



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 120037232 A

(43) 申请公布日 2025. 05. 27

(21) 申请号 202510038924.9

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2019.04.30

A61K 31/45 (2006.01)

A61P 7/00 (2006.01)

(30) 优先权数据

A61P 35/00 (2006.01)

62/664673 2018.04.30 US

62/701088 2018.07.20 US

62/781942 2018.12.19 US

62/834848 2019.04.16 US

(62) 分案原申请数据

201980043405.4 2019.04.30

(71) 申请人 卡托斯医疗公司

地址 美国纽约州

(72) 发明人 W·罗思鲍姆

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

专利代理师 初明明 彭昶

权利要求书1页 说明书75页 附图6页

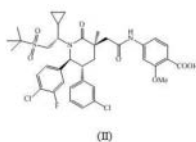
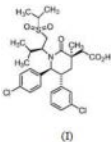
(54) 发明名称

治疗癌症的方法

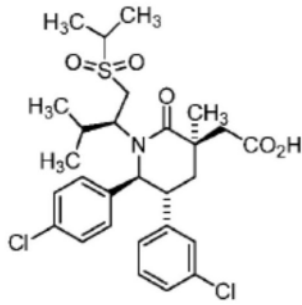
(57) 摘要

本申请提供了治疗癌症的方法。描述了用于治疗人类受试者中的癌症的治疗方法和药物组合物,所述癌症包括骨髓增殖性肿瘤(MPN),包括真性红细胞增多症(PV)、特发性血小板增多症(ET)和原发性骨髓纤维化。在某些实施例中,本发明包括使用式(I)或式(II)的MDM2抑制剂治疗

MPN的治疗方法。



1. 治疗有效量的MDM2抑制剂在制备用于治疗有需要的人类受试者的骨髓纤维化的药物中的用途,其中所述MDM2抑制剂是式(I)的化合物:



(I)

或其药学上可接受的盐。

2. 根据权利要求1所述的用途,其中所述骨髓纤维化是复发性骨髓纤维化。

3. 根据权利要求1所述的用途,其中所述骨髓纤维化选自原发性骨髓纤维化(PMF)、真性红细胞增多症后骨髓纤维化(post-PV MF)和特发性血小板增多症后骨髓纤维化(post-ET MF)。

4. 根据权利要求1所述的用途,其中所述人类受试者对先前鲁索替尼疗法无反应。

5. 根据权利要求1至4中任一项所述的用途,其中所述MDM2抑制剂是式(I)的化合物的药学上可接受的盐。

6. 根据权利要求1至5中任一项所述的用途,其中所述式(I)的化合物被配制为以选自由15mg、25mg、30mg、50mg、60mg、75mg、90mg、100mg、120mg、150mg、175mg、180mg、200mg、225mg、240mg、250mg、275mg、300mg、325mg、350mg、360mg、375mg和480mg组成的群组的剂量每天一次施用。

7. 根据权利要求1至5中任一项所述的用途,其中所述式(I)的化合物被配制为以选自由15mg、25mg、30mg、50mg、60mg、75mg、90mg、100mg、120mg、150mg、175mg、180mg、200mg、225mg、240mg、250mg、275mg、300mg、325mg、350mg、360mg、375mg和480mg组成的群组的剂量每天两次施用。

8. 根据权利要求1至7中任一项所述的用途,其中在21天周期的第1-7天用MDM2抑制剂治疗所述人,其中在第8-21天未用所述MDM2抑制剂治疗所述人。

9. 根据权利要求1至8中任一项所述的用途,其中所述式(I)的化合物被配制为口服施用。

10. 根据权利要求1至9中任一项所述的用途,其中所述MPN的特征在于JAK2V617F突变。

## 治疗癌症的方法

[0001] 本申请是申请日为2019年4月30日,中国国家申请号为201980043405.4,发明名称为“治疗癌症的方法”的发明申请的分案申请。

### 技术领域

[0002] 本文公开了使用小鼠双微体2同系物(MDM2)抑制剂治疗癌症的方法,所述癌症包括骨髓增殖性肿瘤(MPN)。

### 背景技术

[0003] p53是肿瘤抑制因子和转录因子,其通过激活参与细胞周期停滞、凋亡、衰老和DNA修复的多个基因的转录而响应细胞应激。与不经常引起p53激活的正常细胞不同,肿瘤细胞处于来自各种损伤的恒定细胞应激下,所述损伤包括缺氧和促凋亡癌基因激活。因此,对于肿瘤中p53途径的失活具有强烈的选择性优势,并且已经提出消除p53功能可能是肿瘤存活的先决条件。为了支持这一观点,三组研究者使用小鼠模型来证明缺少p53功能是维持已建立肿瘤的持续需要。当研究者恢复p53失活肿瘤的p53功能时,肿瘤消退。

[0004] 在50%实体瘤和10%液体瘤中,p53通过突变和/或丧失而失活。p53途径的其他关键成员在癌症中也是遗传或表观遗传改变的。MDM2(一种癌蛋白)抑制p53功能,并且它通过基因扩增以报道的高达10%的发生率被激活。MDM2又被另一种肿瘤抑制因子p14ARF抑制。已经表明p53下游的改变可能是造成p53 WT肿瘤(p53野生型)中p53途径至少部分失活的原因。为了支持这一观点,一些p53WT肿瘤似乎显示凋亡能力降低,尽管它们经历细胞周期停滞的能力保持完整。一种癌症治疗策略涉及使用结合MDM2并中和其与p53的相互作用的小分子。MDM2通过三种机制抑制p53活性:1)充当E3泛素连接酶促进p53降解;2)结合并阻断p53转录激活结构域;和3)将p53从细胞核输出到细胞质。所有这三种机制都将通过中和MDM2-p53相互作用而被阻断。特别地,该治疗策略可应用于为p53 WT的肿瘤,且利用小分子MDM2抑制剂的研究在体外和体内均产生了有希望的肿瘤生长的降低。此外,在具有p53失活肿瘤的患者中,通过MDM2抑制使野生型p53在正常组织中稳定可允许选择性保护正常组织免受有丝分裂毒物的影响。如本文所用,MDM2指人MDM2蛋白,p53指人p53蛋白。注意到人MDM2也可称为HDM2或hMDM2。几种MDM2抑制剂正处于用于治疗各种癌症的人临床试验中。

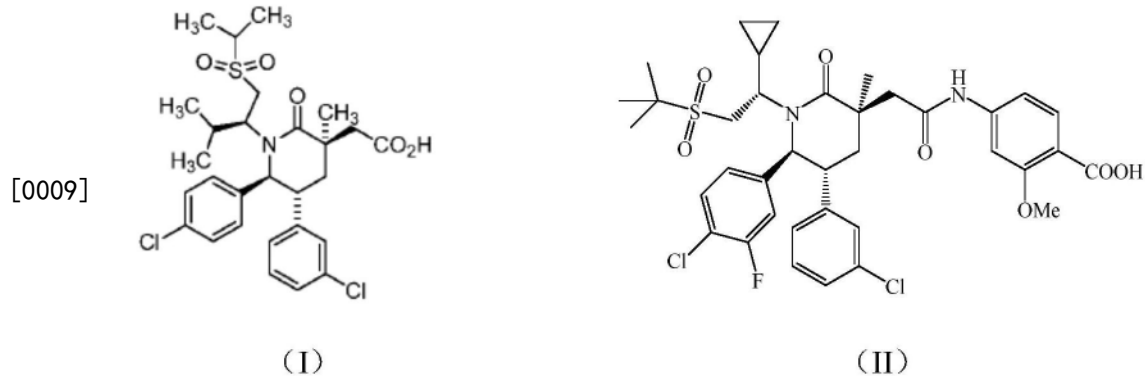
[0005] 骨髓增殖性肿瘤(MPN),包括但不限于:真性红细胞增多症(PV)、特发性血小板增多症(ET)和原发性骨髓纤维化(PMF)是克隆造血干细胞(HSC)病症,其特征在于终末分化的骨髓细胞的克隆增殖。ET、PV和PMF患者中分别有约1%、4%和20%从诊断时起经过10年的时段进展到称为MPN-BP的急变期(BP)。Cervantes F等人,Acta Haematol.1991;85(3):124-127。MPN-BP和初发性急性骨髓性白血病(AML)各自具有不同的突变模式和临床进程。Rampal R等人,Proc Natl Acad Sci USA.2014;111(50):E5401-10。MPN-BP患者具有特别令人沮丧的预后,目前可用的疗法的生存中值小于6个月。

[0006] 本发明涉及单独或与一种或多种其他药理学活性剂组合的MDM2抑制剂治疗人类受试者的骨髓增殖性肿瘤的方法。

[0007] 本发明涉及单独或与一种或多种其他药学活性剂组合的MDM2抑制剂在治疗骨髓增殖性肿瘤(MPN)中的用途。

### 发明内容

[0008] 本发明涉及一种治疗骨髓增殖性肿瘤(MPN)的方法,包含向有需要的人施用治疗有效量的MDM2抑制剂的步骤,其中MDM2抑制剂是式(I)或式(II)的化合物:



[0010] 或其药学上可接受的盐。在一个实施例中,MPN选自由以下组成的群组:真性红细胞增多症(PV)、骨髓纤维化、原发性骨髓纤维化、血小板增多症、特发性血小板增多症、先天性骨髓纤维化、系统性肥大细胞增生症(SM)、慢性中性粒细胞白血病(CNL)、骨髓增生异常综合征(MDS)和系统性肥大细胞病(SMCD)。在一个实施例中,MPN选自由以下组成的群组:真性红细胞增多症(PV)、原发性骨髓纤维化和特发性血小板增多症。在一个实施例中,MPN是真性红细胞增多症(PV)。在一个实施例中,MPN是特发性血小板增多症。在一个实施例中,MPN是骨髓纤维化。在一个实施例中,骨髓纤维化选自原发性骨髓纤维化(PMF)、真性红细胞增多症后骨髓纤维化(post-PV MF)和特发性血小板增多症后骨髓纤维化(post-ET MF)。在一个实施例中,对人类受试者的上述MPN中的任一种的鲁索替尼疗法均失败。在一个实施例中,对人类受试者的骨髓纤维化的鲁索替尼疗法失败。在一个实施例中,对人类受试者的原发性骨髓纤维化(PMF)的鲁索替尼疗法失败。在一个实施例中,对人类受试者的真性红细胞增多症后骨髓纤维化(post-PV MF)的鲁索替尼疗法失败。在一个实施例中,对人类受试者的特发性血小板增多症后骨髓纤维化(post-ET MF)的鲁索替尼疗法失败。

[0011] 在一个实施例中,本发明涉及一种治疗真性红细胞增多症(PV)的方法,包含向有需要的人施用治疗有效量的MDM2抑制剂的步骤,其中所述MDM2抑制剂是式(I)或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0012] 在一个实施例中,本发明涉及一种治疗特发性血小板增多症的方法,包含向有需要的人施用治疗有效量的MDM2抑制剂的步骤,其中所述MDM2抑制剂是式(I)或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0013] 在一个实施例中,本发明涉及一种治疗原发性骨髓纤维化的方法,包含向有需要的人施用治疗有效量的MDM2抑制剂的步骤,其中所述MDM2抑制剂是式(I)或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0014] 在一个实施例中,本发明涉及一种治疗先天性骨髓纤维化的方法,包含向有需要的人施用治疗有效量的MDM2抑制剂的步骤,其中所述MDM2抑制剂是式(I)或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0015] 在一个实施例中,本发明涉及一种治疗慢性骨髓性白血病(CML)的方法,包含向有需要的人施用治疗有效量的MDM2抑制剂的步骤,其中所述MDM2抑制剂是式(I)或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0016] 在一个实施例中,本发明涉及一种治疗急性骨髓性白血病(AML)的方法,包含向有需要的人施用治疗有效量的MDM2抑制剂的步骤,其中所述MDM2抑制剂是式(I)或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0017] 在一个实施例中,本发明涉及一种治疗梅克尔细胞癌(MCC)的方法,包含向有需要的人施用治疗有效量的MDM2抑制剂的步骤,其中所述MDM2抑制剂是式(I)或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0018] 在一个实施例中,本发明涉及一种治疗系统性肥大细胞增生症(SM)的方法,包含向有需要的人施用治疗有效量的MDM2抑制剂的步骤,其中所述MDM2抑制剂是式(I)或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0019] 在一个实施例中,本发明涉及一种治疗慢性中性粒细胞白血病(CNL)的方法,包含向有需要的人施用治疗有效量的MDM2抑制剂的步骤,其中所述MDM2抑制剂是式(I)或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0020] 在一个实施例中,本发明涉及一种治疗骨髓增生异常综合征(MDS)的方法,包含向有需要的人施用治疗有效量的MDM2抑制剂的步骤,其中所述MDM2抑制剂是式(I)或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0021] 在一个实施例中,本发明涉及一种治疗系统性肥大细胞病(SMCD)的方法,包含向有需要的人施用治疗有效量的MDM2抑制剂的步骤,其中所述MDM2抑制剂是式(I)或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0022] 在一个实施例中,血小板增多症是特发性血小板增多症(ET)。

[0023] 在一个实施例中,式(I)或式(II)的化合物为结晶形式。在一个实施例中,结晶形式的特征在于粉末X射线衍射图,该粉末X射线衍射图在衍射角 $2\theta$ 度处包含选自由在约11.6、12.4、18.6、19.0、21.6和 $23.6 \pm 0.1$ 处的峰组成的群组的至少三个峰。

[0024] 在一个实施例中,式(I)或式(II)的化合物为无定形形式。

[0025] 在一个实施例中,式(I)或式(II)的化合物为游离形式。

[0026] 在一个实施例中,MDM2抑制剂是式(I)或式(II)的化合物的药学上可接受的盐。

[0027] 在一个实施例中,式(I)或式(II)的化合物以选自由15mg、25mg、30mg、50mg、60mg、75mg、90mg、100mg、120mg、150mg、175mg、180mg、200mg、225mg、240mg、250mg、275mg、300mg、325mg、350mg、360mg、375mg和480mg组成的群组的剂量每天一次施用。

[0028] 在一个实施例中,式(I)或式(II)的化合物以选自由15mg、25mg、30mg、50mg、60mg、75mg、90mg、100mg、120mg、150mg、175mg、180mg、200mg、225mg、240mg、250mg、275mg、300mg、325mg、350mg、360mg、375mg和480mg组成的群组的剂量每天两次施用。

[0029] 在一个实施例中,用式(I)的化合物治疗人持续选自由约14天、约21天、约28天、约35天、约42天、约49天和约56天组成的群组的时段。

[0030] 在一个实施例中,口服施用式(I)或式(II)的化合物。

[0031] 一种用于治疗骨髓增殖性肿瘤(MPN)的MDM2抑制剂,包含向有需要的人施用治疗有效量的MDM2抑制剂的步骤,其中所述MDM2抑制剂是式(I)或式(II)的化合物或其药学上

可接受的盐。

### 附图说明

- [0032] 当结合附图阅读时,将更好地理解前述发明内容以及以下对本发明的详细描述。
- [0033] 图1说明了结晶无水形式的式(I)化合物的XRPD图。
- [0034] 图2说明了式(I)的化合物抑制p53 WT肿瘤细胞的增殖。
- [0035] 图3说明了式(I)的化合物以剂量依赖性方式抑制SJSA-1 (MDM2扩增的)肿瘤的体内生长。 $ED_{50}=9.0\text{mg/kg}$ 。
- [0036] 图4说明了式(I)的化合物以剂量依赖性方式抑制HCT116 (KRAS)肿瘤的体内生长。 $ED_{50}=31.6\text{mg/kg}$ 。
- [0037] 图5说明了式(I)的化合物以剂量依赖性方式抑制A375sq2 (BRAF)肿瘤的体内生长。 $ED_{50}=18\text{mg/kg}$ 。
- [0038] 图6说明了不同剂量的式(I)的化合物的p21双重诱导。
- [0039] 图7说明了式(I)的化合物以剂量依赖性方式抑制AML肿瘤生长。
- [0040] 图8说明了式(I)的化合物以剂量依赖性方式抑制小鼠模型中的AML肿瘤生长。
- [0041] 图9说明了式(I)的化合物抑制细胞周期。
- [0042] 图10说明了式(I)的化合物诱导p53野生型AML细胞系中的细胞凋亡。

### 具体实施方式

- [0043] 尽管本文示出并描述了本发明的优选实施例,但是这些实施例仅以示例的方式提供,并不旨在以其他方式限制本发明的范围。在实践本发明时可以采用本发明描述的实施例的各种替代方案。
- [0044] 除非另有定义,否则本文中使用的所有技术和科学术语具有与本发明所属领域的技术人员通常所理解的含义。
- [0045] 如本文所用,术语“与……组合施用”和“共同施用”包括向受试者施用两种或更多种活性药物成分,使得两种药剂和/或其代谢产物同时存在于受试者中。共同施用包括以分开的组合物同时施用,以分开的组合物在不同时间施用,或以其中存在两种或更多种药剂的组合物施用。
- [0046] 术语“有效量”或“治疗有效量”是指足以实现预期应用(包括但不限于疾病治疗)的本文所述的活性药物成分或活性药物成分的组合的量。治疗有效量可以根据预期应用(体外或体内)或所治疗的受试者和疾病状况(例如,受试者的体重、年龄和性别)、疾病状况的严重程度、施用方式以及本领域普通技术人员可以容易确定的其他因素而变化。该术语还适用于将在靶细胞中引起特定反应(例如,血小板粘附和/或细胞迁移减少)的剂量。具体剂量将根据所选择的特定化合物、要遵循的给药方案、该化合物是否与其他化合物组合施用、施用时间、施用组织以及其中携带化合物的物理递送系统而变化。
- [0047] 如本文所用,术语“对映异构体富集的”、“对映异构体纯的”和“非外消旋的”是指其中一种对映异构体的重量百分比大于该对映异构体在外消旋组合物的对照混合物中的量(例如,大于1:1的重量比)。例如,(S)-对映异构体的对映异构体富集制剂是指相对于(R)-对映异构体具有大于50重量%(例如至少75重量%,例如至少80重量%)的(S)-对映异

构体的化合物的制剂。在一些实施例中,富集可以显著大于80重量%,从而提供“基本上对映异构体富集的”、“基本上对映异构体纯的”或“基本上非外消旋的”制剂,其是指相对于另一种对映异构体具有至少85重量%,例如至少90重量%,和例如至少95重量%的一种对映异构体的组合物的制剂。如本文所用,术语“非对映异构体富集的”和“非对映异构体纯的”是指其中一种非对映异构体的重量百分比大于该非对映异构体在非对映异构体的对照混合物中的量的组合物。在一些实施例中,所述富集可以显著大于80重量%,从而提供“基本上非对映异构体富集的”或“基本上非对映异构体纯的”制剂,其是指相对于其他非对映异构体具有至少85重量%,例如至少90重量%,和例如至少95重量%的一种非对映异构体的组合物的制剂。

[0048] 在优选的实施例中,相对于该组合物的外消旋混合物,对映异构体富集的组合物在每单位质量的治疗效用方面具有更高的效力。对映异构体可以通过本领域技术人员已知的方法从混合物中分离,包括手性高压液相色谱法(HPLC)以及手性盐的形成和结晶;或者优选的对映异构体可以通过不对称合成制备。参见例如Jacques等人, *Enantiomers, Racemates and Resolutions*, Wiley-Interscience, New York (1981); E.L. Eliel和S.H. Wilen, *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley-Interscience, New York (1994)。

[0049] 如本文所用,“对映异构体纯度”是指特定对映异构体相对于其他对映异构体的相对存在量,以百分比表示。例如,如果以外消旋混合物形式存在可能具有(R)-或(S)-异构体构型的化合物,则相对于(R)-或(S)-异构体,对映异构体纯度约为50%。如果该化合物具有比另一种更主要的异构体形式,例如80%(S)-和20%(R)-,则该化合物相对于(S)-异构体形式的对映异构体纯度为80%。化合物的对映异构体纯度可以通过本领域中已知的多种方法来确定,包括但不限于使用手性载体的色谱法、偏振光旋转的极化测量、使用手性位移试剂(包括但不限于含镧系元素的手性配合物或Pirkle醇)的核磁共振光谱法或使用手性化合物如Mosher酸将化合物衍生化,然后进行色谱法或核磁共振光谱法。

[0050] 术语“ $IC_{50}$ ”是指半数最大抑制浓度,即抑制期望活性的50%。术语“ $EC_{50}$ ”是指达到最大反应一半的药物浓度。

[0051] “异构体”是具有相同分子式的不同化合物。“立体异构体”是仅原子在空间中排列方式不同的异构体,即具有不同的立体化学构型。“对映异构体”是一对彼此互不重叠的镜像的立体异构体。一对对映异构体的1:1混合物是“外消旋”混合物。适当时,术语“(±)”用于表示外消旋混合物。“非对映异构体”是具有至少两个不对称原子,但彼此不是镜像的立体异构体。绝对立体化学是根据Cahn-Ingold-Prelog R-S系统指定的。当化合物是纯对映异构体时,每个手性碳的立体化学都可以由R或S来指定。根据它们在钠D线波长旋转平面偏振光的方向(右旋或左旋),可以将绝对构型未知的拆分化合物指定为(+)或(-)。本文所述的某些化合物含有一个或多个不对称中心,并且因此可以产生对映异构体、非对映异构体和其他可以根据绝对立体化学定义为(R)-或(S)-的立体异构体形式。本发明的化学实体、药物组合物和方法意在包括所有这些可能的异构体,包括外消旋混合物、光学纯形式和中间混合物。旋光的(R)-和(S)-异构体可以使用手性合成子或手性试剂制备,或使用常规技术拆分。当本文所述的化合物含有烯属双键或其他几何不对称中心时,并且除非另有说明,否则该化合物旨在包括E和Z几何异构体。

[0052] “MPN-BP”是指本公开中描述的骨髓增殖性肿瘤(MPN)的急变期(BP)。

[0053] “药学上可接受的载体”或“药学上可接受的赋形剂”旨在包括任何和所有溶剂、分散介质、包衣、抗菌和抗真菌剂、等渗剂和吸收延迟剂。这种介质和试剂用于活性药物成分用途是本领域众所周知的。除非在任何常规介质或试剂与活性药物成分不相容的程度上,否则考虑将其用于本发明的治疗组合物中。也可以将补充活性成分掺入所述组合物中。

[0054] 术语“药学上可接受的盐”是指衍生自本领域已知的多种有机和无机抗衡离子的盐。药学上可接受的酸加成盐可以用无机酸和有机酸形成。可以衍生盐的无机酸包括例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸和磷酸。可以衍生盐的有机酸包括例如乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸和水杨酸。药学上可接受的碱加成盐可以用无机碱和有机碱形成。可以衍生盐的无机碱包括例如钠、钾、锂、铵、钙、镁、铁、锌、铜、锰和铝。可以衍生盐的有机碱包括例如伯、仲和叔胺、取代胺包括天然存在的取代胺、环胺和碱性离子交换树脂。具体实例包括异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺和乙醇胺。在选定的实施例中,药学上可接受的碱加成盐选自铵、钾、钠、钙和镁盐。术语“共晶体”是指衍生自本领域已知的多种共晶体形成剂的分子复合物。与盐不同,共晶体通常不涉及在共晶体和药物之间的质子转移,而是涉及在晶体结构中在共晶体形成剂和药物之间的分子间相互作用,例如氢键结合、芳环堆积或分散力。

[0055] 术语“QD”、“qd”或“q.d.”表示每日一次、一天一次或每天一次。术语“BID”、“bid”或“b.i.d.”表示每日两次、一天两次或每天两次。术语“TID”、“tid”或“t.i.d.”表示每日三次、一天三次或每天三次。术语“QID”、“qid”或“q.i.d.”表示每日四次、一天四次或每天四次。

[0056] “溶剂化物”是指与药学上可接受的溶剂的一个或多个分子物理缔合的化合物。

[0057] 如本文所用的,术语“治疗效果”涵盖如上所述的治疗益处和/或预防益处。预防作用包括延迟或消除疾病或病况的出现,延迟或消除疾病或病况的症状的发作,减慢、停止或逆转疾病或病况的进展或其任何组合。

[0058] 当本文使用范围来描述例如物理或化学性质,例如分子量或化学式时,旨在包括范围的所有组合和子组合以及其中的具体实施例。提及数字或数值范围时,使用术语“约”表示所指的数字或数值范围是实验变异性内(或统计实验误差内)的近似值,因此,数字或数值范围可以在例如所述数字或数值范围的1%至15%之间变化。术语“包含(comprising)”(以及相关术语,例如“包含(comprise或comprises)”或“具有(having)”或“包括(including)”)包括那些实施例,例如“由所描述的特征组成”或“基本上由所描述的特征组成”的任何物质、方法或过程的任何组合的实施例。

[0059] 本发明的化合物还包括式(I)或式(II)的化合物的结晶形式和无定形形式,包括例如化合物的多晶型物、假多晶型物、溶剂化物、水合物、未溶剂化的多晶型物(包括无水物)、构象多晶型物和无定形形式及其混合物。“结晶形式”和“多晶型物”旨在包括化合物的所有结晶形式和无定形形式,包括例如多晶型物、假多晶型物、溶剂化物、水合物、未溶剂化的多晶型物(包括无水物)、构象多晶型物和无定形形式,及其混合物,除非提及特定的结晶或无定形形式。

[0060] 治疗癌症的方法

[0061] 本发明涉及一种治疗癌症的方法,包含向有需要的人施用小鼠双微体2同系物(MDM2)抑制剂或其药学上可接受的盐的步骤,其中所述癌症选自由以下组成的群组:癌症,例如膀胱癌、乳腺癌、结肠癌、直肠癌、肾癌、肝癌、肺癌(小细胞肺癌和非小细胞肺癌)、食道癌、胆囊癌、卵巢癌、胰腺癌、胃癌、宫颈癌、甲状腺癌、前列腺癌、头颈癌和皮肤癌(包括基底和鳞状细胞癌、黑色素瘤皮肤癌、梅克尔细胞癌、卡波西肉瘤、皮肤淋巴瘤);淋巴谱系的造血肿瘤(包括白血病、急性淋巴细胞性白血病、慢性骨髓性白血病、急性淋巴母细胞白血病、B细胞淋巴瘤、T细胞淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、毛细胞淋巴瘤和伯基特淋巴瘤);骨髓谱系的造血肿瘤(包括急性和慢性骨髓性白血病、骨髓增生异常综合征和早幼粒细胞白血病);间充质起源的肿瘤(包括纤维肉瘤和横纹肌肉瘤以及其他肉瘤,例如软组织肉瘤和骨);中枢和周围神经系统的肿瘤(包括星形细胞瘤、成神经细胞瘤、神经胶质瘤、成胶质细胞瘤和神经鞘瘤);以及其他肿瘤(包括黑色素瘤、精原细胞瘤、畸胎瘤、骨肉瘤、着色性皮肤萎缩、角化棘皮瘤和甲状腺滤泡癌)。在一个实施例中,MDM2抑制剂是式(I)或式(II)的化合物。在一个实施例中,MDM2抑制剂选自由以下组成的群组:式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、雷公藤甲素、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SJ-172550、SAR405838、MI-773、MX69、YH239-EE、R08994、Nutlin-3、Nutlin-3a、Nutlin-3b、Serdemetan、NSC59984、CHEMBL2386350、MK-8242、DS-3032、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。在一个实施例中,MDM2抑制剂选自由以下组成的群组:式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SAR405838、MK-8242、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。

[0062] 本发明还涉及小鼠双微体2同系物(MDM2)抑制剂或其药学上可接受的盐用于治疗有需要的人的癌症的用途,其中所述癌症选自由以下组成的群组:癌症,例如膀胱癌、乳腺癌、结肠癌、直肠癌、肾癌、肝癌、肺癌(小细胞肺癌和非小细胞肺癌)、食道癌、胆囊癌、卵巢癌、胰腺癌、胃癌、宫颈癌、甲状腺癌、前列腺癌、头颈癌和皮肤癌(包括基底和鳞状细胞癌、黑色素瘤皮肤癌、梅克尔细胞癌、卡波西肉瘤、皮肤淋巴瘤);淋巴谱系的造血肿瘤(包括白血病、急性淋巴细胞性白血病、慢性骨髓性白血病、急性淋巴母细胞白血病、B细胞淋巴瘤、T细胞淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、毛细胞淋巴瘤和伯基特淋巴瘤);骨髓谱系的造血肿瘤(包括急性和慢性骨髓性白血病、骨髓增生异常综合征和早幼粒细胞白血病);间充质起源的肿瘤(包括纤维肉瘤和横纹肌肉瘤以及其他肉瘤,例如软组织肉瘤和骨);中枢和周围神经系统的肿瘤(包括星形细胞瘤、成神经细胞瘤、神经胶质瘤、成胶质细胞瘤和神经鞘瘤);以及其他肿瘤(包括黑色素瘤、精原细胞瘤、畸胎瘤、骨肉瘤、着色性皮肤萎缩、角化棘皮瘤和甲状腺滤泡癌)。在一个实施例中,MDM2抑制剂是式(I)或式(II)的化合物。在一个实施例中,MDM2抑制剂选自由以下组成的群组:式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、雷公藤甲素、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SJ-172550、SAR405838、MI-773、MX69、YH239-EE、R08994、Nutlin-3、Nutlin-3a、Nutlin-3b、Serdemetan、NSC59984、CHEMBL2386350、MK-8242、DS-3032、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。在一个实施例中,MDM2抑制剂选自由以下组成的群组:式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SAR405838、MK-8242、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。

