989)Molecular Cloning, A Laboratory Manual, 第3卷, 第18章(Cold Spring Harbor Laboratory Press, Plainview, N.Y.)、色谱法(优选地为高效液相色谱法(HPLC))或是其他本领域所知的试验,来测定生物样本(例如体液样本)中的一种或多种生物标志物或感兴趣的其他部分的表达或存在。因此,检测试验可以涉及诸如但不限于免疫印迹、免疫扩散、免疫电泳或免疫沉淀的步骤。

[0563] 在某些其他的实施方案中,本发明的方法有用于鉴定和治疗难以一线肿瘤疗法的治疗治愈(即对于一线肿瘤疗法的治疗有抗性或成为具抗性)的血液恶性肿瘤,包括以上所列的那些。

[0564] 本文所述的一种或多种生物标志物的表达或存在还可以在核酸水平下测定。用于评定表达的基于核酸的技术是本领域所熟知,包括例如测定生物样本中生物标志物mRNA的水平。很多表达检测的方法使用分离RNA。任何不会针对mRNA分离选择的RNA分离技术可以用于RNA的纯化(参见例如Ausubel等人,编(1987-1999)Current Protocols in Molecular Biology(John Wiley&Sons, New York)。另外,大量的组织样本可以容易地使用本领域技术人员所熟知的技术来处理,诸如公开在美国专利号4,843,155中的单步骤RNA分离过程。

[0565] 因此,在一些实施方案中,生物标志物或其他感兴趣的蛋白质的检测使用核酸探针在核酸水平上进行分析。术语“核酸探针”是指任何能够选择性结合到特定所要的靶核酸分子例如核苷酸转录物的分子。探针可以由本领域的技术人员合成或自适当的生物制备法来衍生。探针可经特定设计而被标记,例如放射性标记、荧光标记、酶、化学发光tag、比色tag或其他上文所讨论的或本领域所知的标记或tags。可用作探针的分子的实例包括但

不限于RNA和DNA。

[0566] 举例来说,分离的mRNA可以用在杂交或扩增试验中,包括但不限于Southern或Northern分析法、聚合酶链式反应法和探针阵列。用于检测mRNA水平的一种方法涉及使分离mRNA与可以杂交至检测基因所编码的mRNA的核酸分子(探针)接触。核酸探针可以是例如全长cDNA或其之部分,诸如至少7、15、30、50、100、250或500个核苷酸长度的寡核苷酸,并且在严格条件下足以特异地杂交到编码上文所述的生物标志物的mRNA或基因组DNA。mRNA与探针的杂交指出了生物标志物或是其他感兴趣的靶蛋白被表达。

[0567] 在一个实施方案中,将mRNA固定在固体表面上并与探针接触,例如经由在琼脂糖凝胶上跑分离mRNA并且将mRNA从凝胶转移到膜(诸如硝化纤维)上。在替代的实施方案中,将探针固定在固体表面上并且使mRNA与探针接触,例如在基因芯片阵列上。本领域技术人员可以容易地改变已知的mRNA检测方法,以用于检测编码生物标志物或其他感兴趣蛋白质的mRNA水平。

[0568] 用于测定样本中感兴趣的mRNA水平的替代方法涉及核酸扩增的过程,例如经由RT-PCR(参见例如美国专利号4,683,202)、连接酶链式反应(Barany(1991) Proc.Natl.Acad.Sci.USA 88:189-193)、自动维持序列复制(Guatelli等人(1990) Proc.Natl.Acad.Sci.USA 87:1874-1878)、转录扩增系统(Kwoh等人(1989) Proc.Natl.Acad.Sci.USA 86:1173-1177)、Q-β复制酶(Q-Beta Replicase)(Lizardi等人(1988) Bio/Technology 6:1197)、滚环复制(美国专利号5,854,033)或任何其他核酸扩增方法,接著使用本领域技术人员熟知的技术检测扩增分子。如果此核酸分子以非常低的数量存在,这些检测方案特别有用于检测此核酸分子。在本发明的特别方面,生物标志物表达经由定量荧光RT-PCR(即TaqMan® System)来评定。

[0569] 感兴趣的RNA的表达水平可使用膜印迹(诸如用于杂交分析像是Northern、斑点等之中)或微孔、样品管、凝胶、珠或纤维(或是任何包含了结合核酸的固相支持体)来监测。参见美国专利号5,770,722、5,874,219、5,744,305、5,677,195和5,445,934,其等以引用方式并入本文中。表达的检测还可包含在溶液中使用核酸探针。

[0570] 在本发明的一个实施方案中,微阵列用来测定一种或多种生物标志物的表达或存在。微阵列特别适合这个目的,因为不同实验之间的再现性的缘故。DNA微阵列提供用以同时测量大量基因的表达水平的一种方法。每一个阵列由可再现模式的附在固相支持体的捕捉探针所组成。标记的RNA或DNA在阵列上与互补探针杂交,接著经由激光扫描检测。阵列上每一个探针的杂交强度经测定并转换为代表相对基因表达水平的定量值。参见美国专利号6,040,138、5,800,992和6,020,135、6,033,860和6,344,316,其等以引用方式并入本文中。高密度寡核苷酸阵列特别地有用于测定样本中的大量RNA的基因表达概貌。

[0571] 使用机械合成方法用以合成这些阵列的技术描述在例如美国专利号5,384,261中,其全文以引用方式并入本文中。虽然平面阵列表面是优选的,阵列可构建在几乎任何形状的表面或甚至多重表面上。阵列可能是位在珠、凝胶、聚合物表面、纤维诸如光纤、玻璃或任何其他适当底物上的肽或核酸,参见美国专利号5,770,358、5,789,162、5,708,153、6,040,193和5,800,992,每个上述专利就所有目的以全文引用方式并入本文中。阵列可以这样的方式包装,以便用于诊断或全括装置的其他操作。参见例如美国专利号5,856,174和5,922,591,其等以引用方式并入本文中。

[0572] 药物组合物/制剂

[0573] 可以常规方式使用一种或多种生理上可接受的载剂配制药物组合物,该载剂包括赋形剂和辅料,其便利了将活性化合物加工为可药学使用的制剂。适合的制剂取决于选择的施用途径。任何公知的技术、载剂和赋形剂可以本领域所适用和理解的程度来使用。本文描述的药物组合物的概述在例如Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第十九版(Easton,Pa.:Mack Publishing Company,1995);Hoover,John E.,Remington's Pharmaceutical Sciences,Mack Publishing Co.,Easton,Pennsylvania 1975;Lieberman,H.A.和Lachman,L.编,Pharmaceutical Dosage Forms,Marcel Decker,New York,N.Y.,1980;和Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems,第七版(Lippincott Williams&Wilkins1999)中可找到,其等著作以全文引用方式并入本文中。

[0574] 如本文所用的药物组合物,是指本文所述的化合物诸如式D化合物或第二试剂与其它化学成分例如载剂、稳定剂、稀释剂、分散剂、悬浮剂、增稠剂和/或赋形剂的混合物。药物组合物有助于化合物对生物体的施用。在本文提供的治疗方法或用途的实践中,治疗有效量的本文描述的化合物在药物组合物中对患有待治疗的疾病、病症或病况的哺乳动物施用。优选地,该哺乳动物是人。治疗有效量取决于疾病严重度、个体的年龄和相对健康、所用化合物的效力和其他因素而可以变化很大。化合物可以单独使用,或作为混合物的成分与一种或多种治疗剂联合使用。

[0575] 在某些实施方案中,组合物还可包括一种或多种pH调整剂或缓冲剂,包括酸,诸如乙酸、硼酸、柠檬酸、乳酸、磷酸和盐酸;碱,诸如氢氧化钠、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;和缓冲剂,诸如柠檬酸盐/右旋糖、碳酸氢钠和氯化铵。这类的酸、碱和缓冲剂以维持组合物的pH在可接受的范围内所需的量被包括在其中。

[0576] 在其他实施方案中,组合物还可包括一种或多种盐,其量是将组合物的渗透压带入到可接受的范围内所需要的量。此等盐包括具有钠、钾或铵阳离子和氯、柠檬酸根、抗坏血酸根、硼酸根、磷酸根、碳酸氢根、硫酸根、硫代硫酸酸根或亚硫酸氢根阴离子的盐;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。

[0577] 如本文使用的术语“药物组合”指的是通过混合或组合超过一种活性成分而得到的产品,并且包括活性成分的固定和非固定组合。术语“固定组合”是指活性成分例如本文所述的化合物和助剂以单一实体或剂量的形式皆同时向患者施用。术语“非固定组合”是指活性成分例如本文所述的化合物和助剂作为单独的实体同时、并行或相继地向患者施用,没有具体的间隔时间限制,其中这样的施用在患者体内提供这两种化合物的有效水平。后者也应用于鸡尾酒疗法,例如三种或更多种活性成分的施用。

[0578] 本文描述的药物制剂可以通过多种施用途径对个体施用,包括但不限于口服、肠胃外(例如静脉内、皮下、肌肉内)、鼻内、口腔、局部、直肠或透皮施用途径。本文描述的药物制剂包括但不限于水性液体分散液、自乳化分散液、固溶体、脂质体分散液、气雾剂、固体剂型、粉末、即释制剂、控释制剂、速溶制剂、片剂、胶囊、丸剂、延释(delayed release)制剂、缓释(extended release)制剂、脉冲式释放的制剂、多颗粒制剂、和混合的即释和控释制剂。

[0579] 包括本文描述的化合物的药物组合物可以常规方式制备,例如,仅作为实例,通过常规的混合、溶解、制粒、包糖衣、研细粉、乳化、封装胶囊、包封或压制过程手段。

[0580] “抗泡沫剂”减少加工过程中的泡沫形成,其可以造成水性分散液的凝聚、完膜中的泡泡或普遍受损的加工过程。例示性的抗泡沫剂包括硅乳化剂或山梨糖醇酐倍半异硬脂酸酯(sorbitan sesquoleate)。

[0581] “抗氧化剂”包括例如丁羟甲苯(BHT)、抗坏血酸钠、抗坏血酸、偏亚硫酸氢钠和生育酚。在某些实施方案中,如需要,抗氧化剂增强化学稳定性。

[0582] 在某些实施方案中,本文提供的组合物还可包括一种或多种防腐剂,以抑制微生物活性。适合的防腐剂包括含汞物质,诸如苯汞和硫柳汞;稳定性二氧化氯;和季铵化合物,诸如苯扎氯铵、十六烷基三甲基溴化铵和氯化十六烷基吡啶。

[0583] 本文所述的制剂可受益于抗氧化剂、金属螯合剂、含硫醇化合物和其他一般性稳定剂。此类稳定剂的实例包括但不限于:(a)约0.5%至约2%w/v的甘油、(b)约0.1%至约1%w/v的蛋氨酸、(c)约0.1%至约2%w/v的硫代甘油、(d)约1mM至约10mM EDTA、(e)约0.01%至约2%w/v的抗坏血酸、(f)0.003%至约0.02%w/v的聚山梨酯80、(g)0.001%至约0.05%w/v的聚山梨酯20、(h)精氨酸、(i)肝素、(j)硫酸葡聚糖、(k)环糊精、(l)戊聚糖多硫酸盐和其他类肝素、(m)二价阳离子诸如镁和锌;或(n)其组合。

[0584] “粘合剂”给予粘著性质,并且包括例如藻酸和其盐;纤维素衍生物,诸如羧基甲基纤维素、甲基纤维素(例如**Methocel**[®])、羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素(例如**Klucel**[®])、乙基纤维素(例如**Ethocel**[®])和微晶纤维素(例如**Avicel**[®]);微晶右旋糖;直链淀粉;硅酸镁铝;多糖酸;皂土;明胶;聚乙烯吡咯烷酮/醋酸乙烯共聚体;交聚维酮;聚维酮;淀粉;预胶化淀粉;黄芪胶、糊精、糖,诸如蔗糖(例如**Dipac**[®])、葡萄糖、右旋糖、糖蜜、甘露醇、山梨糖醇、木糖醇(例如**Xylitab**[®])和乳糖;天然或合成胶,诸如阿拉伯树胶、黄芪胶、印度树胶、isapol皮的胶浆、聚乙烯吡咯烷酮(例如**Polyvidone**[®] CL、**Kollidon**[®] CL、**Polyplasdone**[®] XL-10)、落叶松聚阿拉伯半乳糖(larch arabogalactan)、**Veegum**[®]、聚乙二醇、蜡、藻酸钠等。

[0585] “载剂”或“载剂材料”包括制药学上任何常用的赋形剂,且应该基于与本文公开的化合物诸如任何式D化合物和第二试剂的相容性以及所需剂型的释放特征性质。示范的载剂材料包括例如粘合剂、悬浮剂、崩解剂、填充剂、表面活性剂、增溶剂、稳定剂、润滑剂、湿润剂、稀释剂等。“药学上相容的载剂材料”可包括但不限于阿拉伯树胶、明胶、胶态二氧化硅、甘油磷酸钙、乳酸钙、麦芽糊精、丙三醇、硅酸镁、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、胆固醇、胆固醇酯、酪蛋白酸钠、大豆磷脂酰胆碱、牛磺胆酸、磷脂酰胆碱、氯化钠、磷酸三钙、磷酸二钾、纤维素和纤维素复合物、糖、硬脂酰乳酸钠、角叉菜胶、甘油单酯、甘油二酯、预胶化淀粉等。参见例如Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第十九版(Easton,Pa.:Mack Publishing Company,1995);Hoover,John E.,Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co.,Easton,Pennsylvania 1975;Liberman,H.A.和Lachman,L.编,Pharmaceutical Dosage Forms,Marcel Decker,New York,N.Y.,1980;和Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems,第七版(Lippincott Williams&Wilkins1999)。

[0586] “分散剂”和/或“粘度调节剂”包括通过液体介质或制粒方法或混合方法来控制药物的扩散和均匀性的材料。在一些实施方案中,这些试剂还有助于包衣或可蚀性基质的效力。例示性扩散辅助剂/分散剂包括例如亲水性聚合物、电解质、**Tween**[®] 60或80、PEG、聚乙烯吡咯烷酮(PVP;商业上称为**Plasdone**[®]),和基于碳水化合物的分散剂,诸如羟丙基纤维素(例如HPC、HPC-SL和HPC-L)、羟丙基甲基纤维素(例如HPMC K100、HPMC K4M、HPMC K15M和HPMC K100M)、羧基甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、羟丙基甲基纤维素乙酸酯硬脂酸酯(HPMCAS)、非结晶纤维素、硅酸镁铝、三乙醇胺、聚乙烯醇(PVA)、乙烯基吡咯烷酮/醋酸乙烯酯共聚物(S630)、具环氧乙烷和甲醛的4-(1,1,3,3-四甲基丁基)-酚聚合物(也称为泰洛沙泊(tyloxapol))、泊洛沙姆(例如Pluronic**F68**[®]、**F88**[®]和**F108**[®],其为环氧乙烷和环氧丙烷的嵌段共聚物);和 poloxamines(例如Tetronic**908**[®],也称为Poloxamine**908**[®],其是衍生自环氧丙烷和环氧乙烷依序添加到乙二胺的四功能嵌段共聚物(BASF Corporation, Parsippany, N.J.))、聚乙烯吡咯烷酮K12、聚乙烯吡咯烷酮K17、聚乙烯吡咯烷酮K25或聚乙烯吡咯烷酮K30、聚乙烯吡咯烷酮/醋酸乙烯共聚体(S-630)、聚乙二醇例如聚乙二醇可以具有约300至约6000、或约3350至约4000、或约7000至约5400的分子量、羧基甲基纤维素钠、甲基纤维素、聚山梨醇酯-80、藻酸钠、胶诸如黄芪胶和阿拉伯树胶、瓜尔豆胶、黄原胶类包括黄原胶、糖、纤维素制品诸如羧基甲基纤维素钠、甲基纤维素、羧基甲基纤维素钠、聚山梨醇酯-80、藻酸钠、聚乙氧基化失水山梨糖醇单月桂酸酯、聚乙氧基化失水山梨糖醇单月桂酸酯、聚维酮、卡波姆、聚乙烯醇(PVA)、藻酸盐、壳聚糖和其组合。增塑剂诸如纤维素或三乙基纤维素也可以用作分散剂。特别有用于脂质体分散液和自乳化分散液的分散剂是豆蔻酰磷脂酰胆碱、来自蛋的天然磷脂酰胆碱、来自蛋的天然磷脂酰甘油、胆固醇和肉豆蔻酸异丙酯。

[0587] 一种或多种溶蚀促进剂与一种或多种扩散辅助剂的组合也可以用于本组合物中。

[0588] 术语“稀释剂”是指在递送之前用于稀释感兴趣的化合物的化学化合物。稀释剂也可以用来稳定化合物,因为他们可以提供更稳定的环境。在本领域中溶于缓冲溶液(其还可以提供pH控制或维持)的盐类用作稀释剂,包括但不限于磷酸盐缓冲溶液。在某些实施方案中,稀释剂增加组合物的体积,以便于压制或产生足够体积供胶囊充填的均质共混之用。此化合物包括例如乳糖、淀粉、甘露醇、山梨糖醇、右旋糖、微晶纤维素诸如**Avicel**[®];磷酸氢钙、磷酸氢钙二水合物;磷酸三钙、磷酸钙;无水乳糖、喷雾干燥乳糖;预胶化淀粉、可压缩糖诸如Di-**Pac**[®](Amstar);甘露醇、羟丙基甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素乙酸酯硬脂酸酯、基于蔗糖的稀释剂、糖粉;磷酸二氢钙一水合物、硫酸钙二水合物;乳酸钙三水合物、葡萄糖结合剂(dextrates);谷物水解固形物、直链淀粉;粉状纤维素、碳酸钙;甘氨酸、高岭土;甘露醇、氯化钠;肌醇、皂土等。

[0589] 术语“崩解”包括当剂型与胃肠液接触时的溶解以及分散。“崩解剂”有助于物质的分解或崩解。崩解剂的实例包括淀粉,例如天然淀粉,诸如玉米淀粉或土豆淀粉、预胶化淀粉诸如National 1551或**Amijel**[®]、或羧基乙酸淀粉钠诸如**Promogel**[®]或**Explotab**[®]、纤维素诸如木制品、甲基结晶纤维素例如**Avicel**[®]、**Avicel**[®] PH101、**Avicel**[®] PH102、

Avicel[®] PH105、Elcema[®] P100、Emcocel[®]、Vivacel[®]、Ming Tia[®]和Solka-Floc[®]、甲基纤维素、交联羧甲基纤维素或交联纤维素诸如交联羧基甲基纤维素钠(Ac-Di-Sol[®])、交联羧基甲基纤维素或交联的交联羧甲基纤维素、交联淀粉诸如羧基乙酸淀粉钠、交联聚合物诸如交联维酮、交联聚乙烯吡咯烷酮、藻酸盐诸如藻酸或藻酸的盐诸如藻酸钠、粘土诸如Veegum[®] HV(硅酸镁铝)、胶诸如琼脂、瓜尔豆胶、槐豆胶、刺梧桐胶、果胶或黄芪胶、羧基乙酸淀粉钠、皂土、天然海绵、表面活性剂、树脂诸如a阳离子交换树脂、柑橘渣、十二烷基硫酸钠、十二烷基硫酸钠与淀粉的组合等等。

[0590] “药物吸收”或“吸收”典型地是指药物从药物施用位点通过屏障移到血管或作用位点的过程,例如药物从胃肠道移到门静脉或淋巴系统。

[0591] “肠溶衣”是一种物质,其在胃中大体上维持完整但在小肠或结肠中溶解并释出药物。一般来说,肠溶衣包含一种聚合材料,其在胃的低pH环境中防止释放但在较高的pH下(典型为6至7的pH值)离子化,而因此充分地溶解在小肠或结肠中以释出其中的活性剂。

[0592] “溶蚀促进剂”包括控制特定物质在胃肠液中的溶蚀的物质。溶蚀促进剂一般为本领域的技术人员所知。例示性溶蚀促进剂包括例如亲水性聚合物、电解质、蛋白质、肽和氨基酸。

[0593] “填充剂”包括化合物诸如乳糖、碳酸钙、磷酸钙、磷酸氢钙、硫酸钙、微晶纤维素、纤维素粉末、右旋糖、葡萄糖结合剂、葡聚糖、淀粉、预胶化淀粉、蔗糖、木糖醇、乳糖醇、甘露醇、山梨糖醇、氯化钠、聚乙二醇等。

[0594] 适用于本文所述制剂的“调味剂”和/或“甜味剂”包括例如阿拉伯树胶糖浆、安赛蜜K、阿力甜、大茴香、苹果、阿斯巴甜、香蕉、巴伐利亚奶油、浆果、黑加仑、奶油糖果、柠檬酸钙、樟脑、焦糖、樱桃、樱桃奶油、巧克力、肉桂、泡泡糖、柑橘、柑橘潘趣酒(citrus punch)、柑橘奶油、棉花糖、可可、可乐、冷樱桃、冷柑橘、甜蜜素、cyclamate、右旋糖、桉树、丁香酚、果糖、水果潘趣酒(fruit punch)、姜、甘草亭酸、甘草(欧亚甘草)糖浆、葡萄、葡萄柚、蜂蜜、异麦芽酮糖醇、柠檬、酸橙、柠檬奶油、甘草酸单铵盐(MagnaSweet[®])、姜、甘草亭酸、甘草(欧亚甘草)糖浆、葡萄、葡萄柚、蜂蜜、异麦芽酮糖醇、柠檬、酸橙、柠檬奶油、甘草酸单铵盐(MagnaSweet[®])、麦芽酚、甘露醇、枫树、棉花糖、薄荷醇、薄荷奶油、混合浆果、新橙皮苷DC、纽甜、橙子、梨、桃、胡椒薄荷、胡椒薄荷奶油、Prosweet[®]粉末、覆盆子、沙士、朗姆酒、糖精、黄樟素、山梨糖醇、绿薄荷、绿薄荷奶油、草莓、草莓奶油、甜菊糖、三氯蔗糖、蔗糖、糖精钠、糖精、阿斯巴甜、安赛蜜钾、甘露醇、talin、三氯蔗糖、山梨糖醇、瑞士奶油、塔格糖、橘子、奇异果甜蛋白、百果糖、香草、胡桃、西瓜、野樱桃、冬青、木糖醇,或这些调味成分的任何组合例如大茴香-薄荷醇、樱桃-大茴香、肉桂-橙子、樱桃-肉桂、巧克力-薄荷、蜂蜜-柠檬、柠檬-酸橙、柠檬-薄荷、薄荷醇-桉树、橙子-奶油、香草-薄荷,及其混合物。

[0595] “润滑剂”和“助流剂”是这样的化合物,可防止、减少或抑制物质的黏附或摩擦。例示性润滑剂包括例如硬脂酸、氢氧化钙、滑石、硬脂富马酸钠、碳氢化合物诸如矿物油,或氢化植物油诸如氢化大豆油(Sterotex[®])、高级脂肪酸和它们的碱金属和碱土金属盐诸如铝、钙、镁、锌、硬脂酸、硬脂酸钠、甘油、滑石、蜡、Stearowet[®]、硼酸、苯甲酸钠、乙酸钠、氯

化钠、亮氨酸、聚乙二醇(例如PEG-4000)或甲氧基聚乙二醇诸如Carbowax™、油酸钠、苯甲酸钠、山嵛酸甘油酯、聚乙二醇、十二烷基硫酸镁或十二烷基硫酸钠、硅胶诸如Syloid™、Cab-O-Sil®、淀粉诸如玉米淀粉、硅油、表面活性剂等。

[0596] “可测量的血清浓度”或“可测量的血浆浓度”描述血清或血浆浓度,典型地以施用后吸收到血流中的每ml、dl或l血清中的mg、μg或ng治疗剂来测量。本文使用的可测量的血浆浓度典型地以ng/ml或μg/ml测量。

[0597] “药效学”是指决定在作用部位相对于药物浓度观察到的生物反应的因素。

[0598] “药代动力学”是指决定在作用部位达到和保持适当药物浓度的因素。

[0599] “增塑剂”是用来软化微囊化材料或膜包衣以使它们较不易碎的化合物。合适的增塑剂包括例如聚乙二醇诸如PEG 300、PEG 400、PEG 600、PEG 1450、PEG 3350和PEG 800、硬脂酸、丙二醇、油酸、三乙基纤维素和甘油三乙酸酯。在一些实施方案中,增塑剂还可以作为分散剂或湿润剂。

[0600] “增溶剂”包括化合物诸如甘油三乙酸酯、柠檬酸三乙酯、油酸乙酯、辛酸乙酯、十二烷基硫酸钠、多库酯钠、维生素E TPGS、二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、N-羟乙基吡咯烷酮、聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基甲基纤维素、羟丙基环糊精、乙醇、正丁醇、异丙醇、胆固醇、胆盐、聚乙二醇200-600、糖原质、还氧二元醇(transcutol)、丙二醇和二甲基异山梨醇等。

[0601] “稳定剂”包括诸如任何抗氧化剂、缓冲剂、酸、防腐剂等的化合物。

[0602] 如本文使用的“稳定状态”是当在一个给药间隔内药物施用量等于药物排除量时导致平台期或恒定的血浆药物暴露。

[0603] “悬浮剂”包括这样的化合物,诸如聚乙烯吡咯烷酮例如聚乙烯吡咯烷酮K12、聚乙烯吡咯烷酮K17、聚乙烯吡咯烷酮K25或聚乙烯吡咯烷酮K30、乙烯基吡咯烷酮/醋酸乙烯酯共聚物(S630)、聚乙二醇例如聚乙二醇可以具有约300至约6000或约3350至约4000或约7000至约5400的分子量、羧基甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟甲基纤维素乙酸酯硬脂酸酯、聚山梨醇酯-80、羟乙基纤维素、藻酸钠、胶诸如、例如黄芪胶和阿拉伯树胶、瓜尔豆胶、黄原胶类包括黄原胶、糖、纤维素制品诸如羧基甲基纤维素钠、甲基纤维素、羧基甲基纤维素钠、羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素、聚山梨醇酯-80、藻酸钠、聚氧基化失水山梨糖醇单月桂酸酯、聚氧基化失水山梨糖醇单月桂酸酯、聚维酮等。

[0604] “表面活性剂”包括这样的化合物,诸如十二烷基硫酸钠、多库酯钠、Tween 60或80、甘油三乙酸酯、维生素E TPGS、失水山梨糖醇单油酸酯、聚氧乙烯失水山梨糖醇单油酸酯、聚山梨醇酯、polaxomers、胆盐、单硬脂酸甘油酯、环氧乙烷和环氧丙烷的共聚物例如Pluronic® (BASF)等。一些其他的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;及聚氧乙烯烷基醚和烷基苯基醚例如辛苯聚醇10、辛苯聚醇40。在一些实施方案中,表面活性剂可被包括来增强物理稳定性或用于其他目的。

[0605] “增稠剂”包括例如甲基纤维素、黄原胶、羧基甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素乙酸酯硬脂酸酯、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、卡波姆、聚乙烯醇、藻酸盐、阿拉伯树胶、壳聚糖和其组合。

[0606] “湿润剂”包括这样的化合物,诸如油酸、单硬脂酸甘油酯、失水山梨糖醇单油酸酯、失水山梨糖醇单月桂酸酯、油酸三乙醇胺、聚氧乙烯失水山梨糖醇单油酸酯、聚氧乙烯

失水山梨糖醇单月桂酸酯、多库酯钠、油酸钠、十二烷基硫酸钠、多库酯钠、甘油三乙酸酯、Tween 80、维生素E TP GS、铵盐等。

[0607] 剂型

[0608] 本文所述的组合物可以经由任何常规手段配制以供个体施用,包括但不限于口服、肠胃外(例如静脉内、皮下、肌肉内)、口腔、鼻内、直肠或透皮施用途径。如本文所用的术语“个体”用于指动物,优选地是哺乳动物,包括人或非人动物。术语患者和个体可交换使用。

[0609] 再者,本文所述的药物组合物(包括任何式D化合物或第二试剂)可以被配制为任何合适的剂型,包括但不限于水性口服分散液、液体、凝胶、糖浆、酏剂、浆剂、悬浮液等,供待治疗的患者口服摄入,固体口服剂型、气雾剂、控释制剂、速溶制剂、泡腾制剂、冻干制剂、片剂、粉末、丸剂、糖衣剂、胶囊、延释制剂、缓释制剂、脉冲释放制剂、多颗粒制剂、和混合的即释和控释制剂。

[0610] 供口服使用的药物制剂可以如下获得:将一种或多种固体赋形剂与一种或多种本文描述的化合物混合,任选地研磨得到的混合物,加入合适的辅料后(如果需要的话)加工颗粒混合物,以获得片剂或糖锭芯。合适的赋形剂包括例如填充剂,例如糖,包括乳糖、蔗糖、甘露醇或山梨糖醇;纤维素制剂,例如玉米淀粉、小麦淀粉、水稻淀粉、土豆淀粉、明胶、黄蓍胶、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;或其它,例如:聚乙烯吡咯烷酮(PVP或聚维酮)或磷酸钙。如果需要的话,可以加入崩解剂,例如交联的交联羧甲基纤维素钠、聚乙烯吡咯烷酮、琼脂、或者藻酸或其盐例如藻酸钠。

[0611] 糖锭芯具有合适的包衣。为这一目的,可使用浓缩的糖溶液,其可任选地包含阿拉伯胶、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、以及合适的有机溶剂或溶剂混合物。染料或颜料可加入到片剂或糖锭包衣中,以识别或表征活性化合物剂量的不同组合。

[0612] 可以口服使用的药物制剂包括由明胶制造的推入配合式胶囊、以及由明胶和增塑剂例如甘油或山梨糖醇制造的密封软胶囊。推入配合式胶囊可以包含与填充剂例如乳糖、粘合剂例如淀粉、和/或润滑剂例如滑石或硬脂酸镁、以及任选的稳定剂混合的活性成分。在软胶囊中,活性化合物可溶解或悬浮在合适的液体例如脂肪油、液体石蜡或液体聚乙二醇中。另外,可加入稳定剂。供口服施用的所有制剂应当处于适合此类施用的剂量。

[0613] 在一些实施方案中,本文公开的固体剂型可处于片剂(包括混悬片剂、速溶片剂、咀嚼崩解片剂、快速崩解片剂、泡腾片剂或囊片)、丸剂、粉末(包括无菌包装的粉末、可分配的粉末或泡腾粉末)、胶囊(包括软胶囊或硬胶囊,例如用动物源的明胶或植物源的HPMC制造的胶囊、或“撒布胶囊”)、固体分散液、固溶体、生物溶蚀剂型、控释制剂、脉冲释放剂型、多颗粒剂型、小丸剂、颗粒或气雾剂形式。在其他实施方案中,药物制剂处于粉末形式。仍在一些其它的实施方案中,药物制剂处于片剂形式,包括但不限于速溶片剂。此外,本文描述的药物制剂可以作为单一胶囊或多胶囊剂型施用。在一些实施方案中,药物制剂以两或三或四个胶囊或片剂施用。

[0614] 在一些实施方案中,固体剂型例如片剂、泡腾片剂和胶囊,通过将任何式(A1-A6)、式(B1-B6)、式(C1-C6)或式(D1-D6)化合物的颗粒与一种或多种药物赋形剂混合形成大量共混组合物来制备。当这些大量共混组合物被称作均质时,是指任何式(A1-A6)、式(B1-

B6)、式(C1-C6)或式(D1-D6)化合物的颗粒均匀分散地遍布在组合物中,使得该组合物可被轻易细分成等效的单位剂型,例如片剂、丸剂和胶囊。个别单位剂量也可以包含薄膜包衣,其在口服摄入时或与稀释剂接触时崩解。这些制剂可以通过常规药理学技术制造。

[0615] 常规药理学技术包括例如下列方法之一或其组合:(1)干混,(2)直接压制,(3)碾磨,(4)干法或非水法制粒,(5)湿法制粒,或(6)融合。参见例如,Lachman等,The Theory and Practice of Industrial Pharmacy(1986)。其它方法包括例如喷雾干燥、锅包衣、熔融制粒、制粒、流化床喷雾干燥或包衣(例如沃斯特包衣法)、切向包衣、顶部喷雾、制片、挤出等。

