



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 117440828 A

(43) 申请公布日 2024.01.23

(21) 申请号 202280036385.X

(22) 申请日 2022.05.26

(30) 优先权数据

63/194,026 2021.05.27 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.11.20

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2022/031055 2022.05.26

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/251441 EN 2022.12.01

(71) 申请人 新基公司

地址 美国新泽西州

申请人 百时美施贵宝公司

(72) 发明人 P·C·马西亚格 T·佩鲁索

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

专利代理师 沈晓书 黄革生

(51) Int.Cl.

A61K 39/395 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61K 31/573 (2006.01)

A61K 38/05 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

权利要求书5页 说明书37页

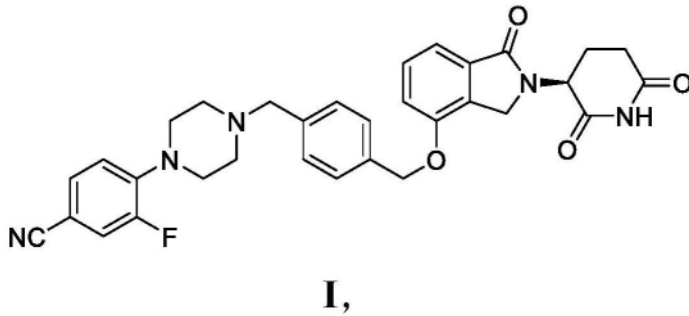
(54) 发明名称

使用组合疗法治疗多发性骨髓瘤的方法

(57) 摘要

本文提供了使用(S)-4-(4-(4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)苄基)哌嗪-1-基)-3-氟苯甲腈或其对映异构体、对映异构体的混合物、互变异构体或药学上可接受的盐与本文提供的第二活性剂组合用于治疗、预防或管理多发性骨髓瘤的方法。

1. 一种治疗多发性骨髓瘤的方法,该方法包括将治疗有效量的式(I)化合物:



或其对映异构体、对映异构体的混合物、互变异构体、同位素体、或药学上可接受的盐,与埃罗妥珠单抗和地塞米松组合向有需要的受试者施用。

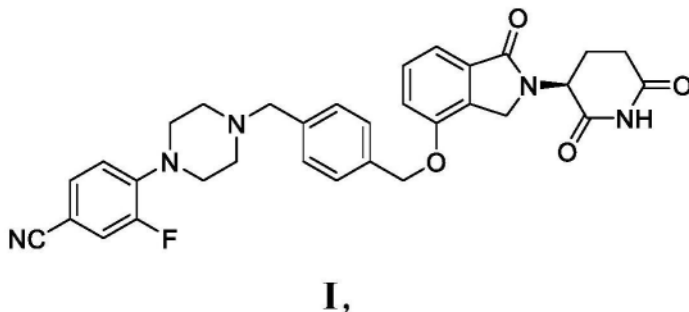
2. 如权利要求1所述的方法,其中将埃罗妥珠单抗在前两个28天周期的第1、8、15和22天,并在随后一个或多个28天周期的第1天施用;以及将地塞米松在每个28天周期的第1、8、15和22天施用。

3. 如权利要求1或2所述的方法,其中将埃罗妥珠单抗静脉内施用,并且将地塞米松静脉内或经口施用。

4. 如权利要求1至3中任一项所述的方法,其中将埃罗妥珠单抗在前两个28天周期的第1、8、15和22天以约10mg/kg的剂量,并在随后一个或多个28天周期的第1天以约20mg/kg的剂量静脉内施用;以及将地塞米松在前两个28天周期的第1、8、15和22天以及在从第三个28天周期开始的随后一个或多个28天周期的第1天以约28mg的剂量经口施用和以约8mg的剂量静脉内施用,并在从第三个28天周期开始的随后一个或多个28天周期的第8、15和22天以约40mg的剂量经口施用。

5. 如权利要求1至3中任一项所述的方法,其中将埃罗妥珠单抗在前两个28天周期的第1、8、15和22天以约10mg/kg的剂量,并在随后一个或多个28天周期的第1天以约20mg/kg的剂量静脉内施用;以及将地塞米松在前两个28天周期的第1、8、15和22天以及在从第三个28天周期开始的随后一个或多个28天周期的第1天以约8mg的剂量经口施用和以约8mg的剂量静脉内施用,并在从第三个28天周期开始的随后一个或多个28天周期的第8、15和22天以约20mg的剂量经口施用。

6. 一种治疗多发性骨髓瘤的方法,该方法包括将治疗有效量的式(I)化合物:



或其对映异构体、对映异构体的混合物、互变异构体、同位素体、或药学上可接受的盐,与伊沙妥昔单抗和地塞米松组合向有需要的受试者施用。

7. 如权利要求6所述的方法,其中将伊沙妥昔单抗在第一个28天周期的第1、8、15和22天,并在随后一个或多个28天周期的第1和15天施用;以及将地塞米松在每个28天周期的第

1、8、15和22天施用。

8. 如权利要求6或7所述的方法, 其中将伊沙妥昔单抗静脉内施用, 并且将地塞米松静脉内或经口施用。

9. 如权利要求6至8中任一项所述的方法, 其中将伊沙妥昔单抗在第一个28天周期的第1、8、15和22天以约10mg/kg的剂量, 并在随后一个或多个28天周期的第1和15天以约10mg/kg的剂量静脉内施用; 以及将地塞米松在每个28天周期的第1、8、15和22天以约40mg的剂量静脉内或经口施用。

10. 如权利要求6至8中任一项所述的方法, 其中将伊沙妥昔单抗在第一个28天周期的第1、8、15和22天以约10mg/kg的剂量, 并在随后一个或多个28天周期的第1和15天以约10mg/kg的剂量静脉内施用; 以及将地塞米松在每个28天周期的第1、8、15和22天以约20mg的剂量静脉内或经口施用。

11. 如权利要求1至10中任一项所述的方法, 其中该多发性骨髓瘤是复发性或难治性多发性骨髓瘤 (RRMM)。

12. 如权利要求11所述的方法, 其中该受试者已接受至少两种前线疗法。

13. 如权利要求11所述的方法, 其中该受试者已接受一种至三种前线疗法。

14. 如权利要求11所述的方法, 其中该受试者已接受两种至四种前线疗法。

15. 如权利要求12至14中任一项所述的方法, 其中该前线疗法包括含来那度胺的疗法。

16. 如权利要求12至15中任一项所述的方法, 其中该前线疗法包括蛋白酶体抑制剂。

17. 如权利要求16所述的方法, 其中该蛋白酶体抑制剂是硼替佐米、卡非佐米或伊沙佐米。

18. 如权利要求1至10中任一项所述的方法, 其中该多发性骨髓瘤是新诊断的多发性骨髓瘤 (NDMM)。

19. 如权利要求18所述的方法, 其中该受试者是符合移植条件的。

20. 如权利要求19所述的方法, 其中该受试者符合自体干细胞移植 (ASCT) 条件。

21. 如权利要求1至20中任一项所述的方法, 其中施用式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐。

22. 如权利要求21所述的方法, 其中施用式 (I) 化合物。

23. 如权利要求21所述的方法, 其中施用式 (I) 化合物的氢溴酸盐。

24. 如权利要求1至23中任一项所述的方法, 其中将该化合物经口施用。

25. 如权利要求1至24中任一项所述的方法, 其中将该化合物以约0.1mg至约2mg的剂量每天一次施用。

26. 如权利要求25所述的方法, 其中将该化合物以约0.3mg至约1mg的剂量每天一次施用。

27. 如权利要求25所述的方法, 其中将该化合物以约0.3mg、约0.6mg、约0.8mg或约1mg的剂量每天一次施用。

28. 如权利要求1至27中任一项所述的方法, 其中将该化合物施用7天, 随后休息7天, 施用14天, 随后休息7天, 或施用21天, 随后休息7天。

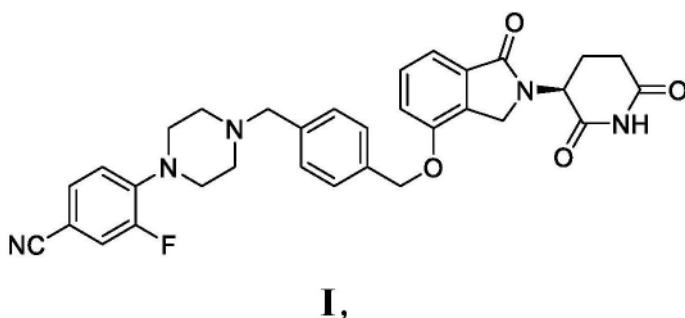
29. 如权利要求1所述的方法, 该方法用于治疗复发性或难治性多发性骨髓瘤, 该方法包括: (i) 在前两个28天周期的第1、8、15和22天, 并在随后一个或多个28天周期的第1天施

用埃罗妥珠单抗；(ii) 在每个28天周期的第1、8、15和22天施用地塞米松；以及(iii) 在每个28天周期的第1至21天施用该化合物。

30. 如权利要求6所述的方法, 该方法用于治疗复发性或难治性多发性骨髓瘤, 该方法包括: (i) 在第一个28天周期的第1、8、15和22天, 并在随后一个或多个28天周期的第1和15天施用伊沙妥昔单抗; (ii) 在每个28天周期的第1、8、15和22天施用地塞米松; 以及(iii) 在每个28天周期的第1至21天施用该化合物。

31. 如权利要求6所述的方法, 该方法用于治疗复发性或难治性多发性骨髓瘤, 该方法包括: (i) 在第一个28天周期的第1、8、15和22天, 并在随后一个或多个28天周期的第1和15天施用伊沙妥昔单抗; (ii) 在每个28天周期的第1、8、15和22天施用地塞米松; 以及(iii) 在每个28天周期的第1至7天和第15至21天施用该化合物。

32. 一种用于在治疗多发性骨髓瘤的方法中使用的化合物, 其中该方法包括将治疗有效量的以式(I)为特征的化合物:



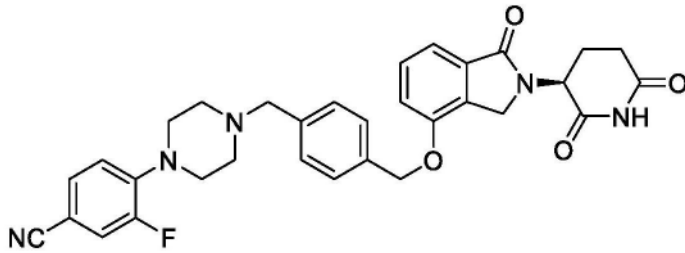
或其对映异构体、对映异构体的混合物、互变异构体、同位素体、或药学上可接受的盐, 与埃罗妥珠单抗和地塞米松组合向有需要的受试者施用。

33. 如权利要求32所述使用的化合物, 其中将埃罗妥珠单抗在前两个28天周期的第1、8、15和22天, 并在随后一个或多个28天周期的第1天施用; 以及将地塞米松在每个28天周期的第1、8、15和22天施用; 和/或其中将埃罗妥珠单抗静脉内施用, 并且将地塞米松静脉内或经口施用。

34. 如权利要求32或33所述使用的化合物, 其中将埃罗妥珠单抗在前两个28天周期的第1、8、15和22天以约10mg/kg的剂量, 并在随后一个或多个28天周期的第1天以约20mg/kg的剂量静脉内施用; 以及将地塞米松在前两个28天周期的第1、8、15和22天以及在从第三个28天周期开始的随后一个或多个28天周期的第1天以约28mg的剂量经口施用和以约8mg的剂量静脉内施用, 并在从第三个28天周期开始的随后一个或多个28天周期的第8、15和22天以约40mg的剂量经口施用; 或

其中将埃罗妥珠单抗在前两个28天周期的第1、8、15和22天以约10mg/kg的剂量, 并在随后一个或多个28天周期的第1天以约20mg/kg的剂量静脉内施用; 以及将地塞米松在前两个28天周期的第1、8、15和22天以及在从第三个28天周期开始的随后一个或多个28天周期的第1天以约8mg的剂量经口施用和以约8mg的剂量静脉内施用, 并在从第三个28天周期开始的随后一个或多个28天周期的第8、15和22天以约20mg的剂量经口施用。

35. 一种用于在治疗多发性骨髓瘤的方法中使用的化合物, 其中该方法包括将治疗有效量的以式(I)为特征的化合物:



I,

或其对映异构体、对映异构体的混合物、互变异构体、同位素体、或药学上可接受的盐，与伊沙妥昔单抗和地塞米松组合向有需要的受试者施用。

36. 如权利要求35所述使用的化合物，其中将伊沙妥昔单抗在第一个28天周期的第1、8、15和22天，并在随后一个或多个28天周期的第1和15天施用；以及将地塞米松在每个28天周期的第1、8、15和22天施用；和/或其中将伊沙妥昔单抗静脉内施用，并且将地塞米松静脉内或经口施用。

37. 如权利要求35或36所述使用的化合物，其中将伊沙妥昔单抗在第一个28天周期的第1、8、15和22天以约10mg/kg的剂量，并在随后一个或多个28天周期的第1和15天以约10mg/kg的剂量静脉内施用；以及将地塞米松在每个28天周期的第1、8、15和22天以约40mg的剂量静脉内或经口施用；或

其中将伊沙妥昔单抗在第一个28天周期的第1、8、15和22天以约10mg/kg的剂量，并在随后一个或多个28天周期的第1和15天以约10mg/kg的剂量静脉内施用；以及将地塞米松在每个28天周期的第1、8、15和22天以约20mg的剂量静脉内或经口施用。

38. 如权利要求32至37中任一项所述使用的化合物，其中该多发性骨髓瘤是复发性或难治性多发性骨髓瘤 (RRMM)。

39. 如权利要求38所述使用的化合物，其中该受试者已接受至少两种前线疗法，其中该受试者已接受一种至三种前线疗法；或其中该受试者已接受两种至四种前线疗法；任选地其中该前线疗法包括含来那度胺的疗法和/或其中该前线疗法包括蛋白酶体抑制剂。

40. 如权利要求39所述使用的化合物，其中该蛋白酶体抑制剂是硼替佐米、卡非佐米或伊沙佐米。

41. 如权利要求32至37中任一项所述使用的化合物，其中该多发性骨髓瘤是新诊断的多发性骨髓瘤 (NDMM)。

42. 如权利要求41所述使用的化合物，其中该受试者是符合移植条件的；任选地其中该受试者符合自体干细胞移植 (ASCT) 条件。

43. 如权利要求32至43中任一项所述使用的化合物，其中施用式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐；任选地其中施用式 (I) 化合物。

44. 如权利要求43所述使用的化合物，其中施用式 (I) 化合物的氢溴酸盐。

45. 如权利要求32至44中任一项所述使用的化合物，其中将该化合物经口施用；和/或其中将该化合物以约0.1mg至约2mg的剂量每天一次施用；任选地其中将该化合物以约0.3mg至约1mg的剂量每天一次施用，或其中该化合物以约0.3mg、约0.6mg、约0.8mg或约1mg的剂量每天一次施用。

46. 如权利要求32至45中任一项所述使用的化合物，其中将该化合物施用7天，随后休

息7天,施用14天,随后休息7天,或施用21天,随后休息7天。

47. 如权利要求32所述使用的化合物,其中该方法用于治疗复发性或难治性多发性骨髓瘤,以及该方法包括 (i) 在前两个28天周期的第1、8、15和22天以及在随后一个或多个28天周期的第1天施用埃罗妥珠单抗; (ii) 在每个28天周期的第1、8、15和22天施用地塞米松; 以及 (iii) 在每个28天周期的第1至21天施用该化合物。

48. 如权利要求35所述使用的化合物,其中该方法用于治疗复发性或难治性多发性骨髓瘤,以及该方法包括 (i) 在第一个28天周期的第1、8、15和22天以及在随后一个或多个28天周期的第1和15天施用伊沙妥昔单抗; (ii) 在每个28天周期的第1、8、15和22天施用地塞米松; 以及 (iii) 在每个28天周期的第1至21天施用该化合物; 或

其中该方法用于治疗复发性或难治性多发性骨髓瘤,以及该方法包括 (i) 在第一个28天周期的第1、8、15和22天以及在随后一个或多个28天周期的第1和15天施用伊沙妥昔单抗; (ii) 在每个28天周期的第1、8、15和22天施用地塞米松; 以及 (iii) 在每个28天周期的第1至7天和第15至21天施用该化合物。

使用组合疗法治疗多发性骨髓瘤的方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2021年5月27日提交的美国临时申请号63/194,026的优先权,该临时申请的全部内容通过引用并入本文。

技术领域

[0003] 本文提供了使用(S)-4-(4-(4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吡啶-4-基)氧基)甲基)苄基)哌嗪-1-基)-3-氟苯甲腈或其对映异构体、对映异构体的混合物、互变异构体或药学上可接受的盐与本文提供的第二活性剂组合用于治疗、预防或管理多发性骨髓瘤的方法。

背景技术

[0004] 多发性骨髓瘤(MM)是骨髓中浆细胞的癌症。正常情况下,浆细胞产生抗体并在免疫功能中发挥关键作用。然而,这些细胞不受控制的生长会导致骨痛和骨折、贫血、感染和其他并发症。多发性骨髓瘤是第二常见的血液学恶性肿瘤,但多发性骨髓瘤的确切病因仍然未知。多发性骨髓瘤导致血液、尿液和器官中高水平的蛋白质,这些蛋白质包括但不限于M蛋白和其他免疫球蛋白(抗体)、白蛋白和 β -2-微球蛋白,但一些患者(估计为1%至5%)除外,这些患者的骨髓瘤细胞不分泌这些蛋白质(称为非分泌型骨髓瘤)。M蛋白(单克隆蛋白的缩写,也称为副蛋白)是一种由骨髓瘤浆细胞产生的特别异常的蛋白质,并且可见于几乎所有多发性骨髓瘤患者(除了患有非分泌型骨髓瘤或骨髓瘤细胞产生免疫球蛋白轻链与重链的患者)的血液或尿液中。

[0005] 骨骼症状(包括骨痛)是多发性骨髓瘤临床上最显著的症状之一。恶性浆细胞释放破骨细胞刺激因子(包括IL-1、IL-6和TNF),这些因子导致钙从骨骼中流失,导致溶解性病损;高钙血症是另一种症状。破骨细胞刺激因子也称为细胞因子,其可以防止骨髓瘤细胞凋亡或死亡。百分之五十的患者在诊断时具有放射学上可检测的骨髓瘤相关的骨骼病损。多发性骨髓瘤的其他常见临床症状包括多神经病、贫血、高黏滞(hyperviscosity)、感染和肾功能不全。

[0006] 目前的多发性骨髓瘤疗法可能涉及手术、干细胞移植、化疗、免疫疗法和/或放射治疗中的一种或多种以消除患者的多发性骨髓瘤细胞。目前的所有疗法方法对患者而言都有明显的缺点。