[0063] 治疗骨髓增殖性肿瘤(MPN)的方法

[0064] 本发明还涉及一种治疗MPN的方法,包含向有需要的人施用小鼠双微体2同系物(MDM2)抑制剂或其药学上可接受的盐的步骤。在一个实施例中,MPN选自由以下组成的群组:真性红细胞增多症(PV)、骨髓纤维化、原发性骨髓纤维化、血小板增多症、特发性血小板增多症(ET)、先天性骨髓纤维化、系统性肥大细胞增生症(SM)、慢性中性粒细胞白血病(CNL)、骨髓增生异常综合征(MDS)和系统性肥大细胞病(SMCD)。在一个实施例中,骨髓纤维化选自由以下组成的群组:原发性骨髓纤维化(PMF)、真性红细胞增多症后骨髓纤维化(post-PV MF)和特发性血小板增多症后骨髓纤维化(post-ET MF)。在一个实施例中,原发性骨髓纤维化(PMF)选自由以下组成的群组:纤维化前期/早期PMF和明显纤维化期PMF。在一个实施例中,MPN选自由以下组成的群组:慢性嗜中性粒细胞白血病(CNL)、慢性嗜酸性粒细胞白血病、慢性骨髓单核细胞白血病(CMML)、非典型慢性髓性白血病(aCML)、少年骨髓单核细胞白血病(JMML)、高嗜酸性粒细胞综合征(HES)和骨髓增生异常/骨髓增殖性肿瘤伴环形铁粒幼细胞和血小板增多症(MDS/MPN-RS-T)。在一个实施例中,真性红细胞增多症是静脉切开术依赖性真性红细胞增多症。在一个实施例中,将人确定为羟基脲(HU)不耐受(不可接受的副作用)。在一个实施例中,将人类受试者确定为羟基脲(HU)抗性(反应不足)。在一个实施例中,将人类受试者确定为脾肿大。在一个实施例中,人类受试者患有脾肿大并且是静脉切开术依赖性的。在一个实施例中,人类受试者是静脉切开术依赖性的但未患有脾肿大。在一个实施例中,人类的鲁索替尼疗法失败。鲁索替尼疗法失败包括但不限于:(i)接受鲁索替尼的人类受试者的任何MPN的严重程度或进展没有降低,或(ii)鲁索替尼疗法后人类受试者的任何MPN复发。在一个实施例中,鲁索替尼疗法失败是接受鲁索替尼的人类受试者的任何MPN的严重程度或进展没有降低。在一个实施例中,鲁索替尼疗法失败是鲁索替尼疗法后人类受试者的任何MPN复发。在一个实施例中,MDM2抑制剂是式(I)或式(II)的化合物。在一个实施例中,MDM2抑制剂选自由以下组成的群组:式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、雷公藤甲素、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SJ-172550、SAR405838、MI-773、MX69、YH239-EE、R08994、Nutlin-3、Nutlin-3a、Nutlin-3b、Serdemetan、NSC59984、CHEMBL2386350、MK-8242、DS-3032、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。在一个实施例中,MDM2抑制剂选自由以下组成的群组:式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SAR405838、MK-8242、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。

[0065] 在一个实施例中,本发明涉及一种治疗MPN的方法,包含向有需要的人施用小鼠双微体2同系物(MDM2)抑制剂的步骤,其中所述MDM2抑制剂是式(I)或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐,其中MPN选自由真性红细胞增多症(PV)、骨髓纤维化和特发性血小板增多症(ET)组成的群组。在一个实施例中,真性红细胞增多症是静脉切开术依赖性真性红细胞增多症。在一个实施例中,将人类受试者确定为羟基脲(HU)不耐受(不可接受的副作用)。在一个实施例中,将人类受试者确定为羟基脲(HU)抗性(反应不足)。在一个实施例中,人类受试者患有脾肿大。在一个实施例中,人患有脾肿大并且是静脉切开术依赖性的。在一个实施例中,人类受试者是静脉切开术依赖性的但未患有脾肿大。在一个实施例中,人类受试者的先前鲁索替尼MPN疗法失败。

[0066] 本发明还涉及一种治疗急变期MPN(MPN-BP)的方法,包含向有需要的人施用小鼠双微体2同系物(MDM2)抑制剂或其药学上可接受的盐的步骤。在一个实施例中,MPN-BP选自

由以下组成的群组：急变期真性红细胞增多症 (BP-PV)、急变期骨髓纤维化、急变期原发性骨髓纤维化、急变期血小板增多症、急变期特发性血小板增多症 (BP-ET)、急变期先天性骨髓纤维化、急变期系统性肥大细胞增生症 (BP-SM)、急变期慢性中性粒细胞白血病 (BP-CNL)、急变期骨髓增生异常综合征 (BP-MDS) 和急变期系统性肥大细胞病 (BP-SMCD)。在一个实施例中，急变期骨髓纤维化选自由以下组成的群组：急变期原发性骨髓纤维化 (BP-PMF)、急变期真性红细胞增多症后骨髓纤维化 (BP-post-PV MF) 和急变期特发性血小板增多症后骨髓纤维化 (BP-post-ET MF)。在一个实施例中，急变期原发性骨髓纤维化 (BP-PMF) 选自由以下组成的群组：急变期纤维化前期/早期 PMF 和急变期明显纤维化期 PMF。在一个实施例中，MPN-BP 选自由以下组成的群组：急变期慢性嗜中性粒细胞白血病 (BP-CNL)、急变期慢性嗜酸性粒细胞白血病、急变期慢性骨髓单核细胞白血病 (BP-CMML)、急变期非典型慢性髓性白血病 (BP-aCML)、急变期少年骨髓单核细胞白血病 (BP-JMML)、急变期高嗜酸性粒细胞综合征 (BP-HES) 和急变期骨髓增生异常/骨髓增殖性肿瘤伴环形铁粒幼细胞和血小板增多症 (BP-MDS/MPN-RS-T)。在一个实施例中，急变期真性红细胞增多症是静脉切开术依赖性真性红细胞增多症。在一个实施例中，将人确定为羟基脲 (HU) 不耐受 (不可接受的副作用)。在一个实施例中，将人类受试者确定为羟基脲 (HU) 抗性 (反应不足)。在一个实施例中，人类受试者患有脾肿大。在一个实施例中，人类受试者患有脾肿大并且是静脉切开术依赖性的。在一个实施例中，人类受试者是静脉切开术依赖性的但未患有脾肿大。在一个实施例中，人类的鲁索替尼疗法失败。鲁索替尼疗法失败包括但不限于：(i) 接受鲁索替尼的人类受试者的任何 MPN-BP 的严重程度或进展没有降低，或 (ii) 鲁索替尼疗法后人类受试者的任何 MPN-BP 复发。在一个实施例中，鲁索替尼疗法失败是接受鲁索替尼的人类受试者的任何 MPN-BP 的严重程度或进展没有降低。在一个实施例中，鲁索替尼疗法失败是鲁索替尼疗法后人类受试者的任何 MPN-BP 复发。在一个实施例中，MDM2 抑制剂是式 (I) 或式 (II) 的化合物。在一个实施例中，MDM2 抑制剂选自由以下组成的群组：式 (I) 的化合物、式 (II) 的化合物、RG7388、雷公藤甲素、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SJ-172550、SAR405838、MI-773、MX69、YH239-EE、R08994、Nutlin-3、Nutlin-3a、Nutlin-3b、Serdemetan、NSC59984、ChEMBL2386350、MK-8242、DS-3032、DS-3032B、APG-115、MI-1601 及其药学上可接受的盐。在一个实施例中，MDM2 抑制剂选自由以下组成的群组：式 (I) 的化合物、式 (II) 的化合物、RG7388、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SAR405838、MK-8242、DS-3032B、APG-115、MI-1601 及其药学上可接受的盐。在一个实施例中，以选自由以下组成的群组的剂量施用 MDM2 抑制剂：15mg QD、25mg QD、30mg QD、50mg QD、60mg QD、75mg QD、90mg QD、100mg QD、120mg QD、150mg QD、175mg QD、180mg QD、200mg QD、225mg QD、240mg QD、250mg QD、275mg QD、300mg QD、325mg QD、350mg QD、360mg QD、375mg QD、480mg QD、15mg BID、25mg BID、30mg BID、50mg BID、60mg BID、75mg BID、90mg BID、100mg BID、120mg BID、150mg BID、175mg BID、180mg BID、200mg BID、225mg BID、240mg BID、250mg BID、275mg BID、300mg BID、325mg BID、350mg BID、360mg BID、375mg BID 和 480mg BID。在一个实施例中，根据“剂量和给药方案”部分将 MDM2 抑制剂施用于人。

[0067] 在一个实施例中，骨髓纤维化选自原发性骨髓纤维化 (PMF)、真性红细胞增多症后骨髓纤维化 (post-PV MF) 和特发性血小板增多症后骨髓纤维化 (post-ET MF)。

[0068] 在一个实施例中，骨髓纤维化选自原发性骨髓纤维化 (PMF)、真性红细胞增多症后

骨髓纤维化(post-PV MF)和特发性血小板增多症后骨髓纤维化(post-ET MF),并且对人类受试者的PMF、post-PV MF或post ET MF的鲁索替尼疗法失败。

[0069] 在一个实施例中,MPN的特征在于CALR突变(钙网蛋白,位于染色体19p13.2上),如Massie等人,N Engl J.Med.2013,25:2379-2390中所述,其通过引用整体并入本文。

[0070] 在一个实施例中,MPN的特征在于MPL突变(骨髓增殖性白血病病毒癌基因;位于染色体1p34上),如Pikman等人,Plos Med.2006;3(7):e270中所述,其通过引用整体并入本文。

[0071] 在一个实施例中,MPN的特征在于JAK2V617F突变。JAK2V617F是一种功能突变,其促进髓样细胞的细胞因子非依赖性生长,并占骨髓增殖性肿瘤(MPN)的大部分,如Nakatake等人(Oncogene,2012,31,1323-1333)中所述,其通过引用整体并入本文。

[0072] 在一个实施例中,MPN的特征在于选自由JAK2V617F、MPL、CALR及其混合物组成的群组的一个或多个突变。

[0073] 在一个实施例中,本发明涉及一种治疗人的真性红细胞增多症(PV)的方法,包含向所述人施用治疗有效量的MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐的步骤,其中所述MDM2抑制剂是式(I)或式(II)的化合物。

[0074] 在一个实施例中,本发明涉及一种治疗人的真性红细胞增多症(PV)的方法,包含向所述人施用治疗有效量的MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐的步骤,其中MDM2抑制剂选自自由以下组成的群组:式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、雷公藤甲素、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SJ-172550、SAR405838、MI-773、MX69、YH239-EE、R08994、Nutlin-3、Nutlin-3a、Nutlin-3b、Serdemetan、NSC59984、CHEMBL2386350、MK-8242、DS-3032、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。

[0075] 在一个实施例中,本发明涉及一种治疗人的真性红细胞增多症(PV)的方法,包含向所述人施用治疗有效量的MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐的步骤,其中MDM2抑制剂选自自由以下组成的群组:式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SAR405838、MK-8242、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。

[0076] 在一个实施例中,本发明涉及一种治疗人的特发性血小板增多症(ET)的方法,包含向所述人施用治疗有效量的MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐的步骤,其中所述MDM2抑制剂是式(I)或式(II)的化合物。

[0077] 在一个实施例中,本发明涉及一种治疗人的特发性血小板增多症(ET)的方法,包含向所述人施用治疗有效量的MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐的步骤,其中MDM2抑制剂选自自由以下组成的群组:式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、雷公藤甲素、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SJ-172550、SAR405838、MI-773、MX69、YH239-EE、R08994、Nutlin-3、Nutlin-3a、Nutlin-3b、Serdemetan、NSC59984、CHEMBL2386350、MK-8242、DS-3032、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。

[0078] 在一个实施例中,本发明涉及一种治疗人的特发性血小板增多症(ET)的方法,包含向所述人施用治疗有效量的MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐的步骤,其中MDM2抑制剂选自自由以下组成的群组:式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SAR405838、MK-8242、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。

[0079] 在一个实施例中,本发明涉及一种治疗人的原发性骨髓纤维化的方法,包含向所述人施用治疗有效量的MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐的步骤,其中所述MDM2抑制剂是式(I)或式(II)的化合物。

[0080] 在一个实施例中,本发明涉及一种治疗人的原发性骨髓纤维化的方法,包含向所述人施用治疗有效量的MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐的步骤,其中MDM2抑制剂选自由以下组成的群组:式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、雷公藤甲素、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SJ-172550、SAR405838、MI-773、MX69、YH239-EE、R08994、Nutlin-3、Nutlin-3a、Nutlin-3b、Serdemetan、NSC59984、CHEMBL2386350、MK-8242、DS-3032、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。

[0081] 在一个实施例中,本发明涉及一种治疗人的原发性骨髓纤维化的方法,包含向所述人施用治疗有效量的MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐的步骤,其中MDM2抑制剂选自由以下组成的群组:式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SAR405838、MK-8242、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。

[0082] 在一个实施例中,本发明涉及一种治疗人的真性红细胞增多症后骨髓纤维化(post-PV MF)的方法,包含向所述人施用治疗有效量的MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐的步骤,其中所述MDM2抑制剂是式(I)或式(II)的化合物。

[0083] 在一个实施例中,本发明涉及一种治疗人的真性红细胞增多症后骨髓纤维化(post-PV MF)的方法,包含向所述人施用治疗有效量的MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐的步骤,其中MDM2抑制剂选自由以下组成的群组:式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、雷公藤甲素、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SJ-172550、SAR405838、MI-773、MX69、YH239-EE、R08994、Nutlin-3、Nutlin-3a、Nutlin-3b、Serdemetan、NSC59984、CHEMBL2386350、MK-8242、DS-3032、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。

[0084] 在一个实施例中,本发明涉及一种治疗人的真性红细胞增多症后骨髓纤维化(post-PV MF)的方法,包含向所述人施用治疗有效量的MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐的步骤,其中MDM2抑制剂选自由以下组成的群组:式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SAR405838、MK-8242、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。

[0085] 在一个实施例中,本发明涉及一种治疗人的特发性血小板增多症后骨髓纤维化(post-ET MF)的方法,包含向所述人施用治疗有效量的MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐的步骤,其中所述MDM2抑制剂是式(I)或式(II)的化合物。

[0086] 在一个实施例中,本发明涉及一种治疗人的特发性血小板增多症后骨髓纤维化(post-ET MF)的方法,包含向所述人施用治疗有效量的MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐的步骤,其中MDM2抑制剂选自由以下组成的群组:式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、雷公藤甲素、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SJ-172550、SAR405838、MI-773、MX69、YH239-EE、R08994、Nutlin-3、Nutlin-3a、Nutlin-3b、Serdemetan、NSC59984、CHEMBL2386350、MK-8242、DS-3032、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。

[0087] 在一个实施例中,本发明涉及一种治疗人的特发性血小板增多症后骨髓纤维化(post-ET MF)的方法,包含向所述人施用治疗有效量的MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐的步骤,其中MDM2抑制剂选自由以下组成的群组:式(I)的化合物、式(II)的化合物、

RG7388、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SAR405838、MK-8242、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。

[0088] 在一个实施例中,本发明涉及一种治疗人的慢性中性粒细胞白血病(CNL)的方法,包含向所述人施用治疗有效量的MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐的步骤,其中所述MDM2抑制剂是式(I)或式(II)的化合物。

[0089] 在一个实施例中,本发明涉及一种治疗人的慢性中性粒细胞白血病(CNL)的方法,包含向所述人施用治疗有效量的MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐的步骤,其中MDM2抑制剂选自由以下组成的群组:式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、雷公藤甲素、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SJ-172550、SAR405838、MI-773、MX69、YH239-EE、R08994、Nutlin-3、Nutlin-3a、Nutlin-3b、Serdemetan、NSC59984、ChEMBL2386350、MK-8242、DS-3032、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。

[0090] 在一个实施例中,本发明涉及一种治疗人的慢性中性粒细胞白血病(CNL)的方法,包含向所述人施用治疗有效量的MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐的步骤,其中MDM2抑制剂选自由以下组成的群组:式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SAR405838、MK-8242、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。

[0091] 在一个实施例中,本发明涉及一种治疗人的慢性嗜酸性粒细胞白血病的方法,包含向所述人施用治疗有效量的MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐的步骤,其中所述MDM2抑制剂是式(I)或式(II)的化合物。

[0092] 在一个实施例中,本发明涉及一种治疗人的慢性嗜酸性粒细胞白血病的方法,包含向所述人施用治疗有效量的MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐的步骤,其中MDM2抑制剂选自由以下组成的群组:式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、雷公藤甲素、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SJ-172550、SAR405838、MI-773、MX69、YH239-EE、R08994、Nutlin-3、Nutlin-3a、Nutlin-3b、Serdemetan、NSC59984、ChEMBL2386350、MK-8242、DS-3032、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。

[0093] 在一个实施例中,本发明涉及一种治疗人的慢性嗜酸性粒细胞白血病的方法,包含向所述人施用治疗有效量的MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐的步骤,其中MDM2抑制剂选自由以下组成的群组:式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SAR405838、MK-8242、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。

[0094] 在一个实施例中,本发明涉及一种治疗人的慢性骨髓单核细胞白血病(CMML)的方法,包含向所述人施用治疗有效量的MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐的步骤,其中所述MDM2抑制剂是式(I)或式(II)的化合物。

[0095] 在一个实施例中,本发明涉及一种治疗人的慢性骨髓单核细胞白血病(CMML)的方法,包含向所述人施用治疗有效量的MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐的步骤,其中MDM2抑制剂选自由以下组成的群组:式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、雷公藤甲素、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SJ-172550、SAR405838、MI-773、MX69、YH239-EE、R08994、Nutlin-3、Nutlin-3a、Nutlin-3b、Serdemetan、NSC59984、ChEMBL2386350、MK-8242、DS-3032、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。

[0096] 在一个实施例中,本发明涉及一种治疗人的慢性骨髓单核细胞白血病(CMML)的方法,包含向所述人施用治疗有效量的MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐的步骤,其中MDM2抑制剂选自由以下组成的群组:式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SAR405838、MK-8242、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。

[0097] 在一个实施例中,本发明涉及一种治疗人的非典型慢性髓性白血病(aCML)的方法,包含向所述人施用治疗有效量的MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐的步骤,其中所述MDM2抑制剂是式(I)或式(II)的化合物。

[0098] 在一个实施例中,本发明涉及一种治疗人的非典型慢性髓性白血病(aCML)的方法,包含向所述人施用治疗有效量的MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐的步骤,其中MDM2抑制剂选自由以下组成的群组:式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、雷公藤甲素、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SJ-172550、SAR405838、MI-773、MX69、YH239-EE、R08994、Nutlin-3、Nutlin-3a、Nutlin-3b、Serdemetan、NSC59984、ChEMBL2386350、MK-8242、DS-3032、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。

[0099] 在一个实施例中,本发明涉及一种治疗人的非典型慢性髓性白血病(aCML)的方法,包含向所述人施用治疗有效量的MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐的步骤,其中MDM2抑制剂选自由以下组成的群组:式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SAR405838、MK-8242、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。

[0100] 在一个实施例中,本发明涉及一种治疗人的少年骨髓单核细胞白血病(JMML)的方法,包含向所述人施用治疗有效量的MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐的步骤,其中所述MDM2抑制剂是式(I)或式(II)的化合物。

[0101] 在一个实施例中,本发明涉及一种治疗人的少年骨髓单核细胞白血病(JMML)的方法,包含向所述人施用治疗有效量的MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐的步骤,其中MDM2抑制剂选自由以下组成的群组:式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、雷公藤甲素、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SJ-172550、SAR405838、MI-773、MX69、YH239-EE、R08994、Nutlin-3、Nutlin-3a、Nutlin-3b、Serdemetan、NSC59984、ChEMBL2386350、MK-8242、DS-3032、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。

[0102] 在一个实施例中,本发明涉及一种治疗人的少年骨髓单核细胞白血病(JMML)的方法,包含向所述人施用治疗有效量的MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐的步骤,其中MDM2抑制剂选自由以下组成的群组:式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SAR405838、MK-8242、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。

[0103] 在一个实施例中,本发明涉及一种治疗人的高嗜酸性粒细胞综合征(HES)的方法,包含向所述人施用治疗有效量的MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐的步骤,其中所述MDM2抑制剂是式(I)或式(II)的化合物。

[0104] 在一个实施例中,本发明涉及一种治疗人的高嗜酸性粒细胞综合征(HES)的方法,包含向所述人施用治疗有效量的MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐的步骤,其中MDM2抑制剂选自由以下组成的群组:式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、雷公藤甲素、HDM201、

RG7112、CGM097A、CGM0970B、SJ-172550、SAR405838、MI-773、MX69、YH239-EE、R08994、Nutlin-3、Nutlin-3a、Nutlin-3b、Serdemetan、NSC59984、CHEMBL2386350、MK-8242、DS-3032、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。

[0105] 在一个实施例中,本发明涉及一种治疗人的高嗜酸性粒细胞综合征(HES)的方法,包含向所述人施用治疗有效量的MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐的步骤,其中MDM2抑制剂选自自由以下组成的群组:式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SAR405838、MK-8242、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。

[0106] 在一个实施例中,本发明涉及一种治疗人的骨髓增生异常/骨髓增殖性肿瘤伴环形铁粒幼细胞和血小板增多症(MDS/MPN-RS-T)的方法,包含向所述人施用治疗有效量的MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐的步骤,其中所述MDM2抑制剂是式(I)或式(II)的化合物。

[0107] 在一个实施例中,本发明涉及一种治疗人的骨髓增生异常/骨髓增殖性肿瘤伴环形铁粒幼细胞和血小板增多症(MDS/MPN-RS-T)的方法,包含向所述人施用治疗有效量的MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐的步骤,其中MDM2抑制剂选自自由以下组成的群组:式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、雷公藤甲素、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SJ-172550、SAR405838、MI-773、MX69、YH239-EE、R08994、Nutlin-3、Nutlin-3a、Nutlin-3b、Serdemetan、NSC59984、CHEMBL2386350、MK-8242、DS-3032、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。

[0108] 在一个实施例中,本发明涉及一种治疗人的骨髓增生异常/骨髓增殖性肿瘤伴环形铁粒幼细胞和血小板增多症(MDS/MPN-RS-T)的方法,包含向所述人施用治疗有效量的MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐的步骤,其中MDM2抑制剂选自自由以下组成的群组:式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SAR405838、MK-8242、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。

[0109] 在一个实施例中,本发明涉及一种治疗人的MPN的方法,包含以选自自由以下组成的群组的剂量向所述人施用治疗有效量的MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐的步骤:15mg QD、25mg QD、30mg QD、50mg QD、60mg QD、75mg QD、90mg QD、100mg QD、120mg QD、150mg QD、175mg QD、180mg QD、200mg QD、225mg QD、240mg QD、250mg QD、275mg QD、300mg QD、325mg QD、350mg QD、360mg QD、375mg QD、480mg QD、15mg BID、25mg BID、30mg BID、50mg BID、60mg BID、75mg BID、90mg BID、100mg BID、120mg BID、150mg BID、175mg BID、180mg BID、200mg BID、225mg BID、240mg BID、250mg BID、275mg BID、300mg BID、325mg BID、350mg BID、360mg BID、375mg BID和480mg BID。在一个实施例中,MPN选自自由以下组成的群组:真性红细胞增多症(PV)、骨髓纤维化、原发性骨髓纤维化、血小板增多症、特发性血小板增多症(ET)、先天性骨髓纤维化、系统性肥大细胞增生症(SM)、慢性中性粒细胞白血病(CNL)、骨髓增生异常综合征(MDS)和系统性肥大细胞病(SMCD)。在一个实施例中,骨髓纤维化选自自由以下组成的群组:原发性骨髓纤维化(PMF)、真性红细胞增多症后骨髓纤维化(post-PV MF)和特发性血小板增多症后骨髓纤维化(post-ET MF)。在一个实施例中,原发性骨髓纤维化(PMF)选自自由以下组成的群组:纤维化前期/早期PMF和明显纤维化期PMF。在一个实施例中,MPN选自自由以下组成的群组:慢性嗜中性粒细胞白血病(CNL)、慢性嗜酸性粒

细胞白血病、慢性骨髓单核细胞白血病 (CMML)、非典型慢性髓性白血病 (aCML)、少年骨髓单核细胞白血病 (JMML)、高嗜酸性粒细胞综合征 (HES) 和骨髓增生异常/骨髓增殖性肿瘤伴环形铁粒幼细胞和血小板增多症 (MDS/MPN-RS-T)。

[0110] 在一个实施例中,本发明涉及一种治疗人的MPN的方法,包含以选自由以下组成的群组的剂量向所述人施用治疗有效量的MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐的步骤:15mg QD、25mg QD、30mg QD、50mg QD、60mg QD、75mg QD、90mg QD、100mg QD、120mg QD、150mg QD、175mg QD、180mg QD、200mg QD、225mg QD、240mg QD、250mg QD、275mg QD、300mg QD、325mg QD、350mg QD、360mg QD、375mg QD、480mg QD、15mg BID、25mg BID、30mg BID、50mg BID、60mg BID、75mg BID、90mg BID、100mg BID、120mg BID、150mg BID、175mg BID、180mg BID、200mg BID、225mg BID、240mg BID、250mg BID、275mg BID、300mg BID、325mg BID、350mg BID、360mg BID、375mg BID和480mg BID,其中MPN选自由以下组成的群组:真性红细胞增多症 (PV)、原发性骨髓纤维化和特发性血小板增多症 (ET)。

[0111] 在一个实施例中,本发明涉及一种治疗人的MPN的方法,包含以选自由以下组成的群组的剂量向所述人施用治疗有效量的MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐的步骤:15mg QD、25mg QD、30mg QD、50mg QD、60mg QD、75mg QD、90mg QD、100mg QD、120mg QD、150mg QD、175mg QD、180mg QD、200mg QD、225mg QD、240mg QD、250mg QD、275mg QD、300mg QD、325mg QD、350mg QD、360mg QD、375mg QD、480mg QD、15mg BID、25mg BID、30mg BID、50mg BID、60mg BID、75mg BID、90mg BID、100mg BID、120mg BID、150mg BID、175mg BID、180mg BID、200mg BID、225mg BID、240mg BID、250mg BID、275mg BID、300mg BID、325mg BID、350mg BID、360mg BID、375mg BID和480mg BID,其中MPN选自由以下组成的群组:慢性嗜中性粒细胞白血病 (CNL)、慢性嗜酸性粒细胞白血病、慢性骨髓单核细胞白血病 (CMML)、非典型慢性髓性白血病 (aCML)、少年骨髓单核细胞白血病 (JMML)、高嗜酸性粒细胞综合征 (HES) 和骨髓增生异常/骨髓增殖性肿瘤伴环形铁粒幼细胞和血小板增多症 (MDS/MPN-RS-T)。

[0112] 在一个实施例中,本发明涉及一种治疗人的真性红细胞增多症 (PV) 的方法,包含以选自由以下组成的群组的剂量向所述人施用治疗有效量的MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐的步骤:15mg QD、25mg QD、30mg QD、50mg QD、60mg QD、75mg QD、90mg QD、100mg QD、120mg QD、150mg QD、175mg QD、180mg QD、200mg QD、225mg QD、240mg QD、250mg QD、275mg QD、300mg QD、325mg QD、350mg QD、360mg QD、375mg QD、480mg QD、15mg BID、25mg BID、30mg BID、50mg BID、60mg BID、75mg BID、90mg BID、100mg BID、120mg BID、150mg BID、175mg BID、180mg BID、200mg BID、225mg BID、240mg BID、250mg BID、275mg BID、300mg BID、325mg BID、350mg BID、360mg BID、375mg BID和480mg BID。