[0616] 本文描述的固体剂型可以包括本文描述的化合物和一种或多种药学上可接受的添加剂,例如相容的载剂、粘合剂、填充剂、悬浮剂、调味剂、甜味剂、崩解剂、分散剂、表面活性剂、润滑剂、着色剂、稀释剂、增溶剂、润湿剂、增塑剂、稳定剂、渗透促进剂、湿润剂、抗泡沫剂、抗氧化剂、防腐剂、或其一种或多种组合。在又一些其它方面,使用标准包衣程序,例如在Remington's Pharmaceutical Sciences,第20版(2000)中描述的那些,围绕任何式(A1-A6)、式(B1-B6)、式(C1-C6)或式(D1-D6)化合物的制剂提供薄膜包衣。在一个实施方案中,任何式(A1-A6)、式(B1-B6)、式(C1-C6)或式(D1-D6)化合物的一些或全部颗粒被包衣。在另一个实施方案中,任何式(A1-A6)、式(B1-B6)、式(C1-C6)或式(D1-D6)化合物的一些或全部颗粒被微囊化。尚在另一个实施方案中,任何式(A1-A6)、式(B1-B6)、式(C1-C6)或式(D1-D6)化合物的颗粒未被微囊化也未被包衣。

[0617] 供在本文描述的固体剂型中使用的合适的载剂,包括但不限于阿拉伯树胶、明胶、胶态二氧化硅、甘油磷酸钙、乳酸钙、麦芽糊精、丙三醇、硅酸镁、酪蛋白酸钠、大豆磷脂酰胆碱、氯化钠、磷酸三钙、磷酸氢二钾、硬脂酰乳酸钠、角叉菜胶、甘油单酯、甘油二酯、预胶化淀粉、羟丙基甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素乙酸酯硬脂酸酯、蔗糖、微晶纤维素、乳糖、甘露醇等。

[0618] 供在本文描述的固体剂型中使用的合适的填充剂,包括但不限于乳糖、碳酸钙、磷酸钙、磷酸氢钙、硫酸钙、微晶纤维素、纤维素粉末、右旋糖、葡萄糖结合剂、葡聚糖、淀粉、预胶化淀粉、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、羟丙基甲基纤维素乙酸酯硬脂酸酯(HPMCAS)、蔗糖、木糖醇、乳糖醇、甘露醇、山梨糖醇、氯化钠、聚乙二醇等。

[0619] 为了将任何式(A1-A6)、式(B1-B6)、式(C1-C6)或式(D1-D6)的化合物从固体剂型基质中尽可能有效率地释出,在制剂中经常使用崩解剂,特别是当剂型是用粘合剂压制的时。当水分被吸收到剂型中时,崩解剂通过膨胀或毛细作用,帮助破裂剂型基质。供在本文描述的固体剂型中使用的合适的崩解剂,包括但不限于天然淀粉例如玉米淀粉或土豆淀粉,预胶化淀粉例如National 1551或Amijel®,或羧基乙酸淀粉钠例如Promogel®或Explotab®,纤维素例如木制品,甲基结晶纤维素例如Avicel®、Avicel® PH101、Avicel® PH102、Avicel® PH105、Elcema® P100、Emcocel®、Vivacel®、Ming Tia®和Solka-Floc®,甲基纤维素,交联羧甲基纤维素,或交联的纤维素例如交联的羧甲基纤维素钠(Ac-Di-Sol®)、交联的羧甲基纤维素或交联的交联羧甲基纤维素,交联的淀粉例如羧基乙酸淀粉钠,交联的聚合物例如交联维酮,交联的聚乙烯吡咯烷酮,藻酸盐例如藻酸或藻酸的盐例如藻酸钠,粘土例如Veegum® HV(硅酸镁铝),胶例如琼脂、瓜尔豆胶、槐豆

胶、刺梧桐胶、果胶或黄芪胶,羧基乙酸淀粉钠,皂土,天然海绵,表面活性剂,树脂例如阳离子交换树脂、柑橘渣、十二烷基硫酸钠、十二烷基硫酸钠与淀粉的组合,等等。

[0620] 粘合剂给予了固体口服剂型制剂粘结性:对粉末填充的胶囊制剂,它们有助于可以被填充到软或硬壳胶囊中的填充体的形成,而对片剂制剂,它们确保片剂在压制后保持完整,而且在压制或填充步骤前帮助保证共混的均匀度。在本文描述的固体剂型中适合作粘合剂的材料,包括但不限于羧甲基纤维素,甲基纤维素(例如**Methocel®**),羟丙基甲基纤维素(例如Hypromellose USP Pharmaccoat-603,羟丙基甲基纤维素乙酸酯硬脂酸酯(Aquate HS-LF和HS),羟乙基纤维素,羟丙基纤维素(例如**Klucel®**),乙基纤维素(例如**Ethocel®**),和微晶纤维素(例如**Avicel®**),微晶右旋糖,直链淀粉,硅酸镁铝,多糖酸,皂土,明胶,聚乙烯吡咯烷酮/醋酸乙烯酯共聚体,交聚维酮,聚维酮,淀粉,预胶化淀粉,黄芪胶,糊精,糖例如蔗糖(例如**Dipac®**)、葡萄糖、右旋糖、糖蜜、甘露醇、山梨糖醇、木糖醇(例如**Xylitab®**)、乳糖,天然或合成的胶例如阿拉伯树胶、黄芪胶、印度树胶、isapol皮的胶浆,淀粉,聚乙烯吡咯烷酮(例如**Povidone®** CL、**Kollidon®** CL、**Polyplasdone®** XL-10和**Povidone®** K-12),落叶松阿拉伯半乳聚糖,**Veegum®**,聚乙二醇,蜡,藻酸钠,等等。

[0621] 一般而言,在粉末填充的明胶胶囊制剂中使用20-70%的粘合剂水平。无论是直接压制、湿法制粒、碾压还是使用其它赋形剂(例如自身可充当适度的粘合剂的填充剂),片剂制剂中的粘合剂使用水平是变化的。本领域中熟练的配制人员可以为制剂测定粘合剂水平,但最高达70%的粘合剂使用水平在片剂制剂中是常见的。

[0622] 供在本文描述的固体剂型中使用的合适的润滑剂或助流剂,包括但不限于硬脂酸,氢氧化钙,滑石,玉米淀粉,硬脂富马酸钠,碱金属和碱土金属盐例如铝、钙、镁、锌,硬脂酸,硬脂酸钠,硬脂酸镁,硬脂酸锌,蜡,**Stearowet®**,硼酸,苯甲酸钠,醋酸钠,氯化钠,亮氨酸,聚乙二醇或甲氧基聚乙二醇例如Carbowax™、PEG 4000、PEG 5000、PEG 6000,丙二醇,油酸钠,山嵛酸甘油酯,棕榈酸硬脂酸甘油酯,苯甲酸甘油酯,十二烷基硫酸镁或十二烷基硫酸钠,等等。

[0623] 供在本文描述的固体剂型中使用的合适的稀释剂,包括但不限于糖(包括乳糖、蔗糖和右旋糖)、多糖(包括葡萄糖结合剂和麦芽糊精)、多元醇(包括甘露醇、木糖醇和山梨糖醇)、环糊精等。

[0624] 术语“非水溶性稀释剂”代表在药物制剂中典型地使用的化合物,例如磷酸钙、硫酸钙、淀粉、改性淀粉和微晶纤维素以及微纤维素(例如具有约0.45g/cm³的密度,例如**Avicel**、粉状纤维素)和滑石。

[0625] 供在本文描述的固体剂型中使用的合适的湿润剂,包括例如油酸、单硬脂酸甘油酯、失水山梨糖醇单油酸酯、失水山梨糖醇单月桂酸酯、油酸三乙醇胺、聚氧乙烯失水山梨糖醇单油酸酯、聚氧乙烯失水山梨糖醇单月桂酸酯、季铵化合物(例如**Polyquat10®**)、油酸钠、十二烷基硫酸钠、硬脂酸镁、多库酯钠、甘油三乙酸酯、维生素E TPGS等。

[0626] 供在本文描述的固体剂型中使用的合适的表面活性剂,包括例如十二烷基硫酸钠、失水山梨糖醇单油酸酯、聚氧乙烯失水山梨糖醇单油酸酯、聚山梨醇酯、polaxomers、胆

盐、单硬脂酸甘油酯、环氧乙烷和环氧丙烷共聚物例如**Pluronic®** (BASF), 等等。

[0627] 供在本文描述的固体剂型中使用的合适的悬浮剂,包括但不限于聚乙烯吡咯烷酮,例如聚乙烯吡咯烷酮K12、聚乙烯吡咯烷酮K17、聚乙烯吡咯烷酮K25或聚乙烯吡咯烷酮K30;聚乙二醇,例如聚乙二醇可具有从约300到约6000、或约3350到约4000、或约7000到约5400的分子量;乙烯基吡咯烷酮/醋酸乙烯酯共聚物(S630);羧甲基纤维素钠;甲基纤维素;羟丙基甲基纤维素;聚山梨醇酯-80;羟乙基纤维素;藻酸钠;胶,例如黄芪胶和阿拉伯树胶;瓜尔豆胶;黄原胶类包括黄原胶;糖;纤维素制品,例如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素;聚山梨醇酯-80;藻酸钠;聚乙氧基失水山梨糖醇单月桂酸酯;聚乙氧基失水山梨糖醇单月桂酸酯;聚维酮等。

[0628] 供在本文描述的固体剂型中使用的合适的抗氧化剂,包括例如丁羟甲苯(BHT)、抗坏血酸钠和生育酚。

[0629] 应当意识到,在本文描述的固体剂型中使用的添加剂之间存在相当大的重叠。因此,上面列出的添加剂应当仅被认为是示范性的,并没有限制本文描述的固体剂型中可以包含的添加剂的类型。本领域技术人员依照所需的特定性质,可以轻易地确定此类添加剂的量。

[0630] 在其它实施方案中,药物制剂的一层或多层被增塑。说明性地,增塑剂一般是高沸点的固体或液体。合适的增塑剂可以添加包衣组合物的约0.01%到约50%重量比(w/w)。增塑剂包括但不限于邻苯二甲酸二乙酯、柠檬酸酯、聚乙二醇、甘油、乙酰化甘油酯、甘油三乙酯、聚丙二醇、聚乙二醇、柠檬酸三乙酯、癸二酸二丁酯、硬脂酸、油脂剂、硬脂酸酯和蓖麻油。

[0631] 压制片剂是通过压制上面描述的制剂的大量共混物而制备的固体剂型。在各种实施方案中,被设计为在口中溶解的压制片剂将包含一种或多种调味剂。在其它实施方案中,压制片剂将包含围绕最终的压制片剂的薄膜。在一些实施方案中,薄膜包衣可以提供任何式D化合物或第二试剂从制剂中的延释。在其它实施方案中,薄膜包衣有助于患者的依从性(例如**Opadry®**包衣或糖包衣)。薄膜包衣包括**Opadry®**,典型地为约从1%到约3%的片重范围。在其它实施方案中,压制片剂包含一种或多种赋形剂。

[0632] 通过例如将上面描述的任何式D化合物或第二试剂的制剂的大量共混物放置到胶囊内部,可制备胶囊。在一些实施方案中,制剂(非水性悬浮液和溶液)被放置在明胶软胶囊中。在其它实施方案中,制剂被放置在标准明胶胶囊或非明胶胶囊例如包含HPMC的胶囊中。在其它实施方案中,制剂被放置在撒布胶囊中,其中胶囊可以被整个吞下或者胶囊可以在食用前被打开并将内容物撒布到食物上。在一些实施方案中,治疗剂量被分到多个(例如二、三或四个)胶囊中。在一些实施方案中,制剂的全部剂量以一个胶囊的形式递送。

[0633] 在各种实施方案中,任何式D化合物或第二试剂的颗粒和一种或多种赋形剂干混并压制成块,例如片剂,其具有的硬度足以提供在口服施用后少于约30分钟、少于约35分钟、少于约40分钟、少于约45分钟、少于约50分钟、少于约55分钟、或少于约60分钟内实质地崩解从而将制剂释放到胃肠液中的药物组合物。

[0634] 另一方面,剂型可包括微囊化的制剂。在一些实施方案中,微囊化材料中存在一种或多种其它相容的材料。例示性材料包括但不限于pH调节剂、溶蚀促进剂、抗泡沫剂、抗氧化剂、调味剂、和载剂材料例如粘合剂、悬浮剂、崩解剂、填充剂、表面活性剂、增溶剂、稳定

剂、润滑剂、湿润剂和稀释剂。

[0635] 对本文描述的微囊化有用的材料,包括与任何式D化合物或第二试剂相容的材料,其足以隔离任何式D化合物或第二试剂和其它不相容的赋形剂。与任何式D化合物或第二试剂相容的材料,是在体内延迟任何式D化合物或第二试剂的释放的那些。

[0636] 对延迟包含本文描述的化合物的制剂的释放有用的例示性微囊化材料,包括但不限于羟丙基纤维素醚(HPC)例如Klucel[®]或Nisso HPC,低取代的羟丙基纤维素醚(L-HPC),羟丙基甲基纤维素醚(HPMC)例如Seppifilm-LC、Pharmacoat[®]、Metolose SR、Methocel[®]-E、Opadry YS、PrimaFlo、Benecel MP824和Benecel MP843,甲基纤维素聚合物例如Methocel[®]-A,羟丙基甲基纤维素乙酸酯硬脂酸酯Aqoat (HF-LS、HF-LG、HF-MS) 和Metolose[®],乙基纤维素(EC)及其混合物例如E461、Ethocel[®]、Aqualon[®]-EC、Surelease[®],聚乙烯醇(PVA)例如Opadry AMB,羟乙基纤维素例如Natrosol[®],羧甲基纤维素(CMC)和羧甲基纤维素的盐例如Aqualon[®]-CMC,聚乙烯醇和聚乙二醇的共聚物例如Kollicoat IR[®],甘油单酯(Myverol),三甘油酯(KLX),聚乙二醇,改性食物淀粉,丙烯酸聚合物和丙烯酸聚合物与纤维素醚的混合物例如Eudragit[®] EP0、Eudragit[®] L30D-55、Eudragit[®] FS 30D Eudragit[®] L100-55、Eudragit[®] L100、Eudragit[®] S100、Eudragit[®] RD100、Eudragit[®] E100、Eudragit[®] L12.5、Eudragit[®] S12.5、Eudragit[®] NE30D和Eudragit[®] NE 40D,纤维素乙酸酯邻苯二甲酸酯,sepifilms例如HPMC和硬脂酸的混合物,环糊精,以及这些材料的混合物。

[0637] 在又一些其它的实施方案中,增塑剂例如聚乙二醇例如PEG 300、PEG 400、PEG 600、PEG 1450、PEG 3350和PEG 800,硬脂酸,丙二醇,油酸和甘油三乙酸酯被并入到微囊化材料中。在其它实施方案中,对延迟药物组合物的释放有用的微囊化材料来自USP或国家处方集(NF)。仍在一些其它的实施方案中,微囊化材料是Klucel。在又一些其它的实施方案中,微囊化材料是methocel。

[0638] 微囊化的任何式D化合物或第二试剂,可以通过本领域普通技术人员已知的方法配制。此类已知方法包括例如喷雾干燥法、旋转盘-溶剂法、热熔法、喷雾冷却法、流化床、静电沉积、离心挤出、旋转悬浮分离、液-气或固-气界面聚合、压力挤出或喷雾溶剂萃取浴。除了这些以外,还可以使用数种化学技术,例如复合凝聚、溶剂蒸发、聚合物间不相容、液体介质中的界面聚合、原位聚合、液中干燥、和在液体介质中去溶剂化。此外,也可使用其它方法例如碾压、挤出/滚圆、凝聚或纳米颗粒包衣。

[0639] 在一个实施方案中,任何式D化合物或第二试剂的颗粒,在被配制成以上形式中的一种之前被微囊化。尚在另一个实施方案中,一些或大多数颗粒在被进一步配制之前通过使用标准包衣程序包衣,例如在Remington's Pharmaceutical Sciences,第20版(2000)中描述的那些。

[0640] 在其他实施方案中,任何式D化合物或第二试剂的固体剂量制剂被增塑(包衣)了一层或多层。说明性地,增塑剂一般是高沸点的固体或液体。合适的增塑剂可以添加包衣组

合物的约0.01%到约50%重量比(w/w)。增塑剂包括但不限于邻苯二甲酸二乙酯、柠檬酸酯、聚乙二醇、甘油、乙酰化甘油酯、甘油三乙酸酯、聚丙二醇、聚乙二醇、柠檬酸三乙酯、癸二酸二丁酯、硬脂酸、油脂剂、硬脂酸盐和蓖麻油。

[0641] 在其他实施方案中,包括本文描述的任何式D化合物或第二试剂的制剂的粉末,可被配制为包括一种或多种药物赋形剂和调味剂。这样的粉末可通过例如将制剂和任选的药物赋形剂混合形成大量共混组合物来制备。另外的实施方案还包括悬浮剂和/或湿润剂。这一大量共混物被均匀细分成单位剂量包装或多剂量包装单位。

[0642] 在又一些其它的实施方案中,泡腾粉末也依照本公开内容制备。泡腾盐已经被用来将药物分散在水中供口服施用。泡腾盐是在干燥的混合物中包含药剂的颗粒或粗粉,通常由碳酸氢钠、柠檬酸和/或酒石酸组成。当本文描述的组合物的盐加入到水中时,酸和碱反应释放二氧化碳气体,从而导致了“泡腾”。泡腾盐的实例包括例如以下成分:碳酸氢钠或碳酸氢钠和碳酸钠的混合物、柠檬酸和/或酒石酸。任何导致二氧化碳释放的酸碱组合,都可以用于代替碳酸氢钠和柠檬酸与酒石酸的组合,只要成分适合药用,并且得到的pH约6.0或更高。

[0643] 在一些实施方案中,本文描述的固体剂型可以被配制为肠溶衣延释口服剂型,即,如本文描述的药物组合物的口服剂型,其利用肠溶衣影响在胃肠道的小肠中的释放。肠溶衣剂型可以是压制或模制或挤出的片剂/模(包衣或未包衣的),包含活性成分和/或其它组合物成分的颗粒、粉末、小丸、珠或颗粒,它们自身包衣或未包衣。肠溶衣口服剂型还可以是胶囊(包衣或未包衣的),包含固体载剂或组合物的小丸、珠或颗粒,它们自身包衣或未包衣。

[0644] 本文使用的术语“延释”是指这样的递送,其使得释放可以在肠道中的一些一般可预测的位置完成,该位置比如果无延释改变时释放会完成的位置更居于远端。在一些实施方案中,延迟释放的方法是包衣。任何包衣应当以足够的厚度应用,使得整个包衣不在pH低于约5的胃肠液中溶解,但在pH约5及以上确实溶解。可以预期,显示pH依赖的溶解度特征的任何阴离子聚合物,可以在本文描述的方法和组合物中用作肠溶衣,以实现对于下胃肠道的递送。在一些实施方案中,本文描述的聚合物是阴离子羧酸聚合物。在其它实施方案中,聚合物及其相容的混合物,以及它们的一些性质,包括但不限于:

[0645] (a) 紫胶虫胶,也叫做纯化虫胶,是由昆虫的树脂分泌物获得的精制产物。这一包衣在pH>7的介质中溶解;

[0646] (b) 丙烯酸聚合物。丙烯酸聚合物的性能(主要是它们在生物流体中的溶解度)可以基于取代的程度和类型而变化。合适的丙烯酸聚合物的实例包括甲基丙烯酸共聚物和甲基丙烯酸铵共聚物。Eudragit系列E、L、S、RL、RS和NE(Rohm Pharma)可作为在有机溶剂、水性分散液或干粉中溶解的而得到。Eudragit系列RL、NE和RS在胃肠道中是不溶的,但是可渗透的,而且主要用于靶向结肠。Eudragit系列E在胃中溶解。Eudragit系列L、L-30D和S在胃中是不溶的,而在肠中溶解;

[0647] (c) 纤维素衍生物。合适的纤维素衍生物的实例是:乙基纤维素;纤维素的部分醋酸酯与邻苯二甲酸酐的反应混合物。基于取代的程度和类型,性能可以变化。纤维素醋酸酯邻苯二甲酸酯(CAP)在pH>6溶解。Aquateric(FMC)是基于水性的体系,而且是颗粒<1 μ m的喷雾干燥的CAP假胶乳。Aquateric中的其它成分可以包括Pluronic、Tweens和乙酰化单甘油

酯。其它合适的纤维素衍生物包括：纤维素醋酸酯偏苯三酸酯 (Eastman)；甲基纤维素 (Pharmacoat, Methocel)；羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯 (HPMCP)；羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯 (HPMCS)；和羟丙基甲基纤维素醋酸酯琥珀酸酯 (例如AQOAT (Shin Etsu))。基于取代的程度和类型，性能可以变化。举例来说，HPMCP例如HP-50、HP-55、HP-55S、HP-55F级是合适的。基于取代的程度和类型，性能可以变化。例如，合适级别的羟丙基甲基纤维素醋酸酯琥珀酸酯包括但不限于AS-LG (LF)，其在pH 5溶解；AS-MG (MF)，其在pH 5.5溶解；和AS-HG (HF)，其在更高的pH溶解。这些聚合物作为颗粒或细粉提供，用于水性分散液；聚乙烯基醋酸酯邻苯二甲酸酯 (PVAP)。PVAP在pH>5溶解，而且它对水汽和胃液更难以渗透。

[0648] 在一些实施方案中，包衣可以而且通常确实包含增塑剂和其它可能的包衣赋形剂例如着色剂、滑石和/或硬脂酸镁，这些是本领域熟知的。合适的增塑剂包括柠檬酸三乙酯 (Citroflex 2)、甘油三乙酸酯 (三醋酸甘油酯)、柠檬酸乙酰基三乙酯 (Citroflex A2)、Carbowax 400 (聚乙二醇400)、邻苯二甲酸二乙酯、柠檬酸三丁酯、乙酰化单甘油酯、甘油、脂肪酸酯、丙二醇和邻苯二甲酸二丁酯。特别地，阴离子羧酸丙烯酸聚合物通常将包含10-25%重量比的增塑剂，特别是邻苯二甲酸二丁酯、聚乙二醇、柠檬酸三乙酯和甘油三乙酸酯。使用常规的包衣技术例如喷雾或锅包衣应用在包衣上。包衣厚度必须足以确保口服剂型在到达肠道中的所需局部递送部位前保持完整。

[0649] 除了增塑剂以外，着色剂、防粘剂、表面活性剂、抗泡沫剂、润滑剂 (例如棕榈蜡或PEG) 也可以加入到包衣中，以溶解或分散包衣材料，并改善包衣性能和包衣产物。

[0650] 在其他实施方案中，使用脉冲剂型来递送本文所述的包括式D化合物或第二试剂的制剂。脉冲剂型能够在可控的延迟时间后在预定的时间点或在特定位置提供一个或多个即释脉冲。许多其它类型的控释系统是本领域普通技术人员已知的，而且适合与本文描述的制剂一起使用。此类递送系统的实例包括例如基于聚合物的系统，例如聚乳酸和聚羟基乙酸、聚酐和聚己内酯；多孔基质；为脂质的基于非聚合物的系统，包括甾醇例如胆固醇、胆固醇酯和脂肪酸，或中性脂肪例如单-、二-和三甘油酯；水凝胶释放系统；硅橡胶系统；肽基系统；蜡包衣，生物溶蚀剂型，使用常规粘合剂压制的片剂，等等。Lieberman等，*Pharmaceutical Dosage Forms*, 第2版，第1卷，209-214页 (1990)；Singh等，*Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 第2版，751-753页 (2002)；美国专利号4,327,725、4,624,848、4,968,509、5,461,140、5,456,923、5,516,527、5,622,721、5,686,105、5,700,410、5,977,175、6,465,014和6,932,983，其各自特地并入作为参考。

[0651] 在一些实施方案中，提供药物制剂，其包括本文所述的任何式D化合物或第二试剂的颗粒和至少一种分散剂或悬浮剂，供对个体口服施用。该制剂可为供悬浮的粉末和/或颗粒，而且当与水混合时获得基本均匀的悬浮液。

[0652] 供口服施用的液体制剂剂型可以是水性悬浮液，其选自包括但不限于药学上可接受的水性口服分散液、乳液、溶液、酞剂、凝胶和糖浆的组。参见例如Singh等，*Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 第2版，754-757页 (2002)。除了式 (A1-A6) 的化合物的颗粒以外，该液体剂型还可包括添加剂，例如：(a) 崩解剂；(b) 分散剂；(c) 湿润剂；(d) 至少一种防腐剂；(e) 增稠剂；(f) 至少一种甜味剂，和 (g) 至少一种调味剂。在一些实施方案中，水性分散液可以进一步包括结晶抑制剂。

[0653] 本文描述的水性悬浮液和分散液可以保持在均匀状态，如USP药剂师药典 (2005

版,905章)中所定义的,至少保持4小时。均匀性应当通过跟测定整个组合物的均匀性一致的取样方法测定。在一个实施方案中,水性悬浮液可以通过持续不到1分钟的物理振荡,重悬为均匀悬浮液。在另一个实施方案中,水性悬浮液可以通过持续不到45秒的物理振荡,重悬为均匀悬浮液。仍在另一个实施方案中,水性悬浮液可以通过持续不到30秒的物理振荡,重悬为均匀悬浮液。在又一个实施方案中,不需要振荡来保持均匀的水性分散液。

[0654] 在水性悬浮液和分散液中使用的崩解剂的实例,包括但不限于淀粉例如天然淀粉,例如玉米淀粉或土豆淀粉,预胶化淀粉例如National 1551或Amijel[®],或羧基乙酸淀粉钠诸如Promogel[®]或Explotab[®];纤维素诸如木制品,甲基结晶纤维素例如Avicel[®]、Avicel[®] PH101、Avicel[®] PH102、Avicel[®] PH105、Elcema[®] P100、Emcocel[®]、Vivacel[®]、Ming Tia[®]和Solka-Floc[®],甲基纤维素,交联羧甲基纤维素,或交联纤维素诸如交联羧甲基纤维素钠(Ac-Di-Sol[®])、交联羧甲基纤维素或交联的交联羧甲基纤维素;交联淀粉诸如羧基乙酸淀粉钠;交联聚合物诸如交聚维酮;交联聚乙烯吡咯烷酮;藻酸盐诸如藻酸或藻酸盐诸如藻酸钠;粘土诸如Veegum[®] HV(硅酸镁铝);胶诸如琼脂、瓜尔豆胶、槐豆胶、刺梧桐胶、果胶或黄芪胶;羧基乙酸淀粉钠;皂土;天然海绵;表面活性剂;树脂诸如阳离子交换树脂;柑橘渣;十二烷基硫酸钠;十二烷基硫酸钠与淀粉的组合;等等。

[0655] 在一些实施方案中,适合本文描述的水性悬浮液和分散液的分散剂,是本领域已知的,而且包括例如亲水聚合物、电解质、Tween[®] 60或80、PEG、聚乙烯吡咯烷酮(PVP;商业上称作Plasdone[®])和基于碳水化合物的分散剂,例如羟丙基纤维素和羟丙基纤维素醚(例如HPC、HPC-SL和HPC-L)、羟丙基甲基纤维素和羟丙基甲基纤维素醚(例如HPMC K100、HPMC K4M、HPMC K15M和HPMC K100M)、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、羟丙基甲基纤维素醋酸酯硬脂酸酯、非晶态纤维素、硅酸镁铝、三乙醇胺、聚乙烯醇(PVA)、聚乙烯吡咯烷酮/醋酸乙烯酯共聚物(Plasdone[®],例如S-630)、4-(1,1,3,3-四甲基丁基)-苯酚与环氧乙烷和甲醛的聚合物(也称作泰洛沙泊)、泊洛沙姆(例如Pluronic F68[®]、F88[®]和F108[®],其是环氧乙烷和环氧丙烷的嵌段共聚物);和poloxamines(例如Tetronic 908[®],也称作Poloxamine 908[®],其是四官能的嵌段共聚物,源自环氧丙烷和环氧乙烷向乙二胺的相继加成(BASF Corporation, Parsippany, N.J.))。在其它实施方案中,分散剂选自不包含以下试剂中的一种的组:亲水聚合物;电解质;Tween[®] 60或80;PEG;聚乙烯吡咯烷酮(PVP);羟丙基纤维素和羟丙基纤维素醚(例如HPC、HPC-SL和HPC-L);羟丙基甲基纤维素和羟丙基甲基纤维素醚(例如HPMC K100、HPMC K4M、HPMC K15M、HPMC K100M和Pharmacoat[®] USP 2910 (Shin-Etsu));羧甲基纤维素钠;甲基纤维素;羟乙基纤维素;羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯;羟丙基甲基纤维素醋酸酯硬脂酸酯;非晶态纤维素;硅酸镁铝;三乙醇胺;聚乙烯醇(PVA);4-(1,1,3,3-四甲基丁基)-苯酚与环氧乙烷和甲醛的聚合物;泊洛沙姆(例如Pluronic F68[®]、F88[®]和F108[®],其是环氧

乙烷和环氧丙烷的嵌段共聚物);或poloxamines (例如Tetronic[®]908[®], 也称作Poloxamine 908[®])。

[0656] 适合本文描述的水性悬浮液和分散液的湿润剂,是本领域已知的,而且包括但不限于十六醇、单硬脂酸甘油酯、聚氧乙烯失水山梨糖醇脂肪酸酯(例如可商业购买的Tweens[®],例如Tween20[®]和Tween80[®](ICI Specialty Chemicals))和聚乙二醇(例如Carbowaxs3350[®]和1450[®]以及Carbopol934[®](Union Carbide))、油酸、单硬脂酸甘油酯、失水山梨糖醇单油酸酯、失水山梨糖醇单月桂酸酯、三乙醇胺油酸酯、聚氧乙烯失水山梨糖醇单油酸酯、聚氧乙烯失水山梨糖醇单月桂酸酯、油酸钠、十二烷基硫酸钠、多库酯钠、甘油三乙酸酯、维生素E TPGS、牛磺胆酸钠、二甲基硅油、磷脂酰胆碱等。

[0657] 对于本文描述的水性悬浮液或分散液合适的防腐剂包括例如山梨酸钾、尼泊金酯(例如尼泊金甲酯和尼泊金丙酯)、苯甲酸及其盐、对羟基苯甲酸的其它酯例如尼泊金丁酯、醇例如乙醇或苯甲醇、酚类化合物例如苯酚、或季铵化合物例如苯扎氯铵。本文使用的防腐剂以足以抑制微生物生长的浓度并入到剂型中。

[0658] 对于本文描述的水性悬浮液或分散液合适的增稠剂包括但不限于甲基纤维素、黄原胶、羧甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、Plasdon[®] S-630、卡波姆、聚乙烯醇、藻酸盐、阿拉伯树胶、壳聚糖及其组合。增稠剂的浓度将取决于选择的用剂和所需的粘度。