[0007] 在过去十年中,新型治疗剂(特别是免疫调节药物,如来那度胺和泊马度胺)显著提高了多发性骨髓瘤患者的缓解率并延长了多发性骨髓瘤患者的无进展生存期(PFS)和总生存期(OS)。然而,在许多多发性骨髓瘤患者中,即使在这些患者已经获得完全缓解(CR)之后,仍会存在低于骨髓(BM)形态学、免疫固定蛋白质电泳和轻链定量的灵敏度的持续水平的残留病,并最终导致疾病复发。骨髓瘤的微量残留病(MRD)是无进展生存期(PFS)的独立预测因子,并正在考虑作为替代试验终点来改善有效治疗(特别是一线试验)的鉴定,这些有效治疗目前需要5至10年的随访来鉴定生存差异。因此,监测多发性骨髓瘤患者的微量残

留病 (MRD) 提供了预测PFS和OS以及做出治疗决定的预后值。可以使用治疗后0.01%的阈值 (10^{-4}) 检测骨髓瘤中微量残留病 (MRD), 即, 认为多发性骨髓瘤细胞占总骨髓单核细胞的比例为 10^{-4} 个细胞或更少是MRD阴性, 并且具有 10^{-4} 个细胞或更高的情况是MRD阳性。 10^{-4} MRD 阈值最初是基于技术能力, 但现在通过流式细胞术在 10^{-5} 以及通过高通量测序在 10^{-6} 下进行定量MRD检测是可能的。(Rawstron等人, Blood[血液]2015; 125(12): 1932-1935)。测量MRD的方法包括VDJ的DNA测序、聚合酶链反应 (PCR) (包括等位基因特异性PCR、ASO PCR) 和多参数流式细胞术 (MPF)。Faham等人的美国专利号8,628,927中也描述了例如基于克隆型特性测量的MRD测定, 将其通过引用并入本文。

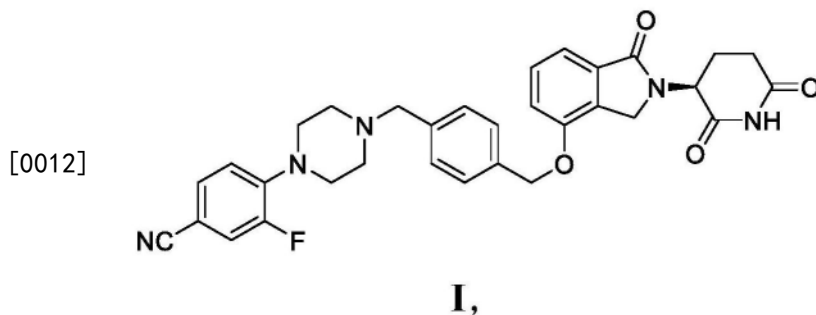
[0008] 非常需要用于治疗、预防和管理多发性骨髓瘤 (包括用于新诊断多发性骨髓瘤或对标准治疗难治的患者), 同时减少或避免与常规疗法相关的毒性和/或副作用的安全且有效的化合物和方法。

[0009] 本申请的第2部分中对任何参考文献的引用或标识不应理解为承认该参考文献为本申请的现有技术。

发明内容

[0010] 本文提供了使用 (S) -4-(4-(4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)苄基)哌嗪-1-基)-3-氟苯甲腈或其对映异构体、对映异构体的混合物、互变异构体或药学上可接受的盐与本文提供的第二活性剂组合用于治疗、预防或管理多发性骨髓瘤的方法。在一个实施例中, 第二药剂是 (i) 硼替佐米 (bortezomib) 和地塞米松 (dexamethasone) 的组合; (ii) 达雷木单抗 (daratumumab) 和地塞米松的组合; (iii) 卡非佐米 (carfilzomib) 和地塞米松的组合; (iv) 埃罗妥珠单抗 (elotuzumab) 和地塞米松的组合; 或 (v) 伊沙妥昔单抗 (isatuximab) 和地塞米松的组合。

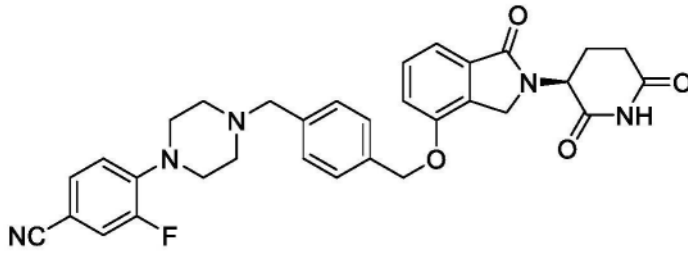
[0011] 在一个实施例中, 本文提供了治疗多发性骨髓瘤的方法, 该方法包括将治疗有效量的式 (I) 化合物:



[0013] 或其对映异构体、对映异构体的混合物、互变异构体、同位素体、或药学上可接受的盐, 与埃罗妥珠单抗和地塞米松组合向有需要的受试者施用。

[0014] 在一个实施例中, 本文提供了治疗多发性骨髓瘤的方法, 该方法包括将治疗有效量的式 (I) 化合物:

[0015]



I,

[0016] 或其对映异构体、对映异构体的混合物、互变异构体、同位素体、或药学上可接受的盐,与伊沙妥昔单抗和地塞米松组合向有需要的受试者施用。

[0017] 在一个实施例中,多发性骨髓瘤是复发性或难治性多发性骨髓瘤 (RRMM)。在一个实施例中,多发性骨髓瘤是新诊断的多发性骨髓瘤 (NDMM)。

[0018] 在一个实施例中,本文提供了用于治疗本文提供的疾病的方法的本文提供的化合物的组合。

[0019] 当参考以下详细说明时,本文所述的主题的这些和其他方面将变得显而易见。

具体实施方式

[0020] 定义

[0021] 除非另外定义,否则本文使用的所有技术和科学术语具有与本领域普通技术人员通常理解相同含义。所有专利、申请、公开的申请和其他出版物均通过引用以其整体并入。本文中的一个术语有多种定义时,除非另外声明,否则以本节中的定义为准。

[0022] 如本文以及说明书和所附权利要求中所用,除非上下文另外清楚地指出,否则不定冠词“一个/种(a/an)”和定冠词“该/这些(the)”包括复数和单数指代物。

[0023] 如本文所用,术语“包含(comprising)”和“包括(including)”可互换使用。术语“包含”和“包括”应被解释为指定所提及的所声明的特征或组分的存在,但不排除一个或多个特征或组分或其组的存在或添加。另外,术语“包含”和“包括”旨在包括术语“由……组成”所涵盖的实例。因此,可以使用术语“由……组成”来替代术语“包含”和“包括”,以提供本发明的更特定的实施例。

[0024] 术语“由……组成”意指主题具有其所声明的组成的特征或组分的至少90%、95%、97%、98%或99%。在另一实施例中,术语“由……组成”从任何后接阐述的范围中排除任何其他特征或组分,除了那些对于要实现的技术效果不重要的特征或组分。

[0025] 如本文所用,术语“或”应被解释为包含性的“或”,意指任何一个或任何组合。因此,“A、B或C”意指以下中的任一个:“A;B;C;A和B;A和C;B和C;A、B和C”。只有当元素、功能、步骤或行为的组合以某种方式内在相互排斥时,才会出现此定义的例外。

[0026] 如本文所用,如本文在短语如“A和/或B”中使用的短语“和/或”旨在包括A和B;A或B;A(单独);和B(单独)。同样,如在短语如“A、B和/或C”中使用的短语“和/或”旨在涵盖以下实施例中的每一个:A、B和C;A、B或C;A或C;A或B;B或C;A和C;A和B;B和C;A(单独);B(单独);和C(单独)。

[0027] 药学上可接受的盐包括但不限于胺盐,例如但不限于N,N'-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、胆碱、氨、二乙醇胺和其他羟烷基胺、乙二胺、N-甲基葡糖胺、普鲁卡因、N-苄基苯乙

胺、1-对氯苄基-2-吡咯烷-1'-基甲基-苯并咪唑、二乙胺和其他烷基胺、哌嗪和三(羟甲基)氨基甲烷;碱金属盐,例如但不限于锂、钾和钠;碱土金属盐,例如但不限于钡、钙和镁;过渡金属盐,例如但不限于锌;以及其他金属盐,例如但不限于磷酸氢钠和磷酸二钠;还包括但不限于无机酸的盐,例如但不限于盐酸盐和硫酸盐;和有机酸的盐,例如但不限于乙酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、抗坏血酸盐、琥珀酸盐、丁酸盐、戊酸盐、富马酸盐和有机磺酸盐。

[0028] 除非另外特别声明,否则当化合物可以假定为替代性的互变异构体形式、位置异构体形式和/或立体异构体形式时,所有替代性的异构体都旨在涵盖在所要求的主题的范围之内。例如,当化合物可以具有两种互变异构体形式中的一种时,本文旨在涵盖这两种互变异构体。

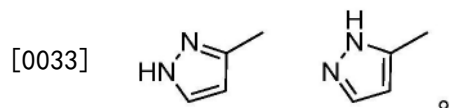
[0029] 因此,本文提供的化合物可以是对映异构体纯的、或是立体异构体混合物或非对映异构体混合物。如本文所用且除非另外指示,术语“立体异构体纯的”意指包含化合物的一种立体异构体且基本不含该化合物的其他立体异构体的组合物。例如,具有一个手性中心的化合物的立体异构体纯的组合物将基本上不含该化合物的相反对映异构体。具有两个手性中心的化合物的立体异构体纯的组合物将基本上不含该化合物的其他非对映异构体。典型的立体异构体纯的化合物包含按重量计大于约80%的化合物的一种立体异构体和按重量计小于约20%的化合物的其他立体异构体、更优选地按重量计大于约90%的化合物的一种立体异构体和按重量计小于约10%的化合物的其他立体异构体、甚至更优选地按重量计大于约95%的化合物的一种立体异构体和按重量计小于约5%的化合物的其他立体异构体、以及最优选地按重量计大于约97%的化合物的一种立体异构体和按重量计小于约3%的化合物的其他立体异构体。如本文所用的立体异构体纯的化合物包含按重量计大于约80%的化合物的一种立体异构体、更优选地按重量计大于约90%的化合物的一种立体异构体、甚至更优选地按重量计大于约95%的化合物的一种立体异构体、以及最优选地按重量计大于约97%的化合物的一种立体异构体。如本文所用且除非另外指示,术语“立体异构体富集的”意指包含按重量计大于约60%的化合物的一种立体异构体,优选地按重量计大于约70%、更优选地按重量计大于约80%的化合物的一种立体异构体的组合物。如本文所用且除非另外指示,术语“对映异构体纯的”意指具有一个手性中心的化合物的立体异构体纯的组合物。类似地,术语“立体异构体富集的”意指具有一个手性中心的化合物的立体异构体富集的组合物。如本文所用,立体异构体混合物或非对映异构体混合物意指包含化合物的多于一种立体异构体的组合物。化合物的典型的立体异构体混合物包含按重量计约50%的化合物的一种立体异构体和按重量计约50%的化合物的其他立体异构体,或包含按重量计大于约50%的化合物的一种立体异构体和按重量计小于约50%的化合物的其他立体异构体,或包含按重量计大于约45%的化合物的一种立体异构体和按重量计小于约55%的化合物的其他立体异构体,或包含按重量计大于约40%的化合物的一种立体异构体和按重量计小于约60%的化合物的其他立体异构体,或包含按重量计大于约35%的化合物的一种立体异构体和按重量计小于约65%的化合物的其他立体异构体。

[0030] 应理解,本文所提供的化合物可含有手性中心。此类手性中心可具有(R)或(S)构型,或可为其混合物。应理解,本文所提供的化合物的手性中心可经历体内差向异构化。因此,本领域技术人员将认识到,对于经历体内差向异构化的化合物,(R)形式化合物的施用

等效于(S)形式化合物的施用。

[0031] 光学活性(+)和(-)、(R)-和(S)-、或(D)-和(L)-异构体可使用手性合成子或手性试剂制备,或使用常规技术,诸如经手性固定相色谱来拆分。

[0032] “互变异构体”是指彼此平衡的化合物的异构形式。异构形式的浓度将取决于在其中发现化合物的环境并且可以根据例如化合物是固体还是在有机溶液或水溶液中而不同。例如,在水溶液中,吡唑可能表现出以下异构形式,它们被称为彼此的互变异构体:



[0034] 如本文所用,“同位素体(isotopolog)”是同位素富集的化合物。术语“同位素富集的”是指具有不同于该原子的天然同位素组成的同位素组成的原子。“同位素富集的”还可以指含有至少一个具有不同于该原子的天然同位素组成的同位素组成的原子的化合物。术语“同位素组成”是指给定原子存在的每种同位素的量。放射性标记的和同位素富集的化合物可用作治疗剂例如多发性骨髓瘤治疗剂,研究试剂例如结合测定试剂,和诊断剂例如体内显像剂。如本文所述的化合物的所有同位素变体,无论是否具有放射性,均旨在涵盖在本文所提供的实施例的范围内。在一些实施例中,提供了化合物的同位素体,例如,化合物1、化合物2或化合物3的同位素体是氘、碳-13、或氮-15富集的化合物。在一些实施例中,本文提供的同位素体是氘富集的化合物。在一些实施例中,本文提供的同位素体是氘富集的化合物,其中氘化发生在手性中心上。

[0035] 应注意,如果所描绘的结构与该结构的名称之间存在差异,则应以所描绘的结构为准。

[0036] 如本文所用,“多发性骨髓瘤”是指以恶性浆细胞为特征的血液病症,并包括以下障碍:意义不明的单克隆丙种球蛋白病(MGUS);低风险、中风险和高风险多发性骨髓瘤;新诊断的多发性骨髓瘤(包括低风险、中风险和高风险新诊断的多发性骨髓瘤);符合移植条件和不符合移植条件的多发性骨髓瘤;冒烟性(惰性)多发性骨髓瘤(包括低风险、中风险和高风险冒烟性多发性骨髓瘤);活动性多发性骨髓瘤;孤立性浆细胞瘤;髓外浆细胞瘤;浆细胞白血病;中枢神经系统多发性骨髓瘤;轻链骨髓瘤;非分泌型骨髓瘤;免疫球蛋白D骨髓瘤;和免疫球蛋白E骨髓瘤;以及以遗传异常为特征的多发性骨髓瘤,例如细胞周期蛋白D易位(例如,t(11;14)(q13;q32);t(6;14)(p21;32);t(12;14)(p13;q32);或t(6;20););MMSET易位(例如,t(4;14)(p16;q32);MAF易位(例如,t(14;16)(q32;q32);t(20;22);t(16;22)(q11;q13);或t(14;20)(q32;q11));或其他染色体因素(例如,17p13或13号染色体缺失;del(17/17p)、非超二倍体和增益(1q))。在一个实施例中,根据多发性骨髓瘤国际分期系统(ISS)表征多发性骨髓瘤。在一个实施例中,多发性骨髓瘤是通过ISS表征的I期多发性骨髓瘤(例如,血清 β 2微球蛋白 $<3.5\text{mg/L}$ 且血清白蛋白 $\geq 3.5\text{g/dL}$)。在一个实施例中,多发性骨髓瘤是通过ISS表征的III期多发性骨髓瘤(例如,血清 β 2微球蛋白 $>5.4\text{mg/L}$)。在一个实施例中,多发性骨髓瘤是通过ISS表征的II期多发性骨髓瘤(例如,不是I期或III期)。

[0037] 如本文所用且除非另有指明,术语“治疗(treat、treating和treatment)”是指缓和或减轻与正在治疗的疾病或病症(例如,多发性骨髓瘤)相关的症状的严重程度。

[0038] 术语“预防(prevention)”包括抑制特定疾病或障碍(例如,多发性骨髓瘤)的症

状。在一些实施例中,具有多发性骨髓瘤家族史的患者是预防方案的候选者。总体上,术语“预防(preventing)”是指在症状发生之前施用药物,特别是对有患多发性骨髓瘤风险的患者。

[0039] 如本文所用且除非另有指明,术语“管理”涵盖预防曾患有特定疾病或障碍(如多发性骨髓瘤)的患者复发该疾病或障碍、延长患有该疾病或障碍的患者保持缓解的时间、降低患者的死亡率、和/或维持与正在管理的疾病或病症相关的症状的严重程度的降低或避免发生。

[0040] 如本文所用,“受试者”或“患者”是动物,典型地是哺乳动物,包括人,如人患者。

[0041] 术语“复发性”是指疗法后多发性骨髓瘤已经缓解的患者骨髓中骨髓瘤细胞再出现和/或正常血细胞减少的情况。

[0042] 术语“难治性或耐药”是指患者即使经过强化治疗,骨髓中仍残留骨髓瘤细胞和/或正常细胞减少的情况。

[0043] 如本文所用,“诱导疗法”是指针对疾病给予的第一治疗,或旨在诱导疾病(如癌症)的完全缓解而给予的第一治疗。当单独使用时,诱导疗法是一种公认的最佳可用治疗。如果检测到残留癌症,则患者用另一种疗法(称为再诱导)治疗。如果患者在诱导疗法后完全缓解,则给予另外的巩固和/或维持疗法,以延长缓解期或潜在地治愈患者。

[0044] 如本文所用,“巩固疗法”是指首次实现缓解后针对疾病给予的治疗。例如,针对癌症的巩固疗法是在初始疗法后癌症消失后给予的治疗。巩固疗法可包括放射疗法、干细胞移植或用癌症药物疗法治疗。巩固疗法也称为强化疗法和缓解后疗法。

[0045] 如本文所用,“维持疗法”是指在达到缓解或最佳疗效后为了预防或延迟复发而针对疾病给予的治疗。维持疗法可包括化疗、激素疗法或靶向疗法。

[0046] 如本文所用,“缓解”是癌症(例如多发性骨髓瘤)的体征和症状的减少或消失。在部分缓解中,癌症的部分但并非全部体征和症状消失。在完全缓解中,尽管癌症可能仍在体内,但癌症的所有体征和症状都消失了。

[0047] 如本文所用,“移植”是指伴随干细胞挽救的高剂量疗法。造血(血液)或骨髓干细胞不用于治疗,而是用于在高剂量疗法(例如高剂量化疗和/或放疗)后挽救患者。移植包括“自体”干细胞移植(ASCT),这是指对患者自己的干细胞进行收获并将其用作替代细胞。在一些实施例中,移植还包括串联移植或多次移植。

[0048] 如本文所用且除非另外说明,术语化合物的“治疗有效量”和“有效量”是指足以提供治疗、预防和/或管理疾病(例如多发性骨髓瘤)的治疗性益处或使与待治疗的疾病或障碍相关的一个或多个症状延缓或最小化的量。术语“治疗有效量”和“有效量”可以涵盖改善总体疗法、减少或避免疾病或障碍的症状或病因、或提高另一治疗剂的治疗功效的量。