[0113] 在一个实施例中,本发明涉及一种治疗人的原发性骨髓纤维化的方法,包含以选自由以下组成的群组的剂量向所述人施用治疗有效量的MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐的步骤:15mg QD、25mg QD、30mg QD、50mg QD、60mg QD、75mg QD、90mg QD、100mg QD、120mg QD、150mg QD、175mg QD、180mg QD、200mg QD、225mg QD、240mg QD、250mg QD、275mg QD、300mg QD、325mg QD、350mg QD、360mg QD、375mg QD、480mg QD、15mg BID、25mg BID、30mg BID、50mg BID、60mg BID、75mg BID、90mg BID、100mg BID、120mg BID、150mg BID、175mg BID、180mg BID、200mg BID、225mg BID、240mg BID、250mg BID、275mg BID、300mg BID、325mg BID、350mg BID、360mg BID、375mg BID和480mg BID。

[0114] 在一个实施例中,本发明涉及一种治疗人的真性红细胞增多症后骨髓纤维化(post-PV MF)的方法,包含以选自由以下组成的群组的剂量向所述人施用治疗有效量的MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐的步骤:15mg QD、25mg QD、30mg QD、50mg QD、60mg QD、75mg QD、90mg QD、100mg QD、120mg QD、150mg QD、175mg QD、180mg QD、200mg QD、225mg QD、240mg QD、250mg QD、275mg QD、300mg QD、325mg QD、350mg QD、360mg QD、375mg QD、480mg QD、15mg BID、25mg BID、30mg BID、50mg BID、60mg BID、75mg BID、90mg BID、100mg BID、120mg BID、150mg BID、175mg BID、180mg BID、200mg BID、225mg BID、240mg BID、250mg BID、275mg BID、300mg BID、325mg BID、350mg BID、360mg BID、375mg BID和480mg BID。

[0115] 在一个实施例中,本发明涉及一种治疗人的特发性血小板增多症后骨髓纤维化(post-ET MF)的方法,包含以选自由以下组成的群组的剂量向所述人施用治疗有效量的MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐的步骤:15mg QD、25mg QD、30mg QD、50mg QD、60mg QD、75mg QD、90mg QD、100mg QD、120mg QD、150mg QD、175mg QD、180mg QD、200mg QD、225mg QD、240mg QD、250mg QD、275mg QD、300mg QD、325mg QD、350mg QD、360mg QD、375mg QD、480mg QD、15mg BID、25mg BID、30mg BID、50mg BID、60mg BID、75mg BID、90mg BID、100mg BID、120mg BID、150mg BID、175mg BID、180mg BID、200mg BID、225mg BID、240mg BID、250mg BID、275mg BID、300mg BID、325mg BID、350mg BID、360mg BID、375mg BID和480mg BID。

[0116] 在一个实施例中,本发明涉及一种治疗人的特发性血小板增多症(ET)的方法,包含以选自由以下组成的群组的剂量向所述人施用治疗有效量的MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐的步骤:15mg QD、25mg QD、30mg QD、50mg QD、60mg QD、75mg QD、90mg QD、100mg QD、120mg QD、150mg QD、175mg QD、180mg QD、200mg QD、225mg QD、240mg QD、250mg QD、275mg QD、300mg QD、325mg QD、350mg QD、360mg QD、375mg QD、480mg QD、15mg BID、25mg BID、30mg BID、50mg BID、60mg BID、75mg BID、90mg BID、100mg BID、120mg BID、150mg BID、175mg BID、180mg BID、200mg BID、225mg BID、240mg BID、250mg BID、275mg BID、300mg BID、325mg BID、350mg BID、360mg BID、375mg BID和480mg BID。

[0117] 在一个实施例中,本发明涉及一种治疗人的MPN的方法,包含以选自由以下组成的群组的剂量向所述人施用治疗有效量的包含MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐的组合物的步骤:15mg QD、25mg QD、30mg QD、50mg QD、60mg QD、75mg QD、90mg QD、100mg QD、120mg QD、150mg QD、175mg QD、180mg QD、200mg QD、225mg QD、240mg QD、250mg QD、275mg QD、300mg QD、325mg QD、350mg QD、360mg QD、375mg QD、480mg QD、15mg BID、25mg BID、30mg BID、50mg BID、60mg BID、75mg BID、90mg BID、100mg BID、120mg BID、150mg BID、175mg BID、180mg BID、200mg BID、225mg BID、240mg BID、250mg BID、275mg BID、300mg BID、325mg BID、350mg BID、360mg BID、375mg BID和480mg BID。在一个实施例中,MPN选自由以下组成的群组:真性红细胞增多症(PV)、骨髓纤维化、原发性骨髓纤维化、血小板增多症、特发性血小板增多症(ET)、先天性骨髓纤维化、系统性肥大细胞增生症(SM)、慢性中性粒细胞白血病(CNL)、骨髓增生异常综合征(MDS)和系统性肥大细胞病(SMCD)。在一个实施例中,所述MDM2抑制剂是式(I)或式(II)的化合物。在一个实施例中,MDM2抑制剂选自由以下组成的群组:式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、雷公藤甲素、HDM201、RG7112、CGM097A、

CGM0970B、SJ-172550、SAR405838、MI-773、MX69、YH239-EE、R08994、Nutlin-3、Nutlin-3a、Nutlin-3b、Serdemetan、NSC59984、ChEMBL2386350、MK-8242、DS-3032、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。在一个实施例中，MDM2抑制剂选自由以下组成的群组：式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SAR405838、MK-8242、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。在一个实施例中，骨髓纤维化选自由以下组成的群组：原发性骨髓纤维化(PMF)、真性红细胞增多症后骨髓纤维化(post-PV MF)和特发性血小板增多症后骨髓纤维化(post-ET MF)。在一个实施例中，原发性骨髓纤维化(PMF)选自由以下组成的群组：纤维化前期/早期PMF和明显纤维化期PMF。在一个实施例中，MPN选自由以下组成的群组：慢性嗜中性粒细胞白血病(CNL)、慢性嗜酸性粒细胞白血病、慢性骨髓单核细胞白血病(CMML)、非典型慢性髓性白血病(aCML)、少年骨髓单核细胞白血病(JMML)、高嗜酸性粒细胞综合征(HES)和骨髓增生异常/骨髓增殖性肿瘤伴环形铁粒幼细胞和血小板增多症(MDS/MPN-RS-T)。

[0118] 在一个实施例中，本发明涉及一种治疗人的MPN的方法，包含以选自由以下组成的群组的剂量向所述人施用治疗有效量的包含MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐的组合物的步骤：15mg QD、25mg QD、30mg QD、50mg QD、60mg QD、75mg QD、90mg QD、100mg QD、120mg QD、150mg QD、175mg QD、180mg QD、200mg QD、225mg QD、240mg QD、250mg QD、275mg QD、300mg QD、325mg QD、350mg QD、360mg QD、375mg QD、480mg QD、15mg BID、25mg BID、30mg BID、50mg BID、60mg BID、75mg BID、90mg BID、100mg BID、120mg BID、150mg BID、175mg BID、180mg BID、200mg BID、225mg BID、240mg BID、250mg BID、275mg BID、300mg BID、325mg BID、350mg BID、360mg BID、375mg BID和480mg BID。在一个实施例中，MPN选自由以下组成的群组：真性红细胞增多症(PV)、骨髓纤维化和特发性血小板增多症(ET)。在一个实施例中，所述MDM2抑制剂是式(I)或式(II)的化合物。在一个实施例中，MDM2抑制剂选自由以下组成的群组：式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、雷公藤甲素、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SJ-172550、SAR405838、MI-773、MX69、YH239-EE、R08994、Nutlin-3、Nutlin-3a、Nutlin-3b、Serdemetan、NSC59984、ChEMBL2386350、MK-8242、DS-3032、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。在一个实施例中，MDM2抑制剂选自由以下组成的群组：式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SAR405838、MK-8242、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。在一个实施例中，骨髓纤维化选自由以下组成的群组：原发性骨髓纤维化(PMF)、真性红细胞增多症后骨髓纤维化(post-PV MF)和特发性血小板增多症后骨髓纤维化(post-ET MF)。在一个实施例中，原发性骨髓纤维化(PMF)选自由以下组成的群组：纤维化前期/早期PMF和明显纤维化期PMF。在一个实施例中，MPN选自由以下组成的群组：慢性嗜中性粒细胞白血病(CNL)、慢性嗜酸性粒细胞白血病、慢性骨髓单核细胞白血病(CMML)、非典型慢性髓性白血病(aCML)、少年骨髓单核细胞白血病(JMML)、高嗜酸性粒细胞综合征(HES)和骨髓增生异常/骨髓增殖性肿瘤伴环形铁粒幼细胞和血小板增多症(MDS/MPN-RS-T)。

[0119] 在一个实施例中，本发明涉及一种治疗人的真性红细胞增多症(PV)的方法，包含以选自由以下组成的群组的剂量向所述人施用治疗有效量的包含MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐的组合物的步骤：15mg QD、25mg QD、30mg QD、50mg QD、60mg QD、75mg QD、90mg QD、100mg QD、120mg QD、150mg QD、175mg QD、180mg QD、200mg QD、225mg QD、240mg QD、

250mg QD、275mg QD、300mg QD、325mg QD、350mg QD、360mg QD、375mg QD、480mg QD、15mg BID、25mg BID、30mg BID、50mg BID、60mg BID、75mg BID、90mg BID、100mg BID、120mg BID、150mg BID、175mg BID、180mg BID、200mg BID、225mg BID、240mg BID、250mg BID、275mg BID、300mg BID、325mg BID、350mg BID、360mg BID、375mg BID和480mg BID。在一个实施例中,所述MDM2抑制剂是式(I)或式(II)的化合物。在一个实施例中,MDM2抑制剂选自由以下组成的群组:式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、雷公藤甲素、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SJ-172550、SAR405838、MI-773、MX69、YH239-EE、R08994、Nutlin-3、Nutlin-3a、Nutlin-3b、Serdemetan、NSC59984、CHEMBL2386350、MK-8242、DS-3032、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。在一个实施例中,MDM2抑制剂选自由以下组成的群组:式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SAR405838、MK-8242、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。

[0120] 在一个实施例中,本发明涉及一种治疗人的原发性骨髓纤维化的方法,包含以选自由以下组成的群组的剂量向所述人施用治疗有效量的包含MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐的组合物的步骤:15mg QD、25mg QD、30mg QD、50mg QD、60mg QD、75mg QD、90mg QD、100mg QD、120mg QD、150mg QD、175mg QD、180mg QD、200mg QD、225mg QD、240mg QD、250mg QD、275mg QD、300mg QD、325mg QD、350mg QD、360mg QD、375mg QD、480mg QD、15mg BID、25mg BID、30mg BID、50mg BID、60mg BID、75mg BID、90mg BID、100mg BID、120mg BID、150mg BID、175mg BID、180mg BID、200mg BID、225mg BID、240mg BID、250mg BID、275mg BID、300mg BID、325mg BID、350mg BID、360mg BID、375mg BID和480mg BID。在一个实施例中,所述MDM2抑制剂是式(I)或式(II)的化合物。在一个实施例中,MDM2抑制剂选自由以下组成的群组:式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、雷公藤甲素、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SJ-172550、SAR405838、MI-773、MX69、YH239-EE、R08994、Nutlin-3、Nutlin-3a、Nutlin-3b、Serdemetan、NSC59984、CHEMBL2386350、MK-8242、DS-3032、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。在一个实施例中,MDM2抑制剂选自由以下组成的群组:式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SAR405838、MK-8242、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。

[0121] 在一个实施例中,本发明涉及一种治疗人的真性红细胞增多症后骨髓纤维化(post-PV MF)的方法,包含以选自由以下组成的群组的剂量向所述人施用治疗有效量的包含MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐的组合物的步骤:15mg QD、25mg QD、30mg QD、50mg QD、60mg QD、75mg QD、90mg QD、100mg QD、120mg QD、150mg QD、175mg QD、180mg QD、200mg QD、225mg QD、240mg QD、250mg QD、275mg QD、300mg QD、325mg QD、350mg QD、360mg QD、375mg QD、480mg QD、15mg BID、25mg BID、30mg BID、50mg BID、60mg BID、75mg BID、90mg BID、100mg BID、120mg BID、150mg BID、175mg BID、180mg BID、200mg BID、225mg BID、240mg BID、250mg BID、275mg BID、300mg BID、325mg BID、350mg BID、360mg BID、375mg BID和480mg BID。在一个实施例中,所述MDM2抑制剂是式(I)或式(II)的化合物。在一个实施例中,MDM2抑制剂选自由以下组成的群组:式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、雷公藤甲素、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SJ-172550、SAR405838、MI-773、MX69、YH239-EE、R08994、Nutlin-3、Nutlin-3a、Nutlin-3b、Serdemetan、NSC59984、CHEMBL2386350、MK-8242、DS-3032、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。在

一个实施例中,MDM2抑制剂选自由以下组成的群组:式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SAR405838、MK-8242、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。

[0122] 在一个实施例中,本发明涉及一种治疗人的特发性血小板增多症后骨髓纤维化(post-ET MF)的方法,包含以选自由以下组成的群组的剂量向所述人施用治疗有效量的包含MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐的组合物的步骤:15mg QD、25mg QD、30mg QD、50mg QD、60mg QD、75mg QD、90mg QD、100mg QD、120mg QD、150mg QD、175mg QD、180mg QD、200mg QD、225mg QD、240mg QD、250mg QD、275mg QD、300mg QD、325mg QD、350mg QD、360mg QD、375mg QD、480mg QD、15mg BID、25mg BID、30mg BID、50mg BID、60mg BID、75mg BID、90mg BID、100mg BID、120mg BID、150mg BID、175mg BID、180mg BID、200mg BID、225mg BID、240mg BID、250mg BID、275mg BID、300mg BID、325mg BID、350mg BID、360mg BID、375mg BID和480mg BID。在一个实施例中,所述MDM2抑制剂是式(I)或式(II)的化合物。在一个实施例中,MDM2抑制剂选自由以下组成的群组:式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、雷公藤甲素、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SJ-172550、SAR405838、MI-773、MX69、YH239-EE、R08994、Nutlin-3、Nutlin-3a、Nutlin-3b、Serdemetan、NSC59984、CHEMBL2386350、MK-8242、DS-3032、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。在一个实施例中,MDM2抑制剂选自由以下组成的群组:式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SAR405838、MK-8242、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。

[0123] 在一个实施例中,本发明涉及一种治疗人的特发性血小板增多症(ET)的方法,包含以选自由以下组成的群组的剂量向所述人施用治疗有效量的包含MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐的组合物的步骤:15mg QD、25mg QD、30mg QD、50mg QD、60mg QD、75mg QD、90mg QD、100mg QD、120mg QD、150mg QD、175mg QD、180mg QD、200mg QD、225mg QD、240mg QD、250mg QD、275mg QD、300mg QD、325mg QD、350mg QD、360mg QD、375mg QD、480mg QD、15mg BID、25mg BID、30mg BID、50mg BID、60mg BID、75mg BID、90mg BID、100mg BID、120mg BID、150mg BID、175mg BID、180mg BID、200mg BID、225mg BID、240mg BID、250mg BID、275mg BID、300mg BID、325mg BID、350mg BID、360mg BID、375mg BID和480mg BID。在一个实施例中,所述MDM2抑制剂是式(I)或式(II)的化合物。在一个实施例中,MDM2抑制剂选自由以下组成的群组:式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、雷公藤甲素、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SJ-172550、SAR405838、MI-773、MX69、YH239-EE、R08994、Nutlin-3、Nutlin-3a、Nutlin-3b、Serdemetan、NSC59984、CHEMBL2386350、MK-8242、DS-3032、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。在一个实施例中,MDM2抑制剂选自由以下组成的群组:式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SAR405838、MK-8242、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。

[0124] 在一个实施例中,本发明涉及一种治疗人的慢性中性粒细胞白血病(CNL)的方法,包含以选自由以下组成的群组的剂量向所述人施用治疗有效量的包含MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐的组合物的步骤:15mg QD、25mg QD、30mg QD、50mg QD、60mg QD、75mg QD、90mg QD、100mg QD、120mg QD、150mg QD、175mg QD、180mg QD、200mg QD、225mg QD、240mg QD、250mg QD、275mg QD、300mg QD、325mg QD、350mg QD、360mg QD、375mg QD、480mg QD、

15mg BID、25mg BID、30mg BID、50mg BID、60mg BID、75mg BID、90mg BID、100mg BID、120mg BID、150mg BID、175mg BID、180mg BID、200mg BID、225mg BID、240mg BID、250mg BID、275mg BID、300mg BID、325mg BID、350mg BID、360mg BID、375mg BID和480mg BID。在一个实施例中,所述MDM2抑制剂是式(I)或式(II)的化合物。在一个实施例中,MDM2抑制剂选自自由以下组成的群组:式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、雷公藤甲素、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SJ-172550、SAR405838、MI-773、MX69、YH239-EE、R08994、Nutlin-3、Nutlin-3a、Nutlin-3b、Serdemetan、NSC59984、ChEMBL2386350、MK-8242、DS-3032、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。在一个实施例中,MDM2抑制剂选自自由以下组成的群组:式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SAR405838、MK-8242、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。

[0125] 在一个实施例中,本发明涉及一种治疗人的慢性嗜酸性粒细胞白血病的方法,包含以选自自由以下组成的群组的剂量向所述人施用治疗有效量的包含MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐的组合物的步骤:15mg QD、25mg QD、30mg QD、50mg QD、60mg QD、75mg QD、90mg QD、100mg QD、120mg QD、150mg QD、175mg QD、180mg QD、200mg QD、225mg QD、240mg QD、250mg QD、275mg QD、300mg QD、325mg QD、350mg QD、360mg QD、375mg QD、480mg QD、15mg BID、25mg BID、30mg BID、50mg BID、60mg BID、75mg BID、90mg BID、100mg BID、120mg BID、150mg BID、175mg BID、180mg BID、200mg BID、225mg BID、240mg BID、250mg BID、275mg BID、300mg BID、325mg BID、350mg BID、360mg BID、375mg BID和480mg BID。在一个实施例中,所述MDM2抑制剂是式(I)或式(II)的化合物。在一个实施例中,MDM2抑制剂选自自由以下组成的群组:式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、雷公藤甲素、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SJ-172550、SAR405838、MI-773、MX69、YH239-EE、R08994、Nutlin-3、Nutlin-3a、Nutlin-3b、Serdemetan、NSC59984、ChEMBL2386350、MK-8242、DS-3032、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。在一个实施例中,MDM2抑制剂选自自由以下组成的群组:式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SAR405838、MK-8242、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。

[0126] 在一个实施例中,本发明涉及一种治疗人的慢性骨髓单核细胞白血病(CMML)的方法,包含以选自自由以下组成的群组的剂量向所述人施用治疗有效量的包含MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐的组合物的步骤:15mg QD、25mg QD、30mg QD、50mg QD、60mg QD、75mg QD、90mg QD、100mg QD、120mg QD、150mg QD、175mg QD、180mg QD、200mg QD、225mg QD、240mg QD、250mg QD、275mg QD、300mg QD、325mg QD、350mg QD、360mg QD、375mg QD、480mg QD、15mg BID、25mg BID、30mg BID、50mg BID、60mg BID、75mg BID、90mg BID、100mg BID、120mg BID、150mg BID、175mg BID、180mg BID、200mg BID、225mg BID、240mg BID、250mg BID、275mg BID、300mg BID、325mg BID、350mg BID、360mg BID、375mg BID和480mg BID。在一个实施例中,所述MDM2抑制剂是式(I)或式(II)的化合物。在一个实施例中,MDM2抑制剂选自自由以下组成的群组:式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、雷公藤甲素、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SJ-172550、SAR405838、MI-773、MX69、YH239-EE、R08994、Nutlin-3、Nutlin-3a、Nutlin-3b、Serdemetan、NSC59984、ChEMBL2386350、MK-8242、DS-3032、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。在一个实施例中,MDM2抑制剂选自自由以下组成的群组:式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、HDM201、RG7112、CGM097A、

CGM0970B、SAR405838、MK-8242、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。

[0127] 在一个实施例中,本发明涉及一种治疗人的非典型慢性髓性白血病(aCML)的方法,包含以选自由以下组成的群组的剂量向所述人施用治疗有效量的包含MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐的组合物的步骤:15mg QD、25mg QD、30mg QD、50mg QD、60mg QD、75mg QD、90mg QD、100mg QD、120mg QD、150mg QD、175mg QD、180mg QD、200mg QD、225mg QD、240mg QD、250mg QD、275mg QD、300mg QD、325mg QD、350mg QD、360mg QD、375mg QD、480mg QD、15mg BID、25mg BID、30mg BID、50mg BID、60mg BID、75mg BID、90mg BID、100mg BID、120mg BID、150mg BID、175mg BID、180mg BID、200mg BID、225mg BID、240mg BID、250mg BID、275mg BID、300mg BID、325mg BID、350mg BID、360mg BID、375mg BID和480mg BID。在一个实施例中,所述MDM2抑制剂是式(I)或式(II)的化合物。在一个实施例中,MDM2抑制剂选自由以下组成的群组:式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、雷公藤甲素、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SJ-172550、SAR405838、MI-773、MX69、YH239-EE、R08994、Nutlin-3、Nutlin-3a、Nutlin-3b、Serdemetan、NSC59984、ChEMBL2386350、MK-8242、DS-3032、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。在一个实施例中,MDM2抑制剂选自由以下组成的群组:式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SAR405838、MK-8242、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。

[0128] 在一个实施例中,本发明涉及一种治疗人的少年骨髓单核细胞白血病(JMML)的方法,包含以选自由以下组成的群组的剂量向所述人施用治疗有效量的包含MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐的组合物的步骤:15mg QD、25mg QD、30mg QD、50mg QD、60mg QD、75mg QD、90mg QD、100mg QD、120mg QD、150mg QD、175mg QD、180mg QD、200mg QD、225mg QD、240mg QD、250mg QD、275mg QD、300mg QD、325mg QD、350mg QD、360mg QD、375mg QD、480mg QD、15mg BID、25mg BID、30mg BID、50mg BID、60mg BID、75mg BID、90mg BID、100mg BID、120mg BID、150mg BID、175mg BID、180mg BID、200mg BID、225mg BID、240mg BID、250mg BID、275mg BID、300mg BID、325mg BID、350mg BID、360mg BID、375mg BID和480mg BID。在一个实施例中,所述MDM2抑制剂是式(I)或式(II)的化合物。在一个实施例中,MDM2抑制剂选自由以下组成的群组:式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、雷公藤甲素、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SJ-172550、SAR405838、MI-773、MX69、YH239-EE、R08994、Nutlin-3、Nutlin-3a、Nutlin-3b、Serdemetan、NSC59984、ChEMBL2386350、MK-8242、DS-3032、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。在一个实施例中,MDM2抑制剂选自由以下组成的群组:式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SAR405838、MK-8242、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。

[0129] 在一个实施例中,本发明涉及一种治疗人的高嗜酸性粒细胞综合征(HES)的方法,包含以选自由以下组成的群组的剂量向所述人施用治疗有效量的包含MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐的组合物的步骤:15mg QD、25mg QD、30mg QD、50mg QD、60mg QD、75mg QD、90mg QD、100mg QD、120mg QD、150mg QD、175mg QD、180mg QD、200mg QD、225mg QD、240mg QD、250mg QD、275mg QD、300mg QD、325mg QD、350mg QD、360mg QD、375mg QD、480mg QD、15mg BID、25mg BID、30mg BID、50mg BID、60mg BID、75mg BID、90mg BID、100mg BID、120mg BID、150mg BID、175mg BID、180mg BID、200mg BID、225mg BID、240mg BID、250mg BID、275mg BID、300mg BID、325mg BID、350mg BID、360mg BID、375mg BID和480mg BID。在

一个实施例中,所述MDM2抑制剂是式(I)或式(II)的化合物。在一个实施例中,MDM2抑制剂选自由以下组成的群组:式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、雷公藤甲素、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SJ-172550、SAR405838、MI-773、MX69、YH239-EE、R08994、Nutlin-3、Nutlin-3a、Nutlin-3b、Serdemetan、NSC59984、CHEMBL2386350、MK-8242、DS-3032、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。在一个实施例中,MDM2抑制剂选自由以下组成的群组:式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SAR405838、MK-8242、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。

[0130] 在一个实施例中,本发明涉及一种治疗人的骨髓增生异常/骨髓增殖性肿瘤伴环形铁粒幼细胞和血小板增多症(MDS/MPN-RS-T)的方法,包含以选自由以下组成的群组的剂量向所述人施用治疗有效量的包含MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐的组合物的步骤:15mg QD、25mg QD、30mg QD、50mg QD、60mg QD、75mg QD、90mg QD、100mg QD、120mg QD、150mg QD、175mg QD、180mg QD、200mg QD、225mg QD、240mg QD、250mg QD、275mg QD、300mg QD、325mg QD、350mg QD、360mg QD、375mg QD、480mg QD、15mg BID、25mg BID、30mg BID、50mg BID、60mg BID、75mg BID、90mg BID、100mg BID、120mg BID、150mg BID、175mg BID、180mg BID、200mg BID、225mg BID、240mg BID、250mg BID、275mg BID、300mg BID、325mg BID、350mg BID、360mg BID、375mg BID和480mg BID。在一个实施例中,所述MDM2抑制剂是式(I)或式(II)的化合物。在一个实施例中,MDM2抑制剂选自由以下组成的群组:式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、雷公藤甲素、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SJ-172550、SAR405838、MI-773、MX69、YH239-EE、R08994、Nutlin-3、Nutlin-3a、Nutlin-3b、Serdemetan、NSC59984、CHEMBL2386350、MK-8242、DS-3032、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。在一个实施例中,MDM2抑制剂选自由以下组成的群组:式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SAR405838、MK-8242、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。

[0131] 在一个实施例中,本发明涉及MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐在制备用于治疗骨髓增殖性肿瘤(MPN)的药物中的用途,包含向人施用一个或多个剂量的MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐的步骤。在一个实施例中,MPN选自由以下组成的群组:真性红细胞增多症(PV)、骨髓纤维化、原发性骨髓纤维化、血小板增多症、特发性血小板增多症(ET)、先天性骨髓纤维化、系统性肥大细胞增生症(SM)、慢性中性粒细胞白血病(CNL)、骨髓增生异常综合征(MDS)和系统性肥大细胞病(SMCD)。在一个实施例中,骨髓纤维化选自由以下组成的群组:原发性骨髓纤维化(PMF)、真性红细胞增多症后骨髓纤维化(post-PV MF)和特发性血小板增多症后骨髓纤维化(post-ET MF)。在一个实施例中,原发性骨髓纤维化(PMF)选自由以下组成的群组:纤维化前期/早期PMF和明显纤维化期PMF。在一个实施例中,MPN选自由以下组成的群组:慢性嗜中性粒细胞白血病(CNL)、慢性嗜酸性粒细胞白血病、慢性骨髓单核细胞白血病(CMML)、非典型慢性髓性白血病(aCML)、少年骨髓单核细胞白血病(JMML)、高嗜酸性粒细胞综合征(HES)和骨髓增生异常/骨髓增殖性肿瘤伴环形铁粒幼细胞和血小板增多症(MDS/MPN-RS-T)。

[0132] 在一个实施例中,本发明涉及MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐在制备用于治疗骨髓增殖性肿瘤(MPN)的药物中的用途,包含施用一个或多个剂量的MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐的步骤,其中所述MPN选自由真性红细胞增多症(PV)、原发性骨髓纤维化和特

发性血小板增多症(ET)组成的群组。

[0133] 在一个实施例中,本发明涉及MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐在制备用于治疗真性红细胞增多症(PV)的药物中的用途,其中所述治疗包含向人施用一个或多个剂量的MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐的步骤。

[0134] 在一个实施例中,本发明涉及MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐在制备用于治疗特发性血小板增多症(ET)的药物中的用途,其中所述治疗包含向人施用一个或多个剂量的MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐的步骤。

[0135] 在一个实施例中,本发明涉及MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐在制备用于治疗原发性骨髓纤维化的药物中的用途,其中所述治疗包含向人施用一个或多个剂量的MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐的步骤。

[0136] 在一个实施例中,本发明涉及MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐在制备用于治疗真性红细胞增多症后骨髓纤维化(post-PV MF)的药物中的用途,其中所述治疗包含向人施用一个或多个剂量的MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐的步骤。

[0137] 在一个实施例中,本发明涉及MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐在制备用于治疗特发性血小板增多症后骨髓纤维化(post-ET MF)的药物中的用途,其中所述治疗包含向人施用一个或多个剂量的MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐的步骤。

[0138] 在一个实施例中,本发明涉及MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐在制备用于治疗慢性嗜中性粒细胞白血病(CNL)的药物中的用途,其中所述治疗包含向人施用一个或多个剂量的MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐的步骤。

[0139] 在一个实施例中,本发明涉及MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐在制备用于治疗慢性嗜酸性粒细胞白血病的药物中的用途,其中所述治疗包含向人施用一个或多个剂量的MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐的步骤。

[0140] 在一个实施例中,本发明涉及MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐在制备用于治疗慢性骨髓单核细胞白血病(CMML)的药物中的用途,其中所述治疗包含向人施用一个或多个剂量的MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐的步骤。