[0659] 适合本文描述的水性悬浮液或分散液的甜味剂的实例,包括例如阿拉伯胶糖浆、安赛蜜K、阿力甜、茴香、苹果、阿斯巴甜、香蕉、巴伐利亚奶油、浆果、黑加仑、奶油糖果、柠檬酸钙、樟脑、焦糖、樱桃、樱桃奶油、巧克力、肉桂、泡泡糖、柑橘、柑橘潘趣酒(citrus punch)、柑橘奶油、棉花糖、可可、可乐、冷樱桃、冷柑橘、甜蜜素、cyclamate、右旋糖、桉树、丁香酚、果糖、水果潘趣酒(fruit punch)、姜、甘草亭酸、甘草(欧亚甘草)糖浆、葡萄、葡萄柚、蜂蜜、异麦芽酮糖醇、柠檬、酸橙、柠檬奶油、甘草酸单铵盐(MagnaSweet[®])、麦芽酚、甘露醇、枫树、棉花糖、薄荷醇、薄荷奶油、混合浆果、新橙皮苷DC、纽甜、橙子、梨、桃、胡椒薄荷、胡椒薄荷奶油、Prosweet[®]粉末、覆盆子、沙士、朗姆酒、糖精、黄樟素、山梨糖醇、绿薄荷、绿薄荷奶油、草莓、草莓奶油、甜菊糖、三氯蔗糖、蔗糖、糖精钠、糖精、阿斯巴甜、安赛蜜钾、甘露醇、talin、三氯蔗糖、山梨糖醇、瑞士奶油、塔格糖、橘子、奇异果甜蛋白、百果糖、香草、胡桃、西瓜、野樱桃、冬青、木糖醇,或这些调味成分的任何组合,例如茴香-薄荷醇、樱桃-茴香、肉桂-橙子、樱桃-肉桂、巧克力-薄荷、蜂蜜-柠檬、柠檬-酸橙、柠檬-薄荷、薄荷醇-桉树、橙子-奶油、香草-薄荷,及其混合物。在一个实施方案中,水性液体分散液可以包含浓度范围为水性分散液体积的约0.001%到约1.0%的甜味剂或调味剂。在另一个实施方案中,水性液体分散液可以包含浓度范围为水性分散液体积的约0.005%到约0.5%的甜味剂或调味剂。在又一个实施方案中,水性液体分散液可以包含浓度范围为水性分散液体积的约0.01%到约1.0%的甜味剂或调味剂。

[0660] 除了上面列出的添加剂以外,液体制剂还可以包含本领域常用的惰性稀释剂例如水或其它溶剂、增溶剂和乳化剂。示范的乳化剂是乙醇,异丙醇,碳酸乙酯,乙酸乙酯,苯甲醇,苯甲酸苯甲酯,丙二醇,1,3-丁二醇,二甲基甲酰胺,十二烷基硫酸钠,多库酯钠,胆固

醇,胆固醇酯,牛磺胆酸,磷脂酰胆碱,油例如棉籽油、花生油、玉米胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油,甘油,四氢糠醇,聚乙二醇,失水山梨糖醇的脂肪酸酯,或这些物质的混合物,等等。

[0661] 在一些实施方案中,本文描述的药物制剂可以是自乳化药物递送系统 (SEDDS)。乳液是不互溶的一个相在另一个相中的分散液,通常为小液滴的形式。一般地,乳液通过剧烈的机械分散生成。和乳液或微乳液相反,SEDDS加入到过量的水中时不需任何外部机械分散或振荡,即可自发形成乳液。SEDDS的一个优点是仅需温和混合来让小液滴遍布在溶液中。此外,水或水相可以就在施用之前加入,这确保了不稳定的或疏水性的活性成分的稳定性。因此,SEDDS为疏水活性成分的口服和肠胃外递送提供了有效的递送系统。SEDDS可以提供疏水活性成分的生物利用度的改善。生产自乳化剂型的方法是本领域已知的,而且包括但不限于例如美国专利号5,858,401、6,667,048和6,960,563,其各自特地并入作为参考。

[0662] 应当会意识到,在本文描述的水性分散液或悬浮液中使用的上面列出的添加剂之间存在重叠,因为指定添加剂经常被领域中的不同从业者进行不同的分类,或者针对数种不同功能中的任一种进行使用。因此,上面列出的添加剂应当仅被认为是示范性的,而不是限制本文描述的制剂中可以包括的添加剂的类型。本领域技术人员依照所需的特定性质,可以轻易地确定此类添加剂的量。

[0663] 鼻内制剂

[0664] 鼻内制剂是本领域已知的,而且在例如美国专利号4,476,116、5,116,817和6,391,452中描述,其各自特地并入作为参考。依照本领域熟知的这些和其它技术制备的包括任何式 (A1-A6)、式 (B1-B6)、式 (C1-C6) 或式 (D1-D6) 化合物的制剂,使用苯甲醇或其它合适的防腐剂、氟碳化合物和/或其它本领域已知的增溶剂或分散剂,在盐水中被制备为溶液。参见例如Ansel,H.C.等,Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems,第六版(1995)。优选地,这些组合物和制剂使用合适的无毒的药理学上可接受的成分制备。这些成分是熟悉鼻腔剂型制备的技术人员已知的,而且其中一些可以在本领域的标准参考书REMINGTON:THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY,第21版,2005中找到。合适的载体的选择高度依赖于所需鼻腔剂型的确切性质,例如溶液、悬浮液、软膏或凝胶。除了活性成分以外,鼻腔剂型一般还包含大量水。还可以存在少量其它成分,例如pH调节剂、乳化剂或分散剂、防腐剂、表面活性剂、胶凝剂或缓冲剂以及其它稳定剂和增溶剂。鼻腔剂型应当与鼻腔分泌物等渗。

[0665] 对于通过吸入施用,本文所述的任何式D化合物或第二试剂可呈气雾剂、雾或粉末的形式。本文描述的药物组合物以气雾剂喷雾表现形式,从增压包装或喷雾器中使用合适的喷射剂方便地递送,该喷射剂例如是二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其它合适的气体。在增压气雾剂的情况下,通过提供一个阀来递送定量,可以决定剂量单位。在吸入器或吹入器中使用的(例如,仅作为实例)明胶的胶囊和药盒,可以被配制为包含本文描述的化合物与合适的粉末基质例如乳糖或淀粉的粉末混合物。

[0666] 口腔制剂

[0667] 包括任何式D化合物或第二试剂的口腔制剂,可使用本领域已知的多种制剂施用。例如,此类制剂包括但不限于美国专利号4,229,447、4,596,795、4,755,386和5,739,136,其各自特地并入作为参考。另外,本文描述的口腔剂型可以进一步包括生物可溶蚀(可水

解)的聚合物载剂,该聚合物载剂也用于将剂型粘附至口腔粘膜。制备口腔剂型,以便于在预定的时间段内逐步溶蚀,其中实质上自始至终提供任何式D化合物或第二试剂的递送。如本领域技术人员将意识到的,口腔药物递送避免了口服药物施用所遇到的缺点,例如缓慢吸收、活性剂被胃肠道中存在的流体降解和/或肝脏中的首过失活。对于生物可溶蚀(水解)的聚合物载剂,将意识到,实际上可以使用任何此类载剂,只要不危害所需药物释放特征即可,而且载剂与任何式D化合物或第二试剂和可能在口腔剂量单位中存在的任何其它成分相容。一般地,聚合物载剂包含粘附在口腔粘膜的湿表面上的亲水(水可溶的和可膨胀的)聚合物。本文中有用的聚合物载剂的实例包括丙烯酸聚合物和共聚物,例如称作“卡波姆”的那些(Carbopol[®],可从B.F.Goodrich获得,是一种这样的聚合物)。其它成分也可被并入到本文描述的口腔剂型中,包括但不限于崩解剂、稀释剂、粘合剂、润滑剂、调味剂、着色剂、防腐剂等。对于口腔或舌下施用,组合物可采取以常规方式配制的片剂、锭剂或凝胶的形式。

[0668] 透皮制剂

[0669] 本文所述的透皮制剂可使用本领域已描述过的多种装置施用。例如,此类装置包括但不限于美国专利号3,598,122、3,598,123、3,710,795、3,731,683、3,742,951、3,814,097、3,921,636、3,972,995、3,993,072、3,993,073、3,996,934、4,031,894、4,060,084、4,069,307、4,077,407、4,201,211、4,230,105、4,292,299、4,292,303、5,336,168、5,665,378、5,837,280、5,869,090、6,923,983、6,929,801和6,946,144,其各自特地全文并入本文作为参考。

[0670] 本文描述的透皮剂型可并入某些本领域常规的药学上可接受的赋形剂。在一个实施方案中,本文描述的透皮制剂包括至少三种成分:(1)任何式D化合物或第二试剂的制剂;(2)渗透促进剂;和(3)水性佐剂。另外,透皮制剂可以包括另外的成分,例如但不限于胶凝剂、乳膏和软膏基质等。在一些实施方案中,透皮制剂可以进一步包括织造或非织造的背衬材料,以增强吸收并防止透皮制剂从皮肤上移除。在其它实施方案中,本文描述的透皮制剂可以保持饱和或过饱和状态,以促进向皮肤中的扩散。

[0671] 适合本文描述的化合物的透皮施用的制剂,可使用透皮递送装置和透皮递送贴片,而且可以是亲脂性乳液或缓冲的水性溶液,溶解和/或分散在聚合物或粘合剂中。此类贴片可被建构为供药剂的连续、脉冲或按需递送。更进一步地,本文描述的化合物的透皮递送可以通过离子电渗贴片等手段完成。此外,透皮贴片可以提供任何式D化合物或第二试剂的可控递送。通过使用控速膜,或通过将化合物捕获在聚合物基质或凝胶内,可以减慢吸收速率。相反地,可以使用吸收促进剂来增加吸收。吸收促进剂或载剂可以包括可吸收的药学上可接受的溶剂,以协助穿过皮肤。例如,透皮装置呈绷带形式,其包含背衬部分;储层,其包含化合物,任选地包含载剂;任选的控速屏障,以在延长的时间段内以受控的预定速率向宿主的皮肤递送化合物;和将该装置固定在皮肤上的手段。

[0672] 可注射的制剂

[0673] 适合肌肉内、皮下或静脉内注射的包括任何式D化合物或第二试剂的制剂,可包括生理学上可接受的无菌水性或非水性溶液、分散液、悬浮液或乳液,以及供重配成无菌的可注射溶液或分散液的无菌粉末。合适的水性和非水性载剂、稀释剂、溶剂或运载体的实例包括水、乙醇、多元醇(丙二醇、聚乙二醇、甘油、克列莫佛(cremophor)等)、其合适的混合物、

植物油(例如橄榄油)和可注射的有机酯例如油酸乙酯。例如通过使用包衣例如卵磷脂,在分散液情况下通过保持所需颗粒大小,以及通过使用表面活性剂,可以保持适当的流动性。适合皮下注射的制剂还可含添加剂例如防腐剂、湿润剂、乳化剂和分散剂。通过各种抗菌剂和抗真菌剂例如尼泊金酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸等,可以确保阻止微生物的生长。也可能需要包括等渗剂例如糖、氯化钠等。可注射的药物形式的延长吸收可以通过使用诸如单硬脂酸铝和明胶等吸收延迟剂产生。

[0674] 对于静脉内注射,本文描述的化合物可被配制到水性溶液中,优选地,生理学上相容的缓冲液例如Hank's溶液、Ringer's溶液或生理盐水缓冲液中。对于经粘膜施用,在制剂中使用适合被渗透的屏障的渗透剂。此类渗透剂是本领域公知的。对于其它肠胃外注射,适当的制剂可包括水性或非水性溶液,优选地包含生理学上相容的缓冲液或赋形剂。此类赋形剂是本领域公知的。

[0675] 肠胃外注射可涉及团注或连续输注。供注射的制剂可存在于单位剂型例如安瓿中,或添加了防腐剂的多剂量容器中。本文描述的药物组合物可处于适合肠胃外注射的形式,如在油性或水性运载体中的无菌悬浮液、溶液或乳液,而且可含配制用剂,例如悬浮剂、稳定剂和/或分散剂。供肠胃外施用的药物制剂包括呈水可溶形式的活性化合物的水性溶液。此外,活性化合物的悬浮液可被制备成适当的油性注射悬浮液。合适的亲脂性溶剂或运载体包括脂肪油例如芝麻油,或合成的脂肪酸酯例如油酸乙酯或三甘油酯,或脂质体。水性注射悬浮液可含增加悬浮液粘度的物质,例如羧甲基纤维素钠、山梨糖醇或葡聚糖。任选地,悬浮液还可含合适的稳定剂或增加化合物溶解度的用剂,以允许制备高度浓缩的溶液。或者,活性成分可处于粉末形式,供在使用前用合适的运载体例如无菌无热原水重配。

[0676] 其它制剂

[0677] 在某些实施方案中,可使用对药物化合物的递送系统,例如脂质体和乳液。在某些实施方案中,本文提供的组合物还可以包括粘膜粘附聚合物,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。

[0678] 在一些实施方案中,本文描述的化合物可局部施用,而且可以被配制到多种可局部施用的组合物中,例如溶液、悬浮液、洗液、凝胶、糊剂、药棒、香膏、乳膏或软膏中。此类药物化合物可以含增溶剂、稳定剂、张力增强剂、缓冲液和防腐剂。

[0679] 本文描述的化合物还可被配制到直肠组合物,例如灌肠剂、直肠凝胶、直肠泡沫、直肠气雾剂、栓剂、胶状栓剂或保留灌肠剂中,其含有常规栓剂基质例如可可脂或其它甘油酯,以及合成的聚合物例如聚乙烯吡咯烷酮、PEG等。在组合物的栓剂形式中,首先融化的是低熔点蜡,例如但不限于脂肪酸甘油酯的混合物,任选地与可可脂组合。

[0680] 给药和治疗方案

[0681] 在某些实施方案中,本文公开一种用于治疗需要的个体的血液恶性肿瘤的方法,包含:(a)向该个体施用足以使来自该恶性肿瘤的数个细胞活动化的不可逆Btk抑制剂的量;和(b)分析该活动化的数个细胞。在一些实施方案中,该不可逆Btk抑制剂的量足以引起来自该恶性肿瘤的数个细胞的淋巴细胞增多。在一些实施方案中,该不可逆Btk抑制剂的量是从300mg/天至多达并且包括1000mg/天。在一些实施方案中,该不可逆Btk抑制剂的量是从420mg/天至多达并且包括840mg/天。在一些实施方案中,该不可逆Btk抑制剂的量是约

420mg/天、约560mg/天或约840mg/天。在一些实施方案中,该不可逆Btk抑制剂的量是约420mg/天。在一些实施方案中,该Btk抑制剂的AUC₀₋₂₄是介于约150和约3500ng*h/mL之间。在一些实施方案中,该Btk抑制剂的AUC₀₋₂₄是介于约500和约1100ng*h/mL之间。在一些实施方案中,该Btk抑制剂是口服施用。在一些实施方案中,该Btk抑制剂是每天施用一次、每天施用两次或每天施用三次。在一些实施方案中,施用该Btk抑制剂直到疾病进展、无法接受的毒性或个体的选择。在一些实施方案中,每天施用该Btk抑制剂直到疾病进展、无法接受的毒性或个体的选择。在一些实施方案中,每隔一天施用该Btk抑制剂直到疾病进展、无法接受的毒性或个体的选择。在一些实施方案中,该Btk抑制剂是一种维持疗法。

[0682] 本文所述的化合物可以用于制备抑制Btk或其同源物的药物,或是用于制备治疗至少部分将受益于Btk或其同源物之抑制的疾病或病况的药物,治疗对象包括经诊断患有血液恶性肿瘤的患者和/或个体。另外,在需要此类治疗的个体中治疗本文所述的任何疾病或病况的方法,涉及以治疗有效量对所述个体施用药物组合物,该药物组合物含有至少一种本文所述的式(A)、式(B)、式(C)或式(D)中的任何化合物,或是其药学上可接受的盐、药学上可接受的N-氧化物、药学上活性代谢物、药学上可接受的前药或药学上可接受的溶剂化物。

[0683] 本文所述化合物的组合物可以作为预防性、治疗性或维持性治疗来施用。在一些实施方案中,含有本文所述化合物的组合物作为治疗性应用(例如对经诊断患有血液恶性肿瘤的患者施用)来施用。在一些实施方案中,含有本文所述化合物的组合物作为治疗性应用来施用(例如对或有风险发展成血液恶性肿瘤的患者施用)。在一些实施方案中,含有本文所述化合物的组合物作为一种维持疗法向施用缓解中的患者。

[0684] 本文公开的化合物的量将取决于其用途(例如治疗、预防或维持)。本文公开的化合物的量将取决于疾病或病况的严重程度和进程、先前的治疗、患者的健康状态、体重和对药物的反应,和治疗医师的判断。众所周知,本领域的技术人员可经由例行实验来确定此类治疗有效量(包括但不限于剂量递增临床试验)。在一些实施方案中,该不可逆Btk抑制剂的量是从300mg/天至多达并且包括1000mg/天。在一些实施方案中,该不可逆Btk抑制剂的量是从420mg/天至多达并且包括840mg/天。在一些实施方案中,Btk抑制剂的量是从400mg/天至多达并且包括860mg/天。在一些实施方案中,Btk抑制剂的量是约360mg/天。在一些实施方案中,Btk抑制剂的量是约420mg/天。在一些实施方案中,Btk抑制剂的量是约560mg/天。在一些实施方案中,Btk抑制剂的量是约840mg/天。在一些实施方案中,Btk抑制剂的量是从2mg/kg/天至多达并且包括13mg/kg/天。在一些实施方案中,Btk抑制剂的量是从2.5mg/kg/天至多达并且包括8mg/kg/天。在一些实施方案中,Btk抑制剂的量是从2.5mg/kg/天至多达并且包括6mg/kg/天。在一些实施方案中,Btk抑制剂的量是从2.5mg/kg/天至多达并且包括4mg/kg/天。在一些实施方案中,Btk抑制剂的量是约2.5mg/kg/天。在一些实施方案中,Btk抑制剂的量是约8mg/kg/天。

[0685] 在一些实施方案中,每天施用本文公开的Btk抑制剂。在一些实施方案中,每隔一天施用本文公开的Btk抑制剂。

[0686] 在一些实施方案中,每天施用本文公开的Btk抑制剂一次。在一些实施方案中,每天施用本文公开的Btk抑制剂两次。在一些实施方案中,每天施用本文公开的Btk抑制剂三次。在一些实施方案中,每天施用本文公开的Btk抑制剂数次。

[0687] 在一些实施方案中,施用该Btk抑制剂直到疾病进展、无法接受的毒性或个体的选择。在一些实施方案中,每天施用该Btk抑制剂直到疾病进展、无法接受的毒性或个体的选择。在一些实施方案中,每隔一天施用该Btk抑制剂直到疾病进展、无法接受的毒性或个体的选择。

[0688] 在患者的状态确实改善的情况下,根据医生的自由裁量,化合物的施用可继续给予;或者,施用的药物剂量可暂时减少或暂时中止某个长度的时间(即“休药期”)。休药期的长度可以在2天和1年之间变化,包括仅作为实例之用,2天、3天、4天、5天、6天、7天、10天、12天、15天、20天、28天、35天、50天、70天、100天、120天、150天、180天、200天、250天、280天、300天、320天、350天或365天。休药期期间的剂量减少可能从10%至100%,包括,仅作为实例之用,10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%。

[0689] 一旦患者状况发生改善,如果必要的话,施用维持剂量。随后,剂量或施用频率或二者同时可以根据症状的变化减少到疾病、病症或病况的改善得以保持的水平。但是,当症状有任何复发时患者可以要求长期的间断治疗。

[0690] 对应于此量的指定药剂的量将取决于例如特定的化合物、疾病的严重程度、需要治疗的个体或宿主的特性(例如体重)等因素而变化,不过仍可以依照该病例的特定情况以本领域已知的方式进行例行确定,所述情况包括例如施用的具体药剂、施用途径和所治疗的个体或宿主。但是,一般而言,对成人治疗使用的剂量将典型地在每天0.02到5000mg或每天约1到1500mg的范围内。所需剂量可方便地存在于单一剂量中或作为分开的剂量存在,所述分开的剂量同时(或在短时间段内)或以适当间隔施用,例如每天二、三、四或更多次亚剂量。

[0691] 本文描述的药物组合物可处于适合精确剂量的单一施用的单位剂型中。在单位剂型中,制剂被分成含适量的一种或多种化合物的单位剂量。单位剂量可为含离散量的制剂的包装的形式。非限制性实例是包装的片剂或胶囊,和小瓶或安瓿中的粉末。水性悬浮组合物可以包装在不可再次密封的单剂量容器中。或者,可以使用可再次密封的多剂量容器,在该情况下,组合物中典型包括防腐剂。仅作为实例,供肠胃外注射的制剂可存在于包括但不限于安瓿的单位剂型中,或添加了防腐剂的多剂量容器中。在一些实施方案中,每单位剂型包含210mg本文公开的化合物。在一些实施方案中,个体每天施用1份单位剂型。在一些实施方案中,个体每天施用2份单位剂型。在一些实施方案中,个体每天施用3份单位剂型。在一些实施方案中,个体每天施用4份单位剂型。

[0692] 前述范围仅是建议性的,因为对于独立的治疗方案,变量数目很大,而且距离这些推荐值的相当大的偏移并非不常见的。此类剂量可改变,取决于许多变量,不限于使用的化合物的活性、所治疗的疾病或病况、施用模式、独立个体的需求、所治疗的疾病或病况的严重程度,和从业人员的判断。

[0693] 此类治疗方案的毒性和治疗效果,可以通过标准药理学程序在细胞培养或实验动物中测定,包括但不限于LD₅₀值(群体的50%致死剂量)和ED₅₀值(群体的50%治疗有效剂量)的测定。有毒和治疗效果之间的剂量比率是治疗指数,而且它可以表示成LD₅₀值和ED₅₀值之间的比率。显示高治疗指数的化合物是优选的。从细胞培养试验和动物研究获得的数据可以用于制定在人中使用的剂量范围。此类化合物的剂量优选地位于包括ED₅₀值、具有最小毒

性的循环浓度范围内。取决于使用的剂型和利用的施用途径,剂量可在这一范围内变化。

[0694] 试剂盒/制品

[0695] 本发明也涵盖供实施本发明方法的试剂盒。举例来说,试剂盒可以包含能够在蛋白质或核酸水平上检测生物样本中本文所述的生物标志物(例如细胞凋亡、细胞增生或存活或是由Btk介导的信号传导途径的生物标志物)的标记化合物或试剂,以及在使样本与感兴趣的BCLD治疗剂一起培育之后,用以测定该样本中生物标志物的量的手段(例如可与编码感兴趣之生物标志物的RNA结合抗体或寡核苷酸探针)。试剂盒可以包装为允许多个感兴趣的生物标志物的检测,这是藉由包括了能够检测每一个个别感兴趣的生物标志物的各个标记化合物或试剂,以及用以测定样本中每一个生物标志物的量的手段。

[0696] 所用第二试剂的特定选择将取决于主治医师的诊断和他们对于患者病况的裁量及适当的Btk抑制剂治疗方案。

实施例

[0697] 以下具体且非限制性的实施例将被解释为仅作为说明性目的,并不以任何方式限制本公开内容。一般相信,无需进一步的阐述,本领域技术人员可以基于本文的描述内容,将本公开内容运用到其最大程度。所有在本文中引用的出版物,特此以全文引用方式并入本文中作为参考。当引用URL或其他此类标识符或地址时,应当理解的是,此类标识符可以改变,且因特网上的特定信息可以加入和删除,但是等同的信息可以经由网络搜寻找找到。对其之参考证明了此信息的可获得性和公开发布。

[0698] 实施例1:通过施用Btk抑制剂诱导药物减灭的非何杰金氏淋巴瘤治疗

[0699] 两组患有非何杰金氏淋巴瘤的患者(各15人)以或是不以Btk抑制剂治疗,随后施用第二试剂(Taxane)。组1只接受第二试剂(Taxane)的治疗,而组2先接受Btk抑制剂治疗2天,然后基于从一种或多种淋巴细胞亚群中测定到的一种或多种B细胞淋巴增生性病(BCLD)生物标志物的表达或存在,施用第二试剂。

[0700] 实施例2.施用Btk抑制剂治疗非何杰金氏淋巴瘤之后测定BCLD表达或存在

[0701] 对组1的患者施用化合物15之后,通过已知的程序测定BCLD表达或存在。

[0702] 实施例3.使用紫杉烷(Taxane)来治疗非何杰金氏淋巴瘤

[0703] 从患者的一种或多种淋巴细胞亚群中测定一种或多种B细胞淋巴增生性病(BCLD)生物标志物的表达或存在之后,紫杉烷用在组2患者上。

[0704] 实施例4:使用Btk抑制剂测定BCLD的临床实施例

[0705] 患有BCLD的患者完成用Btk抑制剂的治疗或是另一种治疗,并且看起来呈完全缓解。在这个治疗停止之后,接著给予Btk抑制剂的短期疗程。如果带有恶性细胞标志物的细胞出现在外周血中,在一些实施方案中,这是继续治疗或是开始另一种治疗的一个指标。外周血中研究的细胞亚群的一个实施例是同时带有CD5和CD20标志物的细胞,它们是典型的CLL/SLL和套细胞淋巴瘤。这些标志物可以通过流式细胞术检测。细胞类型的另一个实施例是滤泡性淋巴瘤,它的特征在于带有t(14;18)的细胞,这在其他实施方案中,通过PCR或原位杂交从外周血采集的细胞可检测到。

[0706] 基于外周血中测定到的恶性细胞标志物,施用合适的第二治疗方案。

[0707] 实施例5:药物组合物:

[0708] 为了说明性目的,以下描述的组合物含有式(D)化合物;任何式(A)、(B)、(C)或(D)的任何化合物可以用在此类药物组合物中。

[0709] 实施例5a:肠胃外组合物

[0710] 为了制备适合通过注射施用的肠胃外药物组合物,100mg式(D)化合物的水溶性盐在DMSO中溶解,然后与10mL的0.9%无菌盐水混合。将混合物并入到适合通过注射施用的剂量单位形式中。

[0711] 实施例5b:口服组合物

[0712] 为了制备供口服递送的药物组合物,100mg式(D)化合物与750mg淀粉混合。将混合物并入到适合口服施用的口服剂量单位中,诸如明胶硬胶囊中。

[0713] 实施例5c:舌下(硬锭剂)组合物

[0714] 为了制备供口腔递送的药物组合物,诸如硬锭剂,100mg式(D)化合物与420mg与1.6mL轻玉米糖浆、2.4mL蒸馏水和0.42mL薄荷提取物混合的糖粉混合。混合物温和地共混,并倒入模具中,以形成适合口腔施用的锭剂。

[0715] 实施例5d:吸入组合物

[0716] 为了制备供吸入递送的药物组合物,20mg式(D)化合物与50mg无水柠檬酸和100mL的0.9%氯化钠溶液混合。将混合物并入到适合吸入施用的吸入递送单位中,例如喷雾器。

[0717] 实施例5e:直肠凝胶组合物

[0718] 为了制备供直肠递送的药物组合物,100mg式(D)化合物与2.5g甲基纤维素(1500mPa)、100mg的尼泊金甲酯(methylparapen)、5g甘油和100mL纯净水混合。然后将得到的凝胶混合物并入到适合直肠施用的直肠递送单位例如注射器中。

[0719] 实施例5f:局部凝胶组合物

[0720] 为了制备局部凝胶药物组合物,100mg式(D)化合物与1.75g羟丙基纤维素、10mL丙二醇、10mL肉豆蔻酸异丙酯和100mL纯化的醇USP混合。然后将得到的凝胶混合物并入到适合局部施用的容器例如管子中。

[0721] 实施例5g:眼用溶液组合物

[0722] 为了制备眼用溶液药物组合物,100mg式(D)化合物与0.9g NaCl在100mL纯净水中混合,并使用0.2微米过滤器过滤。然后将得到的等渗溶液并入到适合眼部施用的眼部递送单位例如滴眼液容器中。

[0723] 实施例6—确定CLL和SLL患者中Btk不可逆抑制剂的效果的临床试验

[0724] 患有CLL和/或SLL的患者:

[0725] 本文提供的数据是来自两个Btk不可逆抑制剂的临床试验中患有CLL或SLL的患者的汇集分析。初始试验(研究04753)是Btk不可逆抑制剂于患有复发型或难治型B细胞的患者中的1A期多队列、首先在人类中、剂量递增的试验。56名患者在2009年3月和2010年9月之间参加,评估两种剂量,即,在28天施用/7天休息的时间表每天一次口服Btk不可逆抑制剂,以及持续每天口服给药的时间表。在参加的56名患者中,有16名CLL/SLL患者被纳入到这个汇集分析中。

[0726] 第二个试验(研究1102)是1B/II期的试验,两组患有CLL或SLL的患者每天一次口服Btk不可逆抑制剂;一个队列具有在至少经历2次先前治疗方案之后罹患复发型难治型疾病的患者,以及第二队列具有疾病未曾经过治疗的老年患者。这个研究的加入开始于2010

年5月,至今已经有56名患者参加。为了这个汇集分析的目的,这个分析中纳入,38名患者,最少28天的随访,和28名患者,具有研究中肿瘤评量。总之,在这个分析中,有来自两个研究的56名患者被纳入。

[0727] 参与这两个研究的患者的基线特征总括如下。在研究04753中,中值年龄是66,有11名患者罹患CLL,5名患者罹患SLL。先前治疗的中值数(＃)是3,范围是1-10。x%的患者曾经接受过先前的核苷类似物,而x%曾经接受先前的抗CD20剂。

[0728] 在研究1102中,中值年龄是68,32名患者有CLL,而2名患者有SLL。在CLL患者中,10名有del 17p;15名患者有大肿块的疾病,其定义为淋巴结肿块>直径5cm。在复发型/难治型队列中,先前治疗方案的中值数是x.3。按照适格要件,所有患者曾经接受过基于核苷类似物的方案。93%曾经接受先前抗CD20剂,9%是阿仑单抗,而19%是苯达莫司汀。

[0729] 分析目标

[0730] 这个汇集分析的目标是要对CLL中对Btk不可逆抑制剂的反应的性质和动力学进行表征。Btk不可逆抑制剂化合物是新型BCR信号传导抑制剂的一种,而且与这个途径中其他的抑制剂相似,外周血和淋巴结区室的反应动力学并不同。第二个目标是要对于最佳反应、患者分布和治疗时间对两个研究的目前状态作一总结。最后的目标是要对Btk抑制剂对于更大量且更广泛的CLL或SLL患者群的不良事件概貌作一总结。

[0731] 反应准则

[0732] 在这些试验中,不同的反应准则应用在分别患有CLL和SLL的患者上。虽然考量生物上相似的(或相同的)疾病,考虑到呈现的表型差异,对于CLL的IW准则是基于循环淋巴细胞、淋巴结/脾/骨髓为本的疾病的改善和血液参数的正常化。相反地,用于估计这个疾病(或SLL)的淋巴瘤的呈现的NHL准则仅基于淋巴结病和脏器肿大的改善。

[0733] 淋巴细胞的计数

[0734] 图5描述经过多次先前治疗之后疾病复发和具有不佳风险的细胞遗传特征del11q的57岁患者的淋巴细胞计数的治疗改变,这名患者在将近6个月之前,开始用Btk不可逆抑制剂治疗。用Btk不可逆抑制剂治疗的大部分CLL患者的典型是,淋巴结疾病和脾脏大小具有一初步、快速且显著的减轻,伴随著循环淋巴细胞计数的相对增加,这可能是Btk不可逆抑制剂对于淋巴细胞返回淋巴结和脾区室的抑制效果的结果。与这些改变同时发生的是,患者报导与大肿块的疾病的消退一致的症状改善。随著时间的推移,淋巴细胞一开始的增加回到治疗前的水平,尽管腺病和脾肿大持续地减轻。像这个Btk不可逆抑制剂和相似试剂的病例所见的情况,凸显出将标准反应准则应用在更新的试剂上的困难性。

[0735] 治疗淋巴结SPD的效果

[0736] 如图6所示,用Btk不可逆抑制剂治疗的患者对于治疗具有立即且明显的淋巴结反应。85%可评价的患者达到部分反应,甚至更多有一些LN缩小。80%具有可测LN疾病的患者在2个治疗周期内他们的SPD减轻50%。图7显示出,上述的该名57岁患者在治疗后,淋巴结显著地缩小。

[0737] 淋巴结和绝对淋巴细胞计数(ALC)的改变

[0738] 图8描述随著时间推移在Ia期试验中的患者身上Btk不可逆抑制剂对于LN疾病负担和淋巴细胞增多的影响。来自患有早期淋巴细胞增多的患者的汇总统计显示出,随著时间推移,通过SPD测量,同时对于ALC和在LN疾病负担,在中值百分比变化上呈相似的模式。