[0049] 术语“共同施用”和“与……组合”包括同时、并行或依序(无特别的时间限制)施用一种或多种治疗剂(例如,本文提供的化合物和另一种抗多发性骨髓瘤剂、抗癌剂或支持性护理剂)。在一个实施例中,这些药剂同时存在于细胞中或患者体内,或同时发挥其生物学或治疗作用。在一个实施例中,这些治疗剂在同一组合物或单位剂型中。在另一实施例中,这些治疗剂在分开的组合物或单位剂型中。

[0050] 如本文所用且除非另外说明,本文所提供的“治疗剂”不限于单一治疗剂,且在某些实施例中,其可为一种或多种不同治疗剂的组合。一种或多种治疗剂可如本文所述彼此

组合施用。如本文所用且除非另外说明,“治疗剂”可与“治疗剂疗法”互换使用且不限于治疗物质。例如,治疗剂可为癌症治疗,诸如放射疗法或CAR-T疗法。

[0051] “循环疗法”是指包括如本文所述的施用期和任选地如本文所述的休息期的方案或疗法。

[0052] 如本文所用,术语“施用期”是指连续或主动向受试者施用本文所述化合物或组合物的时间段。

[0053] 如本文所用,术语“休息期”是指通常在施用期之后的时间段,其中不向受试者施用本文所述的化合物或组合物(例如,中止治疗)。在某些实施例中,“休息期”是指不向受试者施用单药剂或停止使用特定化合物的治疗的时间段。在这样的实施例中,可以向受试者施用第二治疗剂(例如,与在前一个施用期中施用的化合物或组合物不同的药剂)。

[0054] 术语“支持性护理剂”是指治疗、预防或管理来自用化合物1、化合物2或化合物3或其对映异构体或对映异构体的混合物、互变异构体、同位素体或药学上可接受的盐治疗的不良反应的任何物质。

[0055] 术语“生物疗法”是指施用生物治疗剂,如脐带血、干细胞、生长因子等。

[0056] 在癌症(如多发性骨髓瘤)的上下文中,可通过以下情况来评估抑制:抑制疾病进展、抑制肿瘤生长、减少原发性肿瘤、缓解肿瘤相关症状、抑制肿瘤分泌因子、延缓原发性或继发性肿瘤的出现、减缓原发性或继发性肿瘤的发展、减少原发性或继发性肿瘤的发生、减缓或降低疾病继发效应的严重程度、阻止肿瘤生长和肿瘤消退、增加进展时间(TTP)、增加无进展生存期(PFS)、增加总生存期(OS)等。如本文所用,OS意指从治疗开始到因任何病因死亡的时间。如本文所用,TTP意指从治疗开始到肿瘤进展的时间;TTP不包括死亡。在一个实施例中,PFS意指从治疗开始到肿瘤进展或死亡的时间。在一个实施例中,PFS意指从第一剂化合物到第一次发生疾病进展或因任何病因死亡的时间。在一个实施例中,将使用卡普兰-梅尔(Kaplan-Meier)估计来计算PFS率。无事件存活期(EFS)意指从治疗开始到任何治疗失败(包括疾病进展、因任何原因中断治疗或死亡)的时间。在一个实施例中,总缓解率(ORR)意指实现缓解的患者的百分比。在一个实施例中,ORR意指实现完全缓解和部分缓解的患者的百分比之和。在一个实施例中,根据IMWG统一疗效标准,ORR意指最佳疗效 \geq 部分缓解(PR)的患者的百分比。在一个实施例中,缓解持续时间(DoR)是从实现缓解到复发或疾病进展的时间。在一个实施例中,DoR是从实现缓解 \geq 部分缓解(PR)到复发或疾病进展的时间。在一个实施例中,DoR是从第一次记录缓解到第一次记录疾病进展或死亡的时间。在一个实施例中,DoR是从第一次记录缓解 \geq 部分缓解(PR)到第一次记录疾病进展或死亡的时间。在一个实施例中,达缓解时间(TTR)意指从第一剂化合物到第一次记录缓解的时间。在一个实施例中,TTR意指从第一剂化合物到第一次记录缓解 \geq 部分缓解(PR)的时间。在极端情况下,完全抑制在本文中称为预防或化学预防。在此背景下,术语“预防”包括完全预防临床上明显的癌症的发作,或预防癌症临床前明显阶段的发作。该定义还旨在涵盖预防转化为恶性细胞或阻止或逆转癌前细胞向恶性细胞的进展。这包括对那些有发展癌症风险的人进行预防性治疗。

[0057] 在某些实施例中,多发性骨髓瘤的治疗可以通过多发性骨髓瘤的国际统一疗效标准(IURC)(参见Durie BGM,Harousseau J-L,Miguel JS,等人International uniform response criteria for multiple myeloma[多发性骨髓瘤的国际统一疗效标准])

.Leukemia[白血病],2006;(10)10:1-7),使用以下所示的缓解和终点定义来评估:

缓解子类别	缓解标准 ^a
sCR	如以下定义的 CR 加上 正常 FLC 比率, 以及 通过免疫组织化学或免疫荧光 ^c 检测到骨髓中不存在克隆细胞 ^b
CR	血清和尿液上的负性免疫固定, 以及 任何软组织浆细胞瘤的消失和 骨髓中 < 5% 浆细胞 ^b
VGPR	血清和尿液 M 蛋白通过免疫固定可检测, 但通过电泳不可检测, 或血清 M 蛋白减少 90% 或更多, 加上尿液 M 蛋白水平 < 100 mg/24 h

[0058]

[0059]

缓解子类别	缓解标准 ^a
PR	血清 M 蛋白减少 $\geq 50\%$, 且 24-h 尿液 M 蛋白减少 $\geq 90\%$ 或减少至 < 200 mg/24 h 如果血清和尿液 M 蛋白不可测量 ^d , 则需要受累和未受累 FLC 水平之间的差异降低 $\geq 50\%$ 来代替 M 蛋白标准 如果血清和尿液 M 蛋白不可测量, 且血清游离轻链测定 (serum free light assay) 也不可测量, 则需要浆细胞减少 $\geq 50\%$ 来代替 M 蛋白, 条件是基线骨髓浆细胞百分比 $\geq 30\%$ 除以上列出的标准外, 如果基线时存在, 则还需要软组织浆细胞瘤的大小减小 $\geq 50\%$
SD (不建议用作缓解指标; 最好通过提供进展时间估计值来描述疾病的稳定性)	不满足 CR、VGPR、PR 或疾病进展的标准

[0060] 缩写: CR, 完全缓解; FLC, 游离轻链; PR, 部分缓解; SD, 疾病稳定; sCR, 严格的完全缓解; VGPR, 非常好的部分缓解。

[0061] ^a所有缓解类别都需要在建立任何新疗法之前任何时候进行两次连续评估;如果进行射线照相研究,则所有类别也不需要已知的进行性或新的骨病变的证据。射线照相研究不需要满足这些缓解要求。

[0062] ^b不需要用重复骨髓活检来证实。

[0063] ^c克隆细胞的存在/不存在基于 κ/λ 比率。通过免疫组织化学和/或免疫荧光得到的异常 κ/λ 比率需要最少100个浆细胞用于分析。反映异常克隆存在的异常比率为 $\kappa/\lambda > 4:1$ 或 $< 1:2$ 。

[0064] ^d由以下测量结果中的至少一种定义的可测量的疾病:骨髓浆细胞 $\geq 30\%$;血清M蛋白 $\geq 1\text{g/dl}$ ($\geq 10\text{gm/l}$) [10g/l];尿液M蛋白 $\geq 200\text{mg/24h}$;血清FLC测定:受累的FLC水平 $\geq 10\text{mg/dl}$ ($\geq 100\text{mg/l}$);条件是血清FLC比率异常。

[0065] 如本文所用, ECOG状态是指东部肿瘤协作组 (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 体能状态 (Oken M, 等人 Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group [东部肿瘤协作组的毒性和疗效标准]. Am J Clin Oncol [美国临床肿瘤学杂志] 1982; 5 (6): 649-655), 如下所示:

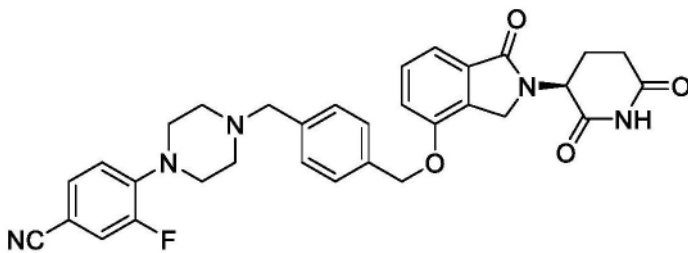
评分	描述
0	完全活跃, 能够在没有限制的情况下进行所有疾病前行为
1	耗费体力的活动受限, 但可以走动并能够进行轻度或久坐性质的工作 (例如, 轻巧的家务、办公室工作)。
2	可走动且能够进行所有自我护理, 但无法进行任何工作活动。超过 50% 的清醒时间可起床走动。
3	仅能进行有限的自我护理, 超过 50% 的清醒时间只能被限制在床上或椅子上。
4	完全残疾。不能进行任何自我护理。完全被限制在床上或椅子上
5	死亡

[0067] 如本文所用且除非另外说明, 当结合组合物或剂型的成分的剂量、量或重量百分比使用时, 术语“约”和“大约 (approximately)”意指本领域普通技术人员公认的提供与从指定剂量、量或重量百分比获得的药理作用等效的药理作用的剂量、量或重量百分比。在一个实施例中, 当用于此背景时, 术语“约”和“大约”涵盖指定剂量、量或重量百分比的 30% 内、20% 内、15% 内、10% 内或 5% 内的剂量、量或重量百分比。

[0068] 化合物

[0069] 在一个实施例中, 在本文提供的方法中使用的化合物是下式 (S) -4- (4- (4- ((2- (2,6-二氧代哌啶-3-基) -1-氧代异吲哚啉-4-基) 氧基) 甲基) 苄基) 哌嗪-1-基) -3-氟苯甲脒:

[0070]

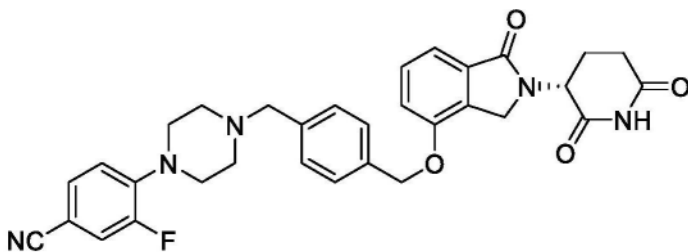


1,

[0071] 或其对映异构体、对映异构体的混合物、互变异构体、同位素体或药学上可接受的盐。(S)-4-(4-(4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)苄基)哌嗪-1-基)-3-氟苯甲腈在本文中又称为“化合物1”。

[0072] 在一个实施例中,在本文提供的方法中使用的化合物是下式(R)-4-(4-(4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)苄基)哌嗪-1-基)-3-氟苯甲腈(在本文中称为“化合物2”):

[0073]

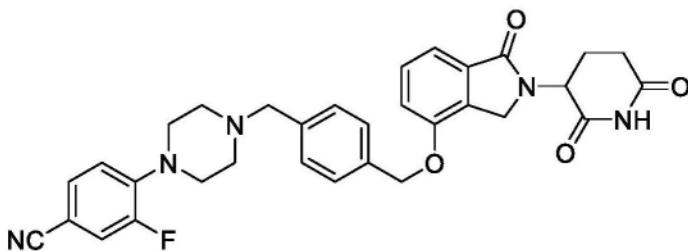


2,

[0074] 或其互变异构体、同位素体或药学上可接受的盐。

[0075] 在一个实施例中,在本文提供的方法中使用的化合物是下式4-(4-(4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)苄基)哌嗪-1-基)-3-氟苯甲腈(在本文中称为“化合物3”):

[0076]



3,

[0077] 或其互变异构体、同位素体或药学上可接受的盐。

[0078] 在一个实施例中,化合物1(游离碱)用于本文所提供的方法中。在一个实施例中,化合物1的互变异构体用于本文所提供的方法中。在一个实施例中,化合物1的同位素体用于本文所提供的方法中。在一个实施例中,化合物1的药学上可接受的盐用于本文所提供的方法中。在一个实施例中,化合物1的氢溴酸盐用于本文所提供的方法中。在一个实施例中,化合物1的单氢溴酸盐用于本文所提供的方法中。化合物1的某些盐和多晶型形式描述于美国专利申请公开号2020-0216418中,其全部内容通过引用并入本文。

[0079] 在一个实施例中,化合物2用于本文所提供的方法中。在一个实施例中,化合物2的

互变异构体用于本文所提供的方法中。在一个实施例中,化合物2的同位素体用于本文所提供的方法中。在一个实施例中,化合物2的药学上可接受的盐用于本文所提供的方法中。

[0080] 在一个实施例中,化合物3用于本文所提供的方法中。在一个实施例中,化合物3的互变异构体用于本文所提供的方法中。在一个实施例中,化合物3的同位素体用于本文所提供的方法中。在一个实施例中,化合物3的药学上可接受的盐用于本文所提供的方法中。

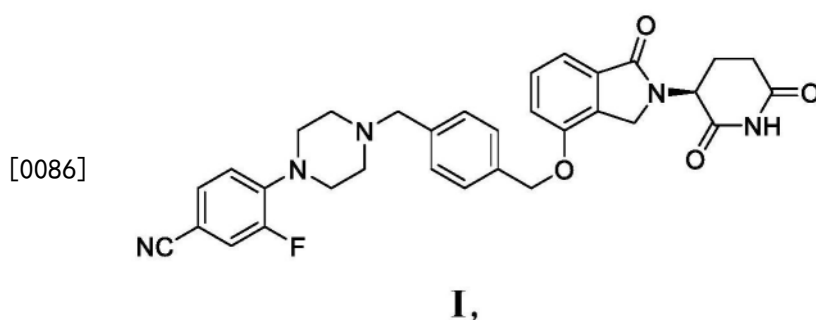
[0081] 在一个实施例中,本文提供的方法中使用了这些化合物的同位素富集类似物。在一个实施例中,本文提供的方法中使用的化合物的同位素富集类似物包括美国专利号10,357,489中描述的那些,该专利通过引用以其全文并入本文。

[0082] 本文所提供的化合物的合成和某些用途描述于美国专利号10,357,489和美国专利申请公开号2020-0215060中,其中每个的全部内容通过引用并入本文。

[0083] 治疗和预防方法

[0084] 在一个实施例中,本文提供了使用(S)-4-(4-(4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)苄基)哌嗪-1-基)-3-氟苯甲腈或其对映异构体、对映异构体的混合物、互变异构体或药学上可接受的盐与本文提供的第二活性剂组合用于治疗、预防或管理多发性骨髓瘤的方法。在一个实施例中,第二药剂是(i) 硼替佐米和地塞米松的组合;(ii) 达雷木单抗和地塞米松的组合;(iii) 卡非佐米和地塞米松的组合;(iv) 埃罗妥珠单抗和地塞米松的组合;或(v) 伊沙妥昔单抗和地塞米松的组合。在一个实施例中,本文提供了(S)-4-(4-(4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)苄基)哌嗪-1-基)-3-氟苯甲腈或其对映异构体、对映异构体的混合物、互变异构体或药学上可接受的盐,用于治疗、预防或管理多发性骨髓瘤的方法,其中该方法包括额外施用本文提供的第二活性剂。在一个实施例中,本文提供了(S)-4-(4-(4-(((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)甲基)苄基)哌嗪-1-基)-3-氟苯甲腈或其对映异构体、对映异构体的混合物、互变异构体或药学上可接受的盐,用于治疗多发性骨髓瘤的方法,其中该方法包括额外施用本文提供的第二活性剂。

[0085] 在一个实施例中,本文提供了治疗多发性骨髓瘤的方法,该方法包括将治疗有效量的式(I)化合物:



[0087] 或其对映异构体、对映异构体的混合物、互变异构体、同位素体、或药学上可接受的盐与第二治疗剂组合向有需要的受试者施用,其中该第二治疗剂是:(i) 硼替佐米和地塞米松的组合;(ii) 达雷木单抗和地塞米松的组合;(iii) 卡非佐米和地塞米松的组合;(iv) 埃罗妥珠单抗和地塞米松的组合;或(v) 伊沙妥昔单抗和地塞米松的组合。除非另外说明,否则“式(I)化合物”和“化合物1”在本文中可互换使用。

[0088] 在一个实施例中,本文提供了预防多发性骨髓瘤的方法,该方法包括将治疗有效

量的化合物1或其对映异构体、对映异构体的混合物、互变异构体、同位素体或药学上可接受的盐与第二治疗剂组合向有需要的受试者施用,其中该第二治疗剂是:(i) 硼替佐米和地塞米松的组合;(ii) 达雷木单抗和地塞米松的组合;(iii) 卡非佐米和地塞米松的组合;(iv) 埃罗妥珠单抗和地塞米松的组合;或(v) 伊沙妥昔单抗和地塞米松的组合。

[0089] 在一个实施例中,本文提供了管理多发性骨髓瘤的方法,该方法包括将治疗有效量的化合物1或其对映异构体、对映异构体的混合物、互变异构体、同位素体或药学上可接受的盐与第二治疗剂组合向有需要的受试者施用,其中该第二治疗剂是:(i) 硼替佐米和地塞米松的组合;(ii) 达雷木单抗和地塞米松的组合;(iii) 卡非佐米和地塞米松的组合;(iv) 埃罗妥珠单抗和地塞米松的组合;或(v) 伊沙妥昔单抗和地塞米松的组合。

[0090] 在一个实施例中,多发性骨髓瘤是先前未经治疗的多发性骨髓瘤。

[0091] 在一个实施例中,多发性骨髓瘤是新诊断的多发性骨髓瘤(NDMM)。在一个实施例中,受试者是符合移植条件的。在一个实施例中,受试者符合自体干细胞移植(ASCT)条件。

[0092] 在一个实施例中,将本文提供的化合物(例如,化合物1或其药学上可接受的盐(例如,氢溴酸盐))与本文提供的第二治疗剂组合施用,作为多发性骨髓瘤的一线治疗。

[0093] 在一个实施例中,将本文提供的化合物(例如,化合物1或其药学上可接受的盐(例如,氢溴酸盐))与本文提供的第二治疗剂组合施用,作为诱导疗法。在一个实施例中,诱导疗法之后是自体干细胞移植(ASCT),具有或不具有作为标准护理(SOC)的一部分的维持。