[0141] 在一个实施例中,本发明涉及MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐在制备用于治疗非典型慢性髓性白血病(aCML)的药物中的用途,其中所述治疗包含向人施用一个或多个剂量的MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐的步骤。

[0142] 在一个实施例中,本发明涉及MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐在制备用于治疗少年骨髓单核细胞白血病(JMML)的药物中的用途,其中所述治疗包含向人施用一个或多个剂量的MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐的步骤。

[0143] 在一个实施例中,本发明涉及MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐在制备用于治疗高嗜酸性粒细胞综合征(HES)的药物中的用途,其中所述治疗包含向人施用一个或多个剂量的MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐的步骤。

[0144] 在一个实施例中,本发明涉及MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐在制备用于治疗骨髓增生异常/骨髓增殖性肿瘤伴环形铁粒幼细胞和血小板增多症(MDS/MPN-RS-T)的药物中的用途,其中所述治疗包含向人施用一个或多个剂量的MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐的步骤。

[0145] 在一个实施例中,所述MDM2抑制剂是式(I)或式(II)的化合物。在一个实施例中,

MDM2抑制剂选自由以下组成的群组：式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、雷公藤甲素、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SJ-172550、SAR405838、MI-773、MX69、YH239-EE、R08994、Nutlin-3、Nutlin-3a、Nutlin-3b、Serdemetan、NSC59984、CHEMBL2386350、MK-8242、DS-3032、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。在一个实施例中，MDM2抑制剂选自由以下组成的群组：式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SAR405838、MK-8242、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。

[0146] 在一个实施例中，本发明涉及包含MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐的组合物在制备用于治疗骨髓增殖性肿瘤(MPN)的药物中的用途，包含向人施用一个或多个剂量的包含MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐的组合物步骤。在一个实施例中，MPN选自由以下组成的群组：真性红细胞增多症(PV)、骨髓纤维化、原发性骨髓纤维化、血小板增多症、特发性血小板增多症(ET)、先天性骨髓纤维化、系统性肥大细胞增生症(SM)、慢性中性粒细胞白血病(CNL)、骨髓增生异常综合征(MDS)和系统性肥大细胞病(SMCD)。在一个实施例中，骨髓纤维化选自由以下组成的群组：原发性骨髓纤维化(PMF)、真性红细胞增多症后骨髓纤维化(post-PV MF)和特发性血小板增多症后骨髓纤维化(post-ET MF)。在一个实施例中，原发性骨髓纤维化(PMF)选自由以下组成的群组：纤维化前期/早期PMF和明显纤维化期PMF。在一个实施例中，MPN选自由以下组成的群组：慢性嗜中性粒细胞白血病(CNL)、慢性嗜酸性粒细胞白血病、慢性骨髓单核细胞白血病(CMML)、非典型慢性髓性白血病(aCML)、少年骨髓单核细胞白血病(JMML)、高嗜酸性粒细胞综合征(HES)和骨髓增生异常/骨髓增殖性肿瘤伴环形铁粒幼细胞和血小板增多症(MDS/MPN-RS-T)。

[0147] 在一个实施例中，本发明涉及包含MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐的组合物在制备用于治疗骨髓增殖性肿瘤(MPN)的药物中的用途，包含向人施用一个或多个剂量的包含MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐的组合物步骤，其中所述MPN选自由真性红细胞增多症(PV)、原发性骨髓纤维化和特发性血小板增多症(ET)组成的群组。在一个实施例中，本发明涉及包含MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐的组合物在制备用于治疗真性红细胞增多症(PV)的药物中的用途，其中所述治疗包含向人施用一个或多个剂量的包含MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐的组合物步骤。在一个实施例中，本发明涉及包含MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐的组合物在制备用于治疗特发性血小板增多症(ET)的药物中的用途，其中所述治疗包含向人施用一个或多个剂量的包含MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐的组合物步骤。在一个实施例中，本发明涉及包含MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐的组合物在制备用于治疗原发性骨髓纤维化的药物中的用途，其中所述治疗包含向人施用一个或多个剂量的包含MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐的组合物步骤。在一个实施例中，所述MDM2抑制剂是式(I)或式(II)的化合物。在一个实施例中，MDM2抑制剂选自由以下组成的群组：式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、雷公藤甲素、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SJ-172550、SAR405838、MI-773、MX69、YH239-EE、R08994、Nutlin-3、Nutlin-3a、Nutlin-3b、Serdemetan、NSC59984、CHEMBL2386350、MK-8242、DS-3032、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。在一个实施例中，MDM2抑制剂选自由以下组成的群组：式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SAR405838、MK-8242、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。

[0148] 在一个实施例中,本发明涉及用于治疗骨髓增殖性肿瘤(MPN)的MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐。在一个实施例中,MPN选自由以下组成的群组:真性红细胞增多症(PV)、骨髓纤维化、原发性骨髓纤维化、血小板增多症、特发性血小板增多症(ET)、先天性骨髓纤维化、系统性肥大细胞增生症(SM)、慢性中性粒细胞白血病(CNL)、骨髓增生异常综合征(MDS)和系统性肥大细胞病(SMCD)。在一个实施例中,骨髓纤维化选自由以下组成的群组:原发性骨髓纤维化(PMF)、真性红细胞增多症后骨髓纤维化(post-PV MF)和特发性血小板增多症后骨髓纤维化(post-ET MF)。在一个实施例中,原发性骨髓纤维化(PMF)选自由以下组成的群组:纤维化前期/早期PMF和明显纤维化期PMF。在一个实施例中,MPN选自由以下组成的群组:慢性嗜中性粒细胞白血病(CNL)、慢性嗜酸性粒细胞白血病、慢性骨髓单核细胞白血病(CMML)、非典型慢性髓性白血病(aCML)、少年骨髓单核细胞白血病(JMML)、高嗜酸性粒细胞综合征(HES)和骨髓增生异常/骨髓增殖性肿瘤伴环形铁粒幼细胞和血小板增多症(MDS/MPN-RS-T)。

[0149] 在一个实施例中,本发明涉及用于治疗真性红细胞增多症(PV)的MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐。在一个实施例中,本发明涉及用于治疗原发性骨髓纤维化的MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐。在一个实施例中,本发明涉及用于治疗特发性血小板增多症(ET)的MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐。在一个实施例中,所述MDM2抑制剂是式(I)或式(II)的化合物。在一个实施例中,MDM2抑制剂选自由以下组成的群组:式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、雷公藤甲素、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SJ-172550、SAR405838、MI-773、MX69、YH239-EE、R08994、Nutlin-3、Nutlin-3a、Nutlin-3b、Serdemetan、NSC59984、CHEMBL2386350、MK-8242、DS-3032、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。在一个实施例中,MDM2抑制剂选自由以下组成的群组:式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SAR405838、MK-8242、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。

[0150] 上述方法可以用作一线癌症疗法,或在使用常规化疗活性药物成分(包括环磷酰胺、氟达拉滨(FC化疗)和苯丁酸氮芥)治疗后使用。

[0151] 在一个实施例中,本发明涉及一种治疗骨髓纤维化的方法,所述骨髓纤维化选自由原发性骨髓纤维化(也称为慢性先天性骨髓纤维化)和继发于真性红细胞增多症或特发性血小板增多症的原发性骨髓纤维化组成的群组,其包含施用治疗有效量的MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐的步骤。

[0152] 在一个实施例中,本发明涉及一种治疗骨髓纤维化的方法,所述骨髓纤维化选自由原发性骨髓纤维化(也称为慢性先天性骨髓纤维化)和继发于真性红细胞增多症或特发性血小板增多症的原发性骨髓纤维化组成的群组,其包含施用治疗有效量的包含MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐的组合物的步骤。

[0153] 在一个实施例中,本发明涉及一种治疗人的MPN的方法,包含向所述人施用治疗有效量的MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐的步骤,其中所述MPN选自由以下组成的群组:真性红细胞增多症(PV)、特发性血小板增多症(ET)和原发性骨髓纤维化,其中所述治疗有效量选自由以下组成的群组:15mg QD、25mg QD、30mg QD、50mg QD、60mg QD、75mg QD、90mg QD、100mg QD、120mg QD、150mg QD、175mg QD、180mg QD、200mg QD、225mg QD、240mg QD、250mg QD、275mg QD、300mg QD、325mg QD、350mg QD、360mg QD、375mg QD和480mg QD。在一

个实施例中,所述MDM2抑制剂是式(I)或式(II)的化合物。在一个实施例中,MDM2抑制剂选自自由以下组成的群组:式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、雷公藤甲素、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SJ-172550、SAR405838、MI-773、MX69、YH239-EE、R08994、Nutlin-3、Nutlin-3a、Nutlin-3b、Serdemetan、NSC59984、CHEMBL2386350、MK-8242、DS-3032、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。在一个实施例中,MDM2抑制剂选自自由以下组成的群组:式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SAR405838、MK-8242、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。

[0154] 在一个实施例中,本发明涉及一种治疗人的MPN的方法,包含向所述人施用治疗有效量的MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐的步骤,其中所述MPN选自自由以下组成的群组:真性红细胞增多症(PV)、特发性血小板增多症(ET)和原发性骨髓纤维化,其中所述治疗有效量是120mg QD。在一个实施例中,所述MDM2抑制剂是式(I)或式(II)的化合物。在一个实施例中,MDM2抑制剂选自自由以下组成的群组:式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、雷公藤甲素、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SJ-172550、SAR405838、MI-773、MX69、YH239-EE、R08994、Nutlin-3、Nutlin-3a、Nutlin-3b、Serdemetan、NSC59984、CHEMBL2386350、MK-8242、DS-3032、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。在一个实施例中,MDM2抑制剂选自自由以下组成的群组:式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SAR405838、MK-8242、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。

[0155] 在一个实施例中,本发明涉及一种治疗人的MPN的方法,包含向所述人施用治疗有效量的MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐的步骤,其中所述MPN选自自由以下组成的群组:真性红细胞增多症(PV)、特发性血小板增多症(ET)和原发性骨髓纤维化,其中所述治疗有效量选自自由以下组成的群组:15mg BID、25mg BID、30mg BID、50mg BID、60mg BID、75mg BID、90mg BID、100mg BID、120mg BID、150mg BID、175mg BID、180mg BID、200mg BID、225mg BID、240mg BID、250mg BID、275mg BID、300mg BID、325mg BID、350mg BID、360mg BID、375mg BID和480mg BID。在一个实施例中,所述MDM2抑制剂是式(I)或式(II)的化合物。在一个实施例中,MDM2抑制剂选自自由以下组成的群组:式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、雷公藤甲素、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SJ-172550、SAR405838、MI-773、MX69、YH239-EE、R08994、Nutlin-3、Nutlin-3a、Nutlin-3b、Serdemetan、NSC59984、CHEMBL2386350、MK-8242、DS-3032、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。在一个实施例中,MDM2抑制剂选自自由以下组成的群组:式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SAR405838、MK-8242、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。

[0156] 在一个实施例中,本发明涉及一种治疗人的MPN的方法,包含向所述人施用治疗有效量的MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐的步骤,其中所述MPN选自自由以下组成的群组:真性红细胞增多症(PV)、特发性血小板增多症(ET)和原发性骨髓纤维化,其中所述治疗有效量是120mg BID。在一个实施例中,所述MDM2抑制剂是式(I)或式(II)的化合物。在一个实施例中,MDM2抑制剂选自自由以下组成的群组:式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、雷公藤甲素、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SJ-172550、SAR405838、MI-773、MX69、YH239-EE、R08994、Nutlin-3、Nutlin-3a、Nutlin-3b、Serdemetan、NSC59984、CHEMBL2386350、MK-

8242、DS-3032、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。在一个实施例中,MDM2抑制剂选自自由以下组成的群组:式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SAR405838、MK-8242、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。

[0157] MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐也可以与放射疗法、激素疗法、外科手术和免疫疗法组合使用以用于治疗MPN,所述疗法对于本领域技术人员而言是众所周知的,所述MPN选自自由以下组成的群组:真性红细胞增多症(PV)、骨髓纤维化、原发性骨髓纤维化、血小板增多症、特发性血小板增多症(ET)、先天性骨髓纤维化、系统性肥大细胞增生症(SM)、慢性中性粒细胞白血病(CNL)、骨髓增生异常综合征(MDS)和系统性肥大细胞病(SMCD)。在一个实施例中,骨髓纤维化选自自由以下组成的群组:原发性骨髓纤维化(PMF)、真性红细胞增多症后骨髓纤维化(post-PV MF)和特发性血小板增多症后骨髓纤维化(post-ET MF)。在一个实施例中,原发性骨髓纤维化(PMF)选自自由以下组成的群组:纤维化前期/早期PMF和明显纤维化期PMF。在一个实施例中,MPN选自自由以下组成的群组:慢性嗜中性粒细胞白血病(CNL)、慢性嗜酸性粒细胞白血病、慢性骨髓单核细胞白血病(CMML)、非典型慢性髓性白血病(aCML)、少年骨髓单核细胞白血病(JMML)、高嗜酸性粒细胞综合征(HES)和骨髓增生异常/骨髓增殖性肿瘤伴环形铁粒幼细胞和血小板增多症(MDS/MPN-RS-T)。

[0158] 治疗慢性骨髓性白血病(CML)和急性骨髓性白血病(AML)的方法

[0159] 本发明涉及一种治疗慢性骨髓性白血病(CML)的方法,包含向有需要的人施用小鼠双微体2同系物(MDM2)抑制剂或其药学上可接受的盐的步骤。在一个实施例中,所述MDM2抑制剂是式(I)或式(II)的化合物。在一个实施例中,MDM2抑制剂选自自由以下组成的群组:式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、雷公藤甲素、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SJ-172550、SAR405838、MI-773、MX69、YH239-EE、R08994、Nutlin-3、Nutlin-3a、Nutlin-3b、Serdemetan、NSC59984、CHEMBL2386350、MK-8242、DS-3032、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。在一个实施例中,MDM2抑制剂选自自由以下组成的群组:式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SAR405838、MK-8242、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。在一个实施例中,以选自自由以下组成的群组的剂量施用MDM2抑制剂:15mg QD、25mg QD、30mg QD、50mg QD、60mg QD、75mg QD、90mg QD、100mg QD、120mg QD、150mg QD、175mg QD、180mg QD、200mg QD、225mg QD、240mg QD、250mg QD、275mg QD、300mg QD、325mg QD、350mg QD、360mg QD、375mg QD、480mg QD、15mg BID、25mg BID、30mg BID、50mg BID、60mg BID、75mg BID、90mg BID、100mg BID、120mg BID、150mg BID、175mg BID、180mg BID、200mg BID、225mg BID、240mg BID、250mg BID、275mg BID、300mg BID、325mg BID、350mg BID、360mg BID、375mg BID和480mg BID。在一个实施例中,根据“剂量和给药方案”部分将MDM2抑制剂施用于人。

[0160] 本发明涉及小鼠双微体2同系物(MDM2)抑制剂或其药学上可接受的盐用于治疗有需要的人的慢性骨髓性白血病(CML)的用途。在一个实施例中,所述MDM2抑制剂是式(I)或式(II)的化合物。在一个实施例中,MDM2抑制剂选自自由以下组成的群组:式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、雷公藤甲素、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SJ-172550、SAR405838、MI-773、MX69、YH239-EE、R08994、Nutlin-3、Nutlin-3a、Nutlin-3b、Serdemetan、NSC59984、CHEMBL2386350、MK-8242、DS-3032、DS-3032B、APG-115、MI-1601及

其药学上可接受的盐。在一个实施例中,MDM2抑制剂选自由以下组成的群组:式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SAR405838、MK-8242、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。在一个实施例中,以选自由以下组成的群组的剂量施用MDM2抑制剂:15mg QD、25mg QD、30mg QD、50mg QD、60mg QD、75mg QD、90mg QD、100mg QD、120mg QD、150mg QD、175mg QD、180mg QD、200mg QD、225mg QD、240mg QD、250mg QD、275mg QD、300mg QD、325mg QD、350mg QD、360mg QD、375mg QD、480mg QD、15mg BID、25mg BID、30mg BID、50mg BID、60mg BID、75mg BID、90mg BID、100mg BID、120mg BID、150mg BID、175mg BID、180mg BID、200mg BID、225mg BID、240mg BID、250mg BID、275mg BID、300mg BID、325mg BID、350mg BID、360mg BID、375mg BID和480mg BID。在一个实施例中,根据“剂量和给药方案”部分将MDM2抑制剂施用于人。

[0161] 本发明涉及一种治疗急性骨髓性白血病(AML)的方法,包含向有需要的人施用小鼠双微体2同系物(MDM2)抑制剂或其药学上可接受的盐的步骤。在一个实施例中,所述MDM2抑制剂是式(I)或式(II)的化合物。在一个实施例中,MDM2抑制剂选自由以下组成的群组:式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、雷公藤甲素、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SJ-172550、SAR405838、MI-773、MX69、YH239-EE、R08994、Nutlin-3、Nutlin-3a、Nutlin-3b、Serdemetan、NSC59984、CHEMBL2386350、MK-8242、DS-3032、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。在一个实施例中,MDM2抑制剂选自由以下组成的群组:式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SAR405838、MK-8242、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。在一个实施例中,以选自由以下组成的群组的剂量施用MDM2抑制剂:15mg QD、25mg QD、30mg QD、50mg QD、60mg QD、75mg QD、90mg QD、100mg QD、120mg QD、150mg QD、175mg QD、180mg QD、200mg QD、225mg QD、240mg QD、250mg QD、275mg QD、300mg QD、325mg QD、350mg QD、360mg QD、375mg QD、480mg QD、15mg BID、25mg BID、30mg BID、50mg BID、60mg BID、75mg BID、90mg BID、100mg BID、120mg BID、150mg BID、175mg BID、180mg BID、200mg BID、225mg BID、240mg BID、250mg BID、275mg BID、300mg BID、325mg BID、350mg BID、360mg BID、375mg BID和480mg BID。在一个实施例中,根据“剂量和给药方案”部分将MDM2抑制剂施用于人。

[0162] 本发明涉及小鼠双微体2同系物(MDM2)抑制剂或其药学上可接受的盐用于治疗有需要的人的急性骨髓性白血病(AML)的用途。在一个实施例中,所述MDM2抑制剂是式(I)或式(II)的化合物。在一个实施例中,MDM2抑制剂选自由以下组成的群组:式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、雷公藤甲素、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SJ-172550、SAR405838、MI-773、MX69、YH239-EE、R08994、Nutlin-3、Nutlin-3a、Nutlin-3b、Serdemetan、NSC59984、CHEMBL2386350、MK-8242、DS-3032、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。在一个实施例中,MDM2抑制剂选自由以下组成的群组:式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SAR405838、MK-8242、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。在一个实施例中,以选自由以下组成的群组的剂量施用MDM2抑制剂:15mg QD、25mg QD、30mg QD、50mg QD、60mg QD、75mg QD、90mg QD、100mg QD、120mg QD、150mg QD、175mg QD、180mg QD、200mg QD、225mg QD、240mg QD、250mg QD、275mg QD、300mg QD、325mg QD、350mg QD、360mg QD、375mg QD、480mg QD、15mg BID、25mg BID、30mg BID、50mg BID、60mg BID、75mg BID、90mg BID、100mg BID、120mg

BID、150mg BID、175mg BID、180mg BID、200mg BID、225mg BID、240mg BID、250mg BID、275mg BID、300mg BID、325mg BID、350mg BID、360mg BID、375mg BID和480mg BID。在一个实施例中,根据“剂量和给药方案”部分将MDM2抑制剂施用于人。

[0163] 治疗慢性梅克尔细胞癌的方法

[0164] 本发明涉及一种治疗梅克尔细胞癌(MCC)的方法,包含向有需要的人施用小鼠双微体2同系物(MDM2)抑制剂或其药学上可接受的盐的步骤。在一个实施例中,所述MDM2抑制剂是式(I)或式(II)的化合物。在一个实施例中,MDM2抑制剂选自由以下组成的群组:式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、雷公藤甲素、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SJ-172550、SAR405838、MI-773、MX69、YH239-EE、R08994、Nutlin-3、Nutlin-3a、Nutlin-3b、Serdemetan、NSC59984、CHEMBL2386350、MK-8242、DS-3032、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。在一个实施例中,MDM2抑制剂选自由以下组成的群组:式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SAR405838、MK-8242、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。在一个实施例中,以选自由以下组成的群组的剂量施用MDM2抑制剂:15mg QD、25mg QD、30mg QD、50mg QD、60mg QD、75mg QD、90mg QD、100mg QD、120mg QD、150mg QD、175mg QD、180mg QD、200mg QD、225mg QD、240mg QD、250mg QD、275mg QD、300mg QD、325mg QD、350mg QD、360mg QD、375mg QD、480mg QD、15mg BID、25mg BID、30mg BID、50mg BID、60mg BID、75mg BID、90mg BID、100mg BID、120mg BID、150mg BID、175mg BID、180mg BID、200mg BID、225mg BID、240mg BID、250mg BID、275mg BID、300mg BID、325mg BID、350mg BID、360mg BID、375mg BID和480mg BID。在一个实施例中,根据“剂量和给药方案”部分将MDM2抑制剂施用于人。

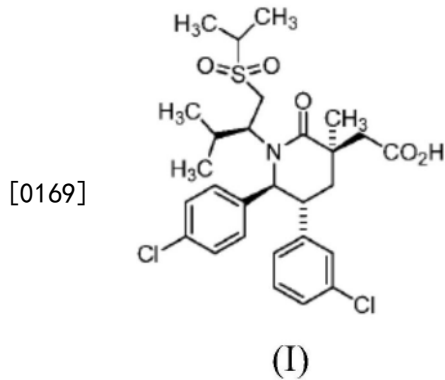
[0165] 本发明涉及小鼠双微体2同系物(MDM2)抑制剂或其药学上可接受的盐用于治疗有需要的人的梅克尔细胞癌(MCC)的用途。在一个实施例中,所述MDM2抑制剂是式(I)或式(II)的化合物。在一个实施例中,MDM2抑制剂选自由以下组成的群组:式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、雷公藤甲素、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SJ-172550、SAR405838、MI-773、MX69、YH239-EE、R08994、Nutlin-3、Nutlin-3a、Nutlin-3b、Serdemetan、NSC59984、CHEMBL2386350、MK-8242、DS-3032、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。在一个实施例中,MDM2抑制剂选自由以下组成的群组:式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SAR405838、MK-8242、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。在一个实施例中,以选自由以下组成的群组的剂量施用MDM2抑制剂:15mg QD、25mg QD、30mg QD、50mg QD、60mg QD、75mg QD、90mg QD、100mg QD、120mg QD、150mg QD、175mg QD、180mg QD、200mg QD、225mg QD、240mg QD、250mg QD、275mg QD、300mg QD、325mg QD、350mg QD、360mg QD、375mg QD、480mg QD、15mg BID、25mg BID、30mg BID、50mg BID、60mg BID、75mg BID、90mg BID、100mg BID、120mg BID、150mg BID、175mg BID、180mg BID、200mg BID、225mg BID、240mg BID、250mg BID、275mg BID、300mg BID、325mg BID、350mg BID、360mg BID、375mg BID和480mg BID。在一个实施例中,根据“剂量和给药方案”部分将MDM2抑制剂施用于人。

[0166] MDM2抑制剂

[0167] 式(I)的化合物具有如下所示的结构和名称。

[0168] 2-((3R,5R,6S)-5-(3-氯苯基)-6-(4-氯苯基)-1-((S)-1-(异丙基磺酰基)-3-甲

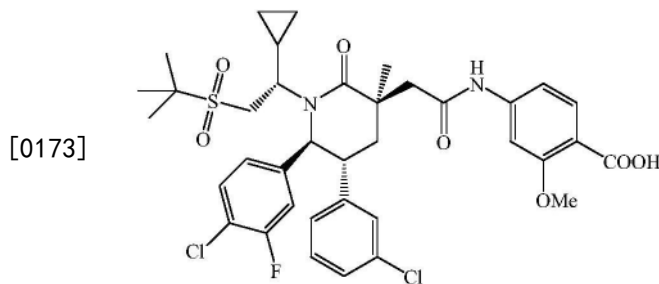
基丁-2-基)-3-甲基-2-氧代哌啶-3-基)乙酸:



[0170] 式(I)的化合物的合成记载于国际申请:W02011/153509和W02014/200937;美国专利第8,569,341号;第9,593,129号;第9,296,736号;第9,623,018号;第9,757,367号;第9,801,867号;第9,376;386号;和第9,855,259号,其公开内容通过引用整体并入本文。

[0171] 在一个实施例中,式(I)或式(II)的化合物为无定形形式。在一个实施例中,MDM2抑制剂是结晶形式的式(I)或式(II)的化合物。在一个实施例中,MDM2抑制剂是结晶无水形式的式(I)的化合物。在一个实施例中,MDM2抑制剂是结晶无水形式的式(I)的化合物,其特征在于粉末X射线衍射图,其在衍射角 $2\theta$ 度处包含在约11.6、12.4、18.6、19.0、21.6和23.6处的峰。在一个实施例中,MDM2抑制剂是结晶无水形式的式(I)的化合物,其具有基本上如图1所示的X射线衍射图。制备此类结晶形式的方法在国际申请W02014200937中公开,其公开内容通过引用整体并入本文。

[0172] 在一个实施例中,MDM2抑制剂是具有以下显示的结构和名称的式(II)的化合物。



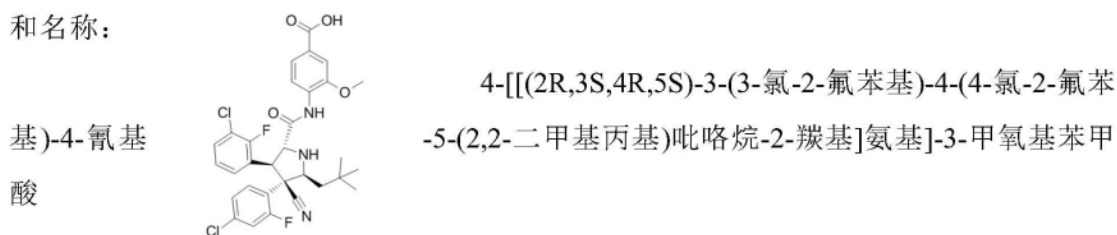
[0174] (II)

[0175] 4-(2-((3R,5R,6S)-1-((S)-2-(叔丁基磺酰基)-1-环丙基乙基)-6-(4-氯-3-氟苯基)-5-(3-氯苯基)-3-甲基-2-氧代哌啶-3-基)乙酰胺基)-2-甲氧基苯甲酸

[0176] 式(II)的化合物的合成记载于美国专利第8,952,036号,其公开内容通过引用整体并入本文。

[0177] RG7388(Idasanutlin)

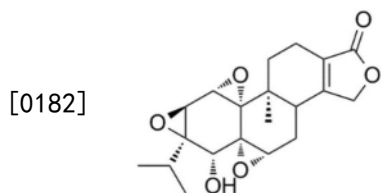
[0178] 在一个实施例中,MDM2抑制剂是RG7388。RG7388具有如下所示的化学结构和名称:



[0179] 雷公藤甲素 (PG490)

[0180] 在一个实施例中,MDM2抑制剂是雷公藤甲素。雷公藤甲素具有如下所示的化学结构和名称:

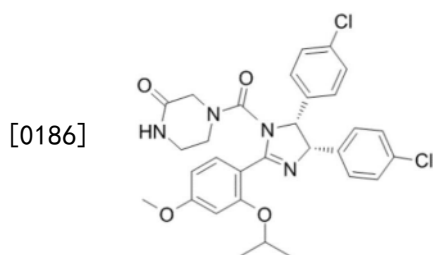
[0181] (5bS,6aS,7aS,8R,8aR,9aS,9bS,10aS,10bS) -8-羟基-8a-异丙基-10b-甲基-2,5,5b,6,6a,8,8a,9a,9b,10b-十氢三(氧杂环丙烯并)[2',3':4b,5;2'',3'':6,7;2''',3''':8a,9]菲并[1,2-c]呋喃-3(1H)-酮



[0183] Nutlin-3a

[0184] 在一个实施例中,MDM2抑制剂是Nutlin-3a。Nutlin-3a具有如下所示的化学结构和名称:

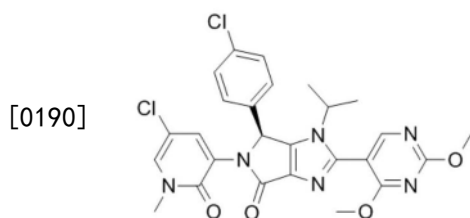
[0185] 4-[(4S,5R)-4,5-双(4-氯苯基)-2-(4-甲氧基-2-丙-2-基氧基苯基)-4,5-二氢咪唑-1-羰基]哌嗪-2-酮



[0187] HDM201

[0188] 在一个实施例中,MDM2抑制剂是HDM201。HDM201具有如下所示的化学结构和名称:

[0189] (4S)-5-(5-氯-1-甲基-2-氧代吡啶-3-基)-4-(4-氯苯基)-2-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-3-丙-2-基-4H-吡咯并[3,4-d]咪唑-6-酮

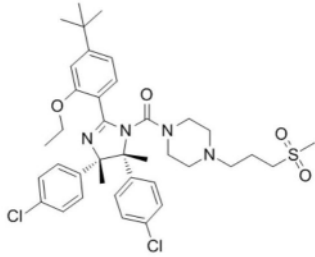


[0191] RG7112

[0192] 在一个实施例中,MDM2抑制剂是RG7112。RG7112具有如下所示的化学结构和名称:

[0193] [(4S,5R)-2-(4-叔丁基-2-乙氧基苯基)-4,5-双(4-氯苯基)-4,5-二甲基咪唑-1-基]-[4-(3-甲基磺酰基丙基)哌嗪-1-基]甲酮

[0194]

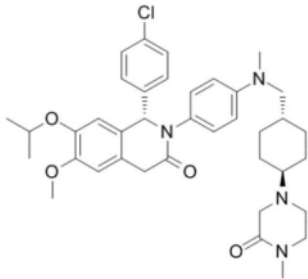


[0195] CGM097A

[0196] 在一个实施例中,MDM2抑制剂是CGM097A。CGM097A具有如下所示的化学结构和名称:

[0197] (1S)-1-(4-氯苯基)-6-甲氧基-2-[4-[甲基-[[4-(4-甲基-3-氧代哌嗪-1-基)环己基]甲基]氨基]苯基]-7-丙-2-基氧基-1,4-二氢异喹啉-3-酮

[0198]

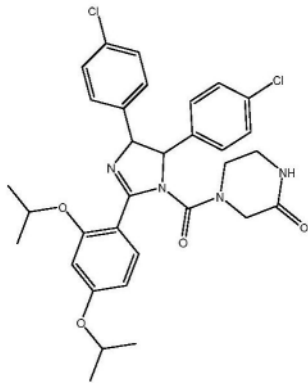


[0199] Nutlin-3

[0200] 在一个实施例中,MDM2抑制剂是nutlin-3。nutlin-3具有如下所示的化学结构和名称:

[0201] 4-[4,5-双(4-氯苯基)-2-(4-甲氧基-2-丙-2-基氧基苯基)-4,5-二氢咪唑-1-羰基]哌嗪-2-酮

[0202]

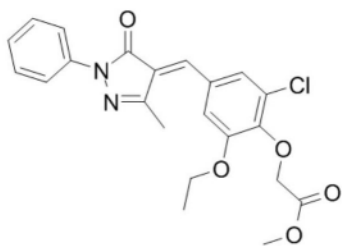


[0203] SJ-172550

[0204] 在一个实施例中,MDM2抑制剂是SJ-172550。SJ-172550具有如下所示的化学结构和名称:

[0205] 2-[2-氯-6-乙氧基-4-[(3-甲基-5-氧代-1-苯基吡唑-4-亚基)甲基]苯氧基]乙酸甲酯

[0206]

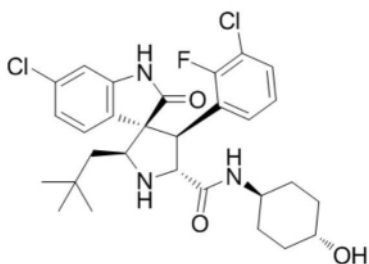


[0207] SAR405838 (MI-77301)

[0208] 在一个实施例中,MDM2抑制剂是SAR405838。SAR405838具有如下所示的化学结构和名称:

[0209] (2'R,3R,3'S,5'S)-6-氯-3'-(3-氯-2-氟苯基)-5'-(2,2-二甲基丙基)-N-(4-羟基环己基)-2-氧代螺[1H-吡咯-3,4'-吡咯烷]-2'-甲酰胺

[0210]

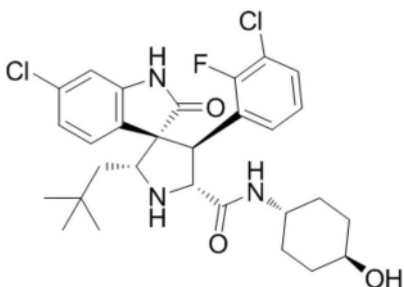


[0211] MI-773

[0212] 在一个实施例中,MDM2抑制剂是MI-773。MI-773具有如下所示的化学结构和名称:

[0213] (2'R,3S,3'S,5'R)-6-氯-3'-(3-氯-2-氟苯基)-5'-(2,2-二甲基丙基)-N-(4-羟基环己基)-2-氧代螺[1H-吡咯-3,4'-吡咯烷]-2'-甲酰胺

[0214]

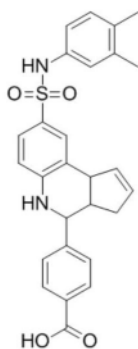


[0215] MX69

[0216] 在一个实施例中,MDM2抑制剂是MX69。MX69具有如下所示的化学结构和名称:

[0217] 4-[8-[(3,4-二甲基苯基)氨磺酰基]-3a,4,5,9b-四氢-3H-环戊二烯并[c]喹啉-4-基]苯甲酸

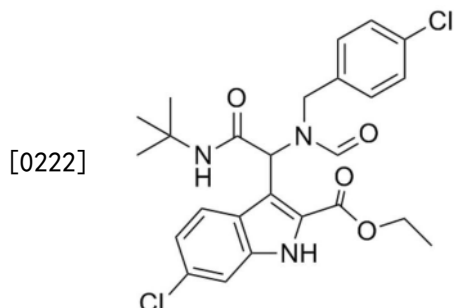
[0218]



[0219] YH239-EE

[0220] 在一个实施例中,MDM2抑制剂是YH239-EE。YH239-EE具有如下所示的化学结构和名称:

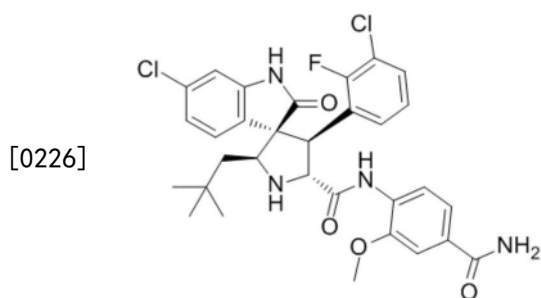
[0221] 3-[2-(叔丁基氨基)-1-[(4-氯苯基)甲基-甲酰基氨基]-2-氧代乙基]-6-氯-1H-吡啶-2-甲酸乙酯



[0223] R08994

[0224] 在一个实施例中,MDM2抑制剂是R08994。R08994具有如下所示的化学结构和名称:

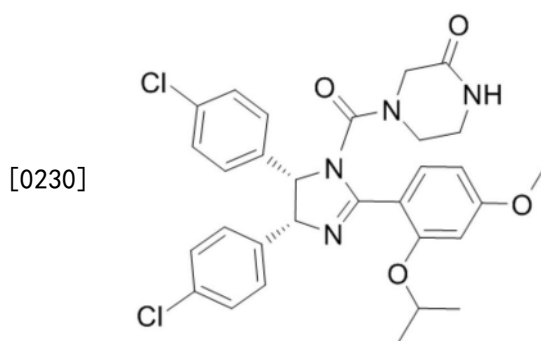
[0225] (2'R,3R,3'S,5'S)-N-(4-氨基甲酰基-2-甲氧基苯基)-6-氯-3'-(3-氯-2-氟苯基)-5'-(2,2-二甲基丙基)-2-氧代螺[1H-吡啶-3,4'-吡咯烷]-2'-甲酰胺



[0227] Nutlin-3b

[0228] 在一个实施例中,MDM2抑制剂是nutlin-3b。nutlin-3b具有如下所示的化学结构和名称:

[0229] 4-[(4R,5S)-4,5-双(4-氯苯基)-2-(4-甲氧基-2-丙-2-基氧基苯基)-4,5-二氢咪唑-1-羰基]哌嗪-2-酮

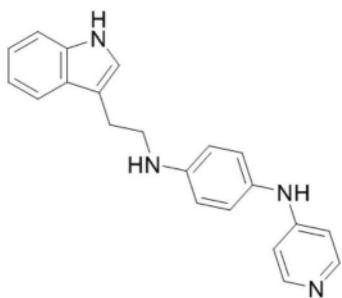


[0231] Serdemetan (JNJ-26854165)

[0232] 在一个实施例中,MDM2抑制剂是Serdemetan。Serdemetan具有如下所示的化学结构和名称:

[0233] 1-N-[2-(1H-吡啶-3-基)乙基]-4-N-吡啶-4-基苯-1,4-二胺

[0234]

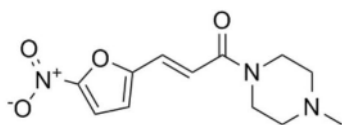


[0235] NSC59984

[0236] 在一个实施例中,MDM2抑制剂是NSC59984。NSC59984具有如下所示的化学结构和名称:

[0237] (E)-1-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-(5-硝基呋喃-2-基)丙-2-烯-1-酮

[0238]

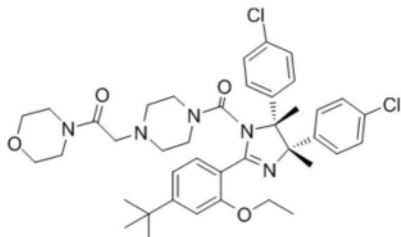


[0239] CHEMBL2386350

[0240] 在一个实施例中,MDM2抑制剂是CHEMBL2386350。CHEMBL2386350具有如下所示的化学结构和名称:

[0241] 2-[4-[ (4S,5R)-2-(4-叔丁基-2-乙氧基苯基)-4,5-双(4-氯苯基)-4,5-二甲基咪唑-1-羰基]哌嗪-1-基]-1-吗啉-4-基乙酮

[0242]

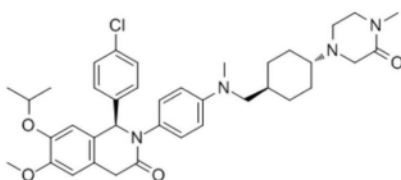


[0243] CGM0970B

[0244] 在一个实施例中,MDM2抑制剂是CGM0970B。CGM0970B具有如下所示的化学结构和名称:

[0245] (1R)-1-(4-氯苯基)-6-甲氧基-2-[4-[甲基-[[4-(4-甲基-3-氧代哌嗪-1-基)环己基]甲基]氨基]苯基]-7-丙-2-基氧基-1,4-二氢异喹啉-3-酮

[0246]

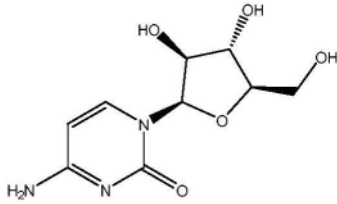


[0247] MK-8242

[0248] 在一个实施例中,MDM2抑制剂是MK-8242。MK-8242具有如下所示的化学结构和名称:

[0249] 4-氨基-1-[(2R,3S,4S,5R)-3,4-二羟基-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]嘧啶-2-酮

[0250]

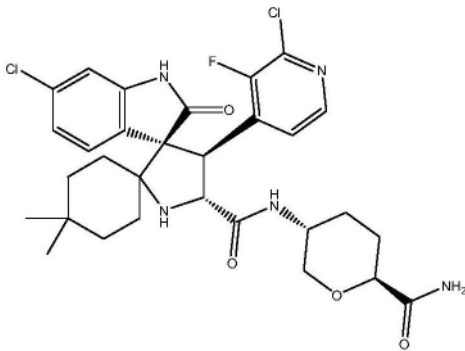


[0251] DS-3032

[0252] 在一个实施例中,MDM2抑制剂是DS-3032。DS-3032具有如下所示的化学结构和名称:

[0253] (3'R,4'S,5'R)-N-((3R,6S)-6-氨基甲酰基四氢-2H-吡喃-3-基)-6''-氯-4'-(2-氯-3-氟吡啶-4-基)-4,4-二甲基-2''-氧代二螺[环己烷-1,2'-吡咯烷-3',3''-吡啶啉]-5'-甲酰胺

[0254]

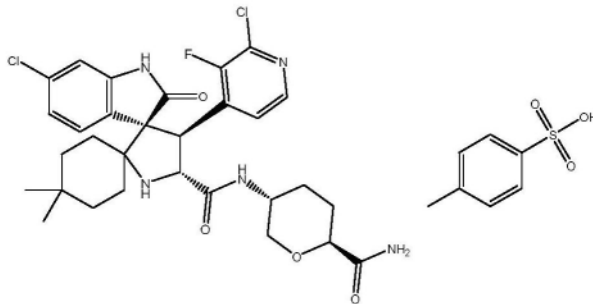


[0255] DS-3032B

[0256] 在一个实施例中,MDM2抑制剂是DS-3032B。DS-3032B具有如下所示的化学结构和名称:

[0257] (3'R,4'S,5'R)-N-((3R,6S)-6-氨基甲酰基四氢-2H-吡喃-3-基)-6''-氯-4'-(2-氯-3-氟吡啶-4-基)-4,4-二甲基-2''-氧代二螺[环己烷-1,2'-吡咯烷-3',3''-吡啶啉]-5'-甲酰胺4-甲基苯磺酸盐

[0258]

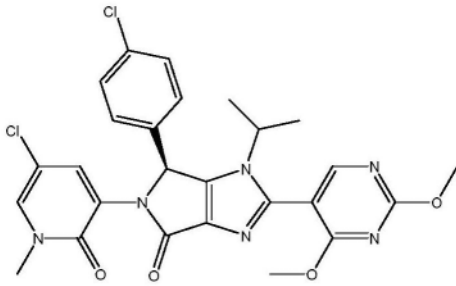


[0259] HDM201

[0260] 在一个实施例中,MDM2抑制剂是HDM201。HDM201具有如下所示的化学结构和名称:

[0261] (4S)-5-(5-氯-1-甲基-2-氧代吡啶-3-基)-4-(4-氯苯基)-2-(2,4-二甲氧基嘧啶-5-基)-3-丙-2-基-4H-吡咯并[3,4-d]咪唑-6-酮

[0262]

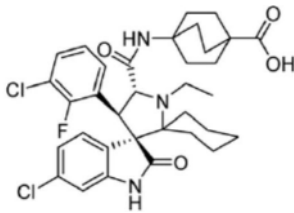


[0263] APG-115

[0264] 在一个实施例中,MDM2抑制剂是APG-115。APG-115具有如下所示的化学结构和名称:

[0265] 4-((3'R,4'S,5'R)-6''-氯-4'-(3-氯-2-氟苯基)-1'-乙基-2''-氧代二螺[环己烷-1,2'-吡咯烷-3',3''-吲哚啉]-5'-甲酰胺基)双环[2.2.2]辛烷-1-甲酸

[0266]

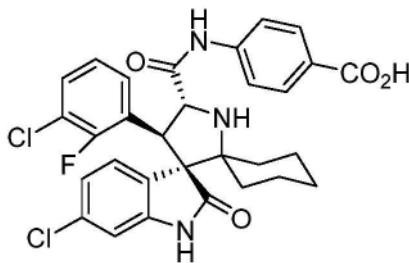


[0267] MI-1061

[0268] 在一个实施例中,MDM2抑制剂是APG-115。APG-115具有如下所示的化学结构和名称:

[0269] 4-((3'R,4'S,5'R)-6''-氯-4'-(3-氯-2-氟苯基)-2''-氧代二螺[环己烷-1,2'-吡咯烷-3',3''-吲哚啉]-5'-甲酰胺基)苯甲酸

[0270]



[0271] 药物组合物

[0272] 在一些实施例中,本发明提供了用于治疗癌症的包含MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐的药物组合物,其中所述癌症选自由以下组成的群组:癌症,例如膀胱癌、乳腺癌、结肠癌、直肠癌、肾癌、肝癌、肺癌(小细胞肺癌和非小细胞肺癌)、食道癌、胆囊癌、卵巢癌、胰腺癌、胃癌、宫颈癌、甲状腺癌、前列腺癌、头颈癌和皮肤癌(包括基底和鳞状细胞癌、黑色素瘤皮肤癌、梅克尔细胞癌、卡波西肉瘤、皮肤淋巴瘤);淋巴谱系的造血肿瘤(包括白血病、急性淋巴细胞性白血病、慢性骨髓性白血病、急性淋巴母细胞白血病、B细胞淋巴瘤、T细胞淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、毛细胞淋巴瘤和伯基特淋巴瘤);骨髓谱系的造血肿瘤(包括急性和慢性骨髓性白血病、骨髓增生异常综合征和早幼粒细胞白血病);间充质起源的肿瘤(包括纤维肉瘤和横纹肌肉瘤以及其他肉瘤,例如软组织和骨);中枢和周围神经系统的肿瘤(包括星形细胞瘤、成神经细胞瘤、神经胶质瘤、成胶质细胞瘤和神经鞘瘤);以及其他肿瘤(包括黑色素瘤、精原细胞瘤、畸胎瘤、骨肉瘤、着色性皮萎缩、角化棘皮瘤和甲

状腺滤泡癌)。在一个实施例中,MDM2抑制剂是式(I)或式(II)的化合物。在一个实施例中,MDM2抑制剂选自由以下组成的群组:式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、雷公藤甲素、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SJ-172550、SAR405838、MI-773、MX69、YH239-EE、R08994、Nutlin-3、Nutlin-3a、Nutlin-3b、Serdemetan、NSC59984、CHEMBL2386350、MK-8242、DS-3032、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。在一个实施例中,MDM2抑制剂选自由以下组成的群组:式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SAR405838、MK-8242、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。

[0273] 在一些实施例中,本发明提供了用于治疗骨髓增殖性肿瘤(MPN)的包含MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐的药物组合物,其中所述MPN选自由以下组成的群组:真性红细胞增多症(PV)、骨髓纤维化、原发性骨髓纤维化、血小板增多症、特发性血小板增多症(ET)、先天性骨髓纤维化、系统性肥大细胞增生症(SM)、慢性中性粒细胞白血病(CNL)、骨髓增生异常综合征(MDS)和系统性肥大细胞病(SMCD),其中所述MDM2抑制剂选自由以下组成的群组:式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、雷公藤甲素、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SJ-172550、SAR405838、MI-773、MX69、YH239-EE、R08994、Nutlin-3、Nutlin-3a、Nutlin-3b、Serdemetan、NSC59984、CHEMBL2386350、MK-8242、DS-3032、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。

[0274] 在一些实施例中,本发明提供了用于治疗慢性骨髓性白血病(CML)的包含MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐的药物组合物,其中所述MDM2抑制剂选自由以下组成的群组:式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、雷公藤甲素、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SJ-172550、SAR405838、MI-773、MX69、YH239-EE、R08994、Nutlin-3、Nutlin-3a、Nutlin-3b、Serdemetan、NSC59984、CHEMBL2386350、MK-8242、DS-3032、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。

[0275] 在一些实施例中,本发明提供了用于治疗急性骨髓性白血病(AML)的包含MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐的药物组合物,其中所述MDM2抑制剂选自由以下组成的群组:式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、雷公藤甲素、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SJ-172550、SAR405838、MI-773、MX69、YH239-EE、R08994、Nutlin-3、Nutlin-3a、Nutlin-3b、Serdemetan、NSC59984、CHEMBL2386350、MK-8242、DS-3032、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。

[0276] 在一些实施例中,本发明提供了用于治疗梅克尔细胞癌(MCC)的包含MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐的药物组合物,其中所述MDM2抑制剂选自由以下组成的群组:式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、雷公藤甲素、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SJ-172550、SAR405838、MI-773、MX69、YH239-EE、R08994、Nutlin-3、Nutlin-3a、Nutlin-3b、Serdemetan、NSC59984、CHEMBL2386350、MK-8242、DS-3032、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。

[0277] 在一些实施例中,本发明提供了用于治疗骨髓增殖性肿瘤(MPN)的包含MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐的药物组合物,其中所述MPN选自由以下组成的群组:真性红细胞增多症(PV)、骨髓纤维化、原发性骨髓纤维化、血小板增多症、特发性血小板增多症(ET)、先天性骨髓纤维化、系统性肥大细胞增生症(SM)、慢性中性粒细胞白血病(CNL)、骨髓增生异

常综合征 (MDS) 和系统性肥大细胞病 (SMCD), 其中所述MDM2抑制剂选自由以下组成的群组: 式 (I) 的化合物、式 (II) 的化合物、RG7388、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SAR405838、MK-8242、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。

[0278] 在一个实施例中,MDM2抑制剂是式 (I) 或式 (II) 的化合物。在一些实施例中,本发明提供了用于治疗骨髓增殖性肿瘤 (MPN) 的包含式 (I) 或式 (II) 的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物,其中所述MPN选自由以下组成的群组:真性红细胞增多症 (PV)、骨髓纤维化、原发性骨髓纤维化、血小板增多症、特发性血小板增多症 (ET)、先天性骨髓纤维化、系统性肥大细胞增生症 (SM)、慢性中性粒细胞白血病 (CNL)、骨髓增生异常综合征 (MDS) 和系统性肥大细胞病 (SMCD)。

[0279] 在一些实施例中,本发明提供了用于治疗骨髓增殖性肿瘤 (MPN) 的包含式 (I) 或式 (II) 的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物,其中所述MPN选自由以下组成的群组:真性红细胞增多症 (PV)、特发性血小板增多症 (ET) 和原发性骨髓纤维化。

[0280] 在一些实施例中,本发明提供了用于治疗真性红细胞增多症 (PV) 的包含式 (I) 或式 (II) 的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。

[0281] 在一些实施例中,本发明提供了用于治疗真性红细胞增多症 (PV) 的包含MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐的药物组合物,其中所述MDM2抑制剂选自由以下组成的群组:式 (I) 的化合物、式 (II) 的化合物、RG7388、雷公藤甲素、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SJ-172550、SAR405838、MI-773、MX69、YH239-EE、R08994、Nutlin-3、Nutlin-3a、Nutlin-3b、Serdemetan、NSC59984、CHEMBL2386350、MK-8242、DS-3032、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。

[0282] 在一些实施例中,本发明提供了用于治疗真性红细胞增多症 (PV) 的包含MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐的药物组合物,其中所述MDM2抑制剂选自由以下组成的群组:式 (I) 的化合物、式 (II) 的化合物、RG7388、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SAR405838、MK-8242、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。

[0283] 在一些实施例中,本发明提供了用于治疗特发性血小板增多症 (ET) 的包含式 (I) 或式 (II) 的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。

[0284] 在一些实施例中,本发明提供了用于治疗特发性血小板增多症 (ET) 的包含MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐的药物组合物,其中所述MDM2抑制剂选自由以下组成的群组:式 (I) 的化合物、式 (II) 的化合物、RG7388、雷公藤甲素、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SJ-172550、SAR405838、MI-773、MX69、YH239-EE、R08994、Nutlin-3、Nutlin-3a、Nutlin-3b、Serdemetan、NSC59984、CHEMBL2386350、MK-8242、DS-3032、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。

[0285] 在一些实施例中,本发明提供了用于治疗特发性血小板增多症 (ET) 的包含MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐的药物组合物,其中所述MDM2抑制剂选自由以下组成的群组:式 (I) 的化合物、式 (II) 的化合物、RG7388、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SAR405838、MK-8242、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。

[0286] 在一些实施例中,本发明提供了用于治疗原发性骨髓纤维化的包含式 (I) 或式 (II) 的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。

[0287] 在一些实施例中,本发明提供了用于治疗原发性骨髓纤维化的包含MDM2抑制剂或

其药学上可接受的盐的药物组合物,其中所述MDM2抑制剂选自自由以下组成的群组:式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、雷公藤甲素、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SJ-172550、SAR405838、MI-773、MX69、YH239-EE、R08994、Nutlin-3、Nutlin-3a、Nutlin-3b、Serdemetan、NSC59984、CHEMBL2386350、MK-8242、DS-3032、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。

[0288] 在一些实施例中,本发明提供了用于治疗原发性骨髓纤维化的包含MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐的药物组合物,其中所述MDM2抑制剂选自自由以下组成的群组:式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SAR405838、MK-8242、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。

[0289] 在一个实施例中,骨髓纤维化选自原发性骨髓纤维化(PMF)、真性红细胞增多症后骨髓纤维化(post-PV MF)和特发性血小板增多症后骨髓纤维化(post-ET MF)。

[0290] 药物组合物通常被配制提供治疗有效量的MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐。如果需要,药物组合物含有其药学上可接受的盐和/或配位络合物,以及一种或多种药学上可接受的赋形剂、载体(包括惰性固体稀释剂和填充剂)、稀释剂(包括无菌水溶液和各种有机溶剂)、渗透增强剂、增溶剂和佐剂。如果需要,除MDM2抑制剂或其药学上可接受盐外,其他成分可混合入制剂中,或两种组分可被配制成为单独的制剂以单独或同时组合使用。

[0291] 在所选实施例中,本发明药物组合物中提供的MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐的浓度低于例如100%、90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%、19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.1%、0.09%、0.08%、0.07%、0.06%、0.05%、0.04%、0.03%、0.02%、0.01%、0.009%、0.008%、0.007%、0.006%、0.005%、0.004%、0.003%、0.002%、0.001%、0.0009%、0.0008%、0.0007%、0.0006%、0.0005%、0.0004%、0.0003%、0.0002%或0.0001%w/w、w/v或v/v。

[0292] 在所选实施例中,本发明药物组合物中提供的MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐的浓度独立地大于90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%、19.75%、19.50%、19.25%、19%、18.75%、18.50%、18.25%、18%、17.75%、17.50%、17.25%、17%、16.75%、16.50%、16.25%、16%、15.75%、15.50%、15.25%、15%、14.75%、14.50%、14.25%、14%、13.75%、13.50%、13.25%、13%、12.75%、12.50%、12.25%、12%、11.75%、11.50%、11.25%、11%、10.75%、10.50%、10.25%、10%、9.75%、9.50%、9.25%、9%、8.75%、8.50%、8.25%、8%、7.75%、7.50%、7.25%、7%、6.75%、6.50%、6.25%、6%、5.75%、5.50%、5.25%、5%、4.75%、4.50%、4.25%、4%、3.75%、3.50%、3.25%、3%、2.75%、2.50%、2.25%、2%、1.75%、1.50%、1.25%、1%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.1%、0.09%、0.08%、0.07%、0.06%、0.05%、0.04%、0.03%、0.02%、0.01%、0.009%、0.008%、0.007%、0.006%、0.005%、0.004%、0.003%、0.002%、0.001%、0.0009%、0.0008%、0.0007%、0.0006%、0.0005%、0.0004%、0.0003%、0.0002%或0.0001%w/w、w/v或v/v。

[0293] 在所选实施例中,MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐的浓度范围独立地为约0.0001%至约50%、约0.001%至约40%、约0.01%至约30%、约0.02%至约29%、约0.03%至约28%、约0.04%至约27%、约0.05%至约26%、约0.06%至约25%、约0.07%至约24%、

约0.08%至约23%、约0.09%至约22%、约0.1%至约21%、约0.2%至约20%、约0.3%至约19%、约0.4%至约18%、约0.5%至约17%、约0.6%至约16%、约0.7%至约15%、约0.8%至约14%、约0.9%至约12%或约1%至约10%w/w、w/v或v/v。

[0294] 在所选实施例中,MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐的浓度范围独立地为约0.001%至约10%、约0.01%至约5%、约0.02%至约4.5%、约0.03%至约4%、约0.04%至约3.5%、约0.05%至约3%、约0.06%至约2.5%、约0.07%至约2%、约0.08%至约1.5%、约0.09%至约1%、约0.1%至约0.9%w/w、w/v或v/v。

[0295] 在所选实施例中,MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐的量独立地等于或小于10g、9.5g、9.0g、8.5g、8.0g、7.5g、7.0g、6.5g、6.0g、5.5g、5.0g、4.5g、4.0g、3.5g、3.0g、2.5g、2.0g、1.5g、1.0g、0.95g、0.9g、0.85g、0.8g、0.75g、0.7g、0.65g、0.6g、0.55g、0.5g、0.45g、0.4g、0.35g、0.3g、0.25g、0.2g、0.15g、0.1g、0.09g、0.08g、0.07g、0.06g、0.05g、0.04g、0.03g、0.02g、0.01g、0.009g、0.008g、0.007g、0.006g、0.005g、0.004g、0.003g、0.002g、0.001g、0.0009g、0.0008g、0.0007g、0.0006g、0.0005g、0.0004g、0.0003g、0.0002g或0.0001g。