治疗之后,患者立即发展出早期淋巴细胞增多,其随著时间减少到治疗前或正常水平。通过LN垂直直径之和显示出疾病负担的持续减轻。因此,虽然在时间上有一些变异,经过持续治疗,很多患者同时在外周血和LN疾病中显示出肿瘤负担的明显减轻。

[0739] 负面影响

[0740] 对于视为治疗副作用之负面影响的监测略述在图9中。依据严重程度将影响分为等级1-4。等级3或更严重的反应是相当罕见的。绝大部分反应的严重程度是轻度。腹泻、恶心和疲劳是最常回报的不良事件,且大部分的报导发生在治疗早期。

[0741] 因此,口服的Btk抑制剂在CLL和SLL患者中有明显活性,包括高风险的患者。它提供良好的疾病控制,且有较长随访,一般超过6个月。没有证据显示出药物相关的骨髓抑制或蓄积毒性。

[0742] 实施例7测定式(D)化合物的安全性和有效性的临床试验

[0743] 这个临床试验的目的是为了研究式(D)化合物的副作用和最佳剂量,并且测定它在治疗诊断患有复发性B细胞淋巴瘤的患者上的有效性。

[0744] 研究设计

[0745] 6名患者的队列各自接受1.25、2.5、5.0、8.3、12.5、17.5mg/kg/d的式(D)化合物,直到建立MTD。在未达到MTD的情况下,剂量水平增加超过17.5mg/kg/d,达到33%的增加。患者接受每日治疗,持续28天,然后有7天的休息期(一个周期)。药物对Btk的占据(“占据”)的测试在第1周期期间的第1、2、8、15和29天以及第3、5、7、9和11周期的第1和15天进行。如果在第1周期期间于队列中观察到 ≤ 1 DLT(“剂量限制性毒性”),下一个队列将进行递增。如果参加队列的六名患者中有四名完成第1周期且没有经历DLT,可参加下一个队列,而其余两名患者完成评估。如果在第1周期期间观察到 ≥ 2 DLT,则中止这个剂量和更高剂量的给药,且MTD是建立在前一个队列的剂量上。允许患者继续在MTD上用药。如果在5.0mg/kg/d队列中看到 ≥ 2 DLT,另一个6名患者的队列可以加到3.75mg/kg/d。

[0746] 当测定到MTD之后,加入6名患者的队列,接受MTD或“优选的占据剂量”的式(D)化合物,持续35天,没有休息期(一个周期)。

[0747] 研究群

[0748] 至多52名患者,其等根据WHO分类法患有复发性表面免疫球蛋白阳性的B细胞非何杰金氏淋巴瘤的患者(包括小淋巴细胞性淋巴瘤/慢性淋巴细胞性白血病)

[0749] 研究目标

[0750] 1. 主要目标包括:

[0751] A. 测定口服施用式(D)化合物的药物动力学(PK)。

[0752] B. 评估肿瘤反应。在开始治疗前的30天之内,患者具有筛检(即,基线)疾病评量。患者在特定剂量周期之后经受后续的疾病评量。接受治疗且没有证实有疾病进展的患者在无进行治疗下追踪最长达6个月,以观察疾病进展。筛检时,需要胸部、腹部和骨盆的计算机断层扫描(CT)(除非是忌用,否则使用对比剂)和正电子发射断层扫描(PET)或CT/PET的扫描。在其他的访视,取得胸部、腹部和骨盆的CT(除非是忌用,否则使用对比剂)扫描。需要CT/PET或PET来确认完整的反应。骨髓穿刺活检是任选的。在用研究药物治疗之前已知有阳性骨髓的患者中,应该进行重复的穿刺活检,以确认治疗之后的完整反应。对于所有患者的反应评估均根据针对恶性淋巴瘤的国际工作组修订疗效标准、针对慢性淋巴细胞性白血病

14的诊断和治疗的指导方针或是Waldenstrom氏大球蛋白血症的统一疗效标准进行。

[0753] C. 测量药效学 (PD) 参数, 包括Btk (标靶酶) 的药物占据和对于B细胞作用的生物标志物的影响。具体地, 这个研究使用两种PD分析法, 来检测外周血单个核细胞 (PBMC) 中药物的药效学 (PD)。第一种PD分析法, 使用一种特别设计的荧光探针, 来测量药物对Btk活化位点的占据。第二种PD分析法, 通过在BCR用抗IgM/IgG离体刺激PBMC, 接著通过流式细胞术分析激活标志物CD69的细胞表面表达, 来测量B细胞活性的抑制。口服药物剂量之后的4至6小时, 从患者上采集到的血液样本中体外测量PD生物标志物。这些分析法测定需要多少药物水平来达到Btk的最大占据和BCR信号传导的最大抑制。如果可能, 相似的研究可在自患者血液中分离的循环肿瘤细胞中进行。

[0754] 2. 次要目标包括:

[0755] A. 分析肿瘤穿刺活检样本 (如果可能) 的细胞凋亡性生物标志物表达分析。

[0756] 纳入准则

[0757] 为了能够适格参与这个研究, 患者必须符合下列准则:

[0758] ●女性和男性 ≥ 18 岁

[0759] ●体重 ≥ 40 kg

[0760] ●根据WHO分类法, 复发性表面免疫球蛋白阳性B细胞非何杰金氏淋巴瘤 (NHL), 包括小淋巴细胞性淋巴瘤/慢性淋巴细胞性白血病 (SLL/CLL) 和淋巴浆细胞淋巴瘤, 包括Waldenstrom氏大球蛋白血症 (WM)

[0761] ●可测的疾病 (对于NHL, 二维疾病 $\geq$ 至少在一个维度上2cm直径, 对于CLL, ≥ 5000 个白血病细胞/mm³, 以及对于WM, 存在免疫球蛋白M副蛋白质具有最低IgM水平 ≥ 1000 mg/dL和淋巴浆细胞细胞的骨髓浸润)

[0762] ●先前淋巴瘤治疗的失败 ≥ 1 , 且没有标准治疗可用。患有弥漫大B细胞淋巴瘤的患者必须是自体干细胞移植失败、拒绝或不适宜

[0763] ●ECOG活动状态 ≤ 1

[0764] ●能够无困难地吞下口服胶囊

[0765] ●愿意并且能够签署书面知情同意书

[0766] 排除准则

[0767] 符合任何下列准则的患者将从这个研究中排除:

[0768] ●除了CLL患者之外, 超过四个的先前全身性疗法 (维持性利妥昔单抗不算)。在自体骨髓移植之前的挽救疗法/预处理方案视为一个方案

[0769] ●先前同种异体的骨髓移植

[0770] ●在给予研究药物第一天之前的4周内进行免疫疗法、化学疗法、放射疗法或实验疗法

[0771] ●在给予研究药物第一天之前的4周内进行大手术

[0772] ●淋巴瘤累及CNS

[0773] ●在给予研究药物第一天之前的4周内有机会感染或机会感染的治疗

[0774] ●失控的疾病包括但不限于: 进行中或活动性感染、症状性的充血性心力衰竭 (New York Heart Association III级或IV级心力衰竭)、不稳定的心绞痛、心律失常以及会限制对研究要求的依从的心理疾病

[0775] ●在过去6个月之内有心肌梗死、急性冠状动脉综合征(包括不稳定型心绞痛)、冠状动脉血管成形术和/或支架术的病史

[0776] ●已知HIV感染

[0777] ●乙型肝炎sAg或丙型肝炎阳性

[0778] • 其他医学或心理疾病或器官功能不全,研究者认为其等会危害患者的安全或是会干扰研究试剂安全性的评估

[0779] ●怀孕或哺乳中的女性(在投药第一天的14天内,有生育潜在性的女性患者必须有阴性血清妊娠试验,或是,如果试验结果呈阳性,通过超声排除怀孕)

[0780] ●先前癌症的病史<2年前,除了基底细胞或鳞状细胞皮肤癌、原位子宫颈癌或其他原位癌之外

[0781] 结果:

[0782] 29名患者(12滤泡性、7CLL/SLL、4DLBCL、4套细胞、2边缘区),具有3次先前治疗的中值,参与队列1-4。治疗的耐受性良好,大部分的不良事件<等级2。有观察到一次方案定义的DLT(由于嗜中性白血球减少症,给药延迟>7天)。队列1-3中的19/22患者是可评估的。ORR是42%;1CR(SLL)、7PR(4CLL/SLL、2MCL和1FL)。队列2中,PD证明式(D)化合物完全占据Btk,在所有患者中投药后的4小时有>95%酶占据。嗜碱粒细胞脱粒(一种Btk依赖性细胞过程)完全抑制长达24小时。T细胞应答未受影响,且没有观察到外周血中B、T或NK细胞计数的显著减少。在1.25mg/kg剂量下,PBMC中Btk活性位点占据(第1天和第8天的平均)和式(D)化合物血浆AUC_{0-∞}(第1天)之间发现正相关性($R^2=0.93$)。

[0783] 实施例8:使用Btk抑制剂诊断BCLD的临床实施例

[0784] 患有BCLD的患者完成用Btk抑制剂的治疗或另一种治疗,且看起来是在完全缓解中。在这个治疗停止之后,接著给予Btk抑制剂的短期疗程。带有恶性细胞标志物的细胞出现在外周血中,在一些实施方案中,这是继续治疗或是开始另一种治疗的一个指标。外周血中研究的细胞亚群的一个实施例是同时带有CD5和CD20标志物的细胞,它们是典型的CLL/SLL和套细胞淋巴瘤。这些标志物可以通过流式细胞术检测。细胞类型的另一个实施例是滤泡性淋巴瘤,它的特征在于带有t(14;18)的细胞,这在其他实施方案中,通过PCR或原位杂交从外周血采集的细胞可检测到。

[0785] 对于最初开始治疗的患者,恶性亚群的增加可以是一个反应或反应持续时间的早期预测标志物。

[0786] 对于先前已经接受过治疗且基于非诊断性的改变(例如在扫描中)而疑似正在进展中的患者,外周血中细胞增加的BTK测试可补充说明诊断信息,而能够对复发进行早期治疗。这个对于确定是否再度开始治疗BCLD或是再观察或寻找替代诊断是有价值的。

[0787] 该测试对于其之BCLD疑似转变成更具侵略性细胞形式的患者来说可产生较好的诊断信息。例如,CLL/SLL和低度恶性滤泡性淋巴瘤两者均可以转变成可能类似于弥漫大B细胞淋巴瘤的高度恶性过程,且需要更具侵略性的治疗。

[0788] 实施例9:患者选择

[0789] 进行患者选择筛检以鉴定患有ABC亚型的DLBCL的个体。使用FFPE穿刺活检材料、使用以Nugen试剂盒扩增的RNA进行基因表达剖析,并在Affymetrix U133Plus 2.0阵列上分析。

[0790] 筛检样本的频发性体细胞突变。这是通过常规的重定序NF- κ B和B细胞受体信号转导途径中的候选基因(例如CARD11、CD79A、CD79B、MYD88、TNFAIP3)加上外显子扩增的p53和标准双脱氧自动化DNA定序来达成。

[0791] 患者选择筛检也鉴定对于Btk抑制剂特别敏感或是对Btk抑制剂有抗性的ABC DLBCL患者。CARD11突变的阳性结果指出,该个体对于Btk抑制剂有抗性,这是由于CARD11突变在BTK下游的一个步骤激活NF- κ B途径的缘故。

[0792] 也需要基因拷贝数分析,以适当地评定致癌性途径的活动性,这些途径可能与对于Btk抑制剂的反应以及评定预后的反应有关。具体地,ABC DLBCL带有TNFAIP3基因座的基因缺失,该基因座编码A20,它是一个NF- κ B的负调控因子。因此,A20状态的完整评量同时需要重定序以寻找体细胞突变以及拷贝数分析以寻找缺失。另外,患者鉴定出患有DLBCL肿瘤并且在INK4a/ARF基因座带有基因缺失或具有3号染色体的对染色体三体,因为这些基因畸变与ABC DLBCL的不佳预后有关联。单程高通量DNA定序系使用Illumina HiSeq2000平台来执行,以全面性评定基因拷贝数。

[0793] 实施例10:在患有CLL或SLL个体中Btk抑制剂的PK和有效性

[0794] 将Btk抑制剂施用到33名经诊断罹患CLL或SLL的个体。测得有效性和PK。

[0795]

编号	剂量 mg	患者 ID	组别	性别	第 8 天 AUC ₀₋₂₄ (ng.h/mL)	周期	IWG Resp 2011 年 3 月
1	420	073- 203	未曾 用过 药	女性	102	7	PR
2	420	217- 107	R/R	男性	120	8	PR
3	420	217- 202	未曾 用过 药	女性	121	7	SD
4	420	032-	R/R	男性	155	6	PR

[0796]

编号	剂量 mg	患者 ID	组别	性别	第 8 天 AUC0-24 (ng.h/mL)	周期	IWG Resp 2011 年 3 月
		110					
5	420	217-104	R/R	男性	176	8	PR
6	420	032-201	未曾用过药	男性	177	9	PR
7	420	217-103	R/R	女性	206	8	淋巴结
8	420	032-104	R/R	男性	227	8	PR
9	420	217-102	R/R	男性	243	9	淋巴结
10	420	217-106	R/R	女性	267	8	淋巴结
11	420	032-109	R/R	男性	318	7	淋巴结
12	420	217-110	R/R	女性	407	7	淋巴结
13	420	038-101	R/R	男性	428	7	PR
14	420	217-111	R/R	男性	473	7	PR
15	420	217-109	R/R	男性	498	7	淋巴结
16	420	032-107	R/R	男性	502	8	淋巴结
17	420	073-201	未曾用过药	男性	532	2	SD
18	420	032-105	R/R	男性	534	8	PR
19	420	217-101	R/R	男性	570	9	CR
20	420	073-101	R/R	男性	593	4	PR
21	420	217-	R/R	女性	594	8	PR

[0797]

编号	剂量 mg	患者 ID	组别	性别	第 8 天 AUC0-24 (ng.h/mL)	周期	IWG Resp 2011 年 3 月
		105					
22	420	032-101	R/R	女性	643	9	淋巴结
23	420	073-202	未曾用过药	男性	648	9	PR
24	420	217-112	R/R	女性	653	7	SD
25	420	217-201	未曾用过药	男性	687	9	PR
26	420	073-204	未曾用过药	男性	784	1	NE
27	420	217-108	R/R	男性	809	1	PD
28	420	032-108	R/R	男性	907	7	PR
29	420	032-106	R/R	男性	1200	8	淋巴结
30	420	032-102	R/R	男性	1210	2	NE
31	420	217-113	R/R	男性	1270	4	Cri
32	420	032-202	未曾用过药	女性	1670	8	PR
33	420	038-201	未曾用过药	女性	2000	7	CR

[0798] 实施例11:Btk抑制剂的临床试验

[0799] 进行Ib/II期临床试验,以研究Btk抑制剂对患有CLL的个体的影响。

[0800] 研究类型:介入

[0801] 配置:非随机

[0802] 终点分类法:安全性研究

[0803] 介入模式:平行分配

[0804] 设盲:开放标签

[0805] 主要目的:治疗

[0806] 组I (老年、未曾用过药的个体) 接受420mg/天的Btk抑制剂。组II (R/R个体,他们曾经用氟达拉滨治疗过两次) 接受420mg/天的Btk抑制剂。组III (R/R个体,他们曾经用氟达拉滨治疗过两次) 接受840mg/天的Btk抑制剂。

[0807] 患者表征

[0808]

	未曾经过治疗 420 mg (N=23)	复发型或难治型 420 mg (N=27)	复发型或难治型 840 mg (N=33)
年龄, y			
中值:	71	64	65
范围:	66 - 84	40 - 81	44 - 80
Dx, # pts			
CLL:	22 (96%)	26 (96%)	32 (97%)
SLL:	1 (4%)	1 (4%)	1 (3%)
先前反应, #			
中值:	0	3	5
范围:		2 - 10	2 - 12
先前治疗, %			
核苷类似物	0 (0%)	27 (100%)	33 (100%)
利妥昔单抗	0 (0%)	25 (93%)	32 (97%)
烷化物	0 (0%)	24 (89%)	27 (82%)
阿仑单抗	0 (0%)	5 (19%)	3 (9%)
苯达莫司汀	0 (0%)	8 (30%)	13 (39%)
ofatumumab	0 (0%)	8 (30%)	10 (30%)

[0809]

	未曾经过 治疗 420 mg (N=23)	复发型或 难治型 420 mg (N=27)	复发型或 难治型 840 mg (N=33)
基线血细胞减少, %			
ANC < 1500/UL	1 (4%)	6 (22%)	17 (52%)
HGB < 11g/dL	7 (30%)	4 (15%)	19 (58%)
血小板 < 100,000/ <u>uL</u>	9 (39%)	8 (30%)	22 (67%)
预后标志物, %*			
IgVH 未突变:	8/16 (50%)	17/24 (71%)	18/24 (75%)
Del(17p):	2/17 (12%)	9/24 (38%)	10/25 (40%)
Del(11q):	0/17 (0%)	8/24 (33%)	12/25 (48%)
β 微球蛋白 < 3mg/L	10/16 (62%)	14/23 (61%)	8/25 (32%)
β 微球蛋白 $\geq$ 3mg/L	6/16 (38%)	9/23 (39%)	17/25 (68%)

[0810] 每2个治疗周期进行肿瘤评量。

- [0811] 目标
- [0812] 描述患有CLL/SLL的个体中Btk抑制剂的抗肿瘤效果的表征,例如淋巴腺病/脾肿大的减轻,和绝对淋巴细胞计数(ACL)的变化动力学。
- [0813] 总结Btk抑制剂的安全性概貌
- [0814] 纳入准则
- [0815] 仅对于未曾治疗组:男性和女性 ≥ 65 岁,诊断确定患有CLL/SLL,他们按照NCI或国际工作组指导方针11-14需要治疗
- [0816] 仅对于复发型/难治型组:男性和女性 ≥ 18 岁,诊断确定患有对疗法无反应的复发型/难治型CLL/SLL(即,先前对CLL/SLL的治疗失败 ≥ 2 ,且对于患有CLL的个体至少1个方案中必须有嘌呤类似物[例如氟达拉滨])
- [0817] 体重 $\geq 40\text{kg}$
- [0818] ECOG活动状态 ≤ 2
- [0819] 如果性活跃并且能够生育,同意在研究期间和投与最后一个剂量的研究药物后的30天期间使用避孕措施
- [0820] 愿意并且能够参与这个研究方案中的所有需要的评估和程序,包括无困难地吞下胶囊
- [0821] 有理解该研究目的和风险的能力,并且提供签署和注明日期的知情同意书以及可使用受保护的健康信息的授权书(根据国家性和地方性个人隐私法规)
- [0822] 排除准则
- [0823] 危及生命的疾病、身体状况或是器官系统功能不全,研究人员认为其等会危害个体的安全、干扰Btk抑制剂PO的吸收或代谢或是使得研究成果处于不恰当的风险之中
- [0824] 在给予研究药物第一个剂量之前的4周内进行任何免疫疗法、化学疗法、放射疗法或实验疗法(可允许针对疾病相关的症状的皮质类固醇,但在服用研究药物之前需要1周的洗脱期)
- [0825] 淋巴瘤累及中枢神经系统(CNS)
- [0826] 在服用第一个剂量研究药物之前的4周内进行过手术
- [0827] 肌酸酐 $>1.5\times$ 规定的正常上限(ULN);总胆红素 $>1.5\times$ ULN(除非是吉耳伯氏病引起);和天冬氨酸转氨酶(AST)或丙氨酸氨基转移酶(ALT) $>2.5\times$ ULN,除非与疾病相关
- [0828] 与已知会引起QT延长或尖端扭转型心动过速(torsades de pointes)的药物的伴随使用
- [0829] 显著的筛检心电图(ECG)异常包括左束支阻滞(left bundle branch block)、II度II型房室传导阻滞(2nd degree AV block type
- [0830] II)、III度阻滞(3rd degree block)、心动过缓和QTc $>470\text{msec}$ 哺乳中或怀孕
- [0831] 反应准则
- [0832] 将NHL IWG准则1应用在SLL的情况,未作修改
- [0833] 将2008CLL IWG准则应用在CLL的情况,但作下列修改:
- [0834] a. 在不存在其他符合PD准则的参数的情况下,淋巴球增多单独不视为PD
- [0835] b. 经历淋巴球增多但通过其他可测参数获得PR的患者归类为“淋巴结”反应,直到自基线ALC减少50%,在这个情况下他们归类为PR。

[0836] c. 具有在基线为正常ALC (<5K) 和治疗有关的淋巴细胞增多的患者需要对<5K归一化以便归类为PR。

[0837] 结果

[0838] 个体分布

[0839]

		未曾经过 治疗 420 mg (N=23)	复发型/ 难治型 420 mg (N=27)	复发型/ 难治型 840 mg (N=33)
个体数		23	27	33
随访	中值 (月) 范围	6.3 1.4 - 9.2	7.8 0.7 - 9.5	4.6 0.3 - 6.5
仍在研究中的个体		21 (91%)	22 (81%)	28 (85%)
中断研究的个体		2 (9%)	5 (19%)	5 (15%)
中断研究的主要原因				
疾病进展		0 (0%)	2 (7%)	1 (3%)
死亡		0 (0%)	0 (0%)	2 (6%)
不良影响		1 (4%)	1 (4%)	1 (3%)
其他		1 (4%)	2 (7%)	1 (3%)

[0840] 最佳反应

[0841]

	未曾经过治疗 420mg	复发型/难治型 420mg	VXE
N	21	27	
CR	1 (5%)	1 (4%)	
PR	13 (62%)	12 (44%)	
ORR%	67%	48%	
淋巴结	4 (19%)	11 (41%)	
SD	2 (10%)	1 (4%)	
PD	0	1 (4%)	

[0842] 依据风险特征的最佳反应

[0843]

分子风险特征	N	最佳反应	
		IWG 反应	淋巴结反应
整体	27	48%	41%
Del17p	9	44%	33%
Del11q	8	63%	37%
IgVH 未突变	17	53%	29%

[0844] 结果进一步地总结在图18至图27中。图18呈现未曾用过药、420mg/天的组的反应。图19呈现R/R、420mg/天的组的反应。图20呈现依据预后因素的反应。图21呈现随著时间推移的反应。图22呈现所有患者的最佳反应。图23呈现可能患者的最佳反应。图24呈现依据预后因素的最佳反应。图25呈现初始(第2周期)反应的评量和最佳反应(420mg队列)。图26呈现依据剂量:复发型/难治型的初始(第2周期)反应评量。图27呈现血液参数的改善。

[0845] 结论

[0846] II期的中期数据证实了Btk抑制剂在未曾治疗过和复发型/难治型的CLL/SLL患者中均有高的活性

[0847] 特定类型的快速淋巴结减少并发淋巴细胞增多可见于大部分的患者中

[0848] 2008CLL IWG客观反应(PR+CR)和淋巴结反应似乎是持久的且独立于高风险的基因特征

[0849] 高比例(85%)的复发型或难治型患者在6个月中未有进展(420mg队列)

[0850] 实施例12:服用Btk抑制剂的个体的长期随访试验

[0851] 这个研究旨在确定固定剂量之Btk抑制剂PO的每日方案对于患有B细胞淋巴瘤或慢性淋巴细胞性白血病/小淋巴细胞的白血病(CLL/SLL)的个体的安全性。

[0852] 研究类型:介入

[0853] 配置:非随机

[0854] 终点分类法:安全性研究

[0855] 介入模式:单组分配

[0856] 设盲:开放标签

[0857] 主要目的:治疗

[0858] 介入:420mg/天的Btk抑制剂

[0859] 可应用情况:B细胞慢性淋巴细胞性白血病;小淋巴细胞性淋巴瘤;弥漫高分化淋巴细胞性淋巴瘤;B细胞淋巴瘤;滤泡性淋巴瘤;套细胞淋巴瘤;非何杰金氏氏淋巴瘤;Waldenstrom大球蛋白血症;伯基特淋巴瘤;B细胞弥漫淋巴瘤

[0860] 主要结果量度:

[0861] 不良事件/安全性耐受性[时间框架:最后一个剂量的研究药物之后的30天]-频率、严重度和不良事件的关联性

[0862] 次要结果量度:

[0863] 肿瘤反应[时间框架:按照标准照护进行肿瘤评量的频率]-将按照建立的反应准则评定肿瘤反应。这个研究将会取得疾病进展的时间和反应持续时间。

[0864] 肿瘤反应[时间框架:疾病进展的时间]-反应持续时间,如通过对于B细胞淋巴瘤和慢性淋巴细胞性白血病所建立的反应准则来测量

[0865] 纳入准则

[0866] 患有B细胞淋巴瘤或CLL/小淋巴细胞性淋巴瘤(SLL)的男性和女性,其具有稳定的疾病,或是在先前的Btk抑制剂研究中对Btk抑制剂PO的反应至少持续6个月,并且想要继续研究药物,或是其具有PCYC-04753疾病进展并且想要尝试较高的剂量

[0867] 东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group(ECOG))活动状态 ≤ 2

[0868] 如果性活跃并且能够生育,同意在研究期间和投与最后一个剂量的研究药物后的30天期间,使用避孕措施

[0869] 愿意并且能够参与这个研究方案中的所有需要的评估和程序,包括无困难地吞下胶囊

[0870] 有理解该研究目的和风险的能力,并且提供签署和注明日期的知情同意书以及可使用受保护的健康信息的授权书(根据国家性和地方性个人隐私法规)

[0871] 排除准则

[0872] 危及生命的疾病、身体状况或是器官系统功能不全,研究人员认为其等会危害个体的安全、干扰Btk抑制剂PO的吸收或代谢或是使得研究成果处于不恰当的风险之中

[0873] 伴随的免疫疗法、化学疗法、放射疗法、皮质类固醇(相当于强的松 $>20\text{mg/天}$ 的剂量)或实验疗法

[0874] 与已知会引起QT延长或尖端扭转型心动过速的药物的伴随使用

[0875] 淋巴瘤累及中枢神经系统(CNS)

[0876] 肌酸酐 $>1.5\times$ 规定的正常上限(ULN);总胆红素 $>1.5\times$ ULN(除非是吉耳伯氏病引起);和天冬氨酸转氨酶(AST)或丙氨酸氨基转移酶(ALT) $>2.5\times$ ULN,除非与疾病相关

[0877] 哺乳中或怀孕

[0878] 实施例13:Btk抑制剂于R/R MCL中II期研究

[0879] 这个研究旨在:评估Btk抑制剂对于先前未服用硼替佐米以及先前已经服用了硼替佐米的患有复发型/难治型MCL个体中的有效性次要目标是要评估每日固定剂量的Btk抑制剂胶囊方案在这个群组中的安全性。

[0880] 研究类型:介入

[0881] 配置:非随机

[0882] 终点分类法:安全性/有效性研究

[0883] 介入模式:平行分配

[0884] 设盲:开放标签

[0885] 主要目的:治疗

[0886] 介入:560mg/天的Btk抑制剂

[0887] 主要结果量度

[0888] 测量对研究药物有反应的参与者数[时间框架:将会追踪参与者直到疾病进展或

开始另一个抗癌治疗。]

[0889] 第二结果量度

[0890] 测量具有不良事件的参与者人数,如安全性和耐受性量度[时间框架:将会追踪参与者直到疾病进展或开始另一个抗癌治疗。]

[0891] 测量参与者的药物动力学数值,以协助测定身体如何对研究药物有所反应[时间框架:接受研究药物的第一个月的期间有待执行的程序。]

[0892] 患者回报的结果[时间框架:将会追踪参与者直到疾病进展或开始另一个抗癌治疗。]

[0893] 测量参与者回报结果的数值以确定与健康相关的生活质量。排除准则:

[0894] 男性和女性 ≥ 18 岁

[0895] ECOG活动状态 ≤ 2

[0896] 病理证实MCL,文件记录显示有过度表达的细胞周期蛋白D1或t(11;14),以及在切面成像上可测得疾病,其有 ≥ 2 cm的最长直径并且在2个垂直维度上可测得

[0897] 有用最近治疗方案无法达到至少部分反应(PR)的文件记录,或是在最近治疗方案之后有疾病进展的文件记录

[0898] 至少1次但不多于5次的先前MCL治疗方案(注意:先前已经接受过 ≥ 2 个周期的硼替佐米治疗的个体,不论作为单一药剂或作为联合疗法方案的一部分,将视为曾暴露在硼替佐米下。)

[0899] 愿意并且能够参与这个研究方案中的所有需要的评估和程序,包括无困难地吞下胶囊

[0900] 有理解该研究目的和风险的能力,并且提供签署和注明日期的知情同意书以及可使用受保护的健康信息的授权书(根据国家性和地方性个人隐私法规)

[0901] 主要排除准则:

[0902] 在第一个剂量的研究药物之前的3周内进行化学疗法、6周内用亚硝基脲、4周内用治疗性抗癌抗体、10周内用放射免疫偶联物或毒素免疫偶联物、3周内用放射疗法或2周内进行大手术

[0903] 任何危及生命的疾病、身体状况或是器官系统功能不全,研究人员认为其等会危害个体的安全、干扰Btk抑制剂胶囊的吸收或代谢或是使得研究成果处于不恰当的风险之中

[0904] 在筛检的6个月内临床上显著的心血管疾病,诸如失控或症状性心律失常、充血性心力衰竭或心肌梗死,或是依据New York Heart Association功能性分类法所定义的任何3级或4级心脏疾病

[0905] 吸收不良综合征、显著影响胃肠功能的疾病或胃或小肠的切除或溃疡性结肠炎、症状性炎症性肠病或部分或完全肠梗阻

[0906] 任何的下列实验室异常:

[0907] a.绝对中性粒细胞计数(ANC) < 750 个细胞/ mm^3 ($0.75 \times 10^9/\text{L}$),除非具有文件证明的骨髓侵犯

[0908] b.独立于输血支持,血小板计数 $< 50,000$ 个细胞/ mm^3 ($50 \times 10^9/\text{L}$),除非具有文件证明的骨髓侵犯

- [0909] c.血清天冬氨酸氨基转移酶 (AST/SGOT) 或丙氨酸氨基转移酶 (ALT/SGPT) $\geq 3.0 \times$ 正常上限值 (ULN)
- [0910] d.肌酸酐 $> 2.0 \times$ ULN
- [0911] 实施例14:Btk抑制剂+ofatumumab于R/R CLL中的II期研究
- [0912] 这个研究旨在确定固定剂量口服施用Btk抑制剂与ofatumumab的组合适用于患有复发型/难治型CLL/SLL和相关疾病的个体的有效性和安全性
- [0913] 研究类型: 介入
- [0914] 配置: 非随机
- [0915] 终点分类法: 安全性研究
- [0916] 介入模式: 单组分配
- [0917] 设盲: 开放标签
- [0918] 主要目的: 治疗
- [0919] 介入: 420mg/天的Btk抑制剂, 标准剂量的ofatumumab
- [0920] 可应用的情况: B细胞慢性淋巴细胞性白血病; 小淋巴细胞性淋巴瘤; 弥漫高分化淋巴细胞性淋巴瘤; 幼淋巴细胞性白血病; Richter氏转化 (Richter's transformation)
- [0921] 主要结果量度:
- [0922] Btk抑制剂反应和安全性 [时间框架: 第1周期末和第3周期末]
- [0923] 反应速率, 如慢性淋巴细胞性白血病的最新指南中所定义次要结果量度:
- [0924] 药代动力学/药效学的评量 [时间框架: 1-2周期期间]
- [0925] Btk抑制剂的药效学 (即, Btk的药物占据和对于生物标志物1/2的影响)。
- [0926] 肿瘤反应 [时间框架: 在第2、4和6周期末 (每一个周期28天)]
- [0927] 整体反应速率, 如CLL最新指南中所定义
- [0928] 纳入准则:
- [0929] 患有组织学上证实的慢性淋巴细胞性白血病 (CLL)、小淋巴细胞性淋巴瘤 (SLL)、幼淋巴细胞性白血病 (PLL) 的个体, 如WHO造血赘生物分类法所定义, 或起于CLL/SLL的Richter氏转化, 并满足 ≥ 1 的下列条件:
- [0930] 经身体检查或放射学研究鉴定的进展型脾肿大和/或淋巴腺病
- [0931] 由骨髓侵犯引起的贫血 ($< 11 \text{ g/dL}$) 或血小板减少 ($< 100,000/\mu\text{L}$)
- [0932] 在过去的6个月内出现非故意的体重减少 $> 10\%$
- [0933] NCI CTCAE等级2或3的疲劳
- [0934] 发烧 $> 100.5^\circ\text{F}$ 或夜间盗汗持续 > 2 周, 没有感染的迹象
- [0935] 在2个月期间内进展型淋巴细胞增多, 增加 $> 50\%$, 或预期倍增时间 < 6 个月
- [0936] 干细胞移植之前需要细胞减量 (cytoreduction)
- [0937] 个体必须已经失败 ≥ 2 次先前CLL治疗包括核苷类似物, 或是 ≥ 2 次先前治疗不包括核苷类似物 (如果有对此治疗的禁忌征的话)
- [0938] 肿瘤细胞上CD20表达 $> 10\%$
- [0939] ECOG活动状态 ≤ 2
- [0940] 预期寿命 ≥ 12 周
- [0941] 个体必须有器官和骨髓功能, 定义如下:

[0942] 绝对中性粒细胞计数 (ANC) $\geq 1000/\mu\text{L}$, 不存在骨髓侵犯; 血小板 $\geq 30,000/\mu\text{L}$; 总胆红素 $\leq 1.5\times$ 规定的正常上限, 除非是吉耳伯氏病引起; AST (SGOT) $\leq 2.5\times$ 规定的正常上限, 除非是肝浸润引起; 肌酸酐 $\leq 2.0\text{mg/dL}$ 或肌酸酐清除率 $\geq 50\text{mL/min}$

[0943] 未有先前对利妥昔单抗过敏反应的病史

[0944] 未有先前暴露于 ofatumumab 的病史

[0945] 年龄 ≥ 18 岁

[0946] 体重 $\geq 40\text{kg}$

[0947] 能够无困难地吞下胶囊, 并且没有吸收不良综合征、显著影响胃肠功能的疾病或胃或小肠的切除或溃疡性结肠炎、症状性炎症性肠病或部分或完全肠梗阻的病史

[0948] 排除准则:

[0949] 危及生命的疾病、身体状况或是器官系统功能不全, 研究人员认为其等会危害个体的安全、干扰 Btk 抑制剂 PO 的吸收或代谢或是使得研究成果处于不恰当的风险之中

[0950] 第一个剂量的研究药物之前的 4 周内进行任何抗癌免疫疗法化学疗法、放射疗法或实验疗法。可允许用于疾病相关症状的皮质类固醇, 条件是进行 1 周的洗脱期。

[0951] 淋巴瘤活动性地累及中枢神经系统 (CNS)

[0952] 第一个剂量的研究药物之前的 4 周内进行大手术

[0953] 哺乳中或怀孕

[0954] 先前恶性肿瘤的病史, 除了以下疾病之外: 经适当治疗的基底细胞或鳞状细胞皮肤癌、原位宫颈癌, 或是其他癌症, 该个体至少 2 年无该癌症或该癌症不会限制寿命 < 2 年

[0955] 等级 ≥ 2 毒性 (非脱发) 持续来自先前抗癌疗法的病史。

[0956] 结果

[0957] 到第 2 周期末为止评估 6 名患者。在这些患者中发生 0 次的 DLT。

[0958] 4 名患者有第 3 周期末的扫描和血液计数。依照 IWG 准则, 4 名中的 3 名为回应者。对于这些患者, 我们的反应速率是 75%。

[0959] 实施例 15: Btk 抑制剂 + BR 或 FCR 在 R/R CLL 中的 II 期研究

[0960] 这个研究旨在建立口服施用 Btk 抑制剂与氟达拉滨/环磷酰胺/利妥昔单抗 (FCR) 和苯达莫司汀/利妥昔单抗 (BR) 的组合在患有慢性淋巴细胞性白血病 (CLL) / 小淋巴细胞性淋巴瘤 (SLL) 的患者中的安全性。

[0961] 研究类型: 介入

[0962] 配置: 非随机

[0963] 终点分类法: 安全性研究

[0964] 介入模式: 单组分配

[0965] 设盲: 开放标签

[0966] 主要目的: 治疗

[0967] 介入: 420mg/天的 Btk 抑制剂, 标准 FCR 或 BR 方案

[0968] 可应用的情况: B 细胞慢性淋巴细胞性白血病; 小淋巴细胞性淋巴瘤; 弥漫高分化淋巴细胞性淋巴瘤

[0969] 主要结果量度:

[0970] 测量具有长期血液毒性的参与者的数目 [时间框架: 自第一个剂量起 8 周]

[0971] 次要结果量度:

[0972] 以安全性和耐受性作为衡量来测量不良事件的参与者的数目[时间框架:在最后一个剂量的Btk抑制剂之后的30天]

[0973] 通过测量淋巴结和/或血液测试结果中疾病的增加或减少来测量对于治疗有反应的患者数目[时间框架:患者可维持研究直到最后一名加入的个体完成最多12个周期的Btk抑制剂。任何在那时仍接受Btk抑制剂的个体可加入长期随访研究,继续Btk抑制剂胶囊]

[0974] 纳入准则:

[0975] 组织学上证实CLL或SLL并且满足至少1个下列为治疗所需的准则:

[0976] 经身体检查或放射学研究鉴定的进展性脾肿大和/或淋巴腺病

[0977] 由骨髓侵犯引起的贫血($<11\text{g/dL}$)或血小板减少($<100,000/\mu\text{L}$)

[0978] 在过去的6个月内出现非故意的体重减少 $>10\%$

[0979] NCI CTCAE等级2或3疲劳

[0980] 发烧 $>100.5^{\circ}$ 或夜间盗汗持续 >2 周,没有感染的迹象

[0981] 在2个月期间内进展型淋巴细胞增多 $>50\%$,或预期倍增时间 <6 个月

[0982] 1至3个先前CLL/SLL治疗方案

[0983] ECOG活动状态 ≤ 1

[0984] ≥ 18 岁

[0985] 愿意并且能够参与这个研究方案中的所有需要的评估和程序,包括无困难地吞下胶囊

[0986] 有理解该研究目的和风险的能力,并且提供签署和注明日期的知情同意书以及可使用受保护的健康信息的授权书(根据国家性和地方性个人隐私法规)

[0987] 排除准则:

[0988] 第一个剂量的研究药物的4周内进行任何化学疗法、治疗性抗肿瘤抗体(不包括放射或毒素免疫偶联物)、放射疗法或实验性抗肿瘤疗法、第一个剂量的研究药物的10周内进行放射或毒素偶联抗体疗法与已知会引起QT延长或尖端扭转型心动过速的药物的伴随使用

[0989] 转化型淋巴瘤或Richter氏转化

[0990] 任何危及生命的疾病、身体状况或是器官系统功能不全,研究人员认为其等会危害个体的安全、干扰Btk抑制剂PO的吸收或代谢或是使得研究成果处于不恰当的风险之中

[0991] 任何下列的实验室异常:

[0992] a. 绝对中性粒细胞计数(ANC) <1000 个细胞/ mm^3 ($1.0 \times 10^9/\text{L}$)

[0993] b. 血小板计数 $<50,000/\text{mm}^3$ ($50 \times 10^9/\text{L}$)

[0994] c. 血清天冬氨酸氨基转移酶(AST/SGOT)或丙氨酸氨基转移酶(ALT/SGPT) $\geq 3.0 \times$ 正常上限值(ULN)

[0995] d. 肌酸酐 $>2.0 \times$ ULN或肌酸酐清除率 $<40\text{mL/min}$

[0996] 实施例16:Btk抑制剂在R/R DLBCL中的II期研究

[0997] 这个研究旨在评估在复发型/难治型重新激活B细胞(ABC)和生发中心B细胞(GCB)弥漫大B细胞淋巴瘤(DLBCL)中Btk抑制剂的有效性。

[0998] 研究类型:介入

- [0999] 配置:非随机
- [1000] 终点分类法:安全性研究
- [1001] 介入模式:单组分配
- [1002] 设盲:开放标签
- [1003] 主要目的:治疗
- [1004] 介入:560mg/天Btk抑制剂
- [1005] 主要结果量度:
- [1006] 测量对研究药物有反应的患者数目[时间框架:自第一个剂量起的24周]
- [1007] 将会追踪参与者直到疾病进展或开始另一个抗癌治疗。
- [1008] 次要结果量度:
- [1009] 以安全性和耐受性作为衡量来测量有不良事件的患者数目。[时间框架:在最后一个剂量的Btk抑制剂之后的30天]
- [1010] 将会追踪参与者直到疾病进展或开始另一个抗癌治疗。
- [1011] 测量参与者的药物动力学数值,以协助测定身体如何对研究药物有所反应。[时间框架:将在接受研究药物的第一个月的期间执行程序。]
- [1012] 排除准则:
- [1013] 男性和女性 ≥ 18 岁。
- [1014] 东部肿瘤协作组 (ECOG) 活动状态 ≤ 2 。
- [1015] 病理学上证实的原发DLBCL;符合资格的个体必须具有可取得的存档组织供主要检阅。
- [1016] 复发型或难治型疾病,定义为:1) 完全缓解 (CR) 之后再发生的疾病,或是2) 在完成进入研究之前的治疗方案时的部分反应 (PR)、稳定型疾病 (SD) 或进展型疾病 (PD) (残留疾病):个体必须先前已经接受适当的第一线治疗方案。加入研究之前的治疗方案之后疑似具有残留疾病的个体必须具有残留DLBCL穿刺活检证明。尚未接受高剂量化学疗法/自体干细胞移植 (HDT/ASCT) 的个体必须不能接受如下定义的HDT/ASCT,通过符合任何下列的准则:年龄 ≥ 70 岁,通过肺功能检查 (PFT),一氧化碳肺弥散容量 (DLCO) $< 50\%$,通过多闸门控测 (MUGA)/超声波心动仪 (ECHO),左心室射血分数 (LVEF) $< 50\%$,基于无法接受的治疗相关的发病风险而排除使用HDT/ASCT的其他器官失常或并存病,个体拒绝HDT/ASCT。
- [1017] 在计算机断层 (CT) 扫描上个体必须有 ≥ 1 个可测量的 ($> 2\text{cm}$ 的最长维度) 疾病位点。
- [1018] 排除准则:
- [1019] 转化型DLBCL或DLBCL伴随共存的组织结构 (例如滤泡性或粘膜相关淋巴组织 [MALT] 淋巴瘤)
- [1020] 原发性纵隔 (胸腺) 型大B细胞淋巴瘤 (PMBL)
- [1021] 已知的中枢神经系统 (CNS) 淋巴瘤
- [1022] 第一个剂量的研究药物的3周内任何化学疗法、体外放射线疗法或抗癌抗体
- [1023] 第一个剂量的研究药物的10周内经历放射或毒素免疫偶联物
- [1024] 第一个剂量的研究药物的2周内进行大手术
- [1025] 任何危及生命的疾病、身体状况或是器官系统功能不全,研究人员认为其等会危

害个体的安全或是使得研究成果处于不恰当的风险之中

[1026] 在筛检的6个月内临床上显著的心血管疾病,诸如失控或症状性心律失常、充血性心力衰竭或心肌梗死,或是依据New York Heart Association功能性分类法所定义的任何3级或4级心脏疾病

[1027] 无法吞咽胶囊或吸收不良综合征、显著影响胃肠功能的疾病或胃或小肠的切除或溃疡性结肠炎、症状性炎症性肠病或部分或完全肠梗阻

[1028] 任何的下列实验室异常:

[1029] a.绝对中性粒细胞计数(ANC) <750 个细胞/ mm^3 ($0.75 \times 10^9/\text{L}$),除非具有文件证明的骨髓侵犯

[1030] b.独立于输血支持的血小板计数 $<50,000$ 个细胞/ mm^3 ($50 \times 10^9/\text{L}$),除非具有文件证明的骨髓侵犯

[1031] c.血清天冬氨酸氨基转移酶(AST/SGOT)或丙氨酸氨基转移酶(ALT/SGPT) ≥ 3.0 正常上限值(ULN)

[1032] d.肌酸酐 $>2.0 \times \text{ULN}$

[1033] 实施例17:药物组合的试验

[1034] 使用DoHH2细胞来分析Btk抑制剂与额外癌症治疗剂的组合。

[1035] DOHH2是一种DLBCL(弥漫大B细胞淋巴瘤)细胞系,其来自于转化型滤泡性淋巴瘤患者。它对于Btk抑制剂适度敏感。

[1036] Btk抑制剂与其他癌症药物一起培育2天。试验是一种alamar blue的试验。

[1037] 组合是:

[1038] a.Btk抑制剂和吉西他滨(Gemcitabine);

[1039] b.Btk抑制剂和地塞米松;

[1040] c.Btk抑制剂和来那度胺(Lenalidomide);

[1041] d.Btk抑制剂和R-406;

[1042] e.Btk抑制剂和替西罗莫司;

[1043] f.Btk抑制剂和卡铂;

[1044] g.Btk抑制剂和硼替佐米;以及

[1045] h.Btk抑制剂和多柔比星。

[1046] 结果呈现在图28至图31中。

[1047] 实施例18:药物组合的试验

[1048] 使用TMD8细胞来分析Btk抑制剂与额外癌症治疗剂的组合。

[1049] TMD8是一种NF- κ B信号依赖型ABC-DLBCL细胞系。它独自在毫微摩尔级的低浓度下($150 \sim 1-3 \text{ nM}$)对于BTK抑制剂敏感。Btk抑制剂与其他癌症药物一起培育2天。试验是一种alamar blue试验。

[1050] 组合是:

[1051] a.Btk抑制剂和CAL-101;

[1052] b.Btk抑制剂和来那度胺;

[1053] c.Btk抑制剂和R-406;

[1054] d.Btk抑制剂和硼替佐米;

[1055] e.Btk抑制剂和长春新碱;

[1056] f.Btk抑制剂和紫杉醇;

[1057] g.Btk抑制剂和氟达拉滨;以及

[1058] h.Btk抑制剂和多柔比星。

[1059] 结果呈现在图32至图39中。

[1060] 实施例19:Btk抑制剂与BR的组合的临床试验

[1061] 进行了临床试验以确定Btk抑制剂与BR(苯达莫司汀和利妥昔单抗)的组合的影响。施用Btk抑制剂。外周血中淋巴样细胞浓度上升之后,施用BR。初步结果指出,Btk抑制剂与BR的组合导致外周血中实质上没有淋巴样细胞。

[1062] 实施例20:Btk抑制剂与Ofatumumab的组合的临床试验

[1063] 进行了临床试验以确定Btk抑制剂与with ofatumumab的组合的影响。施用Btk抑制剂。外周血中淋巴样细胞浓度增加之后,施用ofatumumab。初步结果指出,Btk抑制剂与ofatumumab的组合导致外周血中淋巴样细胞减少。

淋巴细胞绝对计数 (180 天趋向)