[0094] 在一个实施例中,多发性骨髓瘤是复发性或难治性多发性骨髓瘤(RRMM)。在一个实施例中,受试者已接受至少一种前线疗法。在一个实施例中,受试者已接受至少两种前线疗法。在一个实施例中,受试者已接受一种至三种前线疗法。在一个实施例中,受试者已接受两种至四种前线疗法。在一个实施例中,前线疗法是抗骨髓瘤疗法。在一个实施例中,受试者对至少一种前线疗法获得了缓解(最小缓解[MR]或更好)。在一个实施例中,受试者在对前线疗法获得至少部分缓解后具有疾病进展(例如,在6个月内)。在一个实施例中,前线疗法包括含来那度胺的疗法。在一个实施例中,前线疗法包括蛋白酶体抑制剂。在一个实施例中,蛋白酶体抑制剂是硼替佐米。在一个实施例中,蛋白酶体抑制剂是卡非佐米。在一个实施例中,蛋白酶体抑制剂是伊沙佐米。

[0095] 在一个实施例中,本文还提供了用于诱导患者的治疗性缓解的方法,该治疗性缓解用多发性骨髓瘤国际统一疗效标准(IURC)(参见Durie BGM, Harousseau J-L, Miguel JS等人International uniform response criteria for multiple myeloma[多发性骨髓瘤国际统一疗效标准].Leukemia[白血病],2006;(10)10:1-7)评估,这些方法包括向患有多发性骨髓瘤的患者施用有效量的本文提供的化合物(例如化合物1或其药学上可接受的盐(例如氢溴酸盐)),与本文提供的第二活性剂组合。

[0096] 在另一实施例中,本文提供了用于在患者中实现严格完全缓解、完全缓解或非常好的部分缓解(如通过多发性骨髓瘤的国际统一疗效标准(IURC)所确定)的方法,这些方法包括向患有多发性骨髓瘤的患者施用有效量的本文提供的化合物(例如化合物1或其药学上可接受的盐(例如氢溴酸盐)),与本文提供的第二活性剂组合。

[0097] 在另一实施例中,本文提供了用于在患者中实现总生存期、无进展生存期、无事件生存期、进展时间、或无疾病生存期增加的方法,这些方法包括向患有多发性骨髓瘤的患者施用有效量的本文提供的化合物(例如化合物1或其药学上可接受的盐(例如氢溴酸盐)),

与本文提供的第二活性剂组合。

[0098] 在另一实施例中,本文提供了用于在患者中实现总生存期增加的方法,这些方法包括向患有多发性骨髓瘤的患者施用有效量的本文提供的化合物(例如化合物1或其药学上可接受的盐(例如氢溴酸盐)),与本文提供的第二活性剂组合。

[0099] 在另一实施例中,本文提供了用于在患者中实现无进展生存期增加的方法,这些方法包括向患有多发性骨髓瘤的患者施用有效量的本文提供的化合物(例如化合物1或其药学上可接受的盐(例如氢溴酸盐)),与本文提供的第二活性剂组合。

[0100] 在另一实施例中,本文提供了用于在患者中实现无事件生存期增加的方法,这些方法包括向患有多发性骨髓瘤的患者施用有效量的本文提供的化合物(例如化合物1或其药学上可接受的盐(例如氢溴酸盐)),与本文提供的第二活性剂组合。

[0101] 在另一实施例中,本文提供了用于在患者中实现进展时间增加的方法,这些方法包括向患有多发性骨髓瘤的患者施用有效量的本文提供的化合物(例如化合物1或其药学上可接受的盐(例如氢溴酸盐)),与本文提供的第二活性剂组合。

[0102] 在另一实施例中,本文提供了用于在患者中实现无疾病生存期增加的方法,这些方法包括向患有多发性骨髓瘤的患者施用有效量的本文提供的化合物(例如化合物1或其药学上可接受的盐(例如氢溴酸盐)),与本文提供的第二活性剂组合。

[0103] 本文还提供了治疗先前接受过多发性骨髓瘤治疗但对标准疗法无应答的患者以及先前未接受治疗的方法。还涵盖治疗为治疗多发性骨髓瘤而接受过手术的患者以及未接受手术的那些患者的方法。本文还提供了治疗先前接受过移植疗法的患者以及未接受移植疗法的那些患者的方法。

[0104] 本文提供的方法包括治疗复发、难治或耐药的多发性骨髓瘤。本文提供的方法包括预防复发、难治或耐药的多发性骨髓瘤。本文提供的方法包括管理复发、难治或耐药的多发性骨髓瘤。在一些这样的实施例中,骨髓瘤是初次、二次、三次、四次或五次复发性多发性骨髓瘤。在一个实施例中,本文提供的方法减少、维持或消除微量残留病(MRD)。在一个实施例中,本文提供了在多发性骨髓瘤患者中增加MRD阴性的发生率和/或持久性的方法,该方法包括将有效量的本文提供的化合物(例如化合物1或其药学上可接受的盐(例如氢溴酸盐))与本文提供的第二活性剂组合施用。在一个实施例中,本文提供的方法涵盖通过施用治疗有效量的本文所述的化合物来治疗、预防或管理各种类型的多发性骨髓瘤,如意义不明的单克隆丙种球蛋白病(MGUS),低风险、中风险和高风险多发性骨髓瘤,新诊断的多发性骨髓瘤(包括低风险、中风险和高风险的新诊断的多发性骨髓瘤),符合移植条件和不符合移植条件的多发性骨髓瘤,冒烟性(惰性)多发性骨髓瘤(包括低风险、中风险和高风险冒烟性多发性骨髓瘤),活动性多发性骨髓瘤,孤立性浆细胞瘤,髓外浆细胞瘤,浆细胞白血病,中枢神经系统多发性骨髓瘤,轻链骨髓瘤,非分泌型骨髓瘤,免疫球蛋白D骨髓瘤,和免疫球蛋白E骨髓瘤。在另一实施例中,本文提供的方法涵盖治疗、预防或管理以遗传异常为特征的多发性骨髓瘤,例如细胞周期蛋白D易位(例如,t(11;14)(q13;q32);t(6;14)(p21;32);t(12;14)(p13;q32);或t(6;20););MMSET易位(例如,t(4;14)(p16;q32));MAF易位(例如,t(14;16)(q32;q32);t(20;22);t(16;22)(q11;q13);或t(14;20)(q32;q11));或其他染色体因素(例如,17p13或13号染色体缺失;del(17/17p)、非超二倍体和增益(1q)),通过施用治疗有效量的本文所述的化合物。在一个实施例中,根据多发性骨髓瘤国际分期系统(ISS)表

征多发性骨髓瘤。在一个实施例中,多发性骨髓瘤是通过ISS表征的I期多发性骨髓瘤(例如,血清 β 2微球蛋白 $<3.5\text{mg/L}$ 且血清白蛋白 $\geq 3.5\text{g/dL}$)。在一个实施例中,多发性骨髓瘤是通过ISS表征的III期多发性骨髓瘤(例如,血清 β 2微球蛋白 $>5.4\text{mg/L}$)。在一个实施例中,多发性骨髓瘤是通过ISS表征的II期多发性骨髓瘤(例如,不是I期或III期)。

[0105] 在一些实施例中,方法包括施用治疗有效量的化合物1、或其对映异构体、对映异构体的混合物、互变异构体、同位素体、或药学上可接受的盐,与本文提供的第二活性剂组合,作为诱导疗法。在一些实施例中,方法包括施用治疗有效量的化合物1、或其对映异构体、对映异构体的混合物、互变异构体、同位素体、或药学上可接受的盐,与本文提供的第二活性剂组合,作为巩固疗法。在一些实施例中,方法包括施用治疗有效量的化合物1、或其对映异构体、对映异构体的混合物、互变异构体、同位素体、或药学上可接受的盐,与本文提供的第二活性剂组合,作为维持疗法。

[0106] 在本文所述方法的一个实施例中,多发性骨髓瘤是高风险多发性骨髓瘤。在一些这样的实施例中,高风险多发性骨髓瘤是复发性的或难治性的。在一个实施例中,高风险多发性骨髓瘤是在首次治疗后12个月内复发的多发性骨髓瘤。在又一实施例中,高风险多发性骨髓瘤是特征在于遗传异常(例如,del(17/17p)和t(14;16)(q32;q32)中的一种或多种)的多发性骨髓瘤。在一些这样的实施例中,高风险多发性骨髓瘤是复发性的或对一种、两种或三种先前治疗难治。

[0107] 在一个实施例中,多发性骨髓瘤的特征在于p53突变。在一个实施例中,p53突变为Q331突变。在一个实施例中,p53突变为R273H突变。在一个实施例中,p53突变为K132突变。在一个实施例中,p53突变为K132N突变。在一个实施例中,p53突变为R337突变。在一个实施例中,p53突变为R337L突变。在一个实施例中,p53突变为W146突变。在一个实施例中,p53突变为S261突变。在一个实施例中,p53突变为S261T突变。在一个实施例中,p53突变为E286突变。在一个实施例中,p53突变为E286K突变。在一个实施例中,p53突变为R175突变。在一个实施例中,p53突变为R175H突变。在一个实施例中,p53突变为E258突变。在一个实施例中,p53突变为E258K突变。在一个实施例中,p53突变为A161突变。在一个实施例中,p53突变为A161T突变。

[0108] 在一个实施例中,多发性骨髓瘤的特征在于p53的纯合性缺失。在一个实施例中,多发性骨髓瘤的特征在于野生型p53的纯合性缺失。

[0109] 在一个实施例中,多发性骨髓瘤的特征在于野生型p53。

[0110] 在一个实施例中,多发性骨髓瘤的特征在于一种或多种致癌驱动因子的激活。在一个实施例中,该一种或多种致癌驱动因子选自由以下组成的组:C-MAF、MAFB、FGFR3、MMset、细胞周期蛋白D1和细胞周期蛋白D。在一个实施例中,多发性骨髓瘤的特征在于C-MAF的激活。在一个实施例中,多发性骨髓瘤的特征在于MAFB的激活。在一个实施例中,多发性骨髓瘤的特征在于FGFR3和MMset的激活。在一个实施例中,多发性骨髓瘤的特征在于C-MAF、FGFR3和MMset的激活。在一个实施例中,多发性骨髓瘤的特征在于细胞周期蛋白D1的激活。在一个实施例中,多发性骨髓瘤的特征在于MAFB和细胞周期蛋白D1的激活。在一个实施例中,多发性骨髓瘤的特征在于细胞周期蛋白D的激活。

[0111] 在一个实施例中,多发性骨髓瘤的特征在于一种或多种染色体易位。在一个实施例中,染色体易位是t(14;16)。在一个实施例中,染色体易位是t(14;20)。在一个实施例中,

染色体易位是t(4;14)。在一个实施例中,染色体易位是t(4;14)和t(14;16)。在一个实施例中,染色体易位是t(11;14)。在一个实施例中,染色体易位是t(6;20)。在一个实施例中,染色体易位是t(20;22)。在一个实施例中,染色体易位是t(6;20)和t(20;22)。在一个实施例中,染色体易位是t(16;22)。在一个实施例中,染色体易位是t(14;16)和t(16;22)。在一个实施例中,染色体易位是t(14;20)和t(11;14)。

[0112] 在一个实施例中,多发性骨髓瘤的特征在于Q331 p53突变、C-MAF的激活以及t(14;16)处的染色体易位。在一个实施例中,多发性骨髓瘤的特征在于p53的纯合性缺失、C-MAF的激活以及t(14;16)处的染色体易位。在一个实施例中,多发性骨髓瘤的特征在于K132N p53突变、MAFB的激活以及t(14;20)处的染色体易位。在一个实施例中,多发性骨髓瘤的特征在于野生型p53、FGFR3和MMset的激活以及t(4;14)处的染色体易位。在一个实施例中,多发性骨髓瘤的特征在于野生型p53、C-MAF的激活以及t(14;16)处的染色体易位。在一个实施例中,多发性骨髓瘤的特征在于p53的纯合性缺失、FGFR3、MMset和C-MAF的激活以及t(4;14)和t(14;16)处的染色体易位。在一个实施例中,多发性骨髓瘤的特征在于p53的纯合性缺失、细胞周期蛋白D1的激活以及t(11;14)处的染色体易位。在一个实施例中,多发性骨髓瘤的特征在于R337L p53突变、细胞周期蛋白D1的激活以及t(11;14)处的染色体易位。在一个实施例中,多发性骨髓瘤的特征在于W146 p53突变、FGFR3和MMset的激活以及t(4;14)处的染色体易位。在一个实施例中,多发性骨髓瘤的特征在于S261T p53突变、MAFB的激活以及t(6;20)和t(20;22)处的染色体易位。在一个实施例中,多发性骨髓瘤的特征在于E286K p53突变、FGFR3和MMset的激活以及t(4;14)处的染色体易位。在一个实施例中,多发性骨髓瘤的特征在于R175H p53突变、FGFR3和MMset的激活以及t(4;14)处的染色体易位。在一个实施例中,多发性骨髓瘤的特征在于E258K p53突变、C-MAF的激活以及t(14;16)和t(16;22)处的染色体易位。在一个实施例中,多发性骨髓瘤的特征在于野生型p53、MAFB和细胞周期蛋白D1的激活以及t(14;20)和t(11;14)处的染色体易位。在一个实施例中,多发性骨髓瘤的特征在于A161T p53突变、细胞周期蛋白D的激活以及t(11;14)处的染色体易位。

[0113] 在本文所述方法的一些实施例中,多发性骨髓瘤是符合移植条件的新诊断的多发性骨髓瘤。在另一实施例中,多发性骨髓瘤是不符合移植条件的新诊断的多发性骨髓瘤。

[0114] 在又其他实施例中,多发性骨髓瘤的特征在于初始治疗后的早期进展(例如少于12个月)。在仍其他实施例中,多发性骨髓瘤的特征在于自体干细胞移植后的早期进展(例如少于12个月)。在另一实施例中,多发性骨髓瘤对来那度胺难治。在另一实施例中,多发性骨髓瘤对泊马度胺难治。在一些这样的实施例中,预测多发性骨髓瘤对泊马度胺难治(例如,通过分子表征)。在另一实施例中,多发性骨髓瘤是复发性的,或者对3种或更多种治疗难治,并且暴露于蛋白酶体抑制剂(例如,硼替佐米、卡非佐米、伊沙佐米、奥泼佐米(oprozomib)或马里佐米(marizomib))和免疫调节化合物(例如,沙利度胺、来那度胺、泊马度胺、伊贝度胺(iberdomide)或阿伐度胺(avadomide)),或者对蛋白酶体抑制剂和免疫调节化合物双重难治。在仍其他实施例中,多发性骨髓瘤是复发性的,或者对3种或更多种既往疗法(包括例如CD38单克隆抗体(CD38 mAb,例如,达雷木单抗或伊沙妥昔单抗)、蛋白酶体抑制剂(例如,硼替佐米、卡非佐米、伊沙佐米、或马里佐米)和免疫调节化合物(例如,沙利度胺、来那度胺、泊马度胺、伊贝度胺或阿伐度胺))难治,或者对蛋白酶体抑制剂或免疫

调节化合物和CD38 mAb双重难治。在仍其他实施例中,多发性骨髓瘤是三重难治的,例如,多发性骨髓瘤对蛋白酶体抑制剂(例如,硼替佐米、卡非佐米、伊沙佐米、奥泼佐米或马里佐米)、免疫调节化合物(例如,沙利度胺、来那度胺、泊马度胺、伊贝度胺、或阿伐度胺)和一种如本文所述的其他活性剂难治。

[0115] 在某些实施例中,本文提供了在肾功能受损的患者中治疗、预防和/或管理多发性骨髓瘤(包括复发性/难治性多发性骨髓瘤)或其症状的方法,这些方法包括将治疗有效量的本文提供的化合物(例如,化合物1或其药学上可接受的盐)与本文提供的第二活性剂组合向肾功能受损的患有复发性/难治性多发性骨髓瘤的患者施用。

[0116] 在某些实施例中,本文提供了在虚弱患者中治疗、预防和/或管理多发性骨髓瘤(包括复发性或难治性多发性骨髓瘤)或其症状的方法,这些方法包括将治疗有效量的本文提供的化合物(例如,化合物1或其药学上可接受的盐)与本文提供的第二活性剂组合向患有多发性骨髓瘤的虚弱患者施用。在一些这样的实施例中,虚弱患者的特征在于不符合诱导疗法条件、或者对地塞米松治疗不耐受。在一些这样的实施例中,虚弱患者是老年人,例如,年龄超过65岁。

[0117] 在某些实施例中,本文提供了治疗、预防或管理多发性骨髓瘤的方法,这些方法包括将治疗有效量的本文提供的化合物(例如,化合物1或其药学上可接受的盐)与本文提供的第二活性剂组合向患者施用,其中该多发性骨髓瘤为四线复发性/难治性多发性骨髓瘤。

[0118] 在某些实施例中,本文提供了治疗、预防或管理多发性骨髓瘤的方法,这些方法包括将治疗有效量的本文提供的化合物(例如,化合物1或其药学上可接受的盐)与本文提供的第二活性剂组合向患者施用作为诱导疗法,其中该多发性骨髓瘤为新诊断的符合移植条件的多发性骨髓瘤。

[0119] 在某些实施例中,本文提供了治疗、预防或管理多发性骨髓瘤的方法,这些方法包括将治疗有效量的本文提供的化合物(例如,化合物1或其药学上可接受的盐)与本文提供的第二活性剂组合向患者施用作为其他疗法或移植后的维持疗法,其中该多发性骨髓瘤为新诊断的、在其他疗法或移植之前符合移植条件的多发性骨髓瘤。

[0120] 在某些实施例中,本文提供了治疗、预防或管理多发性骨髓瘤的方法,这些方法包括将治疗有效量的本文提供的化合物(例如,化合物1或其药学上可接受的盐)与本文提供的第二活性剂组合向患者施用,作为其他疗法或移植后的维持疗法。在一些实施例中,在其他疗法和/或移植之前,多发性骨髓瘤是新诊断的符合移植条件的多发性骨髓瘤。在一些实施例中,移植前的其他疗法是用化疗或本文提供的化合物(例如,化合物1或其药学上可接受的盐)进行的治疗。

[0121] 在某些实施例中,本文提供了治疗、预防或管理多发性骨髓瘤的方法,这些方法包括将治疗有效量的本文提供的化合物(例如,化合物1或其药学上可接受的盐)与本文提供的第二活性剂组合向患者施用,其中该多发性骨髓瘤为复发性的或对一种、两种或三种先前治疗难治的高风险多发性骨髓瘤。