[0296] 在所选实施例中,MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐的量独立地大于0.0001g、0.0002g、0.0003g、0.0004g、0.0005g、0.0006g、0.0007g、0.0008g、0.0009g、0.001g、0.0015g、0.002g、0.0025g、0.003g、0.0035g、0.004g、0.0045g、0.005g、0.0055g、0.006g、0.0065g、0.007g、0.0075g、0.008g、0.0085g、0.009g、0.0095g、0.01g、0.015g、0.02g、0.025g、0.03g、0.035g、0.04g、0.045g、0.05g、0.055g、0.06g、0.065g、0.07g、0.075g、0.08g、0.085g、0.09g、0.095g、0.1g、0.15g、0.2g、0.25g、0.3g、0.35g、0.4g、0.45g、0.5g、0.55g、0.6g、0.65g、0.7g、0.75g、0.8g、0.85g、0.9g、0.95g、1g、1.5g、2g、2.5g、3g、3.5g、4g、4.5g、5g、5.5g、6g、6.5g、7g、7.5g、8g、8.5g、9g、9.5g或10g。

[0297] MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐在宽剂量范围内有效。例如,在成人的治疗中,范围独立地为每天0.01至1000mg、0.5至100mg、1至50mg和每天5至40mg的剂量是可以使用的剂量的实例。确切的剂量将取决于施用途径、施用化合物的形式、待治疗的受试者的性别和年龄、待治疗的受试者的体重以及主治医师的偏好和经验。

[0298] 以下描述的是非限制性示例性药物组合物及其制备方法。

[0299] 用于口服施用的药物组合物

[0300] 在所选实施例中,本发明提供一种口服施用的包含MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐和适于口服施用的药物赋形剂的药物组合物。

[0301] 在所选实施例中,本发明提供了一种用于口服施用的固体药物组合物,其包含:(i)组合的有效量的MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐,和(ii)适于口服施用的药物赋形剂。在所选实施例中,组合物进一步含有(iii)有效量的至少一种另外的活性成分。

[0302] 在所选实施例中,药物组合物可以是适于口服施用的液体药物组合物。适于口服施用的本发明的药物组合物可以以分散剂型存在,例如胶囊剂、扁囊剂或片剂,或液体剂或喷雾剂,其各自含有预定量的活性成分,其作为粉末或颗粒、溶液或在水性或非水性液体中的悬浮液、水包油乳液或油包水液体乳液。这些剂型可以通过任何方法制备,但所有方法都包括将活性成分与载体结合的步骤,所述载体构成一种或多种必需成分。通常,通过将活性成分与液体载体或细分散的固体载体或两者均匀且紧密地混合,然后如果需要,将产品成

型为期望外观来制备组合物。例如,片剂可以通过任选地与一种或多种助剂一起压缩或模塑来制备。压缩片剂可以通过在合适的机器中压缩自由流动形式(如粉末或颗粒)的活性成分,任选地与赋形剂混合来制备,所述赋形剂为例如但不限于粘合剂、润滑剂、惰性稀释剂和/或表面活性剂或分散剂。模制片剂可以通过在合适的机器中模制用惰性液体稀释剂润湿的粉末化合物的混合物来制备。

[0303] 本发明进一步包括无水药物组合物和剂型,因为水可以促进一些化合物的降解。例如,在制药领域中,可以添加水(例如,5%)作为模拟长期储存的手段,以便确定特性如制剂随时间的保质期或稳定性。本发明的无水药物组合物和剂型可以使用无水或含低水分的成分和低水分或低湿度条件制备。如果预期在制造、包装和/或储存期间与水分和/或湿气大量接触,则可以将含有乳糖的本发明的药物组合物和剂型制成无水的。可以制备和储存无水药物组合物,使得保持其无水性质。因此,无水组合物可以使用已知防止暴露于水的材料包装,使得它们可以包括在合适的配方试剂盒中。合适的包装的实例包括但不限于气密封的箔、塑料等、单位剂量容器、泡罩包装和带状包装。

[0304] MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐可以根据常规的药物混合技术与药物载体组合在紧密混合物中。载体可以采取多种形式,这取决于期望施用的制剂形式。在制备用于口服剂型的组合物时,在口服液体制剂(如混悬剂、溶液剂和酞剂)或气雾剂的情况下,可以将任何常用的药物介质用作载体,例如水、二醇、油、醇、调味剂、防腐剂、着色剂等;或者在不使用乳糖的一些实施例中,在口服固体制剂的情况下,可以使用如淀粉、糖、微晶纤维素、稀释剂、制粒剂、润滑剂、粘合剂和崩解剂的载体。例如,在固体口服制剂的情况下,合适的载体包括粉末剂、胶囊剂和片剂。如果需要,可以通过标准的水性或非水性技术将片剂包衣。

[0305] 适用于药物组合物和剂型的粘合剂包括但不限于玉米淀粉、马铃薯淀粉或其他淀粉、明胶、天然和合成树胶如阿拉伯胶、海藻酸钠、海藻酸、其他海藻酸盐、黄蓍粉、瓜尔胶、纤维素及其衍生物(例如乙基纤维素、醋酸纤维素、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠)、聚乙烯吡咯烷酮、甲基纤维素、预糊化淀粉、羟丙基甲基纤维素、微晶纤维素及其混合物。

[0306] 用于本文公开的药物组合物和剂型的合适的填充剂的实例包括但不限于滑石、碳酸钙(例如颗粒或粉末)、微晶纤维素、粉状纤维素、右旋糖、高岭土、甘露醇、硅酸、山梨醇、淀粉、预糊化淀粉及其混合物。

[0307] 崩解剂可用于本发明的组合物中以提供当暴露于水性环境时崩解的片剂。过多的崩解剂可能会产生在瓶中崩解的片剂。太少可能不足以引起崩解,从而改变活性成分从剂型中释放的速率和程度。因此,可以使用既不太少也不太多而不利地改变活性成分释放的足量的崩解剂来形成本文公开的化合物的剂型。崩解剂的使用量可以根据制剂的类型和施用方式而变化,并且对于本领域普通技术人员而言可以容易地辨别。可以在药物组合物中使用约0.5至约15重量%的崩解剂,或约1至约5重量%的崩解剂。可用于形成本发明的药物组合物和剂型的崩解剂包括但不限于琼脂、海藻酸、碳酸钙、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、交聚维酮、波拉克林钾、羟乙酸淀粉钠、马铃薯或木薯淀粉、其他淀粉、预糊化淀粉、其他淀粉、粘土、其他藻类、其他纤维素、树胶或其混合物。

[0308] 可用于形成本发明的药物组合物和剂型的润滑剂包括但不限于硬脂酸钙、硬脂酸镁、矿物油、轻质矿物油、甘油、山梨醇、甘露醇、聚乙二醇、其他二醇、硬脂酸、月桂基硫酸钠、滑石、氢化植物油(例如花生油、棉籽油、向日葵油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油)、

硬脂酸锌、油酸乙酯、油酸乙酯(ethylaureate)、琼脂或其混合物。另外的润滑剂包括,例如,syloid硅胶、合成二氧化硅的凝结气溶胶或其混合物。可任选地加入润滑剂,其量小于药物组合物的约1重量%。

[0309] 当需要用于口服施用的含水混悬剂和/或酞剂时,其中的基本活性成分可以与各种甜味剂或调味剂、着色剂或染料组合,并且如果需要,可以与乳化剂和/或悬浮剂,以及稀释剂如水、乙醇、丙二醇、甘油及其各种组合一起组合。

[0310] 片剂可以是未包衣的或通过已知技术包衣以延迟在胃肠道中的崩解和吸收,从而提供历经较长时段的持续作用。例如,可以使用时间延迟材料如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。口服使用的制剂还可以以硬明胶胶囊的形式存在,其中活性成分与惰性固体稀释剂例如碳酸钙、磷酸钙或高岭土混合,或者以软明胶胶囊的形式存在,其中活性成分与水或油介质例如花生油、液体石蜡或橄榄油混合。

[0311] 可用于形成本发明的药物组合物和剂型的表面活性剂包括但不限于亲水性表面活性剂、亲脂性表面活性剂及其混合物。即,可以使用亲水性表面活性剂的混合物,可以使用亲脂性表面活性剂的混合物,或可以使用至少一种亲水性表面活性剂和至少一种亲脂性表面活性剂的混合物。

[0312] 合适的亲水性表面活性剂可通常具有至少10的HLB值,而合适的亲脂性表面活性剂可通常具有等于或小于约10的HLB值。用于表征非离子两亲化合物的相对亲水性和疏水性的经验参数是亲水-亲油平衡值(“HLB”值)。具有较低HLB值的表面活性剂更亲脂或更疏水,并且在油中可具有更大的溶解度,而具有较高HLB值的表面活性剂更亲水,并且在水溶液中具有更大的溶解度。亲水性表面活性剂通常被认为是HLB值大于约10的那些化合物,以及HLB等级通常不适用的阴离子、阳离子或两性离子化合物。类似地,亲脂性(即疏水性)表面活性剂是HLB值等于或小于约10的化合物。然而,表面活性剂的HLB值仅仅是通常用于使得能够配制工业、药物和化妆品乳液的粗略指导。

[0313] 亲水性表面活性剂可以是离子的或非离子的。合适的离子表面活性剂包括但不限于烷基铵盐;夫西地酸盐;氨基酸、寡肽和多肽的脂肪酸衍生物;氨基酸、寡肽和多肽的甘油酯衍生物;卵磷脂和氢化卵磷脂;溶血卵磷脂和氢化溶血卵磷脂;磷脂及其衍生物;溶血磷脂及其衍生物;肉碱脂肪酸酯盐;烷基硫酸酯的盐;脂肪酸盐;多库酯钠;酰基丙烯酸酯;单-和二-甘油酯的单-和二-乙酰化酒石酸酯;琥珀酰化的单-和二-甘油酯;单-和二-甘油酯的柠檬酸酯;和它们的混合物。

[0314] 在上述组中,离子表面活性剂包括,例如:卵磷脂、溶血卵磷脂、磷脂、溶血磷脂及其衍生物;肉碱脂肪酸酯盐;烷基硫酸酯的盐;脂肪酸盐;多库酯钠;酰基丙烯酸酯;单-和二-甘油酯的单-和二-乙酰化酒石酸酯;琥珀酰化的单-和二-甘油酯;单-和二-甘油酯的柠檬酸酯;和它们的混合物。

[0315] 离子表面活性剂可以是卵磷脂、溶血卵磷脂、磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺、磷脂酰甘油、磷脂酸、磷脂酰丝氨酸、溶血磷脂酰胆碱、溶血磷脂酰乙醇胺、溶血磷脂酰甘油、溶血磷脂酸、溶血磷脂酰丝氨酸、PEG-磷脂酰乙醇胺、PVP-磷脂酰乙醇胺、脂肪酸的乳酸盐、硬脂酰-2-乳酸盐、硬脂酰乳酸盐、琥珀酰化单甘油酯、单/二甘油酯的单/二乙酰化酒石酸酯、单/二甘油酯的柠檬酸酯、胆固醇肌氨酸、己酸酯、辛酸酯、癸酸酯、月桂酸酯、肉豆蔻酸酯、棕榈酸酯、油酸酯、蓖麻酸酯、亚油酸酯、亚麻酸酯、硬脂酸酯、月桂基硫酸酯、十四烷基硫酸

酯、多库酯、月桂酰基肉碱、棕榈酰基肉碱、肉豆蔻酰基肉碱及其盐和混合物的离子化形式。

[0316] 亲水性非离子表面活性剂可包括但不限于烷基葡萄糖苷；烷基麦芽糖苷；烷基硫葡萄糖苷；月桂基聚氧乙烯甘油酯；聚氧化烯烷基醚，例如聚乙二醇烷基醚；聚氧化烯烷基酚，例如聚乙二醇烷基酚；聚氧化烯烷基苯酚脂肪酸酯，例如聚乙二醇脂肪酸单酯和聚乙二醇脂肪酸二酯；聚乙二醇甘油脂肪酸酯；聚甘油脂肪酸酯；聚氧化烯失水山梨糖醇脂肪酸酯，例如聚乙二醇失水山梨糖醇脂肪酸酯；多元醇与由甘油酯、植物油、氢化植物油、脂肪酸和固醇构成的群组的至少一个成员的亲水性酯交换产物；聚氧乙烯固醇，其衍生物和类似物；聚氧乙基化维生素及其衍生物；聚氧乙烯-聚氧丙烯嵌段共聚物；及其混合物；聚乙二醇失水山梨糖醇脂肪酸酯和多元醇与由甘油三酯、植物油和氢化植物油构成的群组的至少一个成员的亲水性酯交换产物。多元醇可以是甘油、乙二醇、聚乙二醇、山梨醇、丙二醇、季戊四醇或糖。

[0317] 其他亲水-非离子表面活性剂包括但不限于PEG-10月桂酸酯、PEG-12月桂酸酯、PEG-20月桂酸酯、PEG-32月桂酸酯、PEG-32二月桂酸酯、PEG-12油酸酯、PEG-15油酸酯、PEG-20油酸酯、PEG-20二油酸酯、PEG-32油酸酯、PEG-200油酸酯、PEG-400油酸酯、PEG-15硬脂酸酯、PEG-32二硬脂酸酯、PEG-40硬脂酸酯、PEG-100硬脂酸酯、PEG-20二月桂酸酯、PEG-25甘油三油酸酯、PEG-32二油酸酯、PEG-20甘油月桂酸酯、PEG-30甘油月桂酸酯、PEG-20甘油硬脂酸酯、PEG-20甘油油酸酯、PEG-30甘油油酸酯、PEG-30甘油月桂酸酯、PEG-40甘油月桂酸酯、PEG-40棕榈仁油、PEG-50氢化蓖麻油、PEG-40蓖麻油、PEG-35蓖麻油、PEG-60蓖麻油、PEG-40氢化蓖麻油、PEG-60氢化蓖麻油、PEG-60玉米油、PEG-6癸酸/辛酸甘油酯、PEG-8癸酸/辛酸甘油酯、聚甘油10月桂酸酯、PEG-30胆固醇、PEG-25植物固醇、PEG-30大豆固醇、PEG-20三油酸酯、PEG-40失水山梨糖醇油酸酯、PEG-80失水山梨糖醇月桂酸酯、聚山梨酯20、聚山梨酯80、POE-9月桂基醚、POE-23月桂基醚、POE-10油基醚、POE-20油基醚、POE-20硬脂基醚、生育酚基PEG-100琥珀酸酯、PEG-24胆固醇、聚甘油10油酸酯、吐温40、吐温60、蔗糖单硬脂酸酯、蔗糖单月桂酸酯、蔗糖单棕榈酸酯、PEG 10-100壬基酚系列、PEG 15-100辛基酚系列和泊洛沙姆。

[0318] 合适的亲脂性表面活性剂包括(仅作为实例):脂肪醇;甘油脂肪酸酯;乙酰化甘油脂肪酸酯;低级醇脂肪酸酯;丙二醇脂肪酸酯;失水山梨糖醇脂肪酸酯;聚乙二醇失水山梨糖醇脂肪酸酯;固醇和固醇衍生物;聚氧乙烯化的固醇和固醇衍生物;聚乙二醇烷基醚;糖酯;糖醚;单-和二-甘油酯的乳酸衍生物;多元醇与由甘油酯、植物油、氢化植物油、脂肪酸和固醇组成的群组的至少一个成员的疏水性酯交换产物;油溶性维生素/维生素衍生物;及其混合物。在这一组中,优选的亲脂性表面活性剂包括甘油脂肪酸酯、丙二醇脂肪酸酯及其混合物,或者是多元醇与由植物油、氢化植物油和甘油三酯组成的群组的至少一个成员的疏水性酯交换产物。

[0319] 在一个实施例中,该组合物可以包括增溶剂以确保本发明化合物的良好增溶和/或溶解并且使本发明化合物的沉淀最小化。对于非口服使用的组合物,例如对于注射用的组合物,这可能尤其重要。也可以添加增溶剂以增加亲水性药物和/或其他组分例如表面活性剂的溶解度,或将组合物保持为稳定或均匀的溶液或分散体。

[0320] 合适的增溶剂的实例包括但不限于以下:醇和多元醇,例如乙醇、异丙醇、丁醇、苯醇、乙二醇、丙二醇、丁二醇及其异构体、甘油、季戊四醇、山梨醇、甘露醇、二乙二醇单乙基

醚、二甲基异山梨醇、聚乙二醇、聚丙二醇、聚乙烯醇、羟丙基甲基纤维素和其他纤维素衍生物、环糊精和环糊精衍生物；平均分子量为约200至约6000的聚乙二醇的醚，例如四氢糠醇 PEG 醚（四甘醇）或甲氧基 PEG；酰胺和其他含氮化合物，例如 2-吡咯烷酮、2-哌啶酮、 $\epsilon$ -己内酰胺、N-烷基吡咯烷酮、N-羟烷基吡咯烷酮、N-烷基哌啶酮、N-烷基己内酰胺、二甲基乙酰胺和聚乙烯吡咯烷酮；酯，例如丙酸乙酯、柠檬酸三丁酯、乙酰基柠檬酸三乙酯、乙酰柠檬酸三丁酯、柠檬酸三乙酯、油酸乙酯、辛酸乙酯、丁酸乙酯、三醋精、丙二醇单乙酸酯、丙二醇二乙酸酯、 $\epsilon$ -己内酯及其异构体、 $\delta$ -戊内酯及其异构体、 $\beta$ -丁内酯及其异构体；以及本领域已知的其他增溶剂，例如二甲基乙酰胺、二甲基异山梨醇、N-甲基吡咯烷酮、单辛精、二乙二醇单乙基醚和水。

[0321] 也可以使用增溶剂的混合物。实例包括但不限于三醋精、柠檬酸三乙酯、油酸乙酯、辛酸乙酯、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、聚乙二醇 200-100、四甘醇、二乙二醇单乙基醚、丙二醇和二甲基异山梨醇。特别优选的增溶剂包括山梨醇、甘油、三醋精、乙醇、PEG-400、四甘醇和丙二醇。

[0322] 可以包括的增溶剂的量没有特别限制。给定的增溶剂的量可以限于生物可接受量，其可以由本领域技术人员容易地确定。在某些情况下，包括的增溶剂的量远远超出生物可接受量可能是有利的，例如以使药物的浓度最大化，并在使用常规技术例如蒸馏或蒸发将组合物提供给患者之前去除过量的增溶剂。因此，如果存在的话，基于药物和其他赋形剂的总重，增溶剂的重量比可以为 10 重量%、25 重量%、50 重量%、100 重量% 或至多约 200 重量%。如果需要，也可以使用非常少量的增溶剂，例如 5%、2%、1% 或甚至更少。通常，增溶剂可以以约 1 重量% 至约 100 重量%，更通常约 5 重量% 至约 25 重量% 的量存在。

[0323] 该组合物可以进一步包括一种或多种药学上可接受的添加剂和赋形剂。此类添加剂和赋形剂包括但不限于：防粘剂、消泡剂、缓冲剂、聚合物、抗氧化剂、防腐剂、螯合剂、粘度调节剂、张力调节剂、调味剂、着色剂、着嗅剂、遮光剂、悬浮剂、粘合剂、填充剂、增塑剂、润滑剂及其混合物。

[0324] 另外，可将酸或碱掺入组合物中以促进加工，增强稳定性或用于其他用途。药学上可接受的碱的实例包括氨基酸、氨基酸酯、氢氧化铵、氢氧化钾、氢氧化钠、碳酸氢钠、氢氧化铝、碳酸钙、氢氧化镁、硅酸铝镁、合成硅酸铝、合成二水方解石、氢氧化镁铝、二异丙基乙胺、乙醇胺、乙二胺、三乙醇胺、三乙胺、三异丙醇胺、三甲胺、三(羟甲基)氨基甲烷 (TRIS) 等。也合适的是作为药学上可接受的酸的盐的碱，例如乙酸、丙烯酸、己二酸、海藻酸、烷磺酸、氨基酸、抗坏血酸、苯甲酸、硼酸、丁酸、碳酸、柠檬酸、脂肪酸、甲酸、富马酸、葡萄糖酸、氢化喹啉磺酸、异抗坏血酸、乳酸、马来酸、草酸、对溴苯磺酸、丙酸、对甲苯磺酸、水杨酸、硬脂酸、琥珀酸、单宁酸、酒石酸、巯基乙酸、甲苯磺酸、尿酸等。也可以使用多元酸的盐，例如磷酸钠、磷酸氢二钠和磷酸二氢钠。当碱是盐时，阳离子可以是任何方便且药学上可接受的阳离子，例如铵、碱金属和碱土金属。实例可以包括但不限于钠、钾、锂、镁、钙和铵。

[0325] 合适的酸是药学上可接受的有机或无机酸。合适的无机酸的实例包括盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、硝酸、硼酸、磷酸等。合适的有机酸的实例包括乙酸、丙烯酸、己二酸、海藻酸、烷磺酸、氨基酸、抗坏血酸、苯甲酸、硼酸、丁酸、碳酸、柠檬酸、脂肪酸、甲酸、富马酸、葡萄糖酸、氢化喹啉磺酸、异抗坏血酸、乳酸、马来酸、甲磺酸、草酸、对溴苯磺酸、丙酸、对甲苯

磺酸、水杨酸、硬脂酸、琥珀酸、单宁酸、酒石酸、巯基乙酸、甲苯磺酸和尿酸。

[0326] 用于注射的药物组合物

[0327] 在所选实施例中,本发明提供了一种包含MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐以及适合注射的药物赋形剂的用于注射的药物组合物。组合物中试剂的组分和量如本文所述。

[0328] 可以掺入本发明组合物以通过注射施用的形式包括水性或油性混悬剂或乳剂,其具有芝麻油、玉米油、棉籽油或花生油,以及酞剂、甘露醇、右旋糖或无菌水溶液和类似的药物媒介物。

[0329] 盐水中的水溶液通常也用于注射。也可以使用乙醇、甘油、丙二醇和液体聚乙二醇(及其合适的混合物)、环糊精衍生物和植物油。可以例如通过使用包衣(如卵磷脂)来维持适当的流动性,以在分散体的情况下维持所需的粒径,以及通过使用表面活性剂来维持适当的流动性。可以通过各种抗菌剂和抗真菌剂来预防微生物的作用,例如对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸和硫柳汞。

[0330] 通过将所需量的MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐与根据需要的以上列举的各种其他成分掺入适当的溶剂中,然后过滤灭菌来制备无菌可注射溶液剂。通常,通过将各种灭菌的活性成分掺入无菌媒介物中来制备分散体,所述无菌媒介物含有基本分散介质和来自以上列举的那些的所需其他成分。在用于制备无菌可注射溶液剂的无菌粉末的情况下,某些期望的制备方法是真空干燥和冷冻干燥技术,其从其先前的无菌过滤溶液中产生活性成分和任何其他所需成分的粉末。

[0331] MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐或这些化合物的药物组合物的施用可以通过任何能够将化合物递送至作用部位的方法来实现。这些方法包括口服途径、十二指肠内途径、肠胃外注射(包括静脉内、动脉内、皮下、肌内、血管内、腹膜内或输注)、局部(例如经皮应用)、直肠施用、通过导管或支架局部递送或通过吸入。化合物的组合也可以脂肪内或鞘内施用。

[0332] 示例性的肠胃外施用形式包括活性化合物在无菌水溶液例如丙二醇水溶液或右旋糖溶液中的溶液剂或混悬剂。如果需要,可以适当地缓冲此类剂型。

[0333] 本发明还提供了试剂盒。该试剂盒包括单独或组合在适当包装中的MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐,以及书面材料,其可以包括使用说明、临床研究讨论和副作用列表。此类试剂盒还可包括指示或确定组合物的活性和/或优点和/或描述剂量、施用、副作用、药物相互作用或其他对卫生保健提供者有用的信息,例如科学文献参考、包装说明书材料、临床试验结果和/或这些的总结等。此类信息可以基于各种研究的结果,例如,使用涉及体内模型的实验动物的研究和基于人类临床试验的研究。该试剂盒可以进一步包含另一种活性药物成分。合适的包装和使用的其他物品(例如,用于液体制剂的量杯,用于使暴露于空气最小化的箔包装等)在本领域中是已知的,并且可以包括在试剂盒中。可以向包括医生、护士、药剂师、处方官员等的健康提供者提供、销售和/或推广本文所述的试剂盒。在所选实施例中,试剂盒也可以直接销售给消费者。在一个实施例中,本发明提供了一种用于治疗MPN的包含MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐的试剂盒。在一个实施例中,MPN选自自由以下组成的群组:真性红细胞增多症(PV)、特发性血小板增多症(ET)和原发性骨髓纤维化。在一个实施例中,本发明提供了一种用于治疗慢性骨髓性白血病(CML)的包含MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐的试剂盒。在一个实施例中,本发明提供了一种用于治疗急性骨髓性白血病

(AML)的包含MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐的试剂盒。在一个实施例中,本发明提供了一种用于治疗梅克尔细胞癌(MCC)的包含MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐的试剂盒。

#### [0334] 剂量和给药方案

[0335] MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐的施用量将取决于所治疗的人、病症或病况的严重性、施用率、化合物的处置以及处方医师的判断。然而,在单剂量或分剂量中,有效剂量范围为每天每千克体重约0.001至约100mg,例如约1至约35mg/kg/天。对于70kg的人,这将相当于约0.05至7g/天,例如约0.05至约2.5g/天。在某些情况下,低于上述范围下限的剂量水平可能绰绰有余,而在其他情况下,仍可以采用较大剂量而不引起任何有害副作用-例如,将此类较大剂量分成几个小剂量以在一整天内施用。

[0336] 在一些实施例中,MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐以单剂量施用。通常,此类施用将通过注射-例如静脉内注射进行,以便快速引入试剂。然而,可以适当地使用其他途径。单剂量的MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐也可以用于治疗急性病况。

[0337] 在一些实施例中,以多剂量施用MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐以治疗MPN。在一个实施例中,以多剂量施用MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐。在一个实施例中,通过注射-例如静脉内注射以多剂量施用MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐。在一个实施例中,给药可以是每天一次、两次、三次、四次、五次、六次或多于六次。在一个实施例中,给药可以选自由以下组成的群组:每天一次、每天两次、每天三次、每天四次、每天五次、每天六次、每两天一次、每周一次、每周两次、每周三次、每周四次、每两周一次和每月一次。在其他实施例中,每天约一次至每天约六次施用MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,每天一次施用MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐,而在其他实施例中,每天两次施用MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐,并且在其他实施例中,每天三次施用MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,每周三次(包括每周一、周三和周五)施用MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐。

[0338] 可以根据需要持续施用MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,施用MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐持续超过1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31天或更多天数。在一些实施例中,施用MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐持续少于28、14、7、6、5、4、3、2或1天。在一些实施例中,施用MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐持续约14天、约21天、约28天、约35天、约42天、约49天或约56天。在一些实施例中,在持续的基础上长期施用MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐,例如用于慢性效应治疗。在另一个实施例中,施用MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐持续少于约7天。在又一个实施例中,施用持续超过约6、10、14、28天、两个月、三个月、四个月、五个月、六个月、七个月、八个月、九个月、十个月、十一个月或一年。在一些实施例中,施用持续超过约一年、两年、三年、四年或五年。在一些实施例中,只要需要,就可以实现并维持连续给药。

[0339] 在一些实施例中,MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐的有效剂量范围为约1mg至约500mg、约10mg至约300mg、约20mg至约250mg、约25mg至约200mg、约10mg至约200mg、约20mg至约150mg、约30mg至约120mg、约10mg至约90mg、约20mg至约80mg、约30mg至约70mg、约40mg至约60mg、约45mg至约55mg、约48mg至约52mg、约50mg至约150mg、约60mg至约140mg、约70mg至约130mg、约80mg至约120mg、约90mg至约110mg、约95mg至约105mg、约150mg至约

250mg、约160mg至约240mg、约170mg至约230mg、约180mg至约220mg、约190mg至约210mg、约195mg至约205mg、或约198至约202mg。在一些实施例中,MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐的有效剂量为约15mg、约25mg、约30mg、约50mg、约50mg、约75mg、约90mg、约100mg、约120mg、约125mg、约150mg、约175mg、约180mg、约200mg、约225mg、约240mg、约250mg、约275mg、约300mg、约325mg、约350mg、约360mg、约375mg、约400mg、约425mg、约450mg、约475mg、约480mg、或约500mg。在一些实施例中,MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐的有效剂量为15mg、25mg、30mg、50mg、60mg、75mg、90mg、100mg、120mg、150mg、175mg、180mg、200mg、225mg、240mg、250mg、275mg、300mg、325mg、350mg、360mg、375mg和480mg。