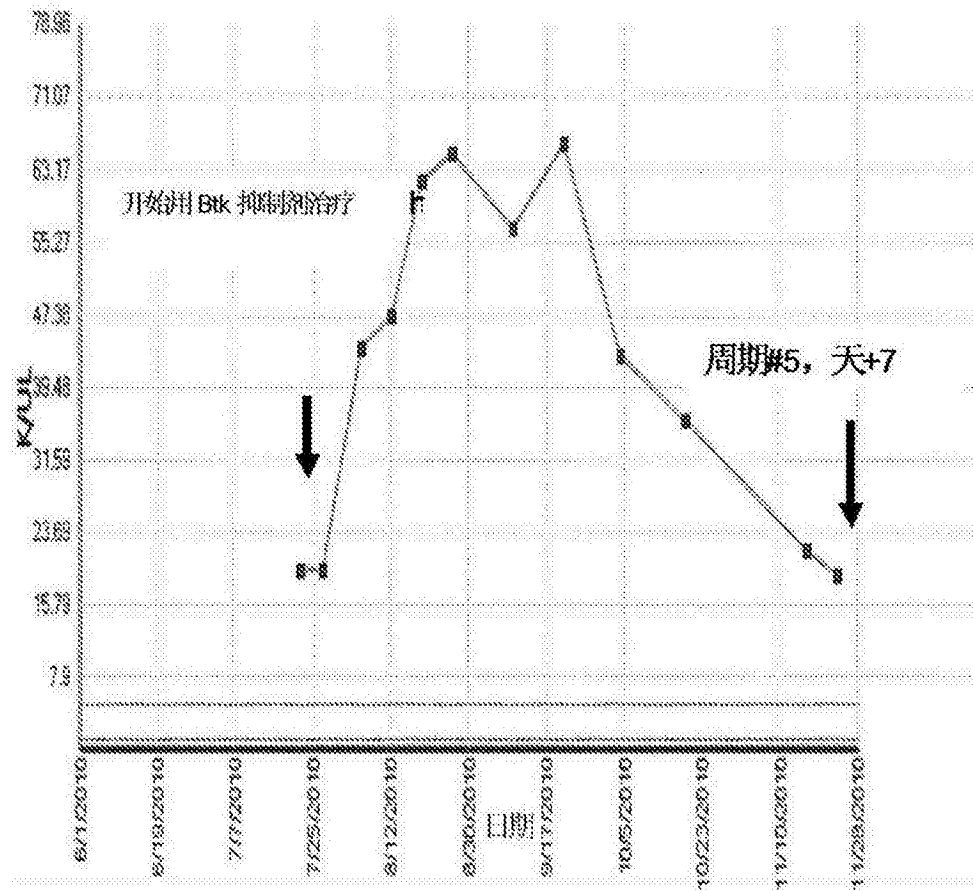


图2

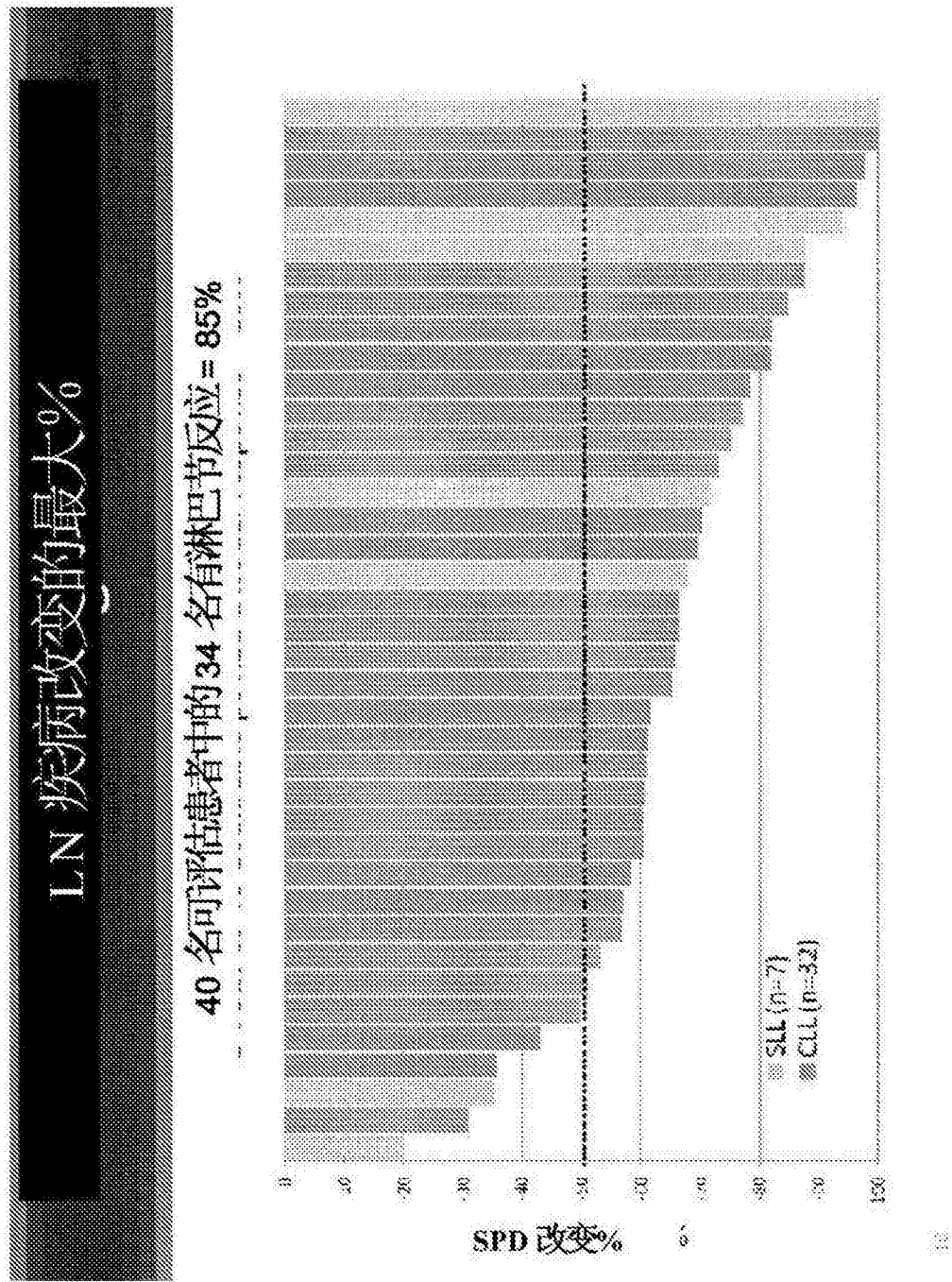


图3



用Btk 抑制剂治疗之前

用Btk 抑制剂治疗之后

图4

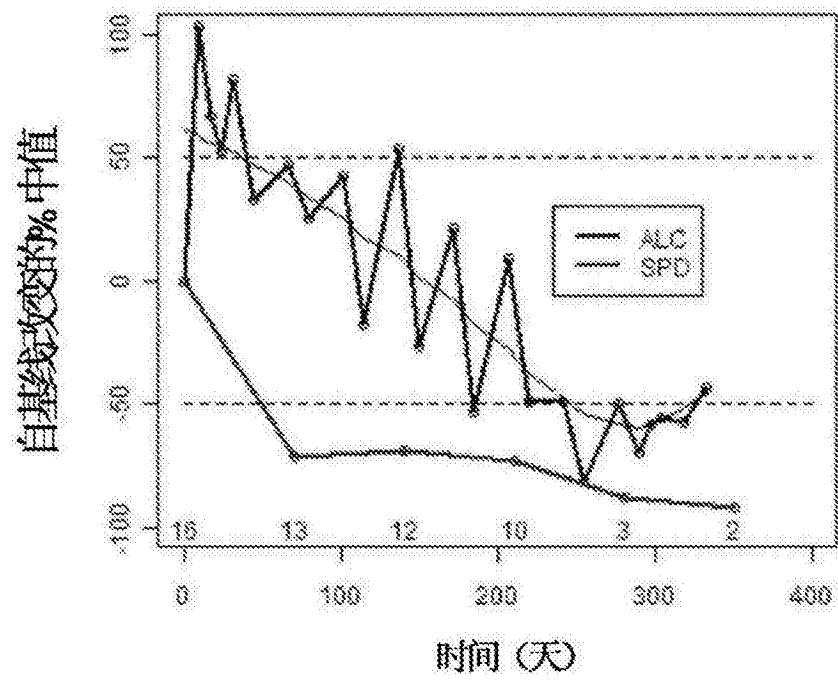


图5

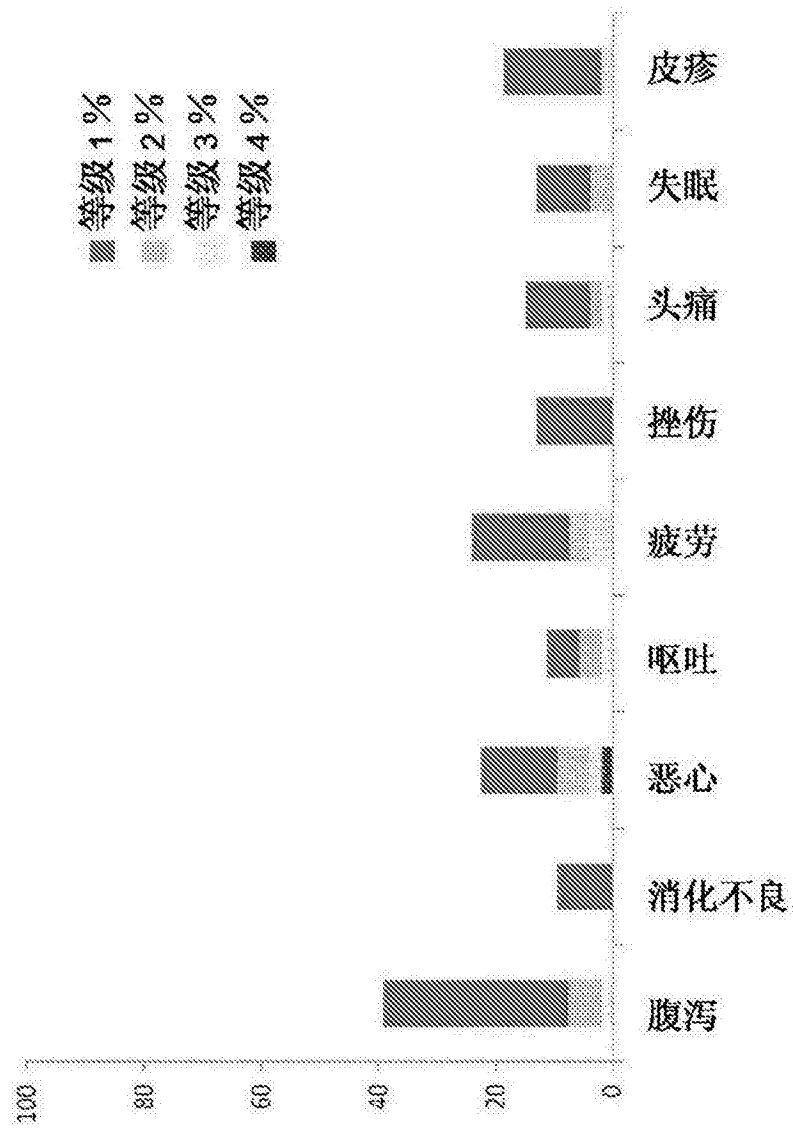


图6

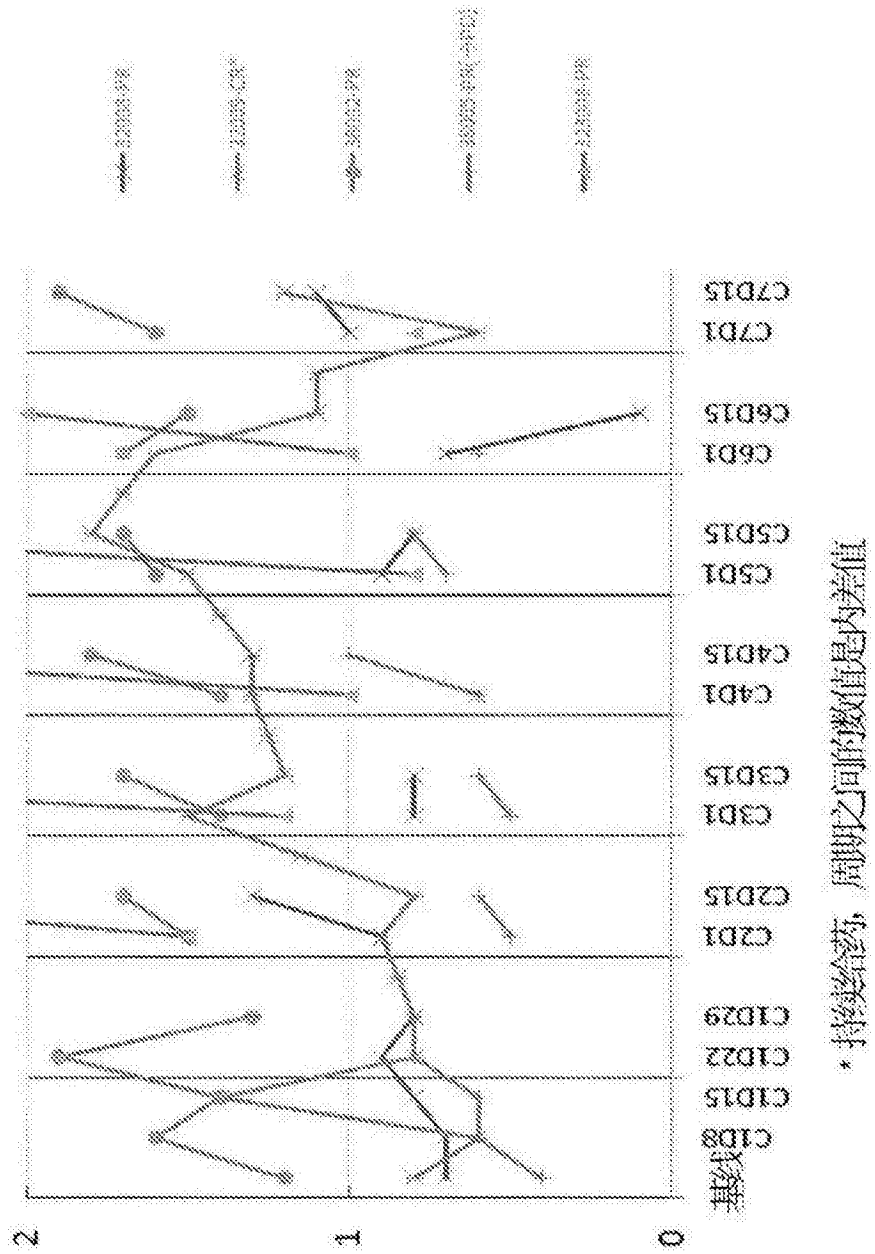


图7

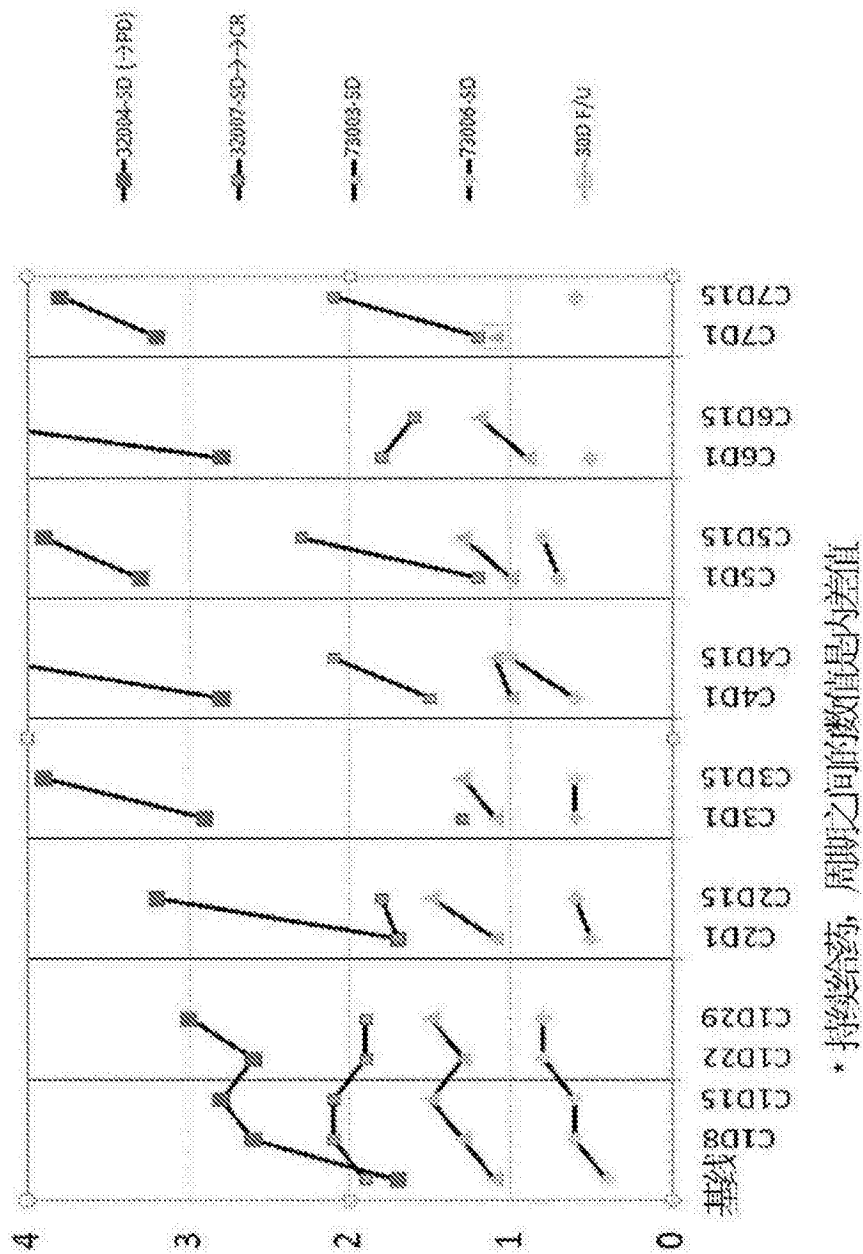


图8

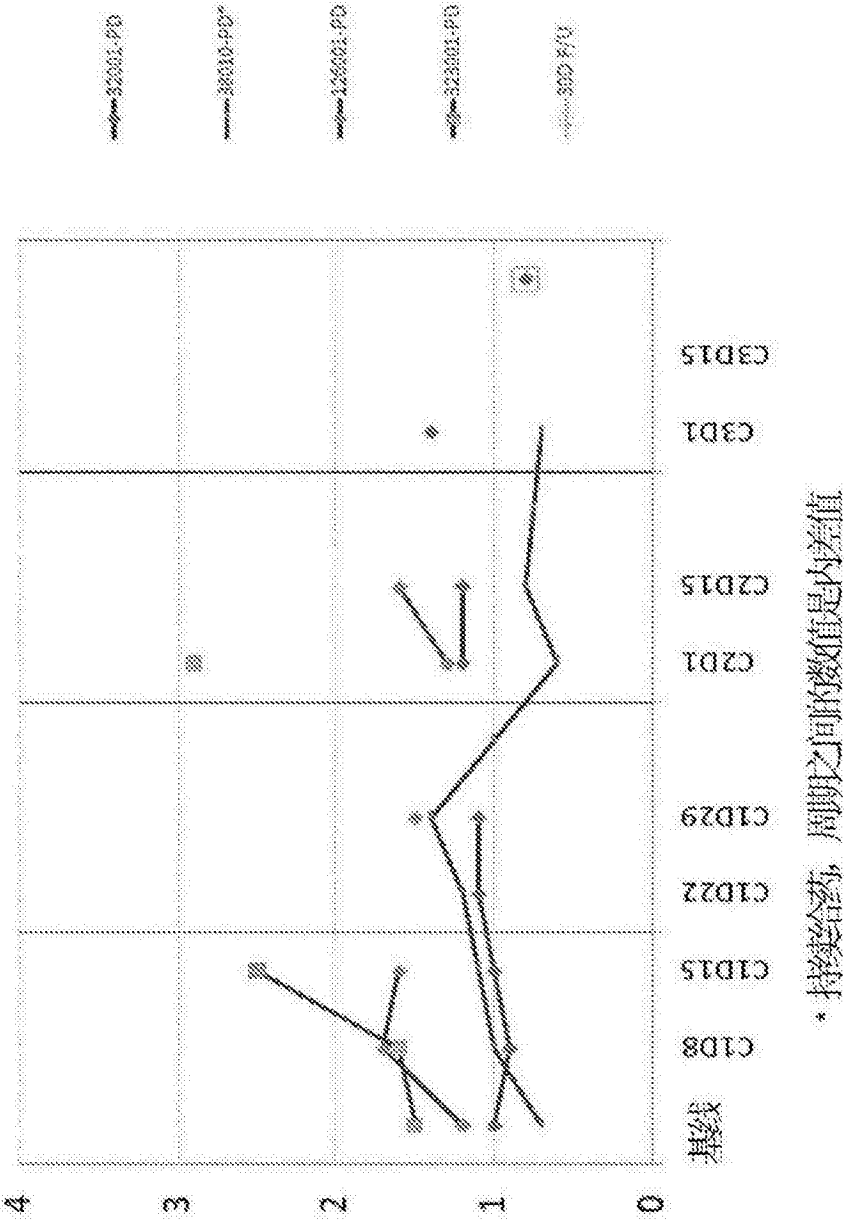


图9

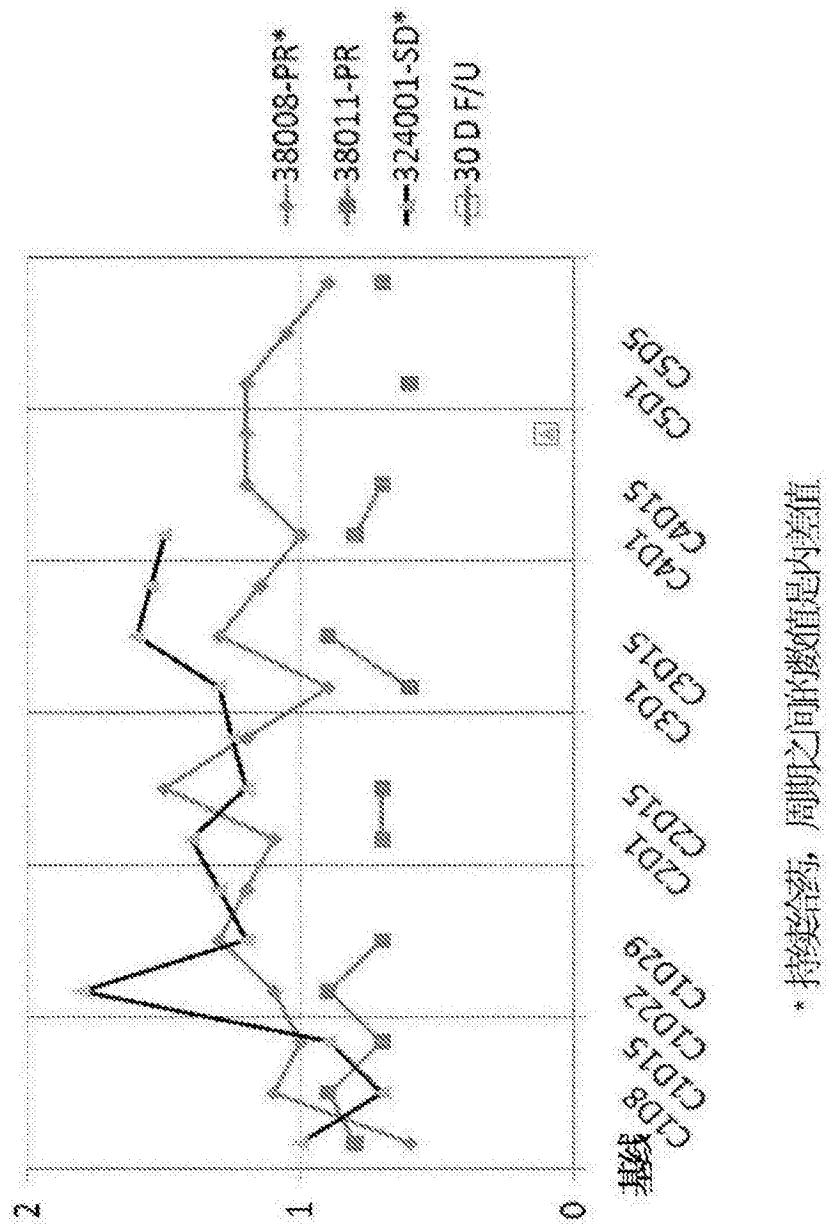


图10

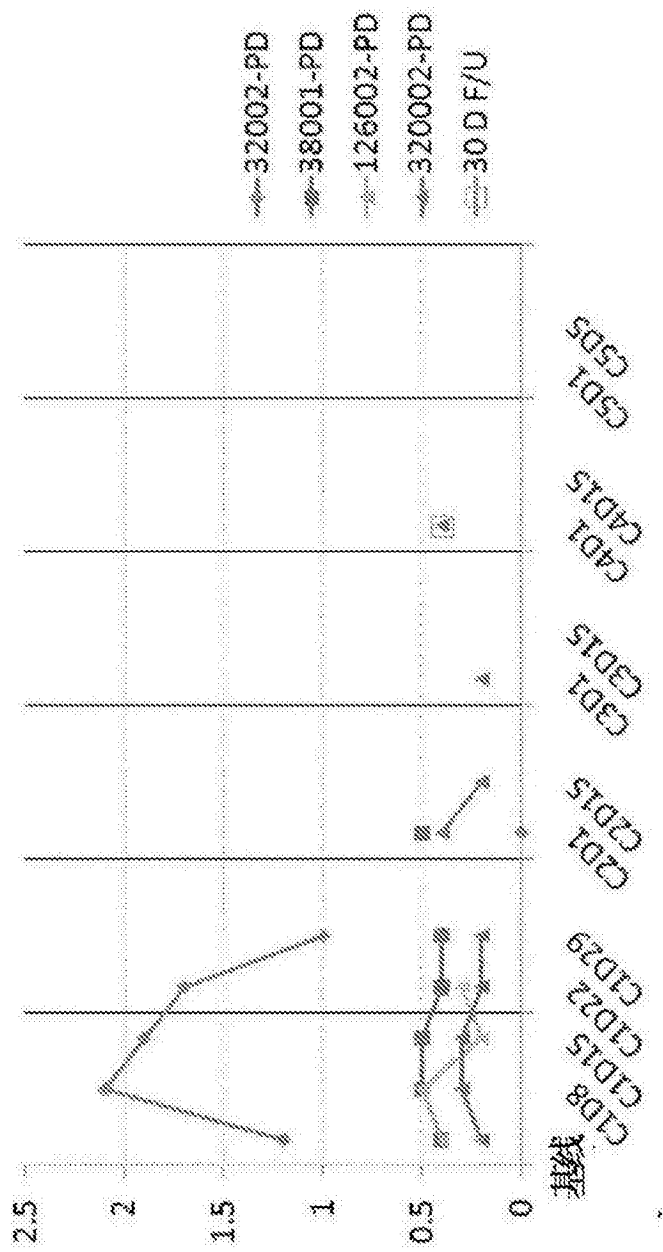
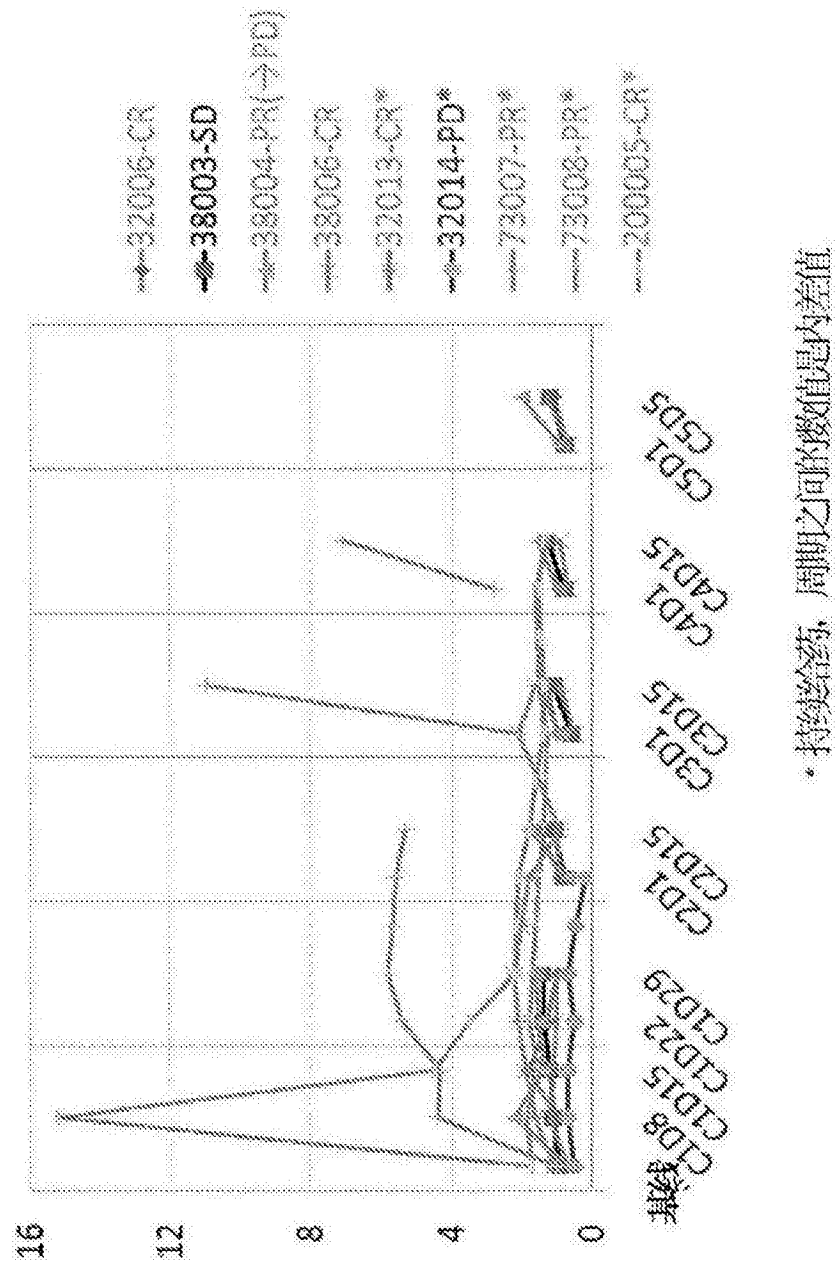
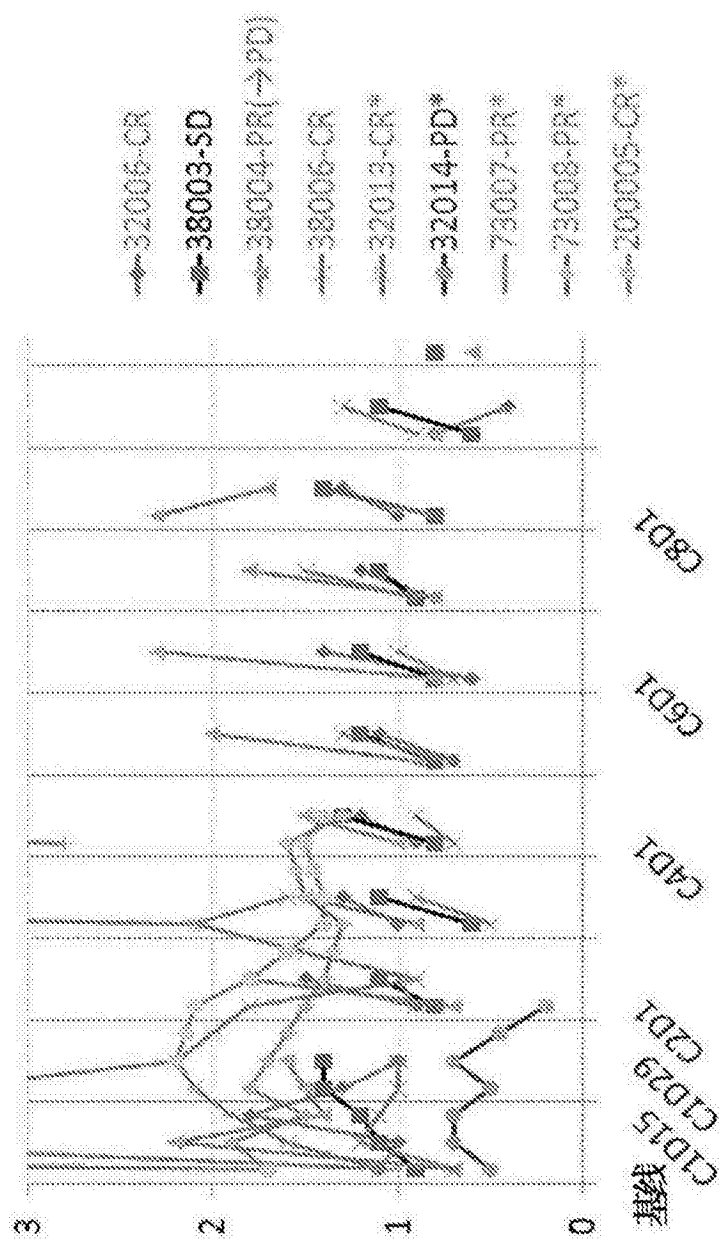