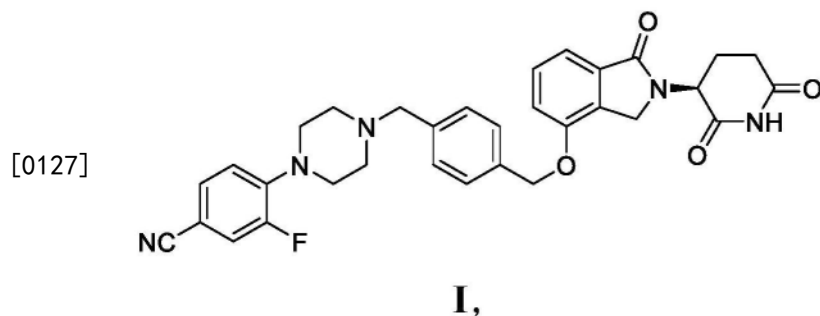
[0122] 在某些实施例中,本文提供了治疗、预防或管理多发性骨髓瘤的方法,这些方法包括将治疗有效量的本文提供的化合物(例如,化合物1或其药学上可接受的盐)与本文提供的第二活性剂组合向患者施用,其中该多发性骨髓瘤为新诊断的、不符合移植条件的多发性骨髓瘤。

[0123] 在某些实施例中,有待用本文提供的方法中的一种治疗的患者在施用本文提供的化合物(例如,化合物1或其药学上可接受的盐)与本文提供的第二活性剂的组合之前未接受过多发性骨髓瘤疗法治疗。在某些实施例中,有待用本文提供的方法中的一种治疗的患者已经对抗多发性骨髓瘤疗法产生耐药性。在一些这样的实施例中,患者已经对一种、两种或三种抗多发性骨髓瘤疗法产生抗性,其中这些疗法选自CD38单克隆抗体(CD38 mAb,例如,达雷木单抗或伊沙妥昔单抗)、蛋白酶体抑制剂(例如,硼替佐米、卡非佐米、伊沙佐米、或马里佐米)和免疫调节化合物(例如,沙利度胺、来那度胺、泊马度胺、伊贝度胺、或阿伐度胺)。

[0124] 本文所提供的方法涵盖治疗患者而不考虑患者年龄。在一些实施例中,受试者为18岁或更大。在其他实施例中,受试者超过18、25、35、40、45、50、55、60、65或70岁。在其他实施例中,受试者小于65岁。在其他实施例中,受试者超过65岁。在一个实施例中,受试者是老年多发性骨髓瘤受试者,如年龄大于65岁的受试者。在一个实施例中,受试者是老年多发性骨髓瘤受试者,如年龄大于75岁的受试者。

[0125] 在一个实施例中,第二治疗剂是埃罗妥珠单抗和地塞米松的组合。

[0126] 在一个实施例中,本文提供了治疗多发性骨髓瘤的方法,该方法包括将治疗有效量的式(I)化合物:



[0128] 或其对映异构体、对映异构体的混合物、互变异构体、同位素体、或药学上可接受的盐,与埃罗妥珠单抗和地塞米松组合向有需要的受试者施用。在一个实施例中,本文提供了用于在治疗多发性骨髓瘤的方法中使用的化合物,其中该方法包括将治疗有效量的以式(I)为特征的化合物,或其对映异构体、对映异构体的混合物、互变异构体、同位素体或药学上可接受的盐,与埃罗妥珠单抗和地塞米松组合向有需要的受试者施用。

[0129] 埃罗妥珠单抗是人源化IgG1单克隆抗体,其特异性靶向信号淋巴细胞激活分子家族成员7(SLAMF7)蛋白。在一个实施例中,以根据医师决定的量施用埃罗妥珠单抗。在一个实施例中,根据当地批准的标签或用于制备、施用和存储信息的药学手册施用埃罗妥珠单抗。在一个实施例中,根据**Empliciti®**的标签施用埃罗妥珠单抗。在一个实施例中,将埃罗妥珠单抗以每天约10mg/kg的剂量施用。在一个实施例中,将埃罗妥珠单抗以每天约20mg/kg的剂量施用。在一个实施例中,将埃罗妥珠单抗在前两个28天周期的第1、8、15和22天,并在随后一个或多个28天周期的第1天施用。在一个实施例中,将埃罗妥珠单抗静脉内施用。在一个实施例中,将埃罗妥珠单抗经由静脉内注射施用。在一个实施例中,将埃罗妥珠单抗经由静脉内输注施用。

[0130] 在一个实施例中,以根据医师决定的量施用地塞米松。在一个实施例中,根据当地批准的标签或用于制备、施用和存储信息的药学手册施用地塞米松。在一个实施例中,将地

塞米松以约40mg/天的剂量施用。在一个实施例中,将地塞米松以约36mg/天的剂量施用。在一个实施例中,将地塞米松以约28mg/天的剂量施用。在一个实施例中,将地塞米松以约20mg/天的剂量施用。在一个实施例中,将地塞米松以约16mg/天的剂量施用。在一个实施例中,将地塞米松以约8mg/天的剂量施用。在一个实施例中,将地塞米松在28天周期的第1、8、15和22天施用。在一个实施例中,将地塞米松经口施用。在一个实施例中,将地塞米松静脉内施用。在一个实施例中,将地塞米松经由静脉内注射施用。在一个实施例中,将地塞米松经由静脉内输注施用。

[0131] 在一个实施例中,将埃罗妥珠单抗在前两个28天周期的第1、8、15和22天,并在随后一个或多个28天周期的第1天施用;以及将地塞米松在每个28天周期的第1、8、15和22天施用。

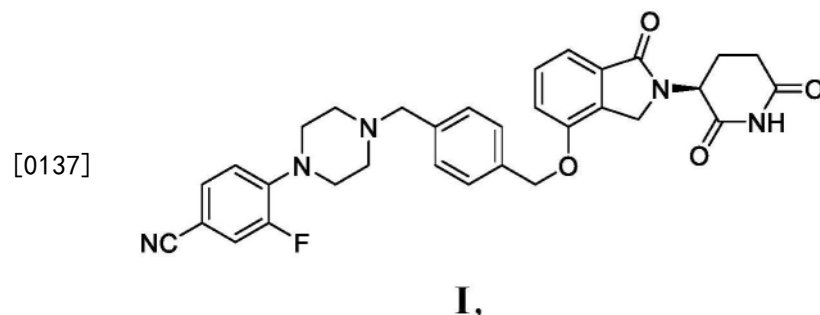
[0132] 在一个实施例中,将埃罗妥珠单抗静脉内施用,并且将地塞米松静脉内或经口施用。

[0133] 在一个实施例中,将埃罗妥珠单抗在前两个28天周期的第1、8、15和22天以约10mg/kg的剂量,并在随后一个或多个28天周期的第1天以约20mg/kg的剂量静脉内施用;以及将地塞米松在前两个28天周期的第1、8、15和22天以及在从第三个28天周期开始的随后一个或多个28天周期的第1天以约28mg的剂量经口施用和以约8mg的剂量静脉内施用(总共36mg),并在从第三个28天周期开始的随后一个或多个28天周期的第8、15和22天以约40mg的剂量经口施用。

[0134] 在一个实施例中,将埃罗妥珠单抗在前两个28天周期的第1、8、15和22天以约10mg/kg的剂量,并在随后一个或多个28天周期的第1天以约20mg/kg的剂量静脉内施用;以及将地塞米松在前两个28天周期的第1、8、15和22天以及在从第三个28天周期开始的随后一个或多个28天周期的第1天以约8mg的剂量经口施用和以约8mg的剂量静脉内施用(总共16mg),并在从第三个28天周期开始的随后一个或多个28天周期的第8、15和22天以约20mg的剂量经口施用。

[0135] 在一个实施例中,第二治疗剂是伊沙妥昔单抗和地塞米松的组合。

[0136] 在一个实施例中,本文提供了治疗多发性骨髓瘤的方法,该方法包括将治疗有效量的式(I)化合物:



[0138] 或其对映异构体、对映异构体的混合物、互变异构体、同位素体、或药学上可接受的盐,与伊沙妥昔单抗和地塞米松组合向有需要的受试者施用。在一个实施例中,本文提供了用于在治疗多发性骨髓瘤的方法中使用的化合物,其中该方法包括将治疗有效量的以式(I)为特征的化合物,或其对映异构体、对映异构体的混合物、互变异构体、同位素体或药学上可接受的盐,与伊沙妥昔单抗和地塞米松组合向有需要的受试者施用。

[0139] 伊沙妥昔单抗是免疫球蛋白G1 (IgG1) 衍生的单克隆抗体,其与造血细胞和肿瘤细胞(包括MM细胞)表面表达的CD38结合。在一个实施例中,以根据医师决定的量施用伊沙妥昔单抗。在一个实施例中,根据当地批准的标签或用于制备、施用和存储信息的药学手册施用伊沙妥昔单抗。在一个实施例中,根据**Sarclisa®**的标签施用伊沙妥昔单抗。在一个实施例中,将伊沙妥昔单抗以每天约10mg/kg的剂量施用。在一个实施例中,将伊沙妥昔单抗在第一个28天周期的第1、8、15和22天,并在随后一个或多个28天周期的第1和15天施用。在一个实施例中,将伊沙妥昔单抗静脉内施用。在一个实施例中,将伊沙妥昔单抗经由静脉内注射施用。在一个实施例中,将伊沙妥昔单抗经由静脉内输注施用。

[0140] 在一个实施例中,以根据医师决定的量施用地塞米松。在一个实施例中,根据当地批准的标签或用于制备、施用和存储信息的药学手册施用地塞米松。在一个实施例中,将地塞米松以约40mg/天的剂量施用。在一个实施例中,将地塞米松以约20mg/天的剂量施用。在一个实施例中,将地塞米松在28天周期的第1、8、15和22天施用。在一个实施例中,将地塞米松经口施用。在一个实施例中,将地塞米松静脉内施用。在一个实施例中,将地塞米松经由静脉内注射施用。在一个实施例中,将地塞米松经由静脉内输注施用。

[0141] 在一个实施例中,将伊沙妥昔单抗在第一个28天周期的第1、8、15和22天,并在随后一个或多个28天周期的第1和15天施用;以及将地塞米松在每个28天周期的第1、8、15和22天施用。

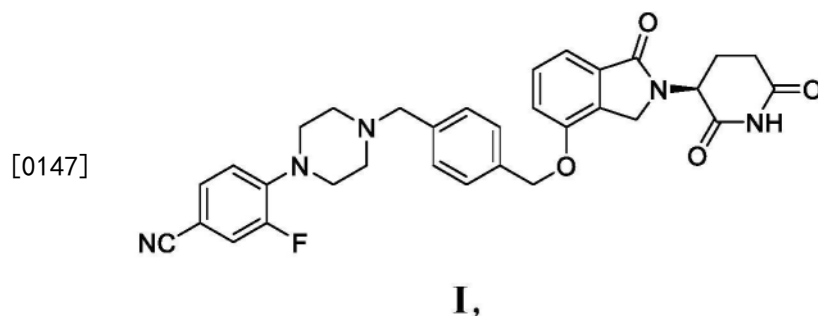
[0142] 在一个实施例中,将伊沙妥昔单抗静脉内施用,并且将地塞米松静脉内或经口施用。

[0143] 在一个实施例中,将伊沙妥昔单抗在第一个28天周期的第1、8、15和22天以约10mg/kg的剂量,并在随后一个或多个28天周期的第1和15天以约10mg/kg的剂量静脉内施用;以及将地塞米松在每个28天周期的第1、8、15和22天以约40mg的剂量静脉内或经口施用。

[0144] 在一个实施例中,将伊沙妥昔单抗在第一个28天周期的第1、8、15和22天以约10mg/kg的剂量,并在随后一个或多个28天周期的第1和15天以约10mg/kg的剂量静脉内施用;以及将地塞米松在每个28天周期的第1、8、15和22天以约20mg的剂量静脉内或经口施用。

[0145] 在一个实施例中,第二治疗剂是硼替佐米和地塞米松的组合。

[0146] 在一个实施例中,本文提供了治疗多发性骨髓瘤的方法,该方法包括将治疗有效量的式(I)化合物:



[0148] 或其对映异构体、对映异构体的混合物、互变异构体、同位素体、或药学上可接受的盐,与硼替佐米和地塞米松组合向有需要的受试者施用。

[0149] 硼替佐米是蛋白酶体抑制剂。在一个实施例中,以根据医师决定的量施用硼替佐米。在一个实施例中,根据当地批准的标签或用于制备、施用和存储信息的药学手册施用硼替佐米。在一个实施例中,根据**Velcade®**的标签施用硼替佐米。在一个实施例中,将硼替佐米以每天约 $1.3\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量施用。在一个实施例中,将硼替佐米在前八个21天周期的第1、4、8和11天,并在随后一个或多个21天周期的第1和8天施用。在一个实施例中,将硼替佐米在多达六个21天周期的第1、4、8和11天施用。在一个实施例中,将硼替佐米在六个21天周期的第1、4、8和11天施用。在一个实施例中,将硼替佐米皮下施用。在一个实施例中,将硼替佐米经由皮下输注施用。

[0150] 在一个实施例中,以根据医师决定的量施用地塞米松。在一个实施例中,根据当地批准的标签或用于制备、施用和存储信息的药学手册施用地塞米松。在一个实施例中,将地塞米松以约 $20\text{mg}/\text{天}$ 的剂量施用。在一个实施例中,将地塞米松以约 $10\text{mg}/\text{天}$ 的剂量施用。在一个实施例中,将地塞米松在前八个21天周期的第1、2、4、5、8、9、11和12天,并在随后一个或多个21天周期的第1、2、8和9天施用。在一个实施例中,将地塞米松在多达六个21天周期的第1、2、4、5、8、9、11和12天施用。在一个实施例中,将地塞米松在六个21天周期的第1、2、4、5、8、9、11和12天施用。在一个实施例中,将地塞米松经口施用。

[0151] 在一个实施例中,将硼替佐米在前八个21天周期的第1、4、8和11天,并在随后一个或多个21天周期的第1和8天施用;以及将地塞米松在前八个21天周期的第1、2、4、5、8、9、11和12天,并在随后一个或多个21天周期的第1、2、8和9天施用。

[0152] 在一个实施例中,将硼替佐米在(多达)六个21天周期的第1、4、8和11天施用;以及将地塞米松在每个21天周期的第1、2、4、5、8、9、11和12天施用。

[0153] 在一个实施例中,将硼替佐米皮下施用,并且将地塞米松经口施用。

[0154] 在一个实施例中,将硼替佐米在前八个21天周期的第1、4、8和11天,并在随后一个或多个21天周期的第1和8天以约 $1.3\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量皮下施用;以及将地塞米松在前八个21天周期的第1、2、4、5、8、9、11和12天,并在随后一个或多个21天周期的第1、2、8和9天以约 20mg 的剂量经口施用。

[0155] 在一个实施例中,将硼替佐米在前八个21天周期的第1、4、8和11天,并在随后一个或多个21天周期的第1和8天以约 $1.3\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量皮下施用;以及将地塞米松在前八个21天周期的第1、2、4、5、8、9、11和12天,并在随后一个或多个21天周期的第1、2、8和9天以约 10mg 的剂量经口施用。

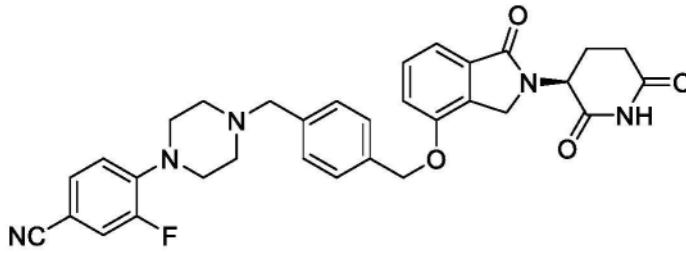
[0156] 在一个实施例中,将硼替佐米在(多达)六个21天周期的第1、4、8和11天以约 $1.3\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量皮下施用;以及将地塞米松在每个21天周期的第1、2、4、5、8、9、11和12天以约 20mg 的剂量经口施用。

[0157] 在一个实施例中,将硼替佐米在(多达)六个21天周期的第1、4、8和11天以约 $1.3\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量皮下施用;以及将地塞米松在每个21天周期的第1、2、4、5、8、9、11和12天以约 10mg 的剂量经口施用。

[0158] 在一个实施例中,第二治疗剂是达雷木单抗和地塞米松的组合。

[0159] 在一个实施例中,本文提供了治疗多发性骨髓瘤的方法,该方法包括将治疗有效量的式(I)化合物:

[0160]



I,

[0161] 或其对映异构体、对映异构体的混合物、互变异构体、同位素体、或药学上可接受的盐,与达雷木单抗和地塞米松组合向有需要的受试者施用。

[0162] 达雷木单抗是靶向CD38的人免疫球蛋白G (IgG) κ 单克隆抗体,CD38是由恶性浆细胞表达的细胞表面分子。在一个实施例中,以根据医师决定的量施用达雷木单抗。在一个实施例中,根据当地批准的标签或用于制备、施用和存储信息的药学手册施用达雷木单抗。在一个实施例中,根据 **Darzalex®** 的标签施用达雷木单抗。在一个实施例中,将达雷木单抗以每天约16mg/kg的剂量施用。在一个实施例中,将达雷木单抗以每天约1800mg的剂量施用。在一个实施例中,将达雷木单抗在前两个28天周期的第1、8、15和22天,在第三个至第六个28天周期的第1和15天以及在随后一个或多个28天周期的第1天施用。在一个实施例中,将达雷木单抗在前三个21天周期的第1、8和15天,在第四个至第八个21天周期的第1天以及在随后一个或多个28天周期的第1天施用。在一个实施例中,将达雷木单抗静脉内施用。在一个实施例中,将达雷木单抗经由静脉内注射施用。在一个实施例中,将达雷木单抗经由静脉内输注施用。在一个实施例中,将达雷木单抗皮下施用。在一个实施例中,将达雷木单抗经由皮下输注施用。

[0163] 在一个实施例中,以根据医师决定的量施用地塞米松。在一个实施例中,根据当地批准的标签或用于制备、施用和存储信息的药学手册施用地塞米松。在一个实施例中,将地塞米松以约40mg/天的剂量施用。在一个实施例中,将地塞米松以约20mg/天的剂量施用。在一个实施例中,将地塞米松在28天周期的第1、8、15和22天施用。在一个实施例中,将地塞米松在前八个21天周期的第1、8和15天,并在随后一个或多个28天周期的第1、8、15和22天施用。在一个实施例中,将地塞米松经口施用。在一个实施例中,将地塞米松静脉内施用。在一个实施例中,将地塞米松经由静脉内注射施用。在一个实施例中,将地塞米松经由静脉内输注施用。

[0164] 在一个实施例中,将达雷木单抗在前两个28天周期的第1、8、15和22天,在第三个至第六个28天周期的第1和15天以及在随后一个或多个28天周期的第1天施用;以及将地塞米松在每个28天周期的第1、8、15和22天施用。

[0165] 在一个实施例中,将达雷木单抗在前三个21天周期的第1、8和15天,在第四个至第八个21天周期的第1天以及在随后一个或多个28天周期的第1天施用;以及将地塞米松在前八个21天周期的第1、8和15天,并在随后一个或多个28天周期的第1、8、15和22天施用。