[0340] 在一些实施例中,MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐的有效剂量范围为约0.01mg/kg至约4.3mg/kg、约0.15mg/kg至约3.6mg/kg、约0.3mg/kg至约3.2mg/kg、约0.35mg/kg至约2.85mg/kg、约0.15mg/kg至约2.85mg/kg、约0.3mg/kg至约2.15mg/kg、约0.45mg/kg至约1.7mg/kg、约0.15mg/kg至约1.3mg/kg、约0.3mg/kg至约1.15mg/kg、约0.45mg/kg至约1mg/kg、约0.55mg/kg至约0.85mg/kg、约0.65mg/kg至约0.8mg/kg、约0.7mg/kg至约0.75mg/kg、约0.7mg/kg至约2.15mg/kg、约0.85mg/kg至约2mg/kg、约1mg/kg至约1.85mg/kg、约1.15mg/kg至约1.7mg/kg、约1.3mg/kg至约1.6mg/kg、约1.35mg/kg至约1.5mg/kg、约2.15mg/kg至约3.6mg/kg、约2.3mg/kg至约3.4mg/kg、约2.4mg/kg至约3.3mg/kg、约2.6mg/kg至约3.15mg/kg、约2.7mg/kg至约3mg/kg、约2.8mg/kg至约3mg/kg或约2.85mg/kg至约2.95mg/kg。在一些实施例中,MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐的有效剂量为约0.35mg/kg、约0.7mg/kg、约1mg/kg、约1.4mg/kg、约1.8mg/kg、约2.1mg/kg、约2.5mg/kg、约2.85mg/kg、约3.2mg/kg或约3.6mg/kg。

[0341] 在一些实施例中,以10至500mg BID的剂量,包括15mg、25mg、30mg、50mg、60mg、75mg、90mg、100mg、120mg、150mg、175mg、180mg、200mg、225mg、240mg、250mg、275mg、300mg、325mg、350mg、360mg、375mg和480mg BID的剂量施用MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐。

[0342] 在一些实施例中,以10至500mg QD的剂量,包括15mg、25mg、30mg、50mg、60mg、75mg、90mg、100mg、120mg、150mg、175mg、180mg、200mg、225mg、240mg、250mg、275mg、300mg、325mg、350mg、360mg、375mg和480mg QD的剂量施用MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐。

[0343] 有效量的MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐可以通过具有相似效用的试剂的任何可接受的施用方式(包括颊、舌下和经皮途径)、通过动脉内注射、静脉内、肠胃外、肌内、皮下或口服以单剂量或多剂量施用。

[0344] 在一些实施例中,将MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐间歇地施用于受试者,称为间歇施用。“间歇施用”是指一个治疗有效剂量的MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐的施用期,然后是停药期,然后是另一个施用期,依此类推。在每个施用期中,给药频率可以独立地选自每天三次、每天两次、每天一次、每周一次、每周两次、每周三次、每周四次、每周五次、每周六次或每月一次。在一个实施例中,MDM2抑制剂是式(I)或式(II)的化合物。在一个实施例中,MDM2抑制剂选自自由以下组成的群组:式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、雷公藤甲素、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SJ-172550、SAR405838、MI-773、MX69、YH239-EE、R08994、Nutlin-3、Nutlin-3a、Nutlin-3b、Serdemetan、NSC59984、ChEMBL2386350、MK-8242、DS-3032、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。在一个实施例中,MDM2抑制剂选自自由以下组成的群组:式(I)的化合物、式(II)的化合物、

RG7388、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SAR405838、MK-8242、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。

[0345] “停药时段”或“停药期”或“休息期”是指中止MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐的施用的持续时间。停药的时间段可以长于或短于施用期或与施用期相同。在停药期，可以施用除MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐以外的其他治疗剂。

[0346] 在一个实施例中，将MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐施用于有需要的人类受试者以用于治疗骨髓增殖性肿瘤(MPN)，持续第一施用期、随后的停药期、随后的第二施用期，以此类推，其中所述MPN选自以下组成的群组：真性红细胞增多症(PV)、骨髓纤维化、原发性骨髓纤维化、血小板增多症、特发性血小板增多症(ET)、先天性骨髓纤维化、系统性肥大细胞增生症(SM)、慢性中性粒细胞白血病(CNL)、骨髓增生异常综合征(MDS)和系统性肥大细胞病(SMCD)。第一施用期、第二施用期和停药期独立地选自以下组成的群组：大于1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、一个月、五周、六周、七周、两个月、九周、十周、十一周、三个月、十三周、十四周、十五周、四个月及更多天，其中每天三次、每天两次、每天一次、每周一次、每周两次、每周三次、每周四次、每周五次、每周六次或每月一次向受试者施用MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐。在一个实施例中，第一施用期与第二施用期的长度相同。在一个实施例中，第一施用期短于第二施用期。在一个实施例中，第一施用期长于第二施用期。在一个实施例中，第一施用期和第二施用期为约一周，其中每天一次向受试者施用MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐；并且停药期约为两周。在一个实施例中，第一施用期和第二施用期为约三周，其中每天一次向受试者施用MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐；并且停药期约为两周。在一个实施例中，第一施用期和第二施用期为约三周，其中每周一次向受试者施用MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐；并且停药期约为两周。在一个实施例中，第一施用期和第二施用期为约四周，其中每天一次向受试者施用MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐；并且停药期约为两周。在一个实施例中，第一施用期和第二施用期为约四周，其中每周一次向受试者施用MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐；并且停药期约为两周。在一个实施例中，MDM2抑制剂是式(I)或式(II)的化合物。在一个实施例中，MDM2抑制剂选自以下组成的群组：式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、雷公藤甲素、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SJ-172550、SAR405838、MI-773、MX69、YH239-EE、R08994、Nutlin-3、Nutlin-3a、Nutlin-3b、Serdemetan、NSC59984、CHEMBL2386350、MK-8242、DS-3032、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。在一个实施例中，MDM2抑制剂选自以下组成的群组：式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SAR405838、MK-8242、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。

[0347] 在一个实施例中，将MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐施用于有需要的人类受试者以用于治疗真性红细胞增多症(PV)，持续第一施用期、随后的停药期、随后的第二施用期，以此类推。第一施用期、第二施用期和停药期独立地选自以下组成的群组：大于1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、一个月、五周、六周、七周、两个月、九周、十周、十一周、三个月、十三周、十四周、十五周、四个月及更多天，其中每天三次、每天两次、每天一次、每周一次、每周两次、每周三次、每周四次、每周五次、每周六次或每月一次向受试者施用MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐。在一

个实施例中,第一施用期与第二施用期的长度相同。在一个实施例中,第一施用期短于第二施用期。在一个实施例中,第一施用期长于第二施用期。在一个实施例中,第一施用期和第二施用期为约一周,其中每天一次向受试者施用MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐;并且停药期约为两周。在一个实施例中,第一施用期和第二施用期为约三周,其中每天一次向受试者施用MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐;并且停药期约为两周。在一个实施例中,第一施用期和第二施用期为约三周,其中每周一次向受试者施用MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐;并且停药期约为两周。在一个实施例中,第一施用期和第二施用期为约四周,其中每天一次向受试者施用MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐;并且停药期约为两周。在一个实施例中,第一施用期和第二施用期为约四周,其中每周一次向受试者施用MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐;并且停药期约为两周。在一个实施例中,MDM2抑制剂是式(I)或式(II)的化合物。在一个实施例中,MDM2抑制剂选自自由以下组成的群组:式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、雷公藤甲素、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SJ-172550、SAR405838、MI-773、MX69、YH239-EE、R08994、Nutlin-3、Nutlin-3a、Nutlin-3b、Serdemetan、NSC59984、CHEMBL2386350、MK-8242、DS-3032、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。在一个实施例中,MDM2抑制剂选自自由以下组成的群组:式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SAR405838、MK-8242、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。

[0348] 在一个实施例中,将MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐施用于有需要的人类受试者以用于治疗特发性血小板增多症(ET),持续第一施用期、随后的停药期、随后的第二施用期,以此类推。第一施用期、第二施用期和停药期独立地选自自由以下组成的群组:大于1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、一个月、五周、六周、七周、两个月、九周、十周、十一周、三个月、十三周、十四周、十五周、四个月及更多天,其中每天三次、每天两次、每天一次、每周一次、每周两次、每周三次、每周四次、每周五次、每周六次或每月一次向受试者施用MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐。在一个实施例中,第一施用期与第二施用期的长度相同。在一个实施例中,第一施用期短于第二施用期。在一个实施例中,第一施用期长于第二施用期。在一个实施例中,第一施用期和第二施用期为约一周,其中每天一次向受试者施用MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐;并且停药期约为两周。在一个实施例中,第一施用期和第二施用期为约三周,其中每天一次向受试者施用MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐;并且停药期约为两周。在一个实施例中,第一施用期和第二施用期为约三周,其中每周一次向受试者施用MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐;并且停药期约为两周。在一个实施例中,第一施用期和第二施用期为约四周,其中每天一次向受试者施用MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐;并且停药期约为两周。在一个实施例中,第一施用期和第二施用期为约四周,其中每周一次向受试者施用MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐;并且停药期约为两周。在一个实施例中,MDM2抑制剂是式(I)或式(II)的化合物。在一个实施例中,MDM2抑制剂选自自由以下组成的群组:式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、雷公藤甲素、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SJ-172550、SAR405838、MI-773、MX69、YH239-EE、R08994、Nutlin-3、Nutlin-3a、Nutlin-3b、Serdemetan、NSC59984、CHEMBL2386350、MK-8242、DS-3032、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。在一个实施例中,MDM2抑制剂选自自由以下组成的群组:式(I)的化合物、式(II)的化合物、

RG7388、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SAR405838、MK-8242、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。

[0349] 在一个实施例中,将MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐施用于有需要的人类受试者以用于治疗原发性骨髓纤维化,持续第一施用期、随后的停药期、随后的第二施用期,以此类推。第一施用期、第二施用期和停药期独立地选自由以下组成的群组:大于1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、一个月、五周、六周、七周、两个月、九周、十周、十一周、三个月、十三周、十四周、十五周、四个月及更多天,其中每天三次、每天两次、每天一次、每周一次、每周两次、每周三次、每周四次、每周五次、每周六次或每月一次向受试者施用MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐。在一个实施例中,第一施用期与第二施用期的长度相同。在一个实施例中,第一施用期短于第二施用期。在一个实施例中,第一施用期长于第二施用期。在一个实施例中,第一施用期和第二施用期为约一周,其中每天一次向受试者施用MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐;并且停药期约为两周。在一个实施例中,第一施用期和第二施用期为约三周,其中每天一次向受试者施用MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐;并且停药期约为两周。在一个实施例中,第一施用期和第二施用期为约三周,其中每周一次向受试者施用MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐;并且停药期约为两周。在一个实施例中,第一施用期和第二施用期为约四周,其中每天一次向受试者施用MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐;并且停药期约为两周。在一个实施例中,第一施用期和第二施用期为约四周,其中每周一次向受试者施用MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐;并且停药期约为两周。在一个实施例中,MDM2抑制剂是式(I)或式(II)的化合物。在一个实施例中,MDM2抑制剂选自由以下组成的群组:式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、雷公藤甲素、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SJ-172550、SAR405838、MI-773、MX69、YH239-EE、R08994、Nutlin-3、Nutlin-3a、Nutlin-3b、Serdemetan、NSC59984、ChEMBL2386350、MK-8242、DS-3032、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。在一个实施例中,MDM2抑制剂选自由以下组成的群组:式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SAR405838、MK-8242、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。

[0350] 在一个实施例中,将MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐施用于有需要的人类受试者以用于治疗慢性骨髓性白血病(CML),持续第一施用期、随后的停药期、随后的第二施用期,以此类推。第一施用期、第二施用期和停药期独立地选自由以下组成的群组:大于1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、一个月、五周、六周、七周、两个月、九周、十周、十一周、三个月、十三周、十四周、十五周、四个月及更多天,其中每天三次、每天两次、每天一次、每周一次、每周两次、每周三次、每周四次、每周五次、每周六次或每月一次向受试者施用MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐。在一个实施例中,第一施用期与第二施用期的长度相同。在一个实施例中,第一施用期短于第二施用期。在一个实施例中,第一施用期长于第二施用期。在一个实施例中,第一施用期和第二施用期为约一周,其中每天一次向受试者施用MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐;并且停药期约为两周。在一个实施例中,第一施用期和第二施用期为约三周,其中每天一次向受试者施用MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐;并且停药期约为两周。在一个实施例中,第一施用期和第二施用期为约三周,其中每周一次向受试者施用MDM2抑制剂或其药学上可接受

的盐；并且停药期约为两周。在一个实施例中，第一施用期和第二施用期为约四周，其中每天一次向受试者施用MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐；并且停药期约为两周。在一个实施例中，第一施用期和第二施用期为约四周，其中每周一次向受试者施用MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐；并且停药期约为两周。在一个实施例中，MDM2抑制剂是式(I)或式(II)的化合物。在一个实施例中，MDM2抑制剂选自自由以下组成的群组：式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、雷公藤甲素、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SJ-172550、SAR405838、MI-773、MX69、YH239-EE、R08994、Nutlin-3、Nutlin-3a、Nutlin-3b、Serdemetan、NSC59984、CHEMBL2386350、MK-8242、DS-3032、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。在一个实施例中，MDM2抑制剂选自自由以下组成的群组：式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SAR405838、MK-8242、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。

[0351] 在一个实施例中，将MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐施用于有需要的人类受试者以用于治疗急性骨髓性白血病(AML)，持续第一施用期、随后的停药期、随后的第二施用期，以此类推。第一施用期、第二施用期和停药期独立地选自自由以下组成的群组：大于1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、一个月、五周、六周、七周、两个月、九周、十周、十一周、三个月、十三周、十四周、十五周、四个月及更多天，其中每天三次、每天两次、每天一次、每周一次、每周两次、每周三次、每周四次、每周五次、每周六次或每月一次向受试者施用MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐。在一个实施例中，第一施用期与第二施用期的长度相同。在一个实施例中，第一施用期短于第二施用期。在一个实施例中，第一施用期长于第二施用期。在一个实施例中，第一施用期和第二施用期为约一周，其中每天一次向受试者施用MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐；并且停药期约为两周。在一个实施例中，第一施用期和第二施用期为约三周，其中每天一次向受试者施用MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐；并且停药期约为两周。在一个实施例中，第一施用期和第二施用期为约三周，其中每周一次向受试者施用MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐；并且停药期约为两周。在一个实施例中，第一施用期和第二施用期为约四周，其中每天一次向受试者施用MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐；并且停药期约为两周。在一个实施例中，第一施用期和第二施用期为约四周，其中每周一次向受试者施用MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐；并且停药期约为两周。在一个实施例中，MDM2抑制剂是式(I)或式(II)的化合物。在一个实施例中，MDM2抑制剂选自自由以下组成的群组：式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、雷公藤甲素、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SJ-172550、SAR405838、MI-773、MX69、YH239-EE、R08994、Nutlin-3、Nutlin-3a、Nutlin-3b、Serdemetan、NSC59984、CHEMBL2386350、MK-8242、DS-3032、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。在一个实施例中，MDM2抑制剂选自自由以下组成的群组：式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SAR405838、MK-8242、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。

[0352] 在一个实施例中，将MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐施用于有需要的人类受试者以用于治疗梅克尔细胞癌(MCC)，持续第一施用期、随后的停药期、随后的第二施用期，以此类推。第一施用期、第二施用期和停药期独立地选自自由以下组成的群组：大于1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、一个月、五

周、六周、七周、两个月、九周、十周、十一周、三个月、十三周、十四周、十五周、四个月及更多天,其中每天三次、每天两次、每天一次、每周一次、每周两次、每周三次、每周四次、每周五次、每周六次或每月一次向受试者施用MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐。在一个实施例中,第一施用期与第二施用期的长度相同。在一个实施例中,第一施用期短于第二施用期。在一个实施例中,第一施用期长于第二施用期。在一个实施例中,第一施用期和第二施用期为约一周,其中每天一次向受试者施用MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐;并且停药期约为两周。在一个实施例中,第一施用期和第二施用期为约三周,其中每天一次向受试者施用MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐;并且停药期约为两周。在一个实施例中,第一施用期和第二施用期为约三周,其中每周一次向受试者施用MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐;并且停药期约为两周。在一个实施例中,第一施用期和第二施用期为约四周,其中每天一次向受试者施用MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐;并且停药期约为两周。在一个实施例中,第一施用期和第二施用期为约四周,其中每周一次向受试者施用MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐;并且停药期约为两周。在一个实施例中,MDM2抑制剂是式(I)或式(II)的化合物。在一个实施例中,MDM2抑制剂选自由以下组成的群组:式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、雷公藤甲素、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SJ-172550、SAR405838、MI-773、MX69、YH239-EE、R08994、Nutlin-3、Nutlin-3a、Nutlin-3b、Serdemetan、NSC59984、ChEMBL2386350、MK-8242、DS-3032、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。在一个实施例中,MDM2抑制剂选自由以下组成的群组:式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SAR405838、MK-8242、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。

[0353] 在一个实施例中,在21天周期的第1-7天将MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐施用于有需要的受试者(在第8-21天,不施用MDM2抑制剂)以用于治疗癌症,持续选自以下的时段:3周、6周、9周、12周、15周、18周、21周、24周、27周、30周、33周、36周、39周、42周、45周、48周、51周、54周、57周、60周、63周、66周、69周、72周、75周、78周、81周、84周、87周、90周、93周、96周、99周、102周、105周、108周、111周、114周、117周、120周、123周、126周、129周、132周、135周、138周、141周、144周、147周、150周、153周和156周,其中所述MDM2抑制剂选自由以下组成的群组:式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、雷公藤甲素、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SJ-172550、SAR405838、MI-773、MX69、YH239-EE、R08994、Nutlin-3、Nutlin-3a、Nutlin-3b、Serdemetan、NSC59984、ChEMBL2386350、MK-8242、DS-3032、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐,其中所述癌症选自由以下组成的群组:癌症,例如膀胱癌、乳腺癌、结肠癌、直肠癌、肾癌、肝癌、肺癌(小细胞肺癌和非小细胞肺癌)、食道癌、胆囊癌、卵巢癌、胰腺癌、胃癌、宫颈癌、甲状腺癌、前列腺癌、头颈癌和皮肤癌(包括基底和鳞状细胞癌、黑色素瘤皮肤癌、梅克尔细胞癌、卡波西肉瘤、皮肤淋巴瘤);淋巴谱系的造血肿瘤(包括白血病、急性淋巴细胞性白血病、慢性骨髓性白血病、急性淋巴母细胞白血病、B细胞淋巴瘤、T细胞淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、毛细胞淋巴瘤和伯基特淋巴瘤);骨髓谱系的造血肿瘤(包括急性和慢性骨髓性白血病、骨髓增生异常综合征和早幼粒细胞白血病);间充质起源的肿瘤(包括纤维肉瘤和横纹肌肉瘤以及其他肉瘤,例如软组织和骨);中枢和周围神经系统的肿瘤(包括星形细胞瘤、成神经细胞瘤、神经胶质瘤、成胶质细胞瘤和神经鞘瘤);以及其他肿瘤(包括黑色素瘤、精原细胞瘤、畸胎瘤、骨肉瘤、着色

性皮萎缩、角化棘皮瘤和甲状腺滤泡癌)。在一个实施例中,MDM2抑制剂选自自由以下组成的群组:式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SAR405838、MK-8242、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。

[0354] 在一个实施例中,在21天周期的第1-7天将MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐施用于有需要的受试者(在第8-21天,不施用MDM2抑制剂)以用于治疗MPN,持续选自以下的时段:3周、6周、9周、12周、15周、18周、21周、24周、27周、30周、33周、36周、39周、42周、45周、48周、51周、54周、57周、60周、63周、66周、69周、72周、75周、78周、81周、84周、87周、90周、93周、96周、99周、102周、105周、108周、111周、114周、117周、120周、123周、126周、129周、132周、135周、138周、141周、144周、147周、150周、153周和156周,其中所述MDM2抑制剂选自自由以下组成的群组:式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、雷公藤甲素、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SJ-172550、SAR405838、MI-773、MX69、YH239-EE、R08994、Nutlin-3、Nutlin-3a、Nutlin-3b、Serdemetan、NSC59984、CHEMBL2386350、MK-8242、DS-3032、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐,其中所述MPN选自自由以下组成的群组:真性红细胞增多症(PV)、骨髓纤维化、原发性骨髓纤维化、血小板增多症、特发性血小板增多症(ET)、先天性骨髓纤维化、系统性肥大细胞增生症(SM)、慢性中性粒细胞白血病(CNL)、骨髓增生异常综合征(MDS)和系统性肥大细胞病(SMCD)。在一个实施例中,MDM2抑制剂选自自由以下组成的群组:式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SAR405838、MK-8242、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。

[0355] 在一个实施例中,在21天周期的第1-7天将MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐施用于有需要的受试者(在第8-21天,不施用MDM2抑制剂)以用于治疗原发性骨髓纤维化,持续选自以下的时段:3周、6周、9周、12周、15周、18周、21周、24周、27周、30周、33周、36周、39周、42周、45周、48周、51周、54周、57周、60周、63周、66周、69周、72周、75周、78周、81周、84周、87周、90周、93周、96周、99周、102周、105周、108周、111周、114周、117周、120周、123周、126周、129周、132周、135周、138周、141周、144周、147周、150周、153周和156周,其中所述MDM2抑制剂选自自由以下组成的群组:式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、雷公藤甲素、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SJ-172550、SAR405838、MI-773、MX69、YH239-EE、R08994、Nutlin-3、Nutlin-3a、Nutlin-3b、Serdemetan、NSC59984、CHEMBL2386350、MK-8242、DS-3032、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。在一个实施例中,MDM2抑制剂选自自由以下组成的群组:式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SAR405838、MK-8242、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。

[0356] 在一个实施例中,在21天周期的第1-7天将MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐施用于有需要的受试者(在第8-21天,不施用MDM2抑制剂)以用于治疗真性红细胞增多症,持续选自以下的时段:3周、6周、9周、12周、15周、18周、21周、24周、27周、30周、33周、36周、39周、42周、45周、48周、51周、54周、57周、60周、63周、66周、69周、72周、75周、78周、81周、84周、87周、90周、93周、96周、99周、102周、105周、108周、111周、114周、117周、120周、123周、126周、129周、132周、135周、138周、141周、144周、147周、150周、153周和156周,其中所述MDM2抑制剂选自自由以下组成的群组:式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、雷公藤甲素、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SJ-172550、SAR405838、MI-773、MX69、YH239-EE、

R08994、Nutlin-3、Nutlin-3a、Nutlin-3b、Serdemetan、NSC59984、CHEMBL2386350、MK-8242、DS-3032、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。在一个实施例中，MDM2抑制剂选自自由以下组成的群组：式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SAR405838、MK-8242、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。

[0357] 在一个实施例中，在21天周期的第1-7天将MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐施用于有需要的受试者(在第8-21天，不施用MDM2抑制剂)以用于治疗静脉切开术依赖性真性红细胞增多症，持续选自以下的时段：3周、6周、9周、12周、15周、18周、21周、24周、27周、30周、33周、36周、39周、42周、45周、48周、51周、54周、57周、60周、63周、66周、69周、72周、75周、78周、81周、84周、87周、90周、93周、96周、99周、102周、105周、108周、111周、114周、117周、120周、123周、126周、129周、132周、135周、138周、141周、144周、147周、150周、153周和156周，其中所述MDM2抑制剂选自自由以下组成的群组：式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、雷公藤甲素、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SJ-172550、SAR405838、MI-773、MX69、YH239-EE、R08994、Nutlin-3、Nutlin-3a、Nutlin-3b、Serdemetan、NSC59984、CHEMBL2386350、MK-8242、DS-3032、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。在一个实施例中，MDM2抑制剂选自自由以下组成的群组：式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SAR405838、MK-8242、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。在一个实施例中，MDM2抑制剂是式(I)或式(II)的化合物及其药学上可接受的盐；并且以120mg或240mg的剂量每天一次(QD)口服施用MDM2抑制剂。在一个实施例中，人类受试者是羟基脲(HU)不耐受的(不可接受的副作用)。在一个实施例中，人类受试者是羟基脲(HU)抗性的(反应不足)。在一个实施例中，人类受试者患有脾肿大。在一个实施例中，人类受试者患有脾肿大并且是静脉切开术依赖性的。在一个实施例中，人类受试者是静脉切开术依赖性的但未患有脾肿大。在一个实施例中，人类受试者的鲁索替尼疗法失败。

[0358] 在一个实施例中，在21天周期的第1-7天将MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐施用于有需要的受试者(在第8-21天，不施用MDM2抑制剂)以用于治疗特发性血小板增多症，持续选自以下的时段：3周、6周、9周、12周、15周、18周、21周、24周、27周、30周、33周、36周、39周、42周、45周、48周、51周、54周、57周、60周、63周、66周、69周、72周、75周、78周、81周、84周、87周、90周、93周、96周、99周、102周、105周、108周、111周、114周、117周、120周、123周、126周、129周、132周、135周、138周、141周、144周、147周、150周、153周和156周，其中所述MDM2抑制剂选自自由以下组成的群组：式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、雷公藤甲素、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SJ-172550、SAR405838、MI-773、MX69、YH239-EE、R08994、Nutlin-3、Nutlin-3a、Nutlin-3b、Serdemetan、NSC59984、CHEMBL2386350、MK-8242、DS-3032、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。在一个实施例中，MDM2抑制剂选自自由以下组成的群组：式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SAR405838、MK-8242、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。

[0359] 在一个实施例中，在21天周期的第1-7天将MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐施用于有需要的受试者(在第8-21天，不施用MDM2抑制剂)以用于治疗慢性骨髓性白血病

(CML),持续选自以下的时段:3周、6周、9周、12周、15周、18周、21周、24周、27周、30周、33周、36周、39周、42周、45周、48周、51周、54周、57周、60周、63周、66周、69周、72周、75周、78周、81周、84周、87周、90周、93周、96周、99周、102周、105周、108周、111周、114周、117周、120周、123周、126周、129周、132周、135周、138周、141周、144周、147周、150周、153周和156周,其中所述MDM2抑制剂选自由以下组成的群组:式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、雷公藤甲素、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SJ-172550、SAR405838、MI-773、MX69、YH239-EE、R08994、Nutlin-3、Nutlin-3a、Nutlin-3b、Serdemetan、NSC59984、ChEMBL2386350、MK-8242、DS-3032、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。在一个实施例中,MDM2抑制剂选自由以下组成的群组:式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SAR405838、MK-8242、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。

[0360] 在一个实施例中,在21天周期的第1-7天将MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐施用于有需要的受试者(在第8-21天,不施用MDM2抑制剂)以用于治疗急性骨髓性白血病(AML),持续选自以下的时段:3周、6周、9周、12周、15周、18周、21周、24周、27周、30周、33周、36周、39周、42周、45周、48周、51周、54周、57周、60周、63周、66周、69周、72周、75周、78周、81周、84周、87周、90周、93周、96周、99周、102周、105周、108周、111周、114周、117周、120周、123周、126周、129周、132周、135周、138周、141周、144周、147周、150周、153周和156周,其中所述MDM2抑制剂选自由以下组成的群组:式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、雷公藤甲素、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SJ-172550、SAR405838、MI-773、MX69、YH239-EE、R08994、Nutlin-3、Nutlin-3a、Nutlin-3b、Serdemetan、NSC59984、ChEMBL2386350、MK-8242、DS-3032、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。在一个实施例中,MDM2抑制剂选自由以下组成的群组:式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SAR405838、MK-8242、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。

[0361] 在一个实施例中,在21天周期的第1-7天将MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐施用于有需要的受试者(在第8-21天,不施用MDM2抑制剂)以用于治疗梅克尔细胞癌(MCC),持续选自以下的时段:3周、6周、9周、12周、15周、18周、21周、24周、27周、30周、33周、36周、39周、42周、45周、48周、51周、54周、57周、60周、63周、66周、69周、72周、75周、78周、81周、84周、87周、90周、93周、96周、99周、102周、105周、108周、111周、114周、117周、120周、123周、126周、129周、132周、135周、138周、141周、144周、147周、150周、153周和156周,其中所述MDM2抑制剂选自由以下组成的群组:式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、雷公藤甲素、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SJ-172550、SAR405838、MI-773、MX69、YH239-EE、R08994、Nutlin-3、Nutlin-3a、Nutlin-3b、Serdemetan、NSC59984、ChEMBL2386350、MK-8242、DS-3032、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。在一个实施例中,MDM2抑制剂选自由以下组成的群组:式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SAR405838、MK-8242、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。

[0362] 在一个实施例中,在28天周期的第1-7天将MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐施用于有需要的受试者(在第8-28天,不施用MDM2抑制剂)以用于治疗癌症,持续选自以下的