图11



* 持续给药，周期之间的数值是内差值

图12



* 持製合藥，周知之即數值是內差值

图13

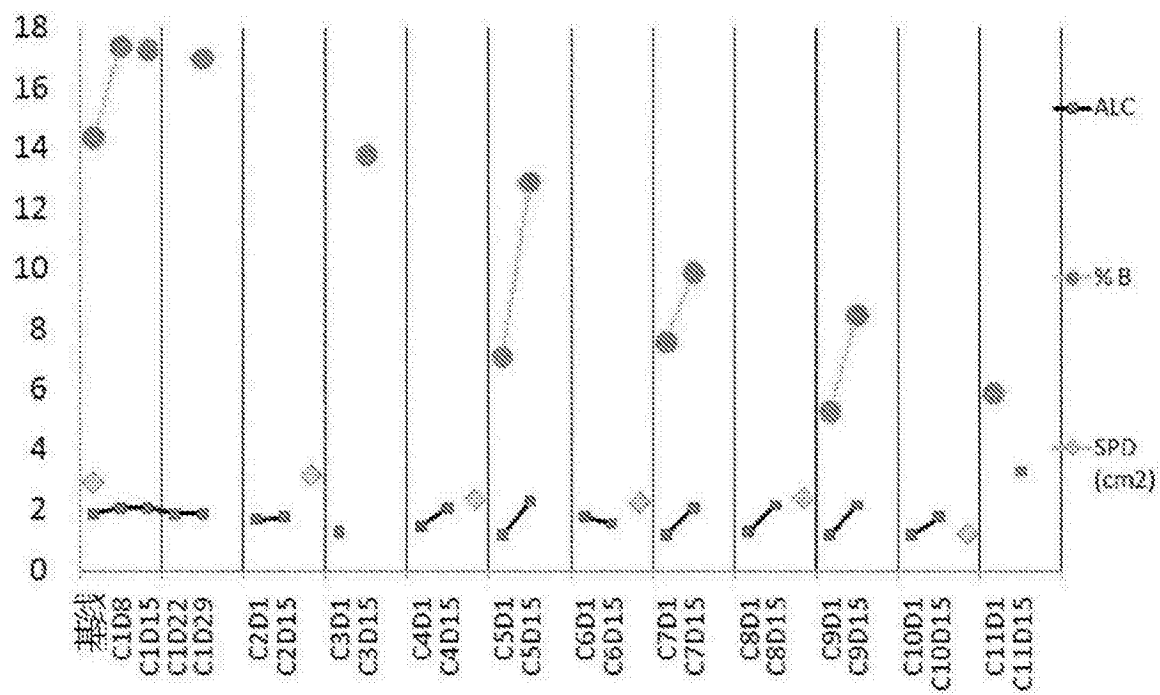


图14

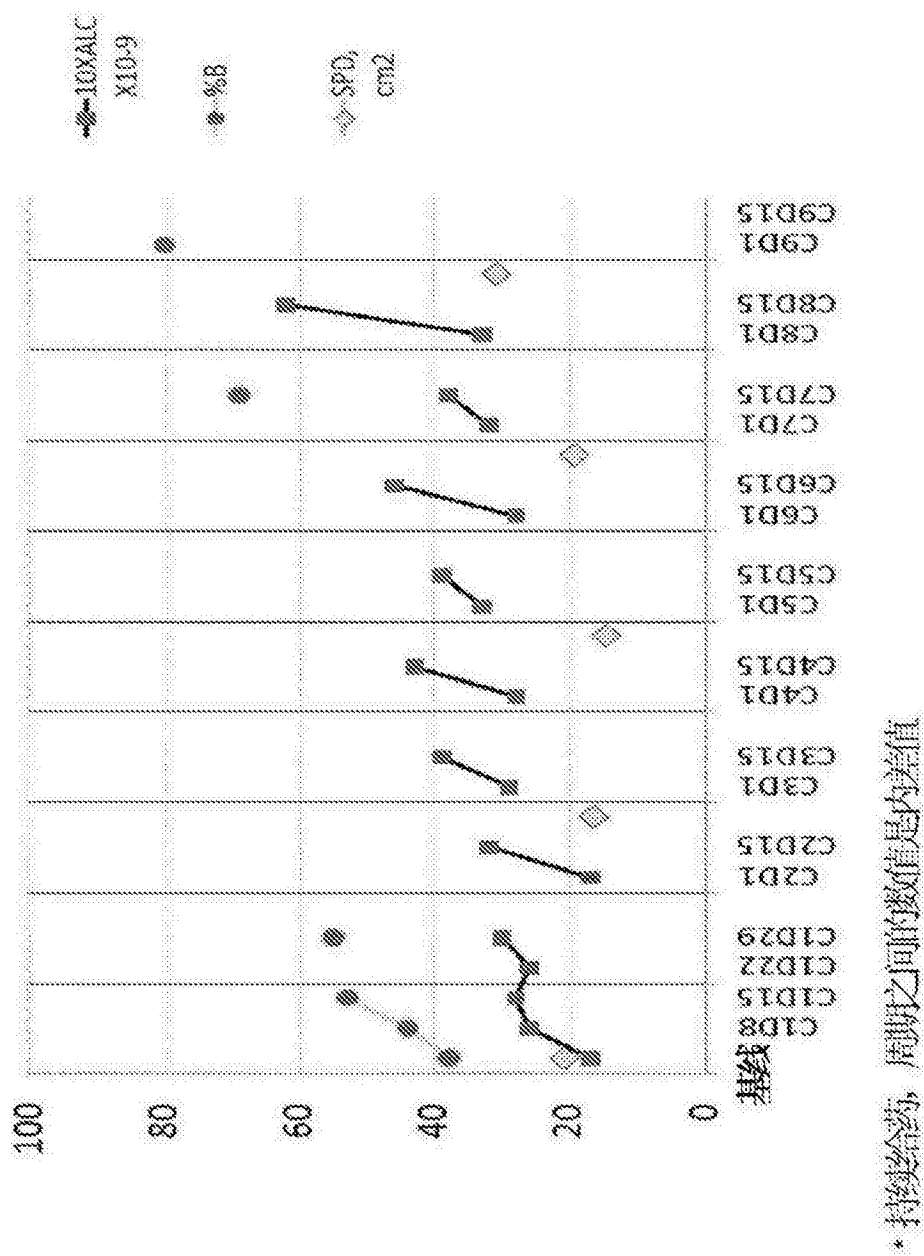


图15

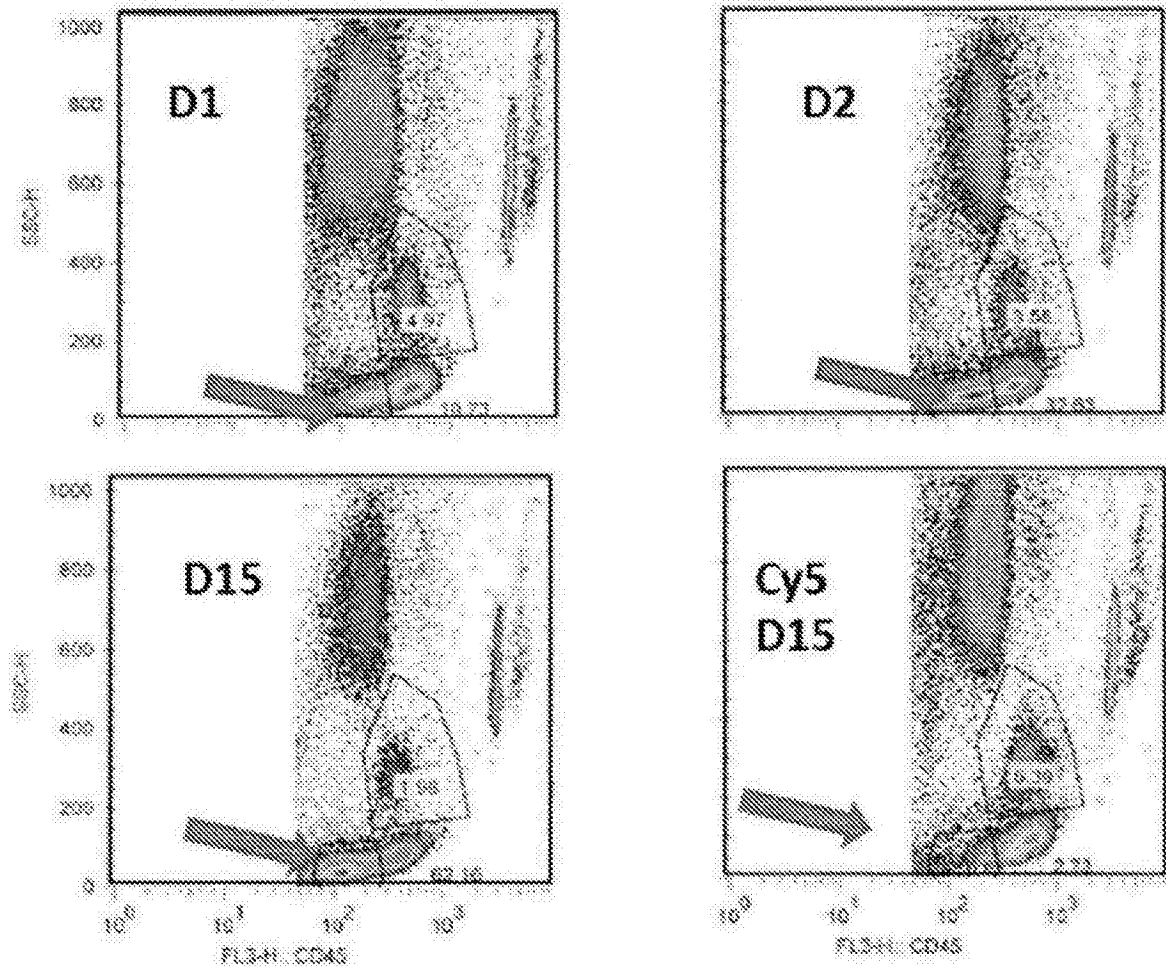


图16

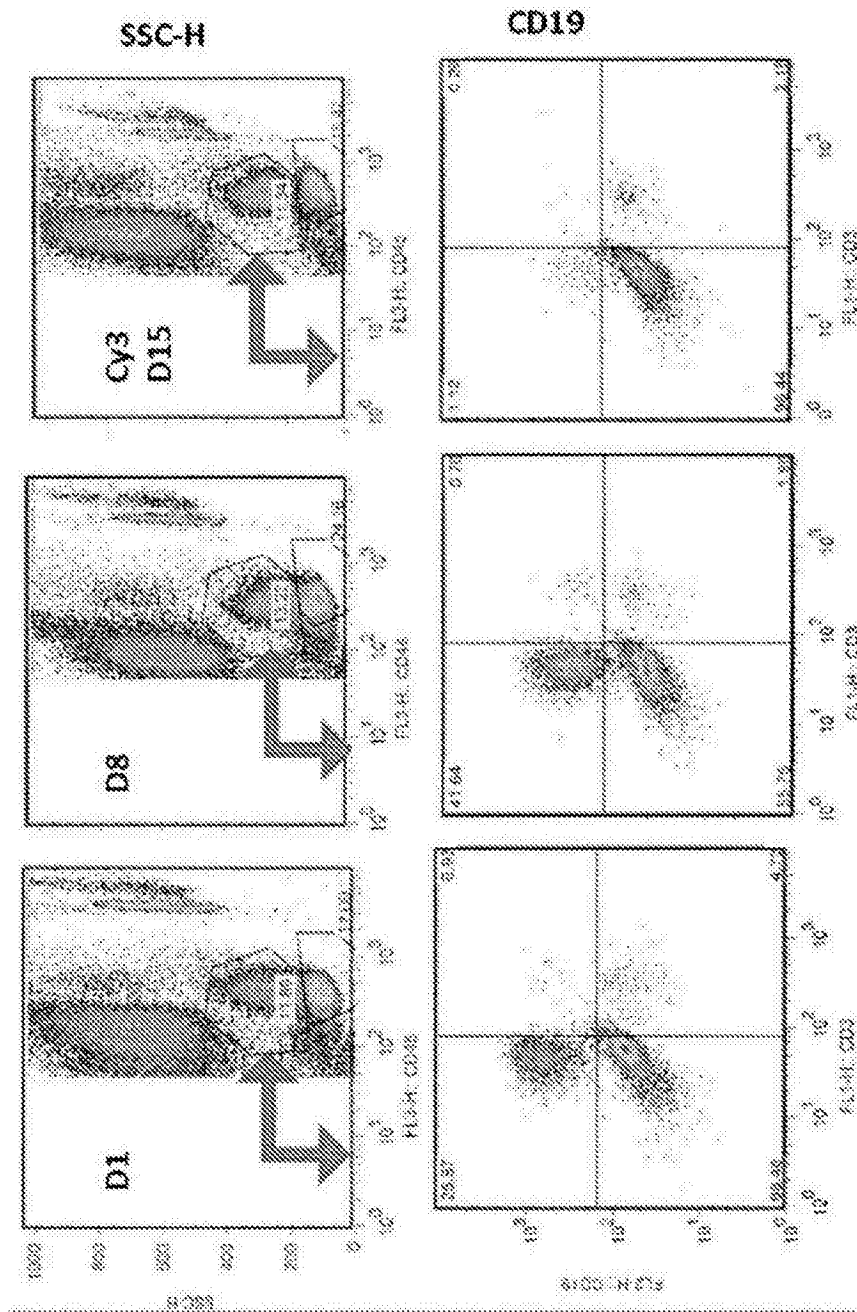


图17

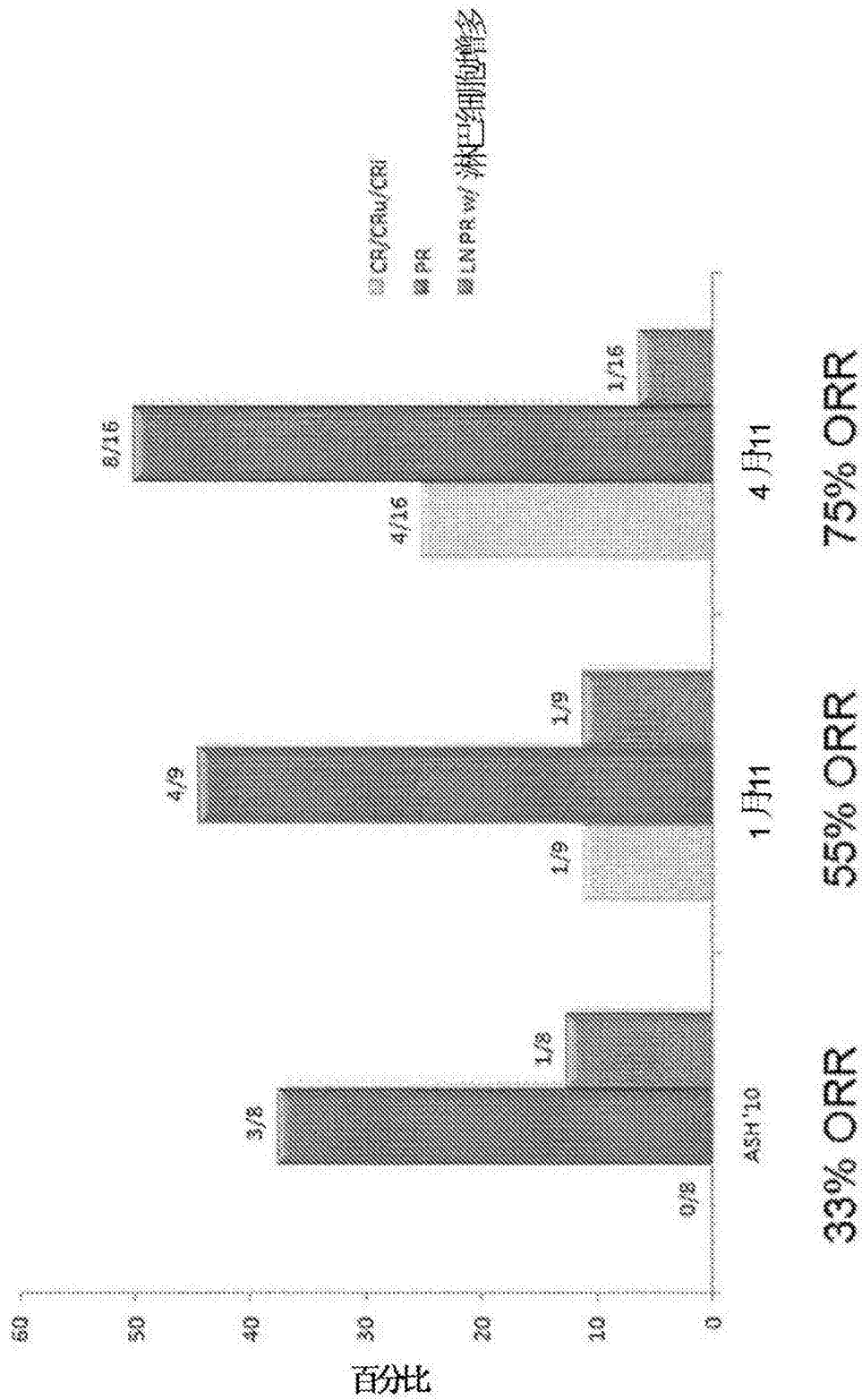


图18

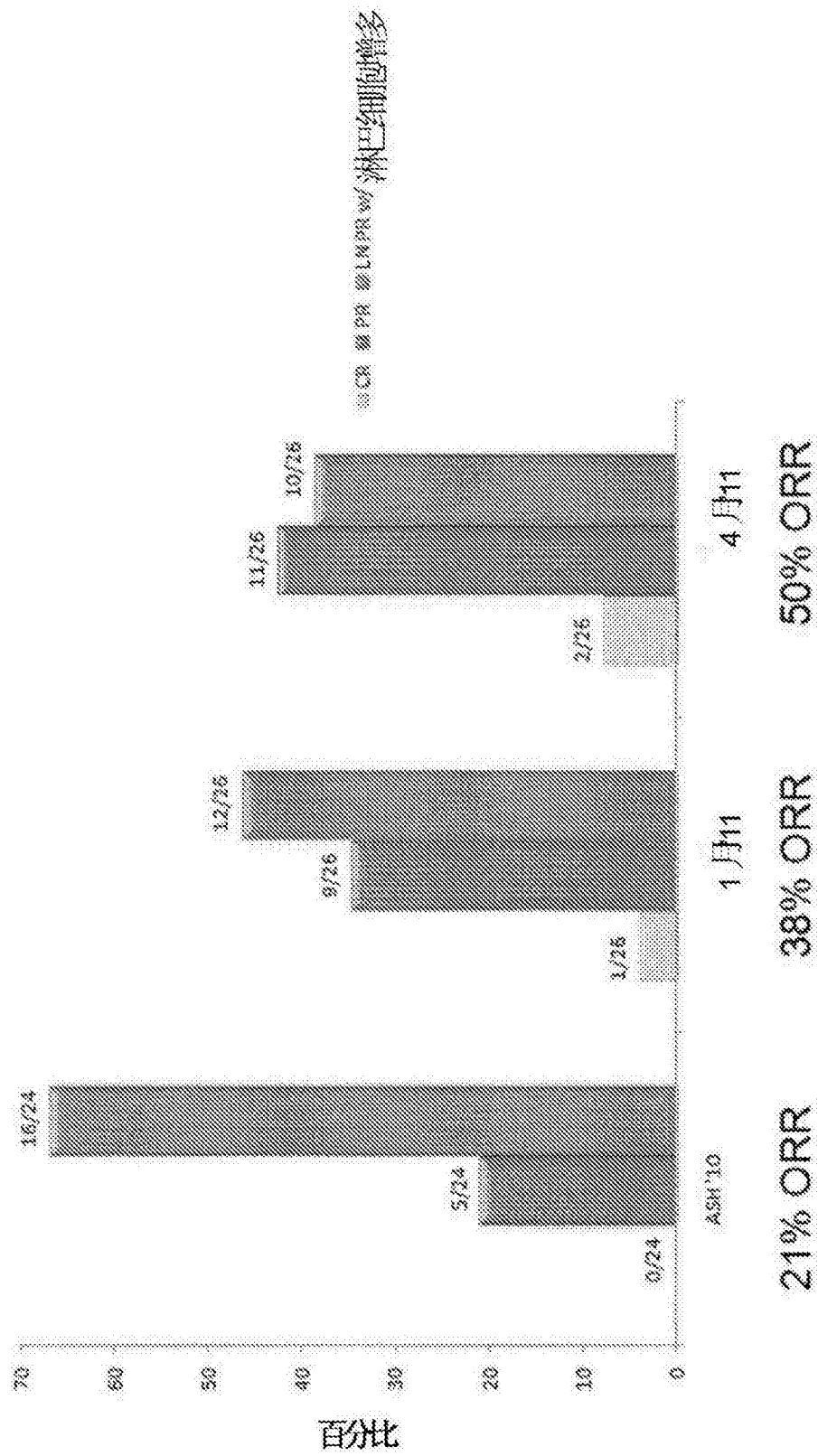


图19

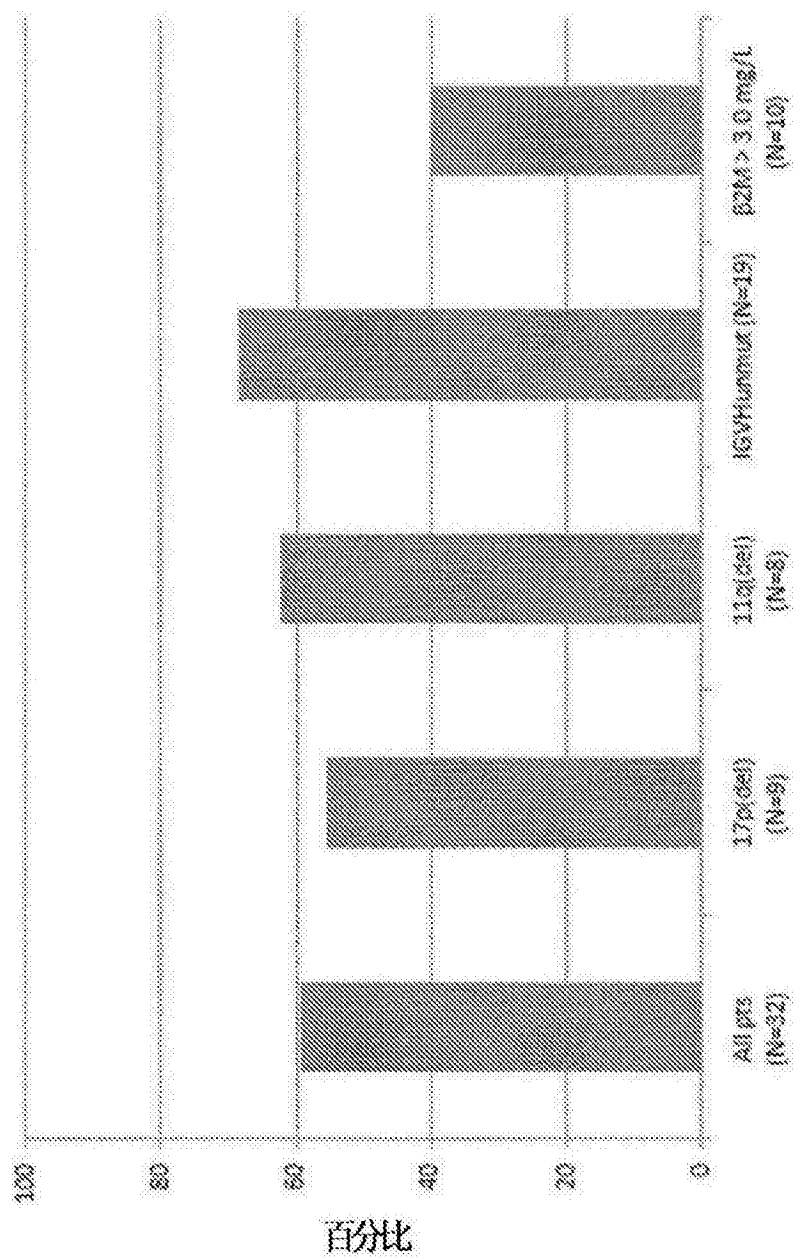


图20

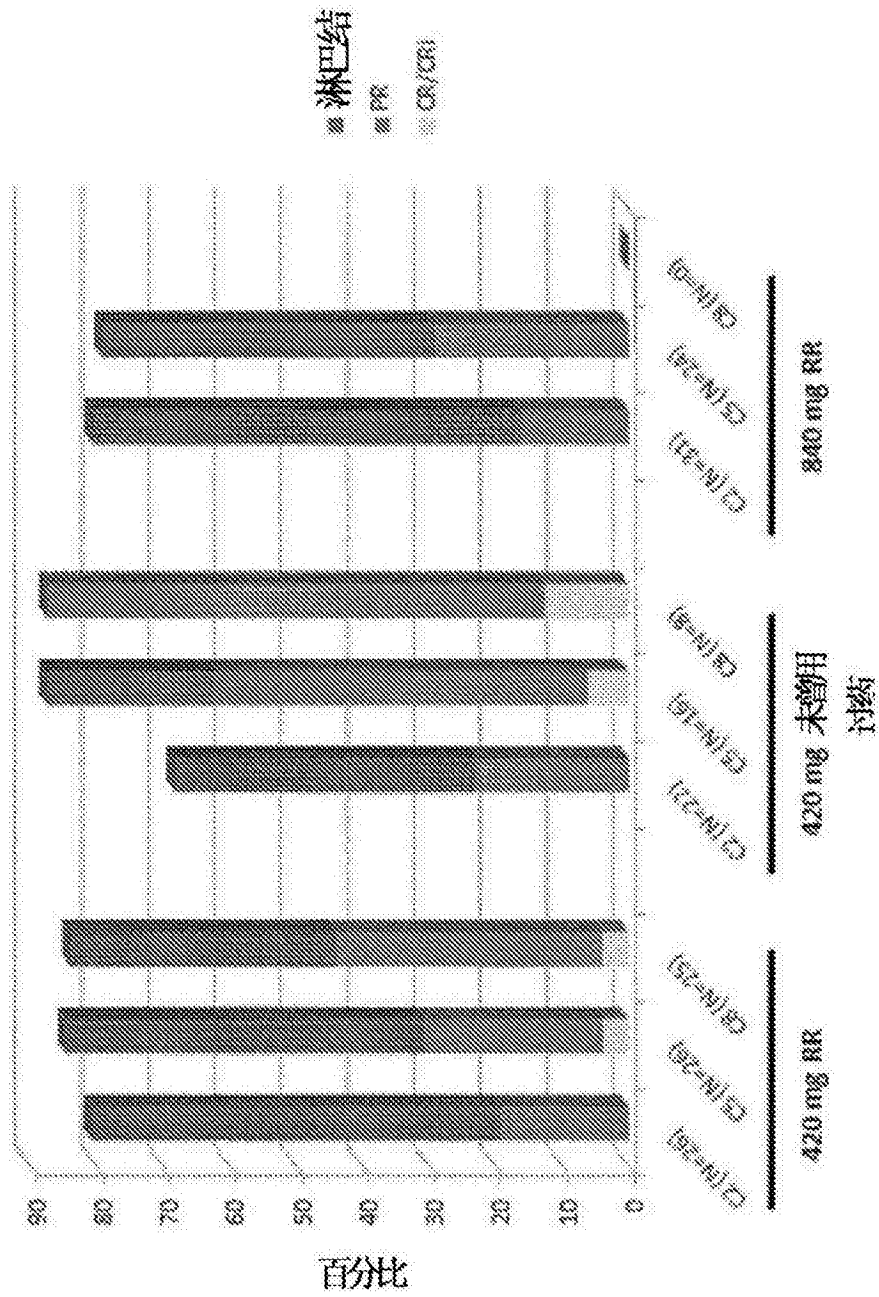


图21

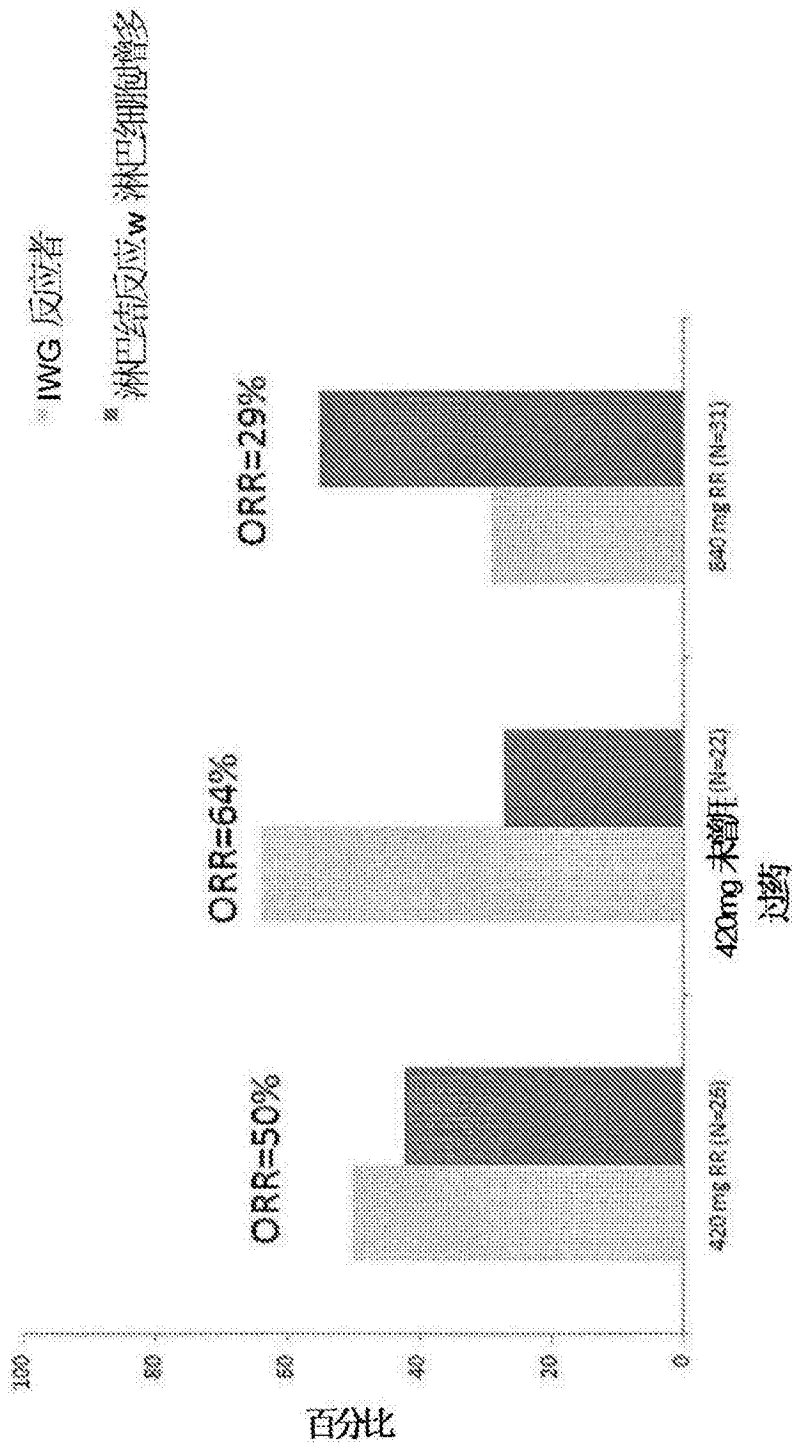


图22

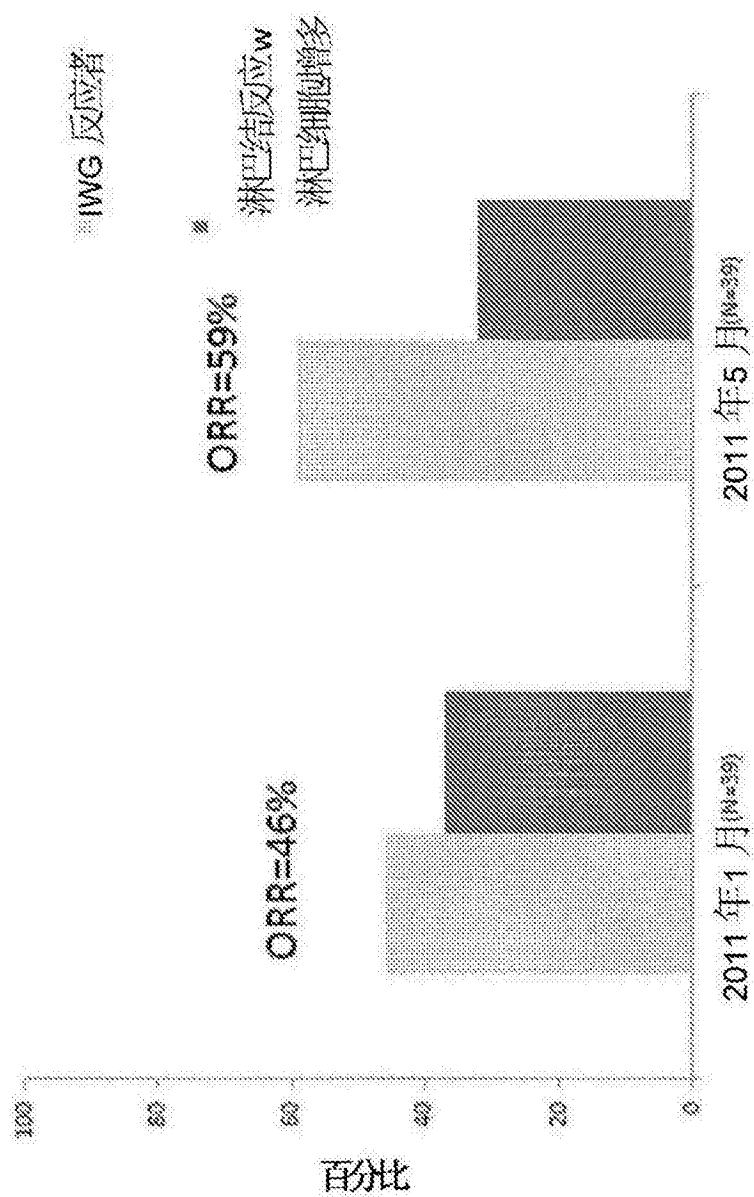


图23

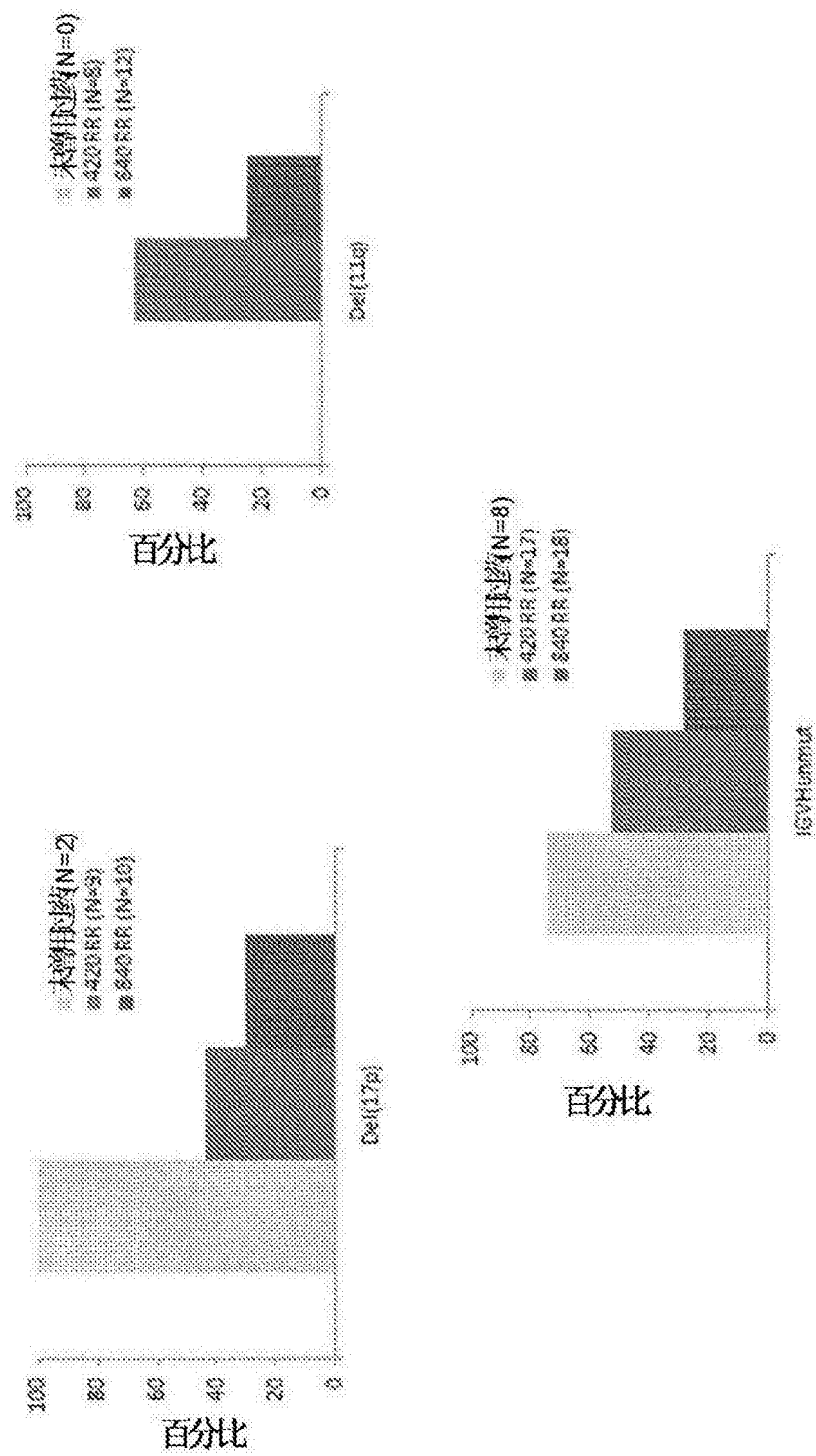