[0166] 在一个实施例中,将达雷木单抗静脉内或皮下施用,并且将地塞米松静脉内或经口施用。

[0167] 在一个实施例中,将达雷木单抗在前两个28天周期的第1、8、15和22天,在第三个至第六个28天周期的第1和15天以及在随后一个或多个28天周期的第1天以约16mg/kg的剂

量静脉内或以约1800mg的剂量皮下施用;以及将地塞米松在每个28天周期的第1、8、15和22天以约40mg的剂量经口或静脉内施用。

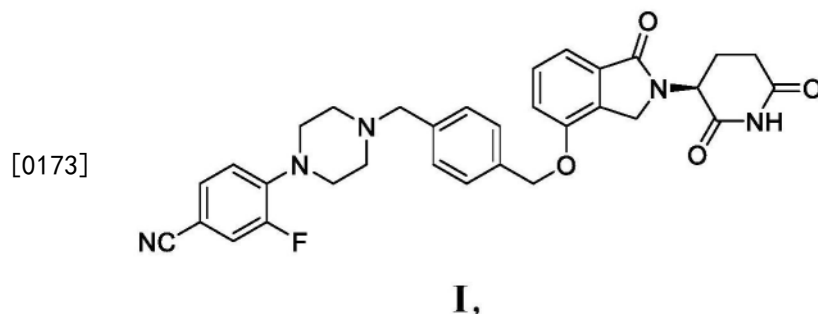
[0168] 在一个实施例中,将达雷木单抗在前两个28天周期的第1、8、15和22天,在第三个至第六个28天周期的第1和15天以及在随后一个或多个28天周期的第1天以约16mg/kg的剂量静脉内或以约1800mg的剂量皮下施用;以及将地塞米松在每个28天周期的第1、8、15和22天以约20mg的剂量经口或静脉内施用。

[0169] 在一个实施例中,将达雷木单抗在前三个21天周期的第1、8和15天,在第四个至第八个21天周期的第1天以及在随后一个或多个28天周期的第1天以约16mg/kg的剂量静脉内或以约1800mg的剂量皮下施用;以及将地塞米松在前八个21天周期的第1、8和15天,并在随后一个或多个28天周期的第1、8、15和22天以约40mg的剂量经口或静脉内施用。

[0170] 在一个实施例中,将达雷木单抗在前三个21天周期的第1、8和15天,在第四个至第八个21天周期的第1天以及在随后一个或多个28天周期的第1天以约16mg/kg的剂量静脉内或以约1800mg的剂量皮下施用;以及将地塞米松在前八个21天周期的第1、8和15天,并在随后一个或多个28天周期的第1、8、15和22天以约20mg的剂量经口或静脉内施用。

[0171] 在一个实施例中,第二治疗剂是卡非佐米和地塞米松的组合。

[0172] 在一个实施例中,本文提供了治疗多发性骨髓瘤的方法,该方法包括将治疗有效量的式(I)化合物:



[0174] 或其对映异构体、对映异构体的混合物、互变异构体、同位素体、或药学上可接受的盐,与卡非佐米和地塞米松组合向有需要的受试者施用。

[0175] 卡非佐米是四肽环氧酮蛋白酶体抑制剂,其不可逆地结合20S蛋白酶体的含N-末端苏氨酸的活性位点。在一个实施例中,以根据医师决定的量施用卡非佐米。在一个实施例中,根据当地批准的标签或用于制备、施用和存储信息的药学手册施用卡非佐米。在一个实施例中,根据 **Kyprolis®** 的标签施用卡非佐米。在一个实施例中,将卡非佐米以每天约20mg/m²的剂量施用。在一个实施例中,将卡非佐米以每天约56mg/m²的剂量施用。在一个实施例中,将卡非佐米在前12个28天周期的第1、8和15天,并在随后一个或多个28天周期的第1和15天施用。在一个实施例中,将卡非佐米静脉内施用。在一个实施例中,将卡非佐米经由静脉内注射施用。在一个实施例中,将卡非佐米经由静脉内输注施用。

[0176] 在一个实施例中,以根据医师决定的量施用地塞米松。在一个实施例中,根据当地批准的标签或用于制备、施用和存储信息的药学手册施用地塞米松。在一个实施例中,将地塞米松以约40mg/天的剂量施用。在一个实施例中,将地塞米松以约20mg/天的剂量施用。在一个实施例中,将地塞米松在28天周期的第1、8、15和22天施用。在一个实施例中,将地塞米松经口施用。在一个实施例中,将地塞米松静脉内施用。在一个实施例中,将地塞米松经由

静脉内注射施用。在一个实施例中,将地塞米松经由静脉内输注施用。

[0177] 在一个实施例中,将卡非佐米在前12个28天周期的第1、8和15天,并在随后一个或多个28天周期的第1和15天施用;以及将地塞米松在每个28天周期的第1、8、15和22天施用。

[0178] 在一个实施例中,将卡非佐米静脉内施用,并且将地塞米松静脉内或经口施用。

[0179] 在一个实施例中,将卡非佐米在第一个28天周期的第1天以约20mg/m²的剂量,在第一个28天周期的第8和15天以约56mg/m²的剂量,在第二个至第12个28天周期的第1、8和15天以约56mg/m²的剂量,以及在随后一个或多个28天周期的第1和15天以约56mg/m²的剂量静脉内施用;以及将地塞米松在每个28天周期的第1、8、15和22天以约40mg的剂量静脉内或经口施用。

[0180] 在一个实施例中,将卡非佐米在第一个28天周期的第1天以约20mg/m²的剂量,在第一个28天周期的第8和15天以约56mg/m²的剂量,在第二个至第12个28天周期的第1、8和15天以约56mg/m²的剂量,以及在随后一个或多个28天周期的第1和15天以约56mg/m²的剂量静脉内施用;以及将地塞米松在每个28天周期的第1、8、15和22天以约20mg的剂量静脉内或经口施用。

[0181] 在一个实施例中,在本文提供的第二治疗剂施用前(例如,前5分钟、15分钟、30分钟、45分钟、1小时、2小时、4小时、6小时、12小时、24小时、48小时、72小时、96小时、1周、2周、3周、4周、5周、6周、8周、或12周),向受试者施用本文提供的第一疗法(例如,预防剂或治疗剂,如化合物1或其对映异构体、对映异构体的混合物、互变异构体、同位素体、或药学上可接受的盐)。

[0182] 在一个实施例中,本文提供的第一疗法(例如预防剂或治疗剂,如化合物1或其对映异构体、对映异构体的混合物、互变异构体、同位素体、或药学上可接受的盐)与本文提供的第二疗法的施用同时地施用于受试者。

[0183] 在一个实施例中,在本文提供的第二治疗剂施用后(例如,后5分钟、15分钟、30分钟、45分钟、1小时、2小时、4小时、6小时、12小时、24小时、48小时、72小时、96小时、1周、2周、3周、4周、5周、6周、8周、或12周),向受试者施用本文提供的第一疗法(例如,预防剂或治疗剂,如化合物1或其对映异构体、对映异构体的混合物、互变异构体、同位素体、或药学上可接受的盐)。

[0184] 在一个实施例中,施用式(I)化合物或其药学上可接受的盐。在一个实施例中,施用式(I)化合物(游离碱)。在一个实施例中,施用式(I)化合物的氢溴酸盐。在一个实施例中,经口施用化合物。

[0185] 在一个实施例中,将化合物每天一次(QD)施用,或分为多个每日剂量,如每天两次(BID)、每天三次(TID)和每天四次(QID)。另外,施用可为连续性的(即,每日施用连续数日或每天)、间歇性的,例如周期施用(即,包括数天、数周或数月无药物的停药)。

[0186] 在一个实施例中,将本文所述的化合物,例如化合物1或其药学上可接受的盐(例如,化合物1的氢溴酸盐)以约0.1mg至约2mg的剂量每天一次施用。在一个实施例中,将化合物以约0.3mg至约0.6mg的剂量每天一次施用。在一个实施例中,将化合物以约0.3mg至约0.8mg的剂量每天一次施用。在一个实施例中,将化合物以约0.3mg至约1mg的剂量每天一次施用。在一个实施例中,将化合物以约0.6mg至约0.8mg的剂量每天一次施用。在一个实施例中,将化合物以约0.6mg至约1mg的剂量每天一次施用。在一个实施例中,将化合物以约

0.8mg至约1mg的剂量每天一次施用。

[0187] 在一个实施例中,将本文所述的化合物,例如化合物1或其药学上可接受的盐(例如,化合物1的氢溴酸盐)以约0.1mg、约0.15mg、约0.2mg、约0.3mg、约0.4mg、约0.45mg、约0.5mg、约0.6mg、约0.7mg、约0.8mg、约0.9mg、约1mg、约1.1mg、约1.2mg、约1.3mg、约1.4mg、约1.5mg、约1.6mg、约1.7mg、约1.8mg、约1.9mg或约2mg的剂量每天一次施用。在一个实施例中,将化合物以约0.1mg的剂量每天一次施用。在一个实施例中,将化合物以约0.15mg的剂量每天一次施用。在一个实施例中,将化合物以约0.2mg的剂量每天一次施用。在一个实施例中,将化合物以约0.3mg的剂量每天一次施用。在一个实施例中,将化合物以约0.4mg的剂量每天一次施用。在一个实施例中,将化合物以约0.45mg的剂量每天一次施用。在一个实施例中,将化合物以约0.5mg的剂量每天一次施用。在一个实施例中,将化合物以约0.6mg的剂量每天一次施用。在一个实施例中,将化合物以约0.7mg的剂量每天一次施用。在一个实施例中,将化合物以约0.8mg的剂量每天一次施用。在一个实施例中,将化合物以约0.9mg的剂量每天一次施用。在一个实施例中,将化合物以约1mg的剂量每天一次施用。在一个实施例中,将化合物以约1.1mg的剂量每天一次施用。在一个实施例中,将化合物以约1.2mg的剂量每天一次施用。在一个实施例中,将化合物以约1.3mg的剂量每天一次施用。在一个实施例中,将化合物以约1.4mg的剂量每天一次施用。在一个实施例中,将化合物以约1.5mg的剂量每天一次施用。在一个实施例中,将化合物以约1.6mg的剂量每天一次施用。在一个实施例中,将化合物以约1.7mg的剂量每天一次施用。在一个实施例中,将化合物以约1.8mg的剂量每天一次施用。在一个实施例中,将化合物以约1.9mg的剂量每天一次施用。在一个实施例中,将化合物以约2mg的剂量每天一次施用。

[0188] 在一个实施例中,将本文所述的化合物,例如化合物1或其药学上可接受的盐(例如,化合物1的氢溴酸盐)施用7天,随后休息7天。在一个实施例中,将化合物施用14天,随后休息7天。在一个实施例中,将化合物施用21天,随后休息7天。

[0189] 在一个实施例中,将本文所述的化合物,例如化合物1或其药学上可接受的盐(例如,化合物1的氢溴酸盐)在21天周期的第1至14天施用。在一个实施例中,将化合物在28天周期的第1至21天施用。在一个实施例中,将化合物在28天周期的第1至7天和第15至21天施用。化合物的施用期后是在周期的剩余天数中停用该化合物。

[0190] 在一个实施例中,本文提供了用于治疗复发性或难治性多发性骨髓瘤的方法,该方法包括(i)在前两个28天周期的第1、8、15和22天以及在随后一个或多个28天周期的第1天施用埃罗妥珠单抗;(ii)在每个28天周期的第1、8、15和22天施用地塞米松;以及(iii)在每个28天周期的第1至21天施用该化合物。

[0191] 在一个实施例中,本文提供了用于治疗复发性或难治性多发性骨髓瘤的方法,该方法包括(i)在第一个28天周期的第1、8、15和22天以及在随后一个或多个28天周期的第1和15天施用伊沙妥昔单抗;(ii)在每个28天周期的第1、8、15和22天施用地塞米松;以及(iii)在每个28天周期的第1至21天施用该化合物。

[0192] 在一个实施例中,本文提供了用于治疗复发性或难治性多发性骨髓瘤的方法,该方法包括(i)在第一个28天周期的第1、8、15和22天以及在随后一个或多个28天周期的第1和15天施用伊沙妥昔单抗;(ii)在每个28天周期的第1、8、15和22天施用地塞米松;以及(iii)在每个28天周期的第1至7天和第15至21天施用该化合物。

[0193] 在一个实施例中,本文提供了用于治疗复发性或难治性多发性骨髓瘤的方法,该方法包括(i)在前八个21天周期的第1、4、8和11天以及随后一个或多个21天周期的第1和8天施用硼替佐米;(ii)在前八个21天周期的第1、2、4、5、8、9、11和12天,并在随后一个或多个21天周期的第1、2、8和9天施用地塞米松;以及(iii)在每个21天周期的第1至14天施用该化合物。

[0194] 在一个实施例中,本文提供了用于治疗复发性或难治性多发性骨髓瘤的方法,该方法包括(i)在前两个28天周期的第1、8、15和22天,在第三个至第六个28天周期的第1和15天以及在随后一个或多个28天周期的第1天施用达雷木单抗;(ii)在每个28天周期的第1、8、15和22天施用地塞米松;以及(iii)在每个28天周期的第1至21天施用该化合物。

[0195] 在一个实施例中,本文提供了用于治疗复发性或难治性多发性骨髓瘤的方法,该方法包括(i)在前三个21天周期的第1、8和15天,在第四个至第八个21天周期的第1天以及在随后一个或多个28天周期的第1天施用达雷木单抗;(ii)在前八个21天周期的第1、8和15天,并在随后一个或多个28天周期的第1、8、15和22天施用地塞米松;以及(iii)在前八个21天周期的第1至14天以及在随后一个或多个28天周期的第1至21天施用该化合物。

[0196] 在一个实施例中,本文提供了用于治疗复发性或难治性多发性骨髓瘤的方法,该方法包括(i)在前两个28天周期的第1、8、15和22天,在第三个至第六个28天周期的第1和15天以及在随后一个或多个28天周期的第1天施用达雷木单抗;(ii)在每个28天周期的第1、8、15和22天施用地塞米松;以及(iii)在前六个28天周期的第1至7天和第15至21天以及在随后一个或多个28天周期的第1至21天施用该化合物。

[0197] 在一个实施例中,本文提供了用于治疗复发性或难治性多发性骨髓瘤的方法,该方法包括(i)在前12个28天周期的第1、8和15天以及在随后一个或多个28天周期的第1和15天施用卡非佐米;(ii)在每个28天周期的第1、8、15和22天施用地塞米松;以及(iii)在每个28天周期的第1至21天施用该化合物。

[0198] 在一个实施例中,本文提供了用于治疗新诊断的多发性骨髓瘤的方法,该方法包括(i)在(多达)六个21天周期的第1、4、8和11天施用硼替佐米;(ii)在每个21天周期的第1、2、4、5、8、9、11和12天施用地塞米松;以及(iii)在每个21天周期的第1至14天施用该化合物。

[0199] 药物组合物

[0200] 本文提供的药物组合物含有治疗有效量的一种或多种本文提供的化合物和/或本文提供的第二活性剂,以及任选地药学上可接受的载剂、稀释剂或赋形剂。

[0201] 可以将化合物配制成合适的药物制剂,如溶液、悬浮液、片剂、分散片、丸剂、胶囊、粉末、持续释放配制品或酞剂(用于经口施用)或用于眼科或肠胃外施用的无菌溶液或悬浮液、以及透皮贴剂制剂和干粉吸入物。典型地,使用本领域熟知的技术和程序(参见例如 Ansel Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms [安塞尔药物剂型介绍],第七版1999)将上述化合物配制成药物组合物。

[0202] 在组合物中,将有效浓度的一种或多种化合物或药学上可接受的盐与合适的药物载剂或媒介物混合。在某些实施例中,组合物中化合物的浓度对于在施用后递送治疗、预防或缓解多发性骨髓瘤的一种或多种症状和/或进展的量是有效的。

[0203] 典型地,将组合物配制用于单剂量施用。为了配制组合物,将一定重量分数的化合

物以使得减轻或缓解治疗的病症的有效浓度溶解、悬浮、分散或以其他方式混合在选择的媒介物中。适用于施用本文提供的化合物的药物载剂或媒介物包括本领域技术人员已知适用于特定施用方式的任何这样的载剂。

[0204] 此外,可以将化合物配制为组合物中的唯一药学活性成分,或可与其他活性成分组合。脂质体悬浮液(包括靶向组织的脂质体,如靶向肿瘤的脂质)也可以适合作为药学上可接受的载剂。这些可以根据本领域技术人员已知的方法制备。例如,可以如本领域已知的那样制备脂质体配制品。简言之,可以通过以下来形成脂质体(如多层囊泡(MLV)):在烧瓶内部干燥蛋黄磷脂酰胆碱和脑磷脂酰丝氨酸(7:3摩尔比)。添加缺乏二价阳离子的磷酸盐缓冲盐水(PBS)中的本文提供的化合物的溶液,并摇动烧瓶直到脂质膜分散。将所得的囊泡洗涤以去除未封装的化合物,离心造粒,然后重悬于PBS中。

[0205] 活性化合物以足以在对治疗的患者没有不希望的副作用的情况下发挥治疗上有用的作用的量包括在药学上可接受的载剂中。治疗有效浓度可以通过在本文所述的体外和体内系统中测试化合物来根据经验确定,然后从中推断用于人的剂量。

[0206] 药物组合物中活性化合物的浓度将取决于活性化合物的吸收、组织分布、失活、代谢和排泄率,化合物的物理化学特征,剂量方案和施用量以及本领域技术人员已知的其他因素。例如,递送的量足以缓解癌症(包括实体瘤和血源性肿瘤)的一种或多种症状。

[0207] 用于肠胃外、真皮内、皮下或外用应用的溶液或悬浮液可包括以下组分中的任一种:无菌稀释剂,如注射用水、盐水溶液、固定油、聚乙二醇、甘油、丙二醇、二甲基乙酰胺或其他合成溶剂;抗微生物剂,如苄醇和对羟基苯甲酸甲酯;抗氧化剂,如抗坏血酸和亚硫酸氢钠;螯合剂,如乙二胺四乙酸(EDTA);缓冲液,如乙酸盐、柠檬酸盐和磷酸盐;以及用于调节张力的药剂,如氯化钠或右旋糖。肠胃外制剂可以包封在由玻璃、塑料或其他合适的材料制成的安瓿、笔、一次性注射器或单剂量或多剂量小瓶中。

[0208] 在化合物展现出不充分溶解性的情况下,可以使用用于使化合物增溶的方法。这样的方法是本领域技术人员已知的,并且包括但不限于使用共溶剂(如二甲基亚砷(DMSO))、使用表面活性剂(如TWEEN®)、或溶解在水性碳酸氢钠中。

[0209] 在混合或添加一种或多种化合物后,所得混合物可以是溶液、悬浮液、乳液等。所得混合物的形式取决于许多因素,包括预期的施用方式和化合物在选择的载剂或媒介物中的溶解度。有效浓度足以缓解治疗的疾病、障碍或病症的症状,并且可以根据经验确定。

[0210] 提供药物组合物以用于以含有适量的化合物或其药学上可接受的盐的单位剂型向人和动物施用,这些单位剂型如片剂、胶囊、丸剂、粉末、颗粒、无菌肠胃外溶液或悬浮液、和经口溶液或悬浮液、以及油水乳液。药学治疗活性化合物及其盐以单位剂型或多剂型配制和施用。如本文所用,单位剂量形式是指适用于人和动物受试者并且如本领域已知的那样单独包装的物理离散单位。每个单位剂量含有与所需的药物载剂、媒介物或稀释剂缔合的足以产生希望的治疗性效果的预定量的治疗活性化合物。单位剂量形式的实例包括安瓿和注射器以及独立包装的片剂或胶囊。单位剂量形式可以按其分数或倍数施用。多剂量形式是包装在单个容器中以分开的单位剂量形式施用的多个相同的单位剂型。多剂量形式的实例包括小瓶、片剂或胶囊瓶、或品脱或加仑瓶。因此,多剂量形式是不分开包装的单位剂量的倍数。

[0211] 可以制备含有0.005%至100%范围内的活性成分的剂型或组合物(余量由无毒载

剂补足)。对于经口施用,通过掺入任何通常使用的赋形剂来形成药学上可接受的无毒组合物,这些赋形剂如例如药物级甘露醇、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、滑石、纤维素衍生物、交联羧甲基纤维素钠、葡萄糖、蔗糖、碳酸镁或糖精钠。这样的组合物包括溶液、悬浮液、片剂、胶囊、粉末和持续释放配制品,如但不限于植入物和微囊化递送系统、以及生物可降解的生物相容性聚合物,如胶原、乙烯醋酸乙烯酯、聚酸酐、聚乙醇酸、聚原酸酯、聚乳酸等。制备这些组合物的方法是本领域技术人员已知的。

[0212] 活性化合物或药学上可接受的盐可以与保护化合物免于从体内快速消除的载剂(如时间释放配制品或包衣)制备。

[0213] 这些组合物可以包括其他活性化合物以获得希望的性质的组合。本文提供的化合物或如本文所述的其药学上可接受的盐也可有利地出于治疗或预防目的与另一药理学药剂一起施用,本领域已知该药理学药剂在治疗一种或多种上文提到的疾病或医学病症(如与氧化应激相关的疾病)中具有价值。应当理解,这样的组合疗法构成本文提供的组合物和治疗方法的另外的方面。

[0214] 化合物1的某些药物组合物和配制品描述于美国专利申请公开号2020-0215061和美国申请号63/048,998中,其全部内容通过引用并入本文。

[0215] 应当理解,前面的具体实施方式和所附实例仅仅是说明性的,并且不应被视为对主题范围的限制。对披露的实施例的各种改变和修改对于本领域技术人员来说是显而易见的。在不脱离本发明精神和范围的情况下,可以作出此类改变和修改,包括但不限于与本文提供的化学结构、取代基、衍生物、中间体、合成、制剂和/或使用方法有关的改变和修改。本文引用的美国专利和出版物通过引用并入。

[0216] 实例

[0217] 通过以下非限制性实例来说明本发明的某些实施例。

[0218] 实例1:1/2期临床研究

[0219] 进行一项1/2期多中心、开放标签研究,以确定推荐剂量和方案,并评估与标准治疗组合的化合物1在患有复发性或难治性多发性骨髓瘤(RRMM)和新诊断的多发性骨髓瘤(NDMM)受试者中的安全性和初步疗效。

[0220] 适应症

[0221] 复发性或难治性多发性骨髓瘤(RRMM)和新诊断的多发性骨髓瘤(NDMM)。

[0222] 目标

[0223] 主要目标:确定推荐剂量和方案,并评估与标准治疗组合的化合物1在患有RRMM和NDMM的受试者中的安全性和初步疗效。

[0224] 次要目标:评估与标准治疗组合的化合物1在患有RRMM和NDMM的受试者中的疗效的额外测量(缓解时间、缓解持续时间、非常好的部分缓解[VGPR]或更好和完全缓解率)。

[0225] 探索性目标:

[0226] ●评估与标准治疗组合给予的化合物1在患有RRMM和NDMM的受试者中的PK。

[0227] ●评估与标准治疗组合给予的化合物1在患有RRMM和NDMM的受试者中的药代动力学(PK)/药效学(PD)生物标记物与临床结果之间的关系。

[0228] ●通过流式细胞术(EuroFlow™)评估达到微量残留病(MRD)阴性状态的受试者的百分比。

[0229] ●评估与标准治疗组合的化合物1在患有RRMM和NDMM的受试者中的疗效(无进展生存期)的额外测量。

[0230] 研究设计

[0231] 这是一项开放标签、多中心、1/2期研究,以确定最大耐受剂量(MTD)/推荐的2期剂量(RP2D),并评估化合物1组合标准治疗的安全性和初步疗效。

[0232] 1期(约108名受试者)

[0233] 改良毒性概率区间-2(mTPI-2)设计(Ji等人,Clin.Trials.[临床试验]2010,7(6):653-63;Ji等人,J.Clin.Oncol.[临床肿瘤学杂志]2013,31(14):1785-91;Guo等人,Contemp.Clin.Trials.[当代临床试验]2017,58:23-33)用于确定与标准治疗组合的化合物1在已接受2至4种先前方案的RRMM受试者中的RP2D。每个队列单独行动。

[0234] ●队列A:化合物1与硼替佐米(BTZ)和地塞米松(dex)组合

[0235] ●队列B:由化合物1与达雷木单抗(DARA)和dex组合的3个子队列(B1、B2和B3)组成;术语队列B是指所有子队列B1、B2和B3。

[0236] ●队列C:化合物1与卡非佐米(CFZ)和dex组合

[0237] ●队列H:化合物1与埃罗妥珠单抗(EL0)和dex组合

[0238] ●队列I:化合物1与伊沙妥昔单抗(ISA)和dex组合

[0239] 在第一剂化合物1后观察队列A和子队列B2中的所有受试者21天(周期1),而在第一剂化合物1后在开始下一剂水平前观察子队列B1、B3和队列C、H和I中的受试者28天(周期1)。这些1期治疗队列中的所有受试者继续研究治疗,直到疾病进展(PD)、死亡、不可接受的毒性或撤回同意。

[0240] 对于所有方案,化合物1加标准治疗的组合的剂量限制毒性(DLT)的目标毒性率为25%(即,目标毒性水平[TTL]为0.25)。受试者入组大小 ≥ 3 的队列中,每个剂量水平的最大样品量为9。1期队列的化合物1的剂量水平为0.3mg、0.6mg和1.0mg。根据来自子队列B1的数据,确定1期子队列B2和B3的化合物1的初始剂量水平(0.3mg或0.6mg)。

[0241] 如果不耐受1.0mg化合物1,则测试0.8mg。对于队列I,初始剂量水平是在子队列B1、B2或B3中确定的RP2D-1水平。当递增化合物1剂量时,2个剂量水平之间的最大剂量增量为100%,最大计划剂量为1.0mg。剂量递增/递减是根据mTPI-2算法(Ji,2010;Ji,2013;Guo,2017)。

[0242] MTD可能是RP2D,但低于MTD的RP2D也可根据PK、PD数据以及安全性和初步疗效数据(如适用)确定。

[0243] 2期

[0244] 化合物1与标准治疗组合在患有RRMM和NDMM的受试者中的安全性和初步疗效在2期部分进一步评估。

[0245] 1期(约231名受试者)

[0246] 一旦RP2D被确认用于相应的化合物1三联方案,以下队列将以RP2D入组(每个队列单独行动):

[0247] ●队列D:化合物1与BTZ和dex组合在接受过1至3种先前方案的RRMM受试者中。该队列入组约47名受试者。

[0248] ●队列E:队列E包含化合物1与DARA和dex组合在接受过1至3种先前方案的RRMM受

试者中的多达3个子队列(E1、E2和E3)。一旦宣布相应子队列B中的MTD/RP2D,则每个子队列开始,并且认为需要对该子队列进行进一步研究。队列E总共入组约49名受试者,每个子队列中入组的受试者人数由对可用安全性数据、疗效数据以及PK和PD数据(如适用)的审查确定。术语队列E是指所有子队列E1、E2和E3。

[0249] ● 队列F:化合物1与CFZ和dex组合在接受过1至3种先前方案的RRMM受试者中。该队列入组约37名受试者。

[0250] ● 队列J:化合物1与ELO和dex组合在接受过 ≥ 2 种先前方案的RRMM受试者中。该队列入组约50名受试者。

[0251] ● 队列K:化合物1与ISA和dex组合在接受过 ≥ 2 种先前方案的RRMM受试者中。该队列入组约48名受试者。

[0252] 2期(约69名受试者)

[0253] 如果满足队列D的最低 \geq VGPR发生率阈值,则打开另一个队列进行入组:

[0254] ● 队列G:化合物1与BTZ和dex组合4至6个周期作为诱导,然后进行自体干细胞移植(ASCT),具有或不具有作为标准护理(SOC)的一部分的维持。该队列入组多达69名符合移植条件(TE)的NDMM受试者。

[0255] 本研究按照国际协调会议(International Conference on Harmonisation (ICH))药物临床试验管理规范(Good Clinical Practice(GCP))进行。

[0256] 研究群体

[0257] 研究群体由患有RRMM的受试者(队列A、B、C、D、E、F、H、I、J和K)组成。队列G受试者包括符合ASCT条件的NDMM受试者。

[0258] 研究时长

[0259] 该研究包括以下连续时期:筛选、治疗和随访。筛选期不得超过研究治疗开始(第1周期第1天)前的28天窗口。治疗期包括队列A、子队列B2、E2(从周期1到8)、队列D和G的21天周期,以及子队列B1、E1、B2(从周期9开始)、B3、E3和队列C、F、H、I、J和K的28天周期。对于所有队列,治疗持续直到疾病进展(PD)、死亡、不可接受的毒性或撤回同意,但队列G除外,其中治疗持续多达6个周期,或直到6个周期前的PD、死亡、不可接受的毒性或撤回同意。所有受试者都进行了治疗结束(EOT)访视,以收集安全性和疗效评估。对于队列G中的受试者,EOT访视被视为在ASCT后3个月(± 7 天)(在任何维持治疗之前,如果适用)或在任何其他停止治疗的时刻。另一次访视在EOT访视后28(± 3)天进行,以收集安全性评估。

[0260] 每21天(对于队列A和D)或每28天(对于队列B、C、E、F、H、I、J和K)随访因除PD或撤回同意的任何原因停止研究治疗的受试者进行疗效评估,直到PD或直到随后的抗骨髓瘤方案开始,从而进行无进展生存(PFS)停止访视。此外,队列G中的受试者在诱导、ASCT(有或没有维持)后,在PFS随访期间每3个月随访进行疗效评估,直到PD或直到随后的抗骨髓瘤方案开始,从而进行PFS停止访视。

[0261] 试验结束定义为最后一名受试者完成治疗后随访的最后一次访视日期,或根据方案中的预先指定,从最后一名受试者处接收主要、次要和/或探索性分析所需的最后一个数据点的日期,以较晚的日期为准。

[0262] 研究治疗

[0263] 对于入组队列A、D和G的受试者(化合物1+BTZ+dex):

- [0264] ●在21天周期的第1至14天,以指定队列剂量(对于队列A)或RP2D(对于队列D和G)经口化合物1
- [0265] ●BTZ以 $1.3\text{mg}/\text{m}^2$ 的起始剂量皮下施用(SC),用于:
- [0266] ○1至8周期,21天周期的第1、4、8和11天(队列G为多达6周期)
- [0267] ○ ≥ 9 周期,21天周期的第1和8天(不包括队列G)
- [0268] ●经口dex,剂量为 $20\text{mg}/\text{天}$ (≤ 75 岁)或 $10\text{mg}/\text{天}$ (>75 岁),用于:
- [0269] ○1至8周期,21天周期的第1、2、4、5、8、9、11和12天(队列G为多达6周期)
- [0270] ○ ≥ 9 周期,21天周期的第1、2、8和9天(不包括队列G)
- [0271] 对于入组子队列B1和子队列E1的受试者(化合物1+DARA+dex):
- [0272] ●在28天周期的第1至21天,以指定队列剂量(对于子队列B1)或RP2D(对于子队列E1)经口化合物1
- [0273] ●以 $16\text{mg}/\text{kg}$ 的剂量静脉内(IV)施用DARA或在3至5分钟内,以 1800mg 的剂量皮下(SC)施用DARA。
- [0274] ○周期1和2,28天周期的第1、8、15和22天
- [0275] ○周期3至6,28天周期的第1和15天
- [0276] ○ ≥ 7 周期,28天周期的第1天
- [0277] ●以每周 40mg 的总剂量经口/IV施用dex-第1、8、15和22天。对于75岁以上或体重不足(体重指数[BMI] <18.5)的受试者,dex剂量可按每周 20mg 的剂量施用。
- [0278] ○在受试者接受DARA输注的当天,dex不是自我施用的,而是在现场施用的。在这种情况下,dex被用作该特定日的类固醇治疗剂量,以及在DARA输注之前所需的术前用药。
- [0279] ●每个受试者的剂量是根据四舍五入到最接近的公斤的受试者体重计算的。允许的绝对剂量没有上限,只要剂量不超过 $16\text{mg}/\text{kg}$ 。如果受试者的体重比基线变化超过10%,则重新计算DARA的剂量。
- [0280] 对于入组子队列B2和子队列E2的受试者:
- [0281] ●在周期1至周期8的21天周期的第1至14天以及从周期9开始的28天周期的第1至21天,以指定队列剂量(对于子队列B2)或RP2D(对于子队列E2)经口化合物1
- [0282] ●以 $16\text{mg}/\text{kg}$ 的剂量IV施用DARA或在3至5分钟内,以 1800mg 的剂量SC施用DARA:
- [0283] ○周期1至3,21天周期的第1、8、15天
- [0284] ○周期4至8,21天周期的第1天
- [0285] ○ ≥ 9 周期,28天周期的第1天
- [0286] ●以每周 40mg 的总剂量经口/IV施用dex
- [0287] ○周期1至8,21天周期的第1、8和15天
- [0288] ○ ≥ 9 周期,28天周期的第1、8、15和22天
- [0289] ○对于75岁以上或体重不足(BMI <18.5)的受试者,dex剂量可按每周 20mg 的剂量施用。
- [0290] ○在受试者接受DARA输注的当天,dex不是自我施用的,而是在现场施用的。在这种情况下,dex被用作该特定日的类固醇治疗剂量,以及在DARA输注之前所需的术前用药。
- [0291] ●每个受试者的剂量是根据四舍五入到最接近的公斤的受试者体重计算的。允许的绝对剂量没有上限,只要剂量不超过 $16\text{mg}/\text{kg}$ 。如果受试者的体重比基线变化超过10%,

则重新计算DARA的剂量。

[0292] 对于入组子队列B3和子队列E3的受试者：

[0293] ●在周期1至周期6的28天周期的第1至7天和第15至21天以及从周期7开始的28天周期的第1至21天,以指定队列剂量(对于子队列B3)或RP2D(对于子队列E3)经口化合物1。

[0294] ●以16mg/kg的剂量IV施用DARA或在3至5分钟内,以1800mg的剂量SC施用DARA。

[0295] ○周期1和2,28天周期的第1、8、15和22天

[0296] ○周期3至6,28天周期的第1和15天

[0297] ○≥7周期,28天周期的第1天

[0298] ●以每周40mg的总剂量经口/IV施用dex-第1、8、15和22天。对于75岁以上或体重不足(BMI<18.5)的受试者,dex剂量可按每周20mg的剂量施用。

[0299] ○在受试者接受DARA输注的当天,dex不是自我施用的,而是在现场施用的。在这种情况下,dex被用作该特定日的类固醇治疗剂量,以及在DARA输注之前所需的术前用药。

[0300] ●每个受试者的剂量是根据四舍五入到最接近的公斤的受试者体重计算的。允许的绝对剂量没有上限,只要剂量不超过16mg/kg。如果受试者的体重比基线变化超过10%,则重新计算DARA的剂量。

[0301] 对于入组队列C和F的受试者(化合物1+CFZ+dex)：

[0302] ●在28天周期的第1至21天,以指定队列剂量(对于队列C)或RP2D(对于队列F)经口化合物1

[0303] ●在30分钟内静脉内施用CFZ：

[0304] ○周期1(20mg/m²),第1天

[0305] ○周期1(56mg/m²),28天周期的第8和15天(周期1)

[0306] ○周期2至12(56mg/m²),28天周期的第1、8和15天

[0307] ○≥13周期(56mg/m²),28天周期的第1和15天

[0308] ●在28天周期的第1、8、15和22天以40mg/天(对于>75岁受试者为20mg/天)经口/IV给药dex

[0309] 对于入组队列H和J的受试者(化合物1+EL0+dex)：

[0310] ●在28天周期的第1至21天,以指定队列剂量(对于队列H)或RP2D(对于队列J)经口化合物1

[0311] ●静脉内EL0

[0312] ○周期1至2(10mg/kg),28天周期的第1、8、15和22天

[0313] ○≥3周期(20mg/kg),28天周期的第1天

[0314] ●经口/IV地塞米松

[0315] ○在EL0给药日:经口(28mg)/IV(8mg)给药dex,总共36mg/天(对于>75岁受试者,经口(8mg)/IV(8mg)给药dex,总共16mg/天)

[0316] ■周期1至2,28天周期的第1、8、15和22天

[0317] ■≥3周期,28天周期的第1天

[0318] ○在非EL0给药日:以40mg/天经口给药dex(对于>75岁受试者为20mg/天)

[0319] ■≥3周期,28天周期的第8、15和22天

[0320] 对于入组队列I和K的受试者(化合物1+ISA+dex)：

[0321] ●考虑到DARA和ISA都是定向CD38的细胞溶解抗体,队列I和K中的化合物1剂量和方案是基于来自子队列B1、B2和B3的数据确定的。

[0322] ●在28天周期的第1至21天(21/28给药方案),或在28天周期的第1至7天和第15至21天(14/28给药方案)以指定队列剂量(对于队列I)或RP2D(对于队列K)经口化合物1。