图24

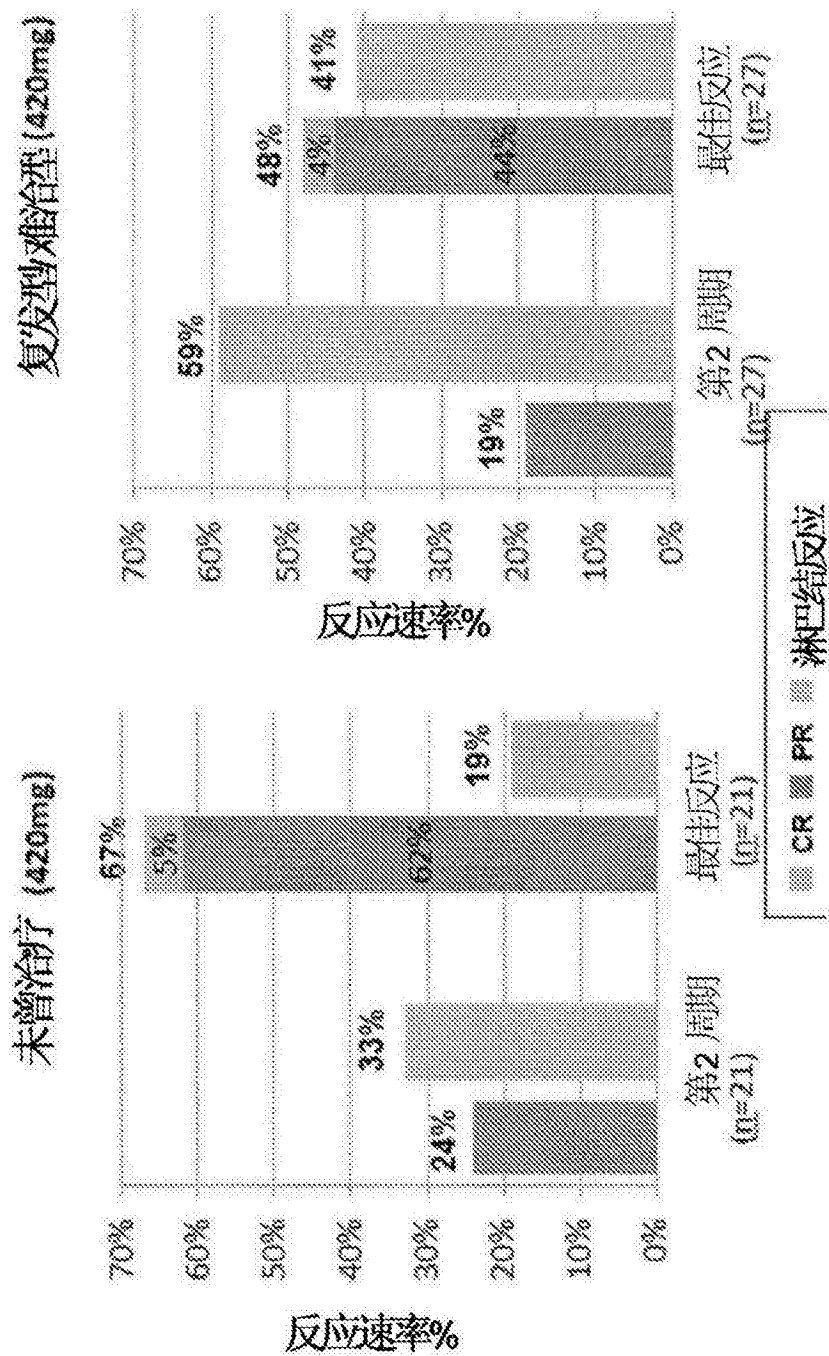


图25

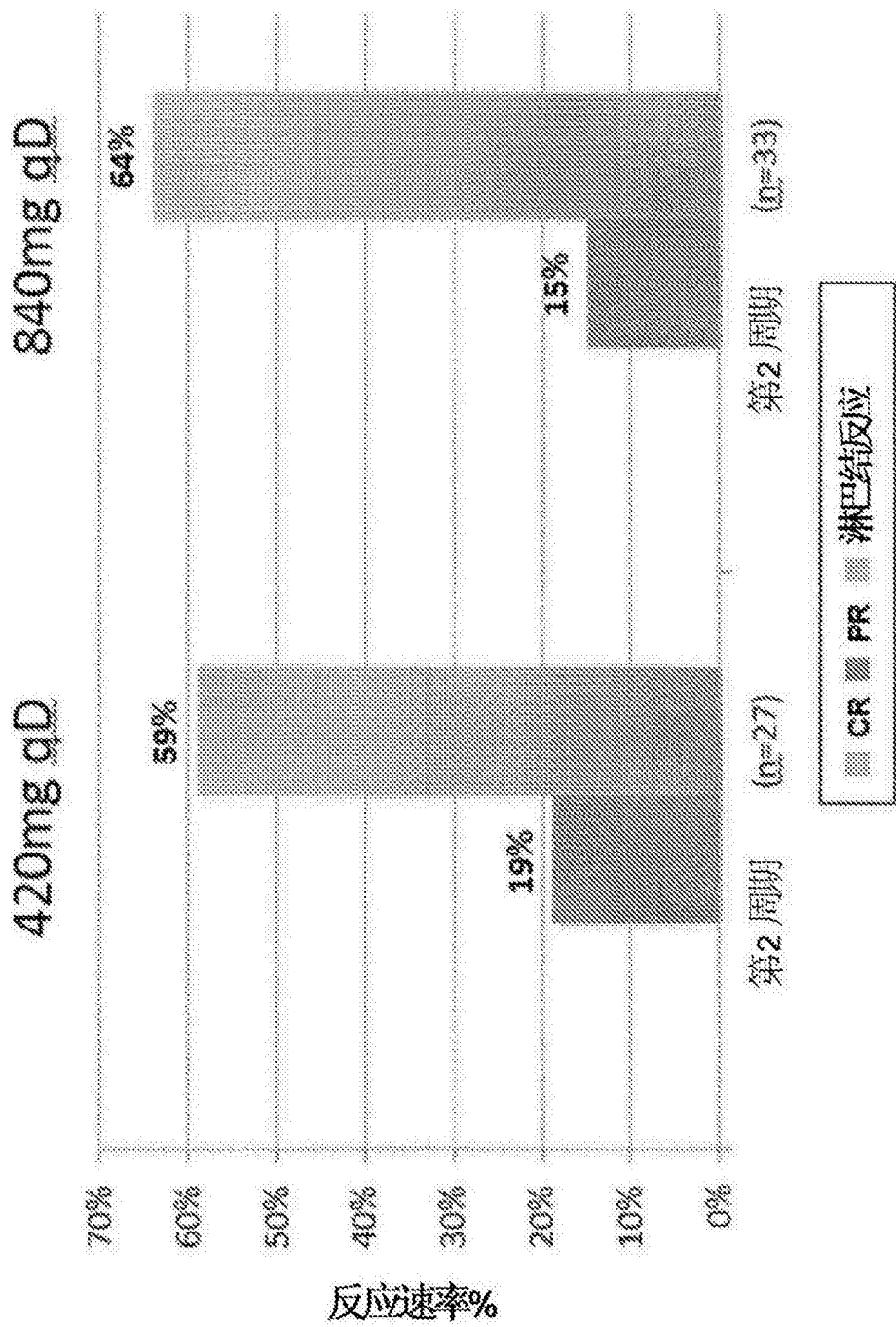


图26

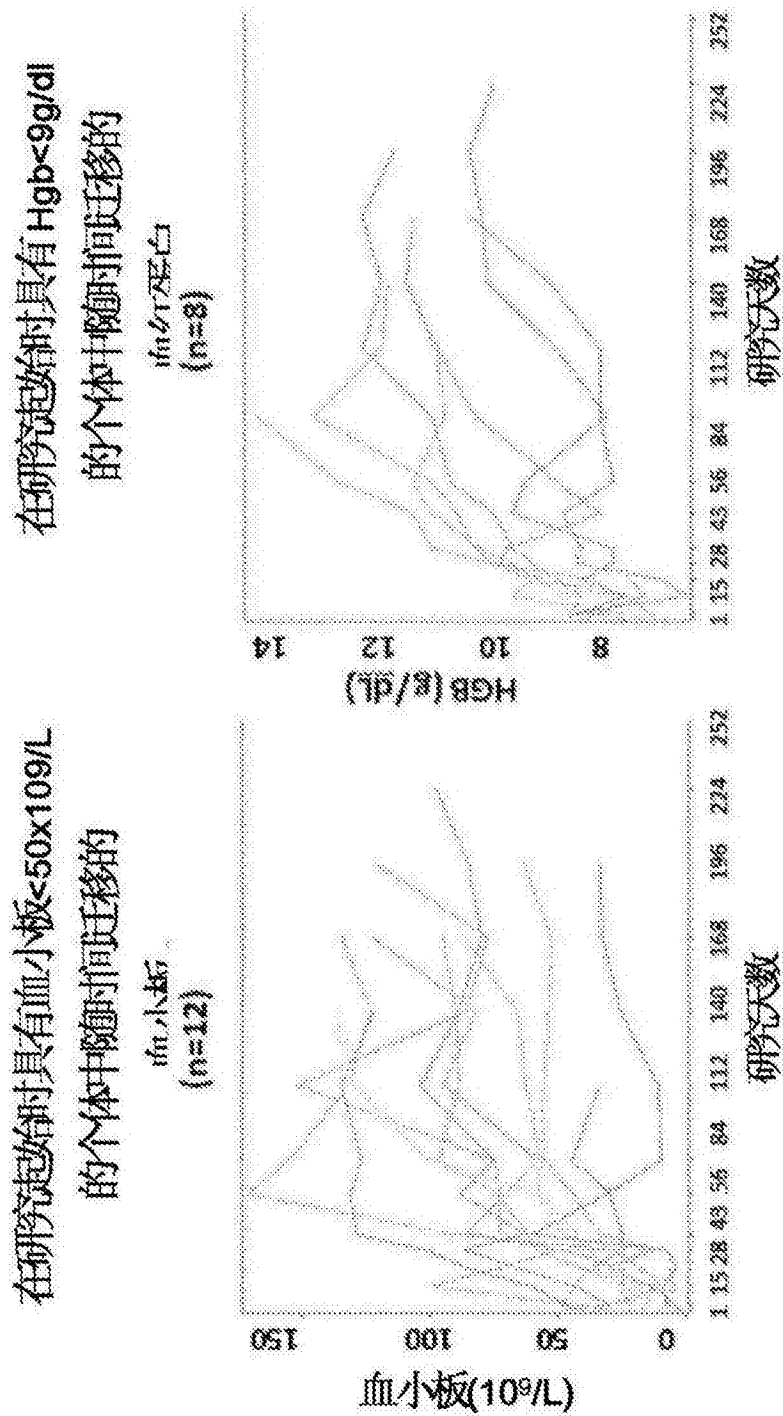


图27

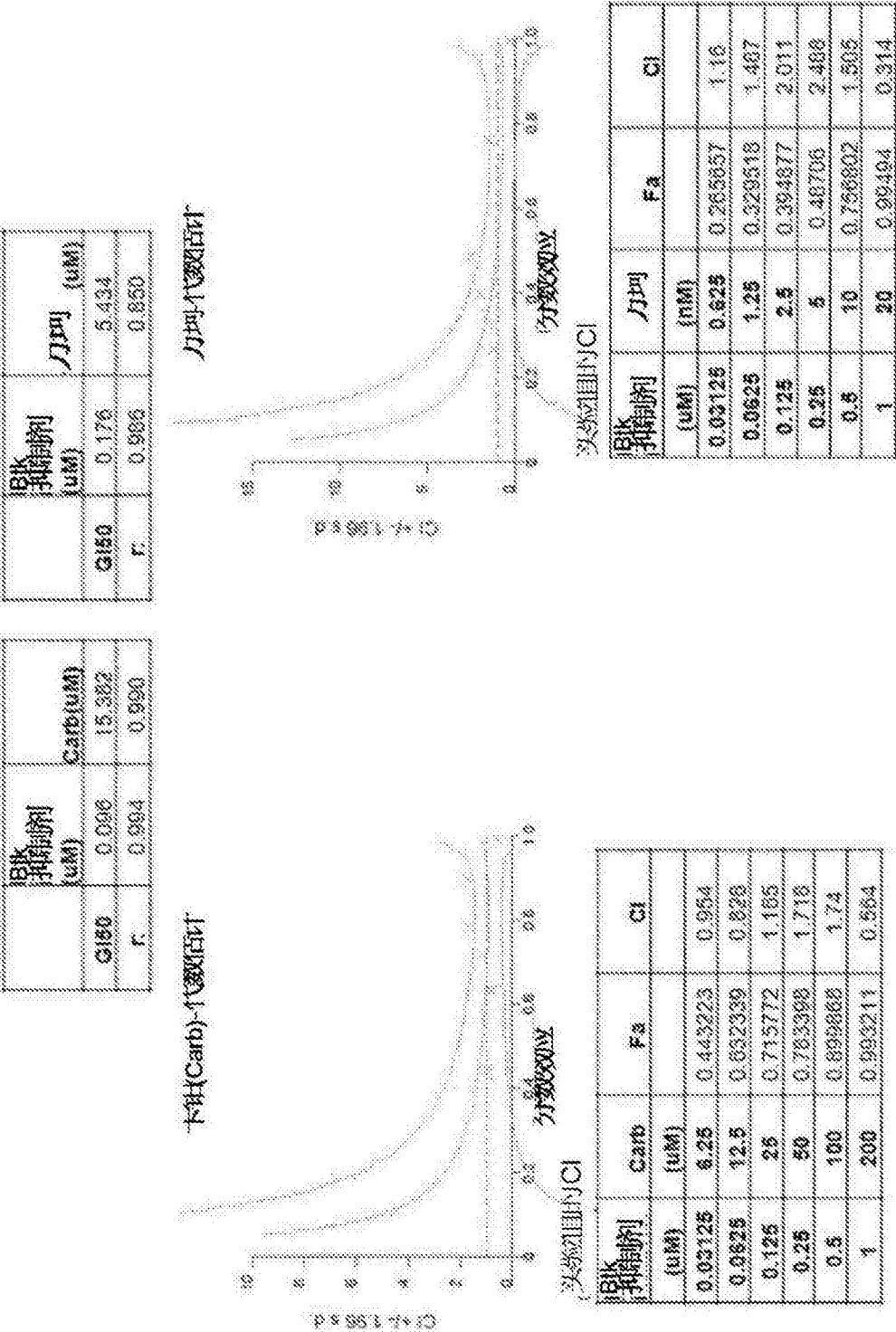


图28

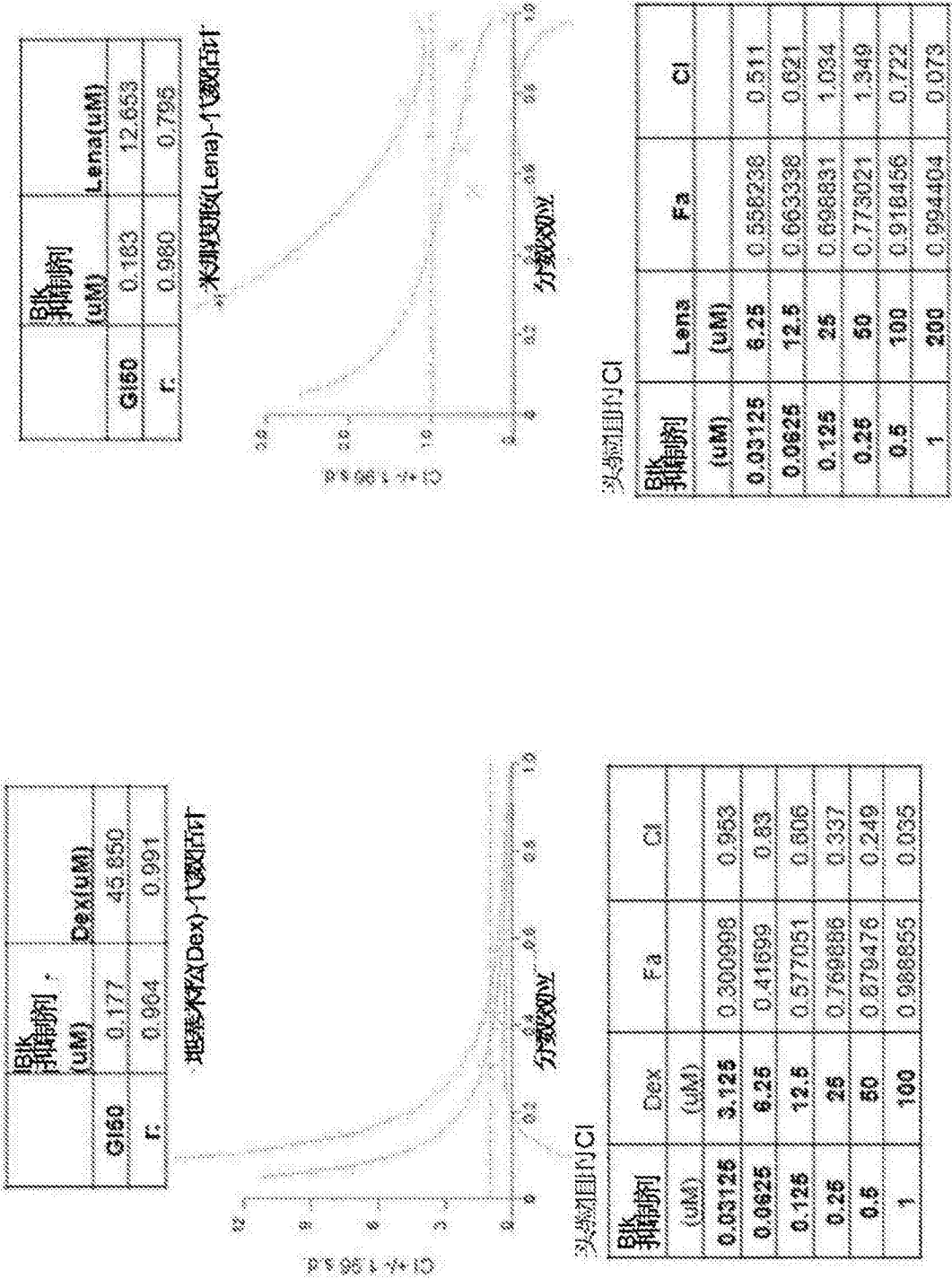


图29

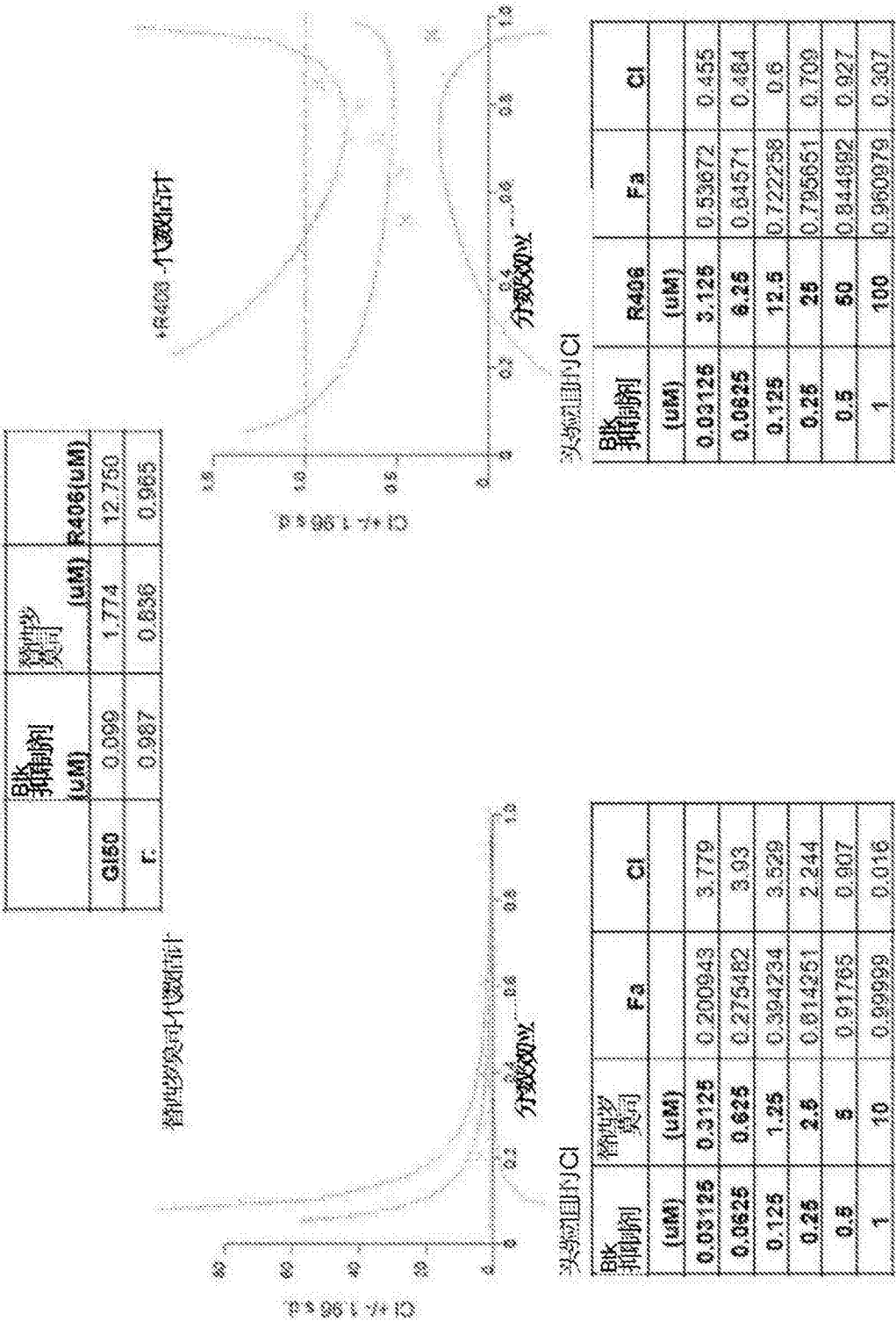


图30

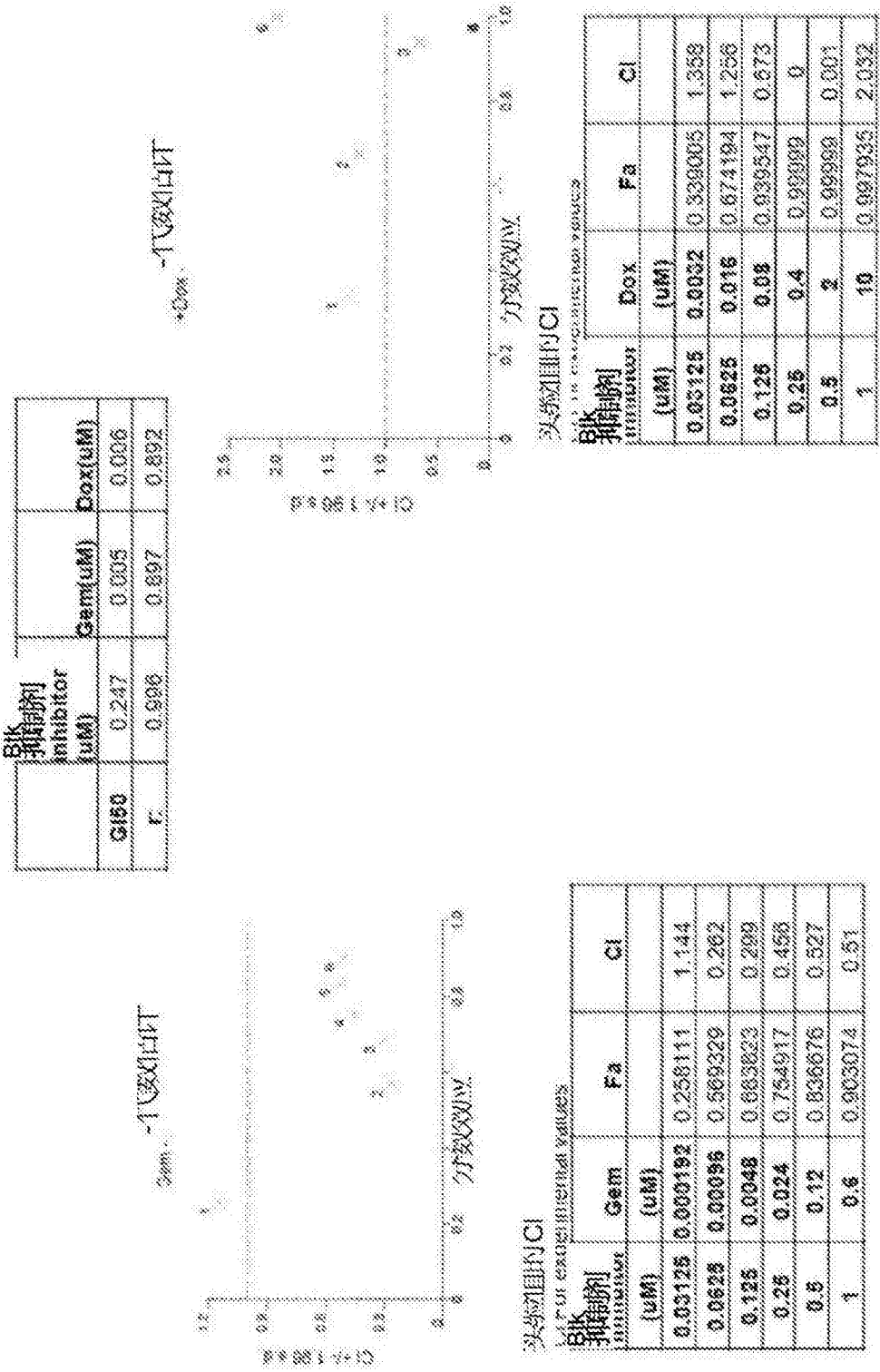


图31

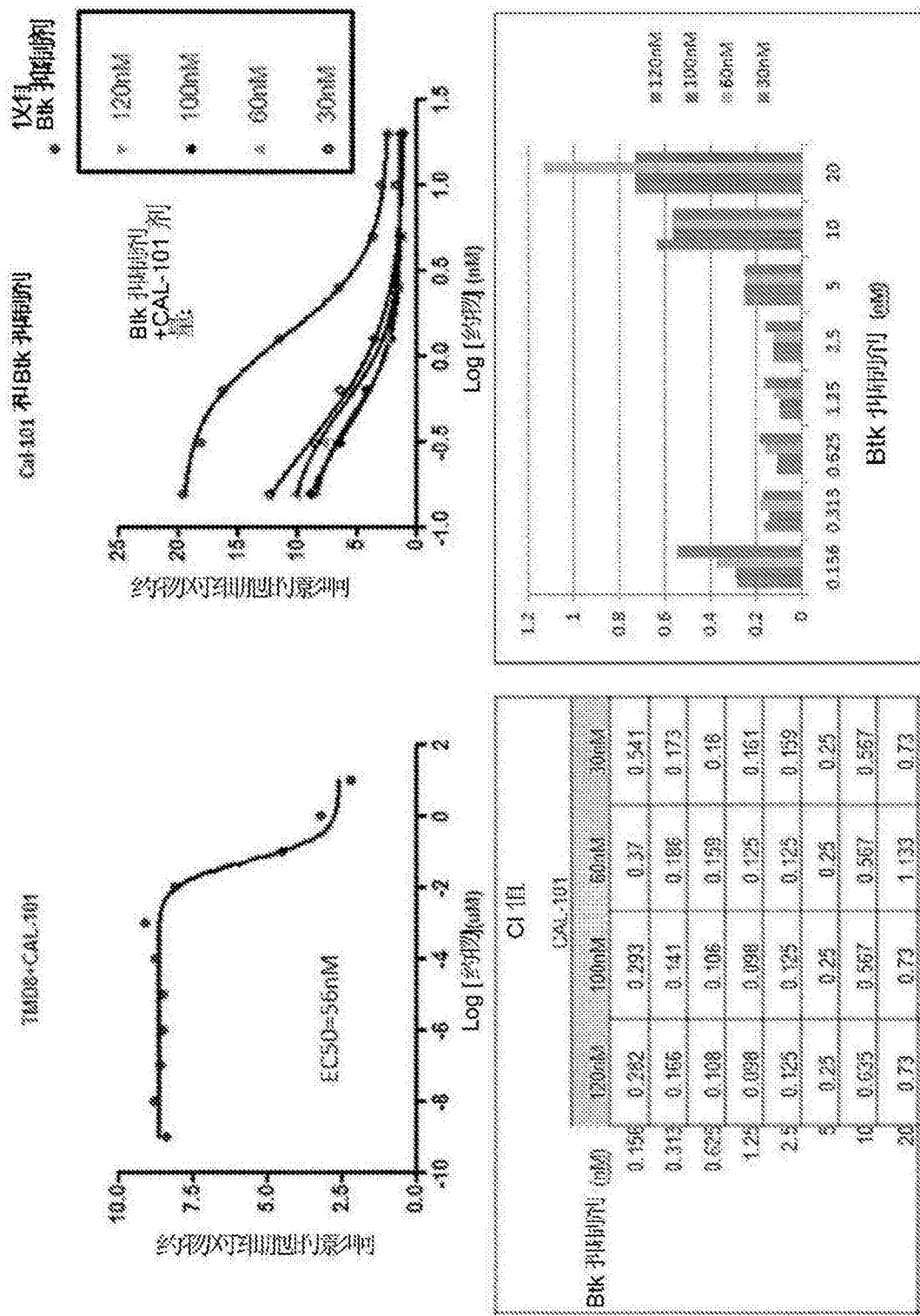


图32

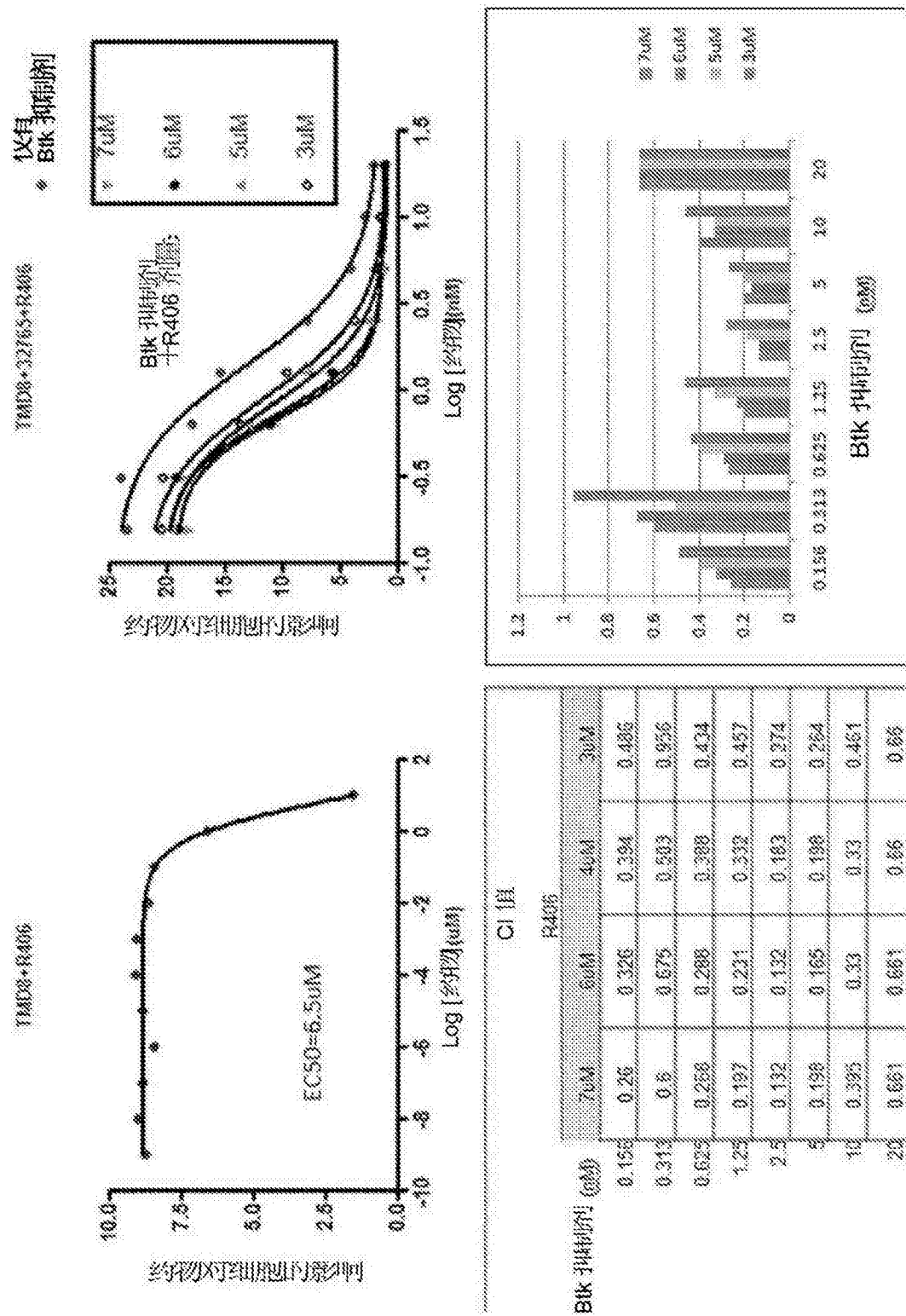


图33

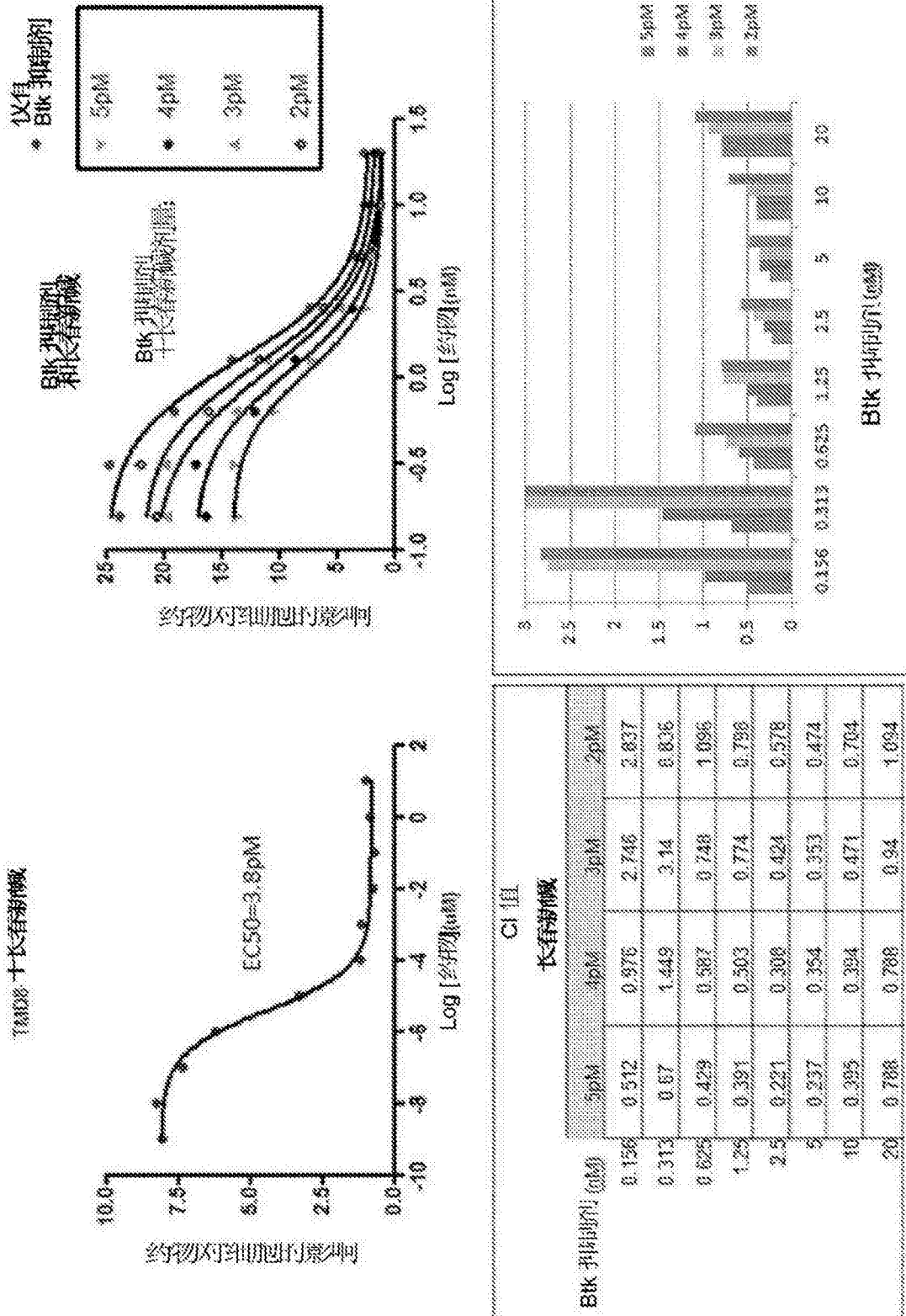


图34

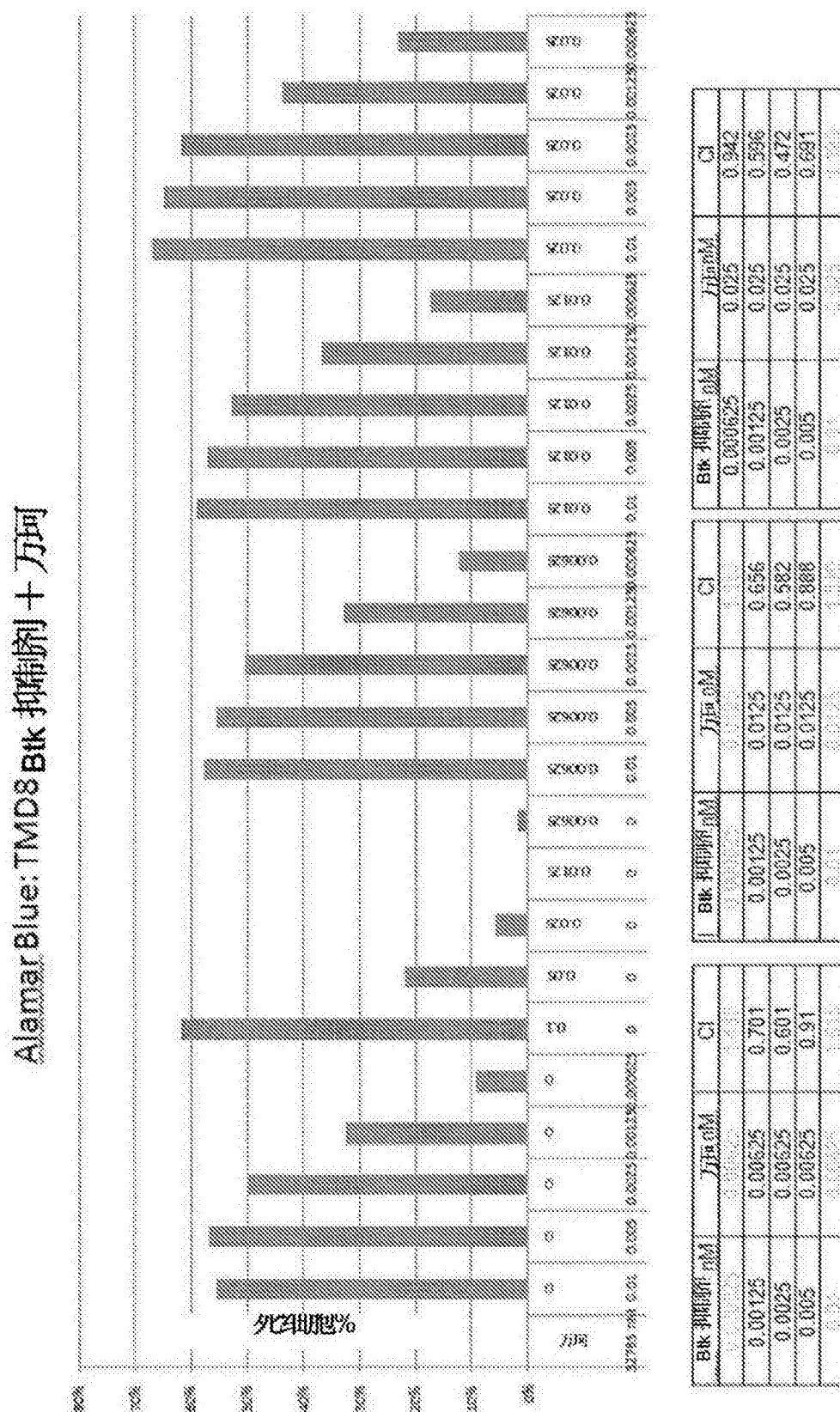


图37

AlamarBlue:TMD8 Btk 抑制剂+紫杉醇