[0323] ●IV ISA

[0324] ○周期1(10mg/kg),28天周期的第1、8、15和22天

[0325] ○≥2周期(10mg/kg),28天周期的第1和15天

[0326] ●以每周40mg的总剂量经口/IV施用dex-第1、8、15和22天。对于75岁以上的受试者,dex剂量可按每周20mg的剂量施用。

[0327] ○在受试者接受ISA输注的当天,dex不是自我施用的,而是在现场施用的。在这种情况下,dex被用作该特定日的类固醇治疗剂量,以及在ISA输注之前所需的术前用药。

[0328] 纳入标准

[0329] 受试者必须满足以下标准才能被招募进入研究:

[0330] 1. 签署知情同意书(ICF)时受试者年龄≥18岁。

[0331] 2. 在进行任何与研究相关的评估/程序之前,受试者必须了解并自愿签署ICF。

[0332] 3. 受试者愿意并且能够遵守研究访视时间表和其他方案要求。

[0333] 4. 受试者的东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)体能状态得分为0、1或2。

[0334] 5. 有生育能力的女性(FCBP)必须:

[0335] a. 在开始研究疗法之前有两次经研究者证实的妊娠测试阴性。她必须同意在研究过程中以及研究治疗结束后进行妊娠测试。即使受试者实施免于异性接触的真正禁欲*,这也适用。

[0336] b. 在开始化合物1前28天,在研究治疗期间(包括剂量中断期间),最后一剂化合物1后28天,最后一剂BTZ后7个月(对于队列A、D和G),最后一剂DARA后90天(对于队列B和E),最后一剂CFZ或ELO后6个月(对于队列C和F以及队列H和J),或最后一剂ISA后5个月(对于队列I和K),以较晚者为准,承诺真正禁欲*避免异性接触(必须每月审查并记录来源)或同意使用,并能够遵守妊娠预防计划(PPP)中规定的两种可靠避孕方式而不中断。

[0337] 注意:有生育能力的女性(FCBP)是这样的女性:1)在某个时间点达到初潮以及,2)未接受过子宫切除术或双侧卵巢切除术,或3)至少连续24个月未自然绝经(癌症疗法后闭经不排除生育能力)(即在过去的24个连续月内的任何时间有月经)。

[0338] 6. 男性受试者必须:

[0339] a. 在参与研究期间(即使在剂量中断期间),以及在最后一剂化合物1、DARA(对于队列B和E)、CFZ(对于队列C和F)和ISA(对于队列I和K)后至少3个月内,最后一剂BTZ(对于队列A、D和G)后4个月内或最后一剂埃罗妥珠单抗后6个月内,即使他已经成功地进行了输精管切除术,实行真正的禁欲*(必须每月审查)或同意与怀孕女性或有生育能力的女性发生性接触期间使用避孕套。

[0340] *真正禁欲是可接受的(当这与受试者的优选和日常生活方式一致时)。周期禁欲(例如按日历、按排卵期、按体温、排卵期后方法)和性交中断(体外射精)不是可被接受的避孕方法。

- [0341] 7. 男性必须同意在研究治疗期间,以及在最后一剂化合物1、DARA、CFZ和ISA后至至少3个月内,最后一剂BTZ后4个月内或最后一剂埃罗妥珠单抗后6个月内不捐献精子或精液。女性必须在研究治疗期间以及最后一剂化合物1后28天内不捐献卵细胞(ova)。
- [0342] 8. 所有受试者必须同意在研究治疗期间和最后一剂研究治疗后28天内不献血。
- [0343] 9. 所有男性和女性受试者必须遵守妊娠预防计划(PPP)中规定的所有要求。
- [0344] 对于队列A、B、C、D、E、F、H、I、J和K中的受试者,以下纳入也将适用:
- [0345] 10. 受试者有MM和可测量疾病的记录诊断,定义为:
- [0346] a. 通过血清蛋白电泳(sPEP)的M蛋白量 $\geq 0.5\text{g/dL}$ 或通过尿蛋白电泳(uPEP)的 $\geq 200\text{mg}/24$ 小时尿液采集,和/或
- [0347] b. 在血清或尿液中没有可测量疾病的受试者中,血清游离轻链(FLC)水平 $>100\text{mg/L}$ (10mg/dL)涉及轻链和异常 κ/λ (κ/λ)比率
- [0348] 11. 受试者已接受2至4种(对于队列A、B、C、H和I)或1至3种(队列D、E和F)或 ≥ 2 种(队列J和K)先前抗骨髓瘤方案。注意:有或没有造血干细胞移植和有或没有维持疗法的诱导被视为一种方案。
- [0349] 12. 受试者已接受含来那度胺的方案至少2个连续周期的先前治疗。
- [0350] 13. 受试者对至少1种先前治疗方案获得了缓解(最小缓解[MR]或更好)。
- [0351] 14. 受试者必须在最后一次抗骨髓瘤方案期间或之后有疾病进展记录。
- [0352] 15. 对于队列J和K:
- [0353] a. 受试者还已接受单独或组合给予的蛋白酶体抑制剂(硼替佐米、卡非佐米或伊沙佐米)至少2个连续周期的先前治疗,以及
- [0354] b. 受试者使用单独或组合给予的来那度胺和蛋白酶体抑制剂的治疗失败,定义为治疗时或治疗后60天内进展,或在达到至少部分缓解后6个月内疾病进展。
- [0355] c. 受试者对其最后一次治疗是难治的(在治疗时或治疗后60天内进展)。
- [0356] 16. 队列F:只要受试者对先前PI疗法至少有PR,没有因毒性而从PI疗法中移除,并且从接受的最后一剂到第一次研究治疗将有至少6个月的无PI治疗间隔(受试者可以在该6个月的无治疗间隔期间接受非PI类药物的维持治疗),就允许使用蛋白酶体抑制剂(PI)(不包括卡非佐米)进行先前疗法。
- [0357] 对于队列G中的受试者,以下纳入也将适用:
- [0358] 17. 根据机构基于年龄、病史、心肺状况、整体健康状况、合并症、体检和实验室的标准,研究人员认为有资格进行高剂量化疗和自体干细胞移植(ASCT)。
- [0359] 18. 受试者必须有先前未经治疗的有症状MM的记录诊断,如以下标准所定义(Rajkumar等人,Mayo Clinic Proc.[梅奥诊所学报]2016,91(1):101-19):
- [0360] ● MM诊断标准;
- [0361] ○ 克隆性骨髓浆细胞 $\geq 10\%$ 或活检证实的骨或髓外浆细胞瘤(应通过流式细胞术、免疫组织化学或免疫荧光显示 κ/λ 轻链限制来确定克隆性。骨髓浆细胞百分比应优选地从核心活检标本中估计;如果抽吸物和核心活检之间存在差异,则应使用最高值。)
- [0362] ○ 以下骨髓瘤定义事件中的任一个或多个:
- [0363] ■ 以下骨髓瘤相关器官功能障碍中的一种或多种(以下至少一种);
- [0364] ● [C]钙升高(血清钙 $>0.25\text{mmol/L}$ [$>1\text{mg/dL}$]高于实验室正常值上限或)

2.75mmol/L(>11mg/dL))

[0365] ● [R]肾功能不全(血清肌酐>2mg/dl) [$>177\mu\text{mol/L}$]或肌酐清除率<40ml/min

[0366] ● [A]贫血(血红蛋白<10g/dl或低于实验室正常值下限>2g/dL)

[0367] ● [B]骨病变(溶解性或骨质减少性)骨骼放射成像、计算机断层扫描(CT)或正电子发射断层扫描(PET)/CT上的一个或多个骨病变

[0368] ■ 以下一种或多种恶性肿瘤生物标记物:

[0369] ● 克隆性骨髓浆细胞百分比* $\geq 60\%$

[0370] ● 异常血清游离轻链比率 ≥ 100 (涉及 κ)或<0.01(涉及 λ)且涉及的FLC水平必须 $\geq 100\text{mg/L}$

[0371] ● 磁共振成像(MRI)检测到>1个局灶性病变(大小为至少5mm)

[0372] 以及具有可测量的疾病,由中心实验室评估,由以下任一项定义:

[0373] ● 免疫球蛋白(Ig)G骨髓瘤:血清M蛋白水平 $\geq 1.0\text{g/dL}$ 或尿液M蛋白水平 $\geq 200\text{mg}/24$ 小时;或

[0374] ● IgA、IgM、IgD或IgE多发性骨髓瘤:血清M蛋白水平 $\geq 0.5\text{g/dL}$ 或尿液M蛋白水平 $\geq 200\text{mg}/24$ 小时;或

[0375] ● 轻链多发性骨髓瘤,血清或尿液中无可测量疾病:血清FLC $\geq 100\text{mg/L}$, $\kappa\lambda$ (κ/λ)比率异常

[0376] 排除标准

[0377] 如果出现以下任一情况,则受试者将被排除在招募之外:

[0378] 1. 受试者患有任何会妨碍该受试者参与研究的重大医学病症、实验室异常或精神疾病。

[0379] 2. 受试者具有任何会使该受试者处于不可接受的风险(如果他/她将要参与研究的话)中的病症,包括存在实验室异常。

[0380] 3. 受试者患有任何会混淆解释研究数据的能力的病症。

[0381] 4. 受试者具有任何以下实验室异常:

[0382] a. 绝对中性粒细胞计数(ANC)<1,000/ μL (对于没有生长因子支持的1期 ≥ 7 天[对于聚乙二醇非格司亭为 ≥ 14 天])

[0383] b. 血小板计数:<75,000/ μL (不允许给受试者输血以达到该水平)

[0384] c. 血红蛋白<8g/dL(<4.9mmol/L)

[0385] d. 肌酐清除率(CrCl)<45mL/min(对于队列G<30mL/min)

[0386] e. 校正血清钙>13.5mg/dL(>3.4mmol/L)

[0387] f. 血清天冬氨酸氨基转移酶(AST)或丙氨酸氨基转移酶(ALT)>2.5x ULN

[0388] g. 对于有吉尔伯特综合征记录的受试者,血清总胆红素>1.5x ULN或>3.0mg/dL

[0389] h. 凝血酶原时间(PT)/国际标准化比率(INR)>1.5x ULN或部分凝血活酶时间(PTT)>1.5x ULN(对于未接受治疗性抗凝治疗的受试者)。

[0390] 注意:针对在招募之前>3个月发生的血栓栓塞事件接受疗法的受试者符合条件,只要其采用使用华法林(warfarin)、低分子量肝素或其他经批准治疗性抗凝方案的稳定抗凝方案。

[0391] 5. 受试者周围神经病变 ≥ 2 级

- [0392] 6. 患有可能显著改变化合物1吸收的胃肠道疾病的受试者。
- [0393] 7. 受试者既往有恶性肿瘤病史,MM除外,除非受试者已无该疾病 ≥ 5 年,但以下非侵入性恶性肿瘤除外:
- [0394] ● 皮肤基底细胞癌
 - [0395] ● 皮肤鳞状细胞癌
 - [0396] ● 宫颈原位癌
 - [0397] ● 乳腺原位癌
 - [0398] ● 前列腺癌(使用TNM[肿瘤、结节、转移]临床分期系统的T1a或T1b)或可治愈的前列腺癌的偶然组织学发现
- [0399] 8. 受试者患有浆细胞白血病、华氏巨球蛋白血症(Waldenstrom's macroglobulinemia)、POEMS综合征(多发性神经病、器官肿大、内分泌病、单克隆蛋白和皮肤变化)或临床上显著的淀粉样变性。
- [0400] 9. 已知中枢神经系统(CNS)累及的骨髓瘤受试者。
- [0401] 10. 受试者在开始研究治疗的最后14天内接受过免疫抑制药物。以下是此标准的例外情况:
- [0402] ● 鼻内、吸入、外用或局部皮质类固醇注射(例如关节内注射)。
 - [0403] ● 剂量不超过10mg/天的泼尼松或等效剂量的全身性皮质类固醇。
 - [0404] ● 类固醇作为超敏反应的术前用药(例如,计算机断层扫描[CT]扫描术前用药)。
- [0405] 11. 受试者具有受损的心脏功能或临床上显著的心脏病,包括以下任意一项:
- [0406] ● 左心室射血分数(LVEF) $< 45\%$,筛查时通过超声心动图(ECHO)或多门控采集(MUGA)扫描确定。
 - [0407] ● 筛查时发现完整的左束支、双束传导阻滞或其他临床上显著的异常心电图(ECG)
 - [0408] ● 筛查ECG上的QT间期延长,定义为使用Fridericia的QT校正公式重复证明QTc间期 > 470 毫秒(msec);尖端扭转型室性心动过速的病史或当前风险因素(例如心力衰竭、低钾血症或长QT综合征家族史);同时施用延长QT/QTc间期的药物
 - [0409] ● 充血性心力衰竭(纽约心脏协会III级或IV级)。
 - [0410] ● 开始研究治疗前12个月内心肌梗塞。
 - [0411] ● 不稳定或控制不佳的心绞痛,包括心绞痛的Prinzmetal变体
 - [0412] ● 严重冠状动脉疾病史、严重不受控制的室性心律失常史、病态窦房结综合征史、心包疾病史或急性缺血或3级传导系统异常的心电图证据,除非受试者有起搏器
- [0413] 12. 入组前14天内不受控制的高血压或不受控制的糖尿病。
- [0414] 13. 同时施用强CYP3A调节剂;在开始化合物1前 ≤ 2 周同时施用质子泵抑制剂(例如奥美拉唑、埃索美拉唑、兰索拉唑、泮托拉唑)。
- [0415] 14. 受试者是怀孕、哺乳或母乳喂养的女性,或在参与研究期间打算怀孕的女性。
- [0416] 15. 受试者对人类免疫缺陷病毒(HIV)、慢性或活动性乙型肝炎或活动性甲型或丙型肝炎呈阳性。
- [0417] 16. 受试者对沙利度胺、来那度胺、泊马度胺、BTZ(对于队列A、D和G)、DARA(对于队列B和E)、CFZ(对于队列C和F)、ELO(对于队列H和J)、ISA(对于队列I和K)或地塞米松有过敏

反应或超敏反应史。

[0418] 17. 受试者对化合物1、BTZ (对于队列A、D和G)、DARA (对于队列B和E)、CFZ (对于队列C和F)、ELO (对于队列H和J)、ISA (对于队列I和K) 或地塞米松的配制品中所含的赋形剂具有已知或疑似的超敏反应。

[0419] 18. 根据当地处方信息,标准治疗方案的禁忌症。

[0420] 19. 受试者不能或不愿意接受方案要求的血栓栓塞预防。

[0421] 对于队列A、B、C、D、E、F、H、I、J和K中的受试者,以下排除也将适用:

[0422] 20. 受试者在开始研究治疗的最后14天内接受了以下任何一项:

[0423] a. 血浆置换术

[0424] b. 大手术 (由研究者定义)

[0425] c. c. 骨髓瘤相关骨病变的局部疗法以外的放射疗法

[0426] d. d. 使用任何全身性抗骨髓瘤药物疗法

[0427] 21. 队列A和D: 在治疗期间或最后一剂BTZ的60天内进展或因毒性而停用BTZ的受试者。

[0428] 22. 队列B和I: 在治疗期间或最后一剂DARA/ISA的60天内进展或因毒性而停用DARA/ISA的受试者。

[0429] 23. 队列C: 在治疗期间或最后一剂CFZ的60天内进展或因毒性而停用CFZ的受试者。

[0430] 24. 队列D、E、F、J和K: 先前使用泊马度胺 (POM) 治疗。

[0431] 25. 队列E和K: 先前使用DARA或ISA治疗。

[0432] 26. 队列F: 先前使用CFZ治疗。

[0433] 27. 受试者在开始研究治疗的28天或5个半衰期 (以较长者为准) 内使用任何研究药物。

[0434] ● 已接受研究性疫苗 (例如研究性严重急性呼吸综合征冠状病毒2 [SARS-CoV-2] 疫苗) 的受试者的研究参与将由研究者和申办方医学监查员之间的讨论确定。

[0435] 28. 受试者在开始研究治疗前12周内接受过同种异体干细胞移植或接受过自体干细胞移植。

[0436] 29. 队列B、E、I和K: 受试者已知患有慢性阻塞性肺病 (COPD), 1秒用力呼气量 (FEV1) 为预测正常值的50%。应注意,疑似患有COPD的受试者需要进行用力呼气试验 (FEV1), 如果FEV1 < 预测正常值的50%, 则必须排除受试者。

[0437] 30. 队列B、E、I和K: 受试者已知患有中度或重度持续性哮喘, 或目前患有任何分类的不受控制的哮喘。

[0438] 31. 队列C和F: 受试者有轻度肝损伤, 定义为胆红素升高 > 1.0 但 < 1.5x ULN 或正常胆红素伴任何AST升高。

[0439] 32. 队列H: 在治疗期间或最后一剂ELO的60天内进展或因毒性而停用ELO的受试者

[0440] 33. 队列J: 先前使用ELO治疗

[0441] 对于队列G中的受试者, 以下排除标准也将适用

[0442] 34. 先前使用抗骨髓瘤疗法进行治疗 (不包括放疗、双膦酸盐或单次短期类固醇 [即, 小于或等于地塞米松40mg/天的等效物, 持续4天; 在开始研究治疗的14天内不得给予

这种短期类固醇治疗])。

[0443] 对于所有队列中的受试者

[0444] 35. 在入组前轻度或无症状感染14天内或严重/危重疾病28天内感染严重急性呼吸综合征冠状病毒2 (SARS-CoV-2)。

[0445] ●根据研究者与申办方医学监查员协商后的评估,急性症状必须已经缓解,并且不得有后遗症使受试者在接受研究治疗时面临更高临床重大并发症风险。

[0446] 关键疗效评估的概述

[0447] ●骨髓瘤副蛋白(血清和24小时尿液)

[0448] ●血清免疫固定

[0449] ●血清免疫球蛋白

[0450] ●血清游离轻链

[0451] ●骨髓抽吸/活检

[0452] ●骨髓中浆细胞百分比

[0453] ●溶解性骨病变的放射学评估

[0454] ●髓外浆细胞瘤(EMP)评估

[0455] ●微量残留病评估

[0456] ●根据国际骨髓瘤工作组(IMWG)标准的疗效

[0457] 关键安全性评估的概述

[0458] ●不良事件(AE)

[0459] ●完整的体格检查,包括生命体征和静脉血栓栓塞(VTE)监测

[0460] ●临床实验室评估(血液学、血清化学、尿液分析)

[0461] ●肾功能评估

[0462] ●心电图(ECG)

[0463] ●怀孕测试/咨询

[0464] ●伴随药品和程序

[0465] 药代动力学评估的概述

[0466] 以稀疏采样方案收集化合物1及其R-对映异构体的PK样品。适当时进行暴露反应分析,以帮助鉴定化合物1RP2D。

[0467] 上述实施例旨在仅是示例性的,并且本领域技术人员将认识到或将仅使用常规实验就能够确定特定化合物、材料和程序的许多等效方案。所有此类等效物均被认为在本发明的范围内且由随附权利要求涵盖。