时段:4周、8周、12周、16周、20周、24周、28周、32周、36周、40周、44周、48周、52周、56周、60周、64周、68周、72周、76周、80周、84周、88周、92周、96周、100周、104周、108周、112周、116周、120周、124周、128周、132周、136周、140周、144周、148周、152周和156周,其中所述MDM2抑制剂选自由以下组成的群组:式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、雷公藤甲素、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SJ-172550、SAR405838、MI-773、MX69、YH239-EE、R08994、Nutlin-3、Nutlin-3a、Nutlin-3b、Serdemetan、NSC59984、CHEMBL2386350、MK-8242、DS-3032、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐,其中所述癌症选自由以下组成的群组:癌症,例如膀胱癌、乳腺癌、结肠癌、直肠癌、肾癌、肝癌、肺癌(小细胞肺癌和非小细胞肺癌)、食道癌、胆囊癌、卵巢癌、胰腺癌、胃癌、宫颈癌、甲状腺癌、前列腺癌、头颈癌和皮肤癌(包括基底和鳞状细胞癌、黑色素瘤皮肤癌、梅克尔细胞癌、卡波西肉瘤、皮肤淋巴瘤);淋巴谱系的造血肿瘤(包括白血病、急性淋巴细胞性白血病、慢性骨髓性白血病、急性淋巴母细胞白血病、B细胞淋巴瘤、T细胞淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、毛细细胞淋巴瘤和伯基特淋巴瘤);骨髓谱系的造血肿瘤(包括急性和慢性骨髓性白血病、骨髓增生异常综合征和早幼粒细胞白血病);间充质起源的肿瘤(包括纤维肉瘤和横纹肌肉瘤以及其他肉瘤,例如软组织和骨);中枢和周围神经系统的肿瘤(包括星形细胞瘤、成神经细胞瘤、神经胶质瘤、成胶质细胞瘤和神经鞘瘤);以及其他肿瘤(包括黑色素瘤、精原细胞瘤、畸胎瘤、骨肉瘤、着色性皮萎缩、角化棘皮瘤和甲状腺滤泡癌)。在一个实施例中,MDM2抑制剂选自由以下组成的群组:式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SAR405838、MK-8242、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。在一个实施例中,MDM2抑制剂是式(I)或式(II)的化合物及其药学上可接受的盐;并且以120mg或240mg的剂量每天一次(QD)口服施用MDM2抑制剂。

[0363] 在一个实施例中,在28天周期的第1-7天将MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐施用于有需要的受试者(在第8-28天,不施用MDM2抑制剂)以用于治疗MPN,持续选自以下的时段:4周、8周、12周、16周、20周、24周、28周、32周、36周、40周、44周、48周、52周、56周、60周、64周、68周、72周、76周、80周、84周、88周、92周、96周、100周、104周、108周、112周、116周、120周、124周、128周、132周、136周、140周、144周、148周、152周和156周,其中所述MDM2抑制剂选自由以下组成的群组:式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、雷公藤甲素、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SJ-172550、SAR405838、MI-773、MX69、YH239-EE、R08994、Nutlin-3、Nutlin-3a、Nutlin-3b、Serdemetan、NSC59984、CHEMBL2386350、MK-8242、DS-3032、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐,其中所述MPN选自由以下组成的群组:真性红细胞增多症(PV)、骨髓纤维化、原发性骨髓纤维化、血小板增多症、特发性血小板增多症(ET)、先天性骨髓纤维化、系统性肥大细胞增生症(SM)、慢性中性粒细胞白血病(CNL)、骨髓增生异常综合征(MDS)和系统性肥大细胞病(SMCD)。在一个实施例中,MDM2抑制剂选自由以下组成的群组:式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SAR405838、MK-8242、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。在一个实施例中,MDM2抑制剂是式(I)或式(II)的化合物及其药学上可接受的盐;并且以120mg或240mg的剂量每天一次(QD)口服施用MDM2抑制剂。

[0364] 在一个实施例中,在28天周期的第1-7天将MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐施用于有需要的受试者(在第8-28天,不施用MDM2抑制剂)以用于治疗原发性骨髓纤维化,持

续选自以下的时段:4周、8周、12周、16周、20周、24周、28周、32周、36周、40周、44周、48周、52周、56周、60周、64周、68周、72周、76周、80周、84周、88周、92周、96周、100周、104周、108周、112周、116周、120周、124周、128周、132周、136周、140周、144周、148周、152周和156周,其中所述MDM2抑制剂选自自由以下组成的群组:式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、雷公藤甲素、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SJ-172550、SAR405838、MI-773、MX69、YH239-EE、R08994、Nutlin-3、Nutlin-3a、Nutlin-3b、Serdemetan、NSC59984、ChEMBL2386350、MK-8242、DS-3032、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。在一个实施例中,MDM2抑制剂选自自由以下组成的群组:式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SAR405838、MK-8242、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。在一个实施例中,MDM2抑制剂是式(I)或式(II)的化合物及其药学上可接受的盐;并且以120mg或240mg的剂量每天一次(QD)口服施用MDM2抑制剂。

[0365] 在一个实施例中,在28天周期的第1-7天将MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐施用于有需要的受试者(在第8-28天,不施用MDM2抑制剂)以用于治疗真性红细胞增多症,持续选自以下的时段:4周、8周、12周、16周、20周、24周、28周、32周、36周、40周、44周、48周、52周、56周、60周、64周、68周、72周、76周、80周、84周、88周、92周、96周、100周、104周、108周、112周、116周、120周、124周、128周、132周、136周、140周、144周、148周、152周和156周,其中所述MDM2抑制剂选自自由以下组成的群组:式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、雷公藤甲素、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SJ-172550、SAR405838、MI-773、MX69、YH239-EE、R08994、Nutlin-3、Nutlin-3a、Nutlin-3b、Serdemetan、NSC59984、ChEMBL2386350、MK-8242、DS-3032、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。在一个实施例中,MDM2抑制剂选自自由以下组成的群组:式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SAR405838、MK-8242、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。在一个实施例中,MDM2抑制剂是式(I)或式(II)的化合物及其药学上可接受的盐;并且以120mg或240mg的剂量每天一次(QD)口服施用MDM2抑制剂。

[0366] 在一个实施例中,在28天周期的第1-7天将MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐施用于有需要的受试者(在第8-28天,不施用MDM2抑制剂)以用于治疗特发性血小板增多症,持续选自以下的时段:4周、8周、12周、16周、20周、24周、28周、32周、36周、40周、44周、48周、52周、56周、60周、64周、68周、72周、76周、80周、84周、88周、92周、96周、100周、104周、108周、112周、116周、120周、124周、128周、132周、136周、140周、144周、148周、152周和156周,其中所述MDM2抑制剂选自自由以下组成的群组:式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、雷公藤甲素、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SJ-172550、SAR405838、MI-773、MX69、YH239-EE、R08994、Nutlin-3、Nutlin-3a、Nutlin-3b、Serdemetan、NSC59984、ChEMBL2386350、MK-8242、DS-3032、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。在一个实施例中,MDM2抑制剂选自自由以下组成的群组:式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SAR405838、MK-8242、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。在一个实施例中,MDM2抑制剂是式(I)或式(II)的化合物及其药学上可接受的盐;并且以120mg或240mg的剂量每天一次(QD)口服施用MDM2抑制剂。

[0367] 在一个实施例中,在28天周期的第1-7天将MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐施用于有需要的受试者(在第8-28天,不施用MDM2抑制剂)以用于治疗慢性骨髓性白血病

(CML),持续选自以下的时段:4周、8周、12周、16周、20周、24周、28周、32周、36周、40周、44周、48周、52周、56周、60周、64周、68周、72周、76周、80周、84周、88周、92周、96周、100周、104周、108周、112周、116周、120周、124周、128周、132周、136周、140周、144周、148周、152周和156周,其中所述MDM2抑制剂选自由以下组成的群组:式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、雷公藤甲素、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SJ-172550、SAR405838、MI-773、MX69、YH239-EE、R08994、Nutlin-3、Nutlin-3a、Nutlin-3b、Serdemetan、NSC59984、ChEMBL2386350、MK-8242、DS-3032、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。在一个实施例中,MDM2抑制剂选自由以下组成的群组:式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SAR405838、MK-8242、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。在一个实施例中,MDM2抑制剂是式(I)或式(II)的化合物及其药学上可接受的盐;并且以120mg或240mg的剂量每天一次(QD)口服施用MDM2抑制剂。

[0368] 在一个实施例中,在28天周期的第1-7天将MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐施用于有需要的受试者(在第8-28天,不施用MDM2抑制剂)以用于治疗急性骨髓性白血病(AML),持续选自以下的时段:4周、8周、12周、16周、20周、24周、28周、32周、36周、40周、44周、48周、52周、56周、60周、64周、68周、72周、76周、80周、84周、88周、92周、96周、100周、104周、108周、112周、116周、120周、124周、128周、132周、136周、140周、144周、148周、152周和156周,其中所述MDM2抑制剂选自由以下组成的群组:式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、雷公藤甲素、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SJ-172550、SAR405838、MI-773、MX69、YH239-EE、R08994、Nutlin-3、Nutlin-3a、Nutlin-3b、Serdemetan、NSC59984、ChEMBL2386350、MK-8242、DS-3032、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。在一个实施例中,MDM2抑制剂选自由以下组成的群组:式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SAR405838、MK-8242、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。在一个实施例中,MDM2抑制剂是式(I)或式(II)的化合物及其药学上可接受的盐;并且以120mg或240mg的剂量每天一次(QD)口服施用MDM2抑制剂。

[0369] 在一个实施例中,在28天周期的第1-7天将MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐施用于有需要的受试者(在第8-28天,不施用MDM2抑制剂)以用于治疗梅克尔细胞癌(MCC),持续选自以下的时段:4周、8周、12周、16周、20周、24周、28周、32周、36周、40周、44周、48周、52周、56周、60周、64周、68周、72周、76周、80周、84周、88周、92周、96周、100周、104周、108周、112周、116周、120周、124周、128周、132周、136周、140周、144周、148周、152周和156周,其中所述MDM2抑制剂选自由以下组成的群组:式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、雷公藤甲素、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SJ-172550、SAR405838、MI-773、MX69、YH239-EE、R08994、Nutlin-3、Nutlin-3a、Nutlin-3b、Serdemetan、NSC59984、ChEMBL2386350、MK-8242、DS-3032、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。在一个实施例中,MDM2抑制剂选自由以下组成的群组:式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SAR405838、MK-8242、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。在一个实施例中,MDM2抑制剂是式(I)或式(II)的化合物及其药学上可接受的盐;并且以120mg或240mg的剂量每天一次(QD)口服施用MDM2抑制剂。

[0370] 在一个实施例中,在28天周期的第1-7天将MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐施用于有需要的受试者(在第8-28天,不施用MDM2抑制剂)以用于治疗静脉切开术依赖性真性

红细胞增多症,持续选自以下的时段:4周、8周、12周、16周、20周、24周、28周、32周、36周、40周、44周、48周、52周、56周、60周、64周、68周、72周、76周、80周、84周、88周、92周、96周、100周、104周、108周、112周、116周、120周、124周、128周、132周、136周、140周、144周、148周、152周和156周,其中所述MDM2抑制剂选自由以下组成的群组:式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、雷公藤甲素、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SJ-172550、SAR405838、MI-773、MX69、YH239-EE、R08994、Nutlin-3、Nutlin-3a、Nutlin-3b、Serdemetan、NSC59984、CHEMBL2386350、MK-8242、DS-3032、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。在一个实施例中,MDM2抑制剂选自由以下组成的群组:式(I)的化合物、式(II)的化合物、RG7388、HDM201、RG7112、CGM097A、CGM0970B、SAR405838、MK-8242、DS-3032B、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。在一个实施例中,MDM2抑制剂是式(I)或式(II)的化合物及其药学上可接受的盐;并且以120mg或240mg的剂量每天一次(QD)口服施用MDM2抑制剂。

[0371] 在一个实施例中,在28天周期的第1-7天以120mg的剂量每天一次将式(I)或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐施用于有需要的人类受试者(在第8-28天,不施用MDM2抑制剂)以用于治疗静脉切开术依赖性真性红细胞增多症,持续选自以下的时段:4周、8周、12周、16周、20周、24周、28周、32周、36周、40周、44周、48周、52周、56周、60周、64周、68周、72周、76周、80周、84周、88周、92周、96周、100周、104周、108周、112周、116周、120周、124周、128周、132周、136周、140周、144周、148周、152周和156周。在一个实施例中,人类受试者是羟基脲(HU)不耐受的(不可接受的副作用)。在一个实施例中,人类受试者是羟基脲(HU)抗性的(反应不足)。在一个实施例中,人类受试者患有脾肿大。在一个实施例中,人类受试者患有脾肿大并且是静脉切开术依赖性的。在一个实施例中,人类受试者是静脉切开术依赖性的但未患有脾肿大。在一个实施例中,人类受试者的鲁索替尼疗法失败。

[0372] 在一个实施例中,在28天周期的第1-7天以240mg的剂量每天一次将式(I)或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐施用于有需要的人类受试者(在第8-28天,不施用MDM2抑制剂)以用于治疗静脉切开术依赖性真性红细胞增多症,持续选自以下的时段:4周、8周、12周、16周、20周、24周、28周、32周、36周、40周、44周、48周、52周、56周、60周、64周、68周、72周、76周、80周、84周、88周、92周、96周、100周、104周、108周、112周、116周、120周、124周、128周、132周、136周、140周、144周、148周、152周和156周。在一个实施例中,人类受试者是羟基脲(HU)不耐受的(不可接受的副作用)。在一个实施例中,人类受试者是羟基脲(HU)抗性的(反应不足)。在一个实施例中,人类受试者患有脾肿大。在一个实施例中,人类受试者患有脾肿大并且是静脉切开术依赖性的。在一个实施例中,人类受试者是静脉切开术依赖性的但未患有脾肿大。在一个实施例中,人类受试者的鲁索替尼疗法失败。

[0373] 在一个实施例中,在21天周期的第1-7天以120mg的剂量每天一次将式(I)或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐施用于有需要的人类受试者(在第8-21天,不施用MDM2抑制剂)以用于治疗静脉切开术依赖性真性红细胞增多症,持续选自以下的时段:3周、6周、9周、12周、15周、18周、21周、24周、27周、30周、33周、36周、39周、42周、45周、48周、51周、54周、57周、60周、63周、66周、69周、72周、75周、78周、81周、84周、87周、90周、93周、96周、99周、102周、105周、108周、111周、114周、117周、120周、123周、126周、129周、132周、135周、138周、141周、144周、147周、150周、153周和156周。在一个实施例中,人类受试者是羟基脲(HU)不耐受的(不可接受的副作用)。在一个实施例中,人类受试者是羟基脲(HU)抗性的

(反应不足)。在一个实施例中,人类受试者患有脾肿大。在一个实施例中,人类受试者患有脾肿大并且是静脉切开术依赖性的。在一个实施例中,人类受试者是静脉切开术依赖性的但未患有脾肿大。在一个实施例中,人类受试者的鲁索替尼疗法失败。

[0374] 在一个实施例中,在21天周期的第1-7天以240mg的剂量每天一次将式(I)或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐施用于有需要的人类受试者(在第8-21天,不施用MDM2抑制剂)以用于治疗静脉切开术依赖性真性红细胞增多症,持续选自以下的时段:3周、6周、9周、12周、15周、18周、21周、24周、27周、30周、33周、36周、39周、42周、45周、48周、51周、54周、57周、60周、63周、66周、69周、72周、75周、78周、81周、84周、87周、90周、93周、96周、99周、102周、105周、108周、111周、114周、117周、120周、123周、126周、129周、132周、135周、138周、141周、144周、147周、150周、153周和156周。在一个实施例中,人类受试者是羟基脲(HU)不耐受的(不可接受的副作用)。在一个实施例中,人类受试者是羟基脲(HU)抗性的(反应不足)。在一个实施例中,人类受试者患有脾肿大。在一个实施例中,人类受试者患有脾肿大并且是静脉切开术依赖性的。在一个实施例中,人类受试者是静脉切开术依赖性的但未患有脾肿大。在一个实施例中,人类受试者的鲁索替尼疗法失败。

[0375] 实例

[0376] 现在参考以下实例描述本文包含的实施例。提供这些实例仅出于说明的目的,并且本文所包含的公开内容绝不应解释为限于这些实例,而应解释为包含由于本文提供的教导而变得显而易见的任何和所有变型。

[0377] 实例1:式(I)的化合物对真性红细胞增多症细胞的作用

[0378] 测试式(I)的化合物对真性红细胞增多症细胞的作用的程序遵循Lu等人, Blood, 2012, 120(15);3098-3105中所述,其通过引用整体并入本文。下面简要描述该程序。

[0379] 细胞制备:

[0380] 将从真性红细胞增多症(PV)患者获得外周血。将从机构审查委员会获得适当的批准。研究之前将获得知情同意。所有患者均符合世界卫生组织的真性红细胞增多症(PV)诊断标准。将外周血样品铺在Ficoll-Hypaque(1.077g/mL;GE Healthcare)上,并通过离心分离低密度单核细胞。根据制造商的说明,将使用人CD34+细胞选择试剂盒(StemCell Technologies)分离CD34+细胞。将使用FACSCalibur流式细胞仪(BD Biosciences)分析CD34+细胞群的纯度;并且所有实验需要至少85%的纯度。新鲜的正常人骨髓CD34+细胞将作为对照从ALLCELLS购买。

[0381] HPC测定

[0382] 式(I)的化合物对真性红细胞增多症(PV)患者的作用可通过HPC测定来评估,如Lu等人, Blood, 2012, 3098-3105中所述,其通过引用整体并入本文。简而言之,CD34+细胞将在无血清培养基(StemCell Technologies)中培养,该培养基含有50ng/mL干细胞因子(SCF), 50ng/mL促血小板生成素(TPO), 50ng/mL fms样酪氨酸激酶3(F1t-3)配体和50ng/mL IL-3,并用各种剂量的式(I)的化合物处理4天。处理4天后,将在半固体培养基中测定CD34+细胞,如Bruno等人., Blood, 2006, 3128-3134中所述,其通过引用整体并入本文。简而言之,将 $5 \times 10^2$ 个CD34+细胞铺板于每个培养皿,一式两份,培养物含有1mL IMDM与1.1%甲基纤维素和20%FBS,将向其中加入SCF、TPO、F1t-3配体、IL-3和GM-CSF(各50ng/mL)和2U/mL促红细胞生成素(EPO)。孵育14天后将对菌落进行计数,并采集单个菌落并对JAK2V617F进行基因分

型。

[0383] 用于JAK2V617F阳性菌落的嵌套等位基因特异性PCR

[0384] 将使用Extract-N-Amp血液PCR试剂盒 (Sigma-Aldrich) 从随机采集的菌落中分离基因组DNA。将通过使用嵌套等位基因特异性PCR来检测JAK2V617F, 如Bruno等人, Blood, 2006, 3128-3134中所述, 其通过引用整体并入本文。将在2.0%琼脂糖凝胶上分析最终的PCR产物。279-bp产物指示等位基因特异性JAK2V617F阳性, 而229-bp产物指示JAK2V617F阴性。如果菌落仅含有279-bp带, 则将其分类为JAK2V617F纯合的, 而将根据279-bp和229-bp带二者的存在鉴定杂合菌落。

[0385] 细胞凋亡测定

[0386] 将收集处理过的细胞并用PBS洗涤以用膜联蛋白-V (BD Biosciences) 染色; 染色程序将根据制造商提供的方案执行。数据将在FACSCalibur流式细胞仪 (BD Biosciences) 上获取, 并且每次分析 (BD FACSDiva软件; BD Biosciences) 将获取至少10000个活细胞。

[0387] 免疫印迹分析

[0388] CD34+细胞将从真性红细胞增多症 (PV) 患者的外周血中纯化, 并在含有SCF、FL-3配体、IL-3和TPO的无血清培养基中培养。用各种剂量的式 (I) 的化合物处理细胞4小时。将收获细胞, 并用RIPA裂解缓冲液 (Boston BioProducts) 制备全细胞蛋白质提取物以用于免疫印迹。

[0389] 为了制备真性红细胞增多症 (PV) 患者细胞的细胞质和核蛋白级分, 将CD34+细胞在含有SCF、FL-3配体和IL-3的无血清培养基中扩增10天。然后将CD34+细胞纯化, 并在SCF、FL-3配体、IL-3和TPO的存在下用各种剂量的式 (I) 的化合物处理48小时。将根据制造商的说明使用NE-PER核和细胞质提取试剂 (Thermo Scientific) 制备蛋白质提取物。

[0390] 在进行免疫印迹之前, 用Laemmli SDS样品缓冲液 (Boston BioProducts) 通过在95°C下加热5分钟使所有样品变性; 每个样品将在SDS-PAGE凝胶上分离, 并转移到polyvinylidene difluoride膜 (Bio-Rad) 上。使用抗体 (Cell Signaling Technologies) 和ECL免疫印迹试剂 (Denville Scientific) 可视化Phospho-p53、p53、MDM2、p21、p-STAT1、PUMA和Bak。

[0391] 统计分析

[0392] 结果将报告为从各种数量的实验获得的单个数据点的平均值±SD。统计显著性将使用学生t检验或配对样本t检验确定。

[0393] 实例2: 式 (I) 的化合物对特发性血小板增多症细胞的作用

[0394] 实验将根据实例1进行, 除了使用特发性血小板增多症细胞代替真性红细胞增多症 (PV) 细胞以外。

[0395] 实例3: 式 (I) 的化合物对原发性骨髓纤维化细胞的作用

[0396] 实验将根据实例1进行, 除了使用原发性骨髓纤维化细胞代替真性红细胞增多症 (PV) 细胞以外。

[0397] 实例4: 式 (I) 的化合物作为真性红细胞增多症患者的单一疗法

[0398] 这项研究的目的是研究式 (I) 的化合物对真性红细胞增多症 (PV) 患者的安全性和有效性。正在进行RG7388的类似临床研究 (NCT02407080)。在该研究中将招募30名真性红细胞增多症 (PV) 患者, 并将在21天周期的第1-7天以120mg每天一次 (QD) 施用式 (I) 的化合物

(第8-21天,不施用式(I)的化合物),持续两年。纳入标准如下:

[0399] • JAK2V617F阳性真性红细胞增多症(PV)

[0400] • 以前未用至少一种其他药物(羟基脲、干扰素、阿那格雷)治疗

[0401] •  $\geq 18$ 岁

[0402] • 筛选期间可接受的研究前器官功能定义为:总胆红素 $\leq$ 正常上限(ULN)的1.5倍,除非由于吉伯氏病或溶血,天冬氨酸转氨酶(AST)和丙氨酸转氨酶(ALT) $\leq 2.5$ 倍ULN,血清肌酐 $\leq 1.5 \times$  ULN

[0403] • 育龄妇女和男性必须同意在进入研究之前和参与研究期间使用适当的避孕方法(即避孕的激素或屏障方法;节欲)。如果女性受试者怀孕或怀疑她在参加本研究期间怀孕,则应立即将其从研究中排除

[0404] 在研究过程中或研究结束时,将通过以下各项对每位真性红细胞增多症(PV)患者进行评估,以确定式(I)的化合物的安全性和有效性:1)血液学反应;2)JAK2V617F等位基因负担减少;3)骨髓组织病理学异常的改变;4)基线网状霉素/胶原纤维化减少;5)静脉和动脉血栓形成的发生率;以及5)通过MPN-SAF测量的MPN相关症状的变化。

[0405] 实例5:式(I)的化合物作为特发性血小板增多症患者的单一疗法

[0406] 将根据实例4中所述的程序进行研究性研究,除了招募特发性血小板增多症(ET)患者代替真性红细胞增多症(PV)患者以外。

[0407] 实例6:式(I)的化合物作为原发性骨髓纤维化患者的单一疗法

[0408] 将根据实例4中所述的程序进行研究性研究,除了招募原发性骨髓纤维化患者代替真性红细胞增多症(PV)患者以外。

[0409] 实例7:式(I)的化合物对癌症的功效

[0410] 测试式(I)的化合物对癌症的功效的程序描述于Canon等人,Molecular Cancer Therapeutics,2015;649-658和Rew等人,J.Med.Chem.2012;55;4936-54中,其通过引用整体并入本文。下面简要介绍该程序。

[0411] 细胞

[0412] SJSA-1、HCT116、ACHN、NCI-H460、MOLM-13、RKO、MCF7、22RV1、HT-29、PC-3、NCI-H82、NCI-SNU1和MG-63细胞购自ATCC,并且此后已通过短串联重复分析(来自Promega的PowerPlex 18D Kit)进行了验证。NCI-H2452、SW982、C32、SK-HEP-1、A375、RT4、RPMI-2650、MDA-MB-134-VI、NCI-H2347和A427细胞购自ATCC,并在6个月内使用。IGR-1和CML-T1细胞购自德国微生物和细胞培养物保藏中心(DSMZ),并在6个月内使用。通过在鼠体内传代A375细胞来产生A375sq2细胞。HCT116 p53<sup>-/-</sup>细胞获自Bert Vogelstein。KS-1和SNG-M购自日本研究生物资源库(HSRRB),并在6个月内使用。购买6个月后,使用G-401、G-361、LS174T细胞(购自ATCC)、EOL-1细胞(购自DSMZ)和KP-4细胞(购自HSRRB)。

[0413] 表面等离子体共振(SRP)光谱结合测定

[0414] 材料:Biacore T100仪器(GE Healthcare),CM5传感器芯片(BR-1000-12),胺偶联试剂盒(BR-1000-50),包括1-乙基-3-(3-二甲基胺-丙基)碳二亚胺盐酸盐(EDC)、N-羧基琥珀酰亚胺(NHS)和乙醇胺-HCl,GST捕获试剂盒(BR-1002-23),HBS-N缓冲液(BR-1006-70)来自GE Healthcare。通过0.2 $\mu$ M尼龙膜(VWR 87006-076)过滤所有缓冲液。Biacore上抑制剂的动力学研究:CM5芯片用10mM NaOH、10mM HCl和0.1% SDS预处理,各自在HBS-N缓冲液中

以100 $\mu$ L/min注射两次,每次10秒。固定和捕获步骤如下所述进行:1.将等体积的0.4M EDC和0.1M NHS混合并以10 $\mu$ L/min注入芯片表面以激活10分钟;2.通过以8 $\mu$ L/min注射于表面15分钟将抗GST抗体(30 $\mu$ g/ml,在10mM乙酸钠中,pH5)固定在芯片上。3.为了使过量的反应基团失活并洗去未结合的抗GST抗体,以8 $\mu$ L/min将1M乙醇胺-HCl pH 8.5泵入整个表面10分钟。所得的抗体固定水平为约18000RU;4.将HBS-N缓冲液中的10 $\mu$ g/ml GST以5 $\mu$ l/min注射在一个流通池上15分钟,以形成1500RU的对照表面;5.通过将20 $\mu$ g/ml MDM2以5 $\mu$ l/min注射在另一流通池上15分钟两次以达到约2000RU的捕获水平来产生样品表面。在25 $^{\circ}$ C下以90 $\mu$ L/min的恒定流速进行抑制剂(分子量范围为450-600)的动力学结合研究。样品分析缓冲液由25mM Tris,pH 7.5、150mM NaCl、0.005% (v/v)吐温20、0.2mM TCEP和2.5% (v/v)DMSO组成。在样品分析缓冲液中将抑制剂从1mM储备液(在100%DMSO中)稀释至12nM。然后将抑制剂连续稀释2次以产生8个点。将稀释的抑制剂注入对照和样品表面1-2分钟,并观察到解离3-4分钟。注射含有2.3-3.5%DMSO的缓冲液以构建DMSO校正曲线。利用双参考程序和DMSO校准使用Biacore评估软件(GE Healthcare)处理所有传感图。使用包括传质限制项的1:1结合模型建立KD值。

[0415] SJSA-1细胞增殖测定(Click-iT EdU HCS测定)

[0416] 将SJSA-1细胞以 $2.8 \times 10^3$ 个细胞/孔的密度铺板在384孔细胞培养板(Perkin Elmer,#6007460)中的40 $\mu$ l生长培养基(补充有10mM HEPES、1mM丙酮酸钠、1X青霉素-链霉素、2mM谷氨酰胺和10%胎牛血清的RPMI 1640)中。将细胞在37 $^{\circ}$ C和5%CO<sub>2</sub>下培养24小时。第二天,在10%人血清的存在下,用MDM2抑制剂处理细胞16小时。在第3天,根据制造商的说明进行Click-iT EdU测定程序,其中将测定体积减少至25 $\mu$ L,以调整为384孔规格(Invitrogen,#C10357)。简而言之,将EdU(5-乙炔基-2'-脱氧尿苷)添加到细胞中至10 $\mu$ M终浓度,并孵育1小时。标记后,将细胞用4%甲醛固定并用0.1%Triton-X 100渗透。洗涤后,将细胞用Click-iT反应缓冲液孵育,然后用核染色孵育。然后洗涤细胞并使用Opera高含量筛选系统(Perkin Elmer)成像。计算EdU掺入百分比,并将其用于IC50计算。使用四参数逻辑(4PL)Hill模型确定IC50值。

[0417] BrdU增殖测定(HCT116特异性测定)

[0418] MDM2抑制剂的效力也通过在化合物处理的细胞相对于DMSO处理的对照细胞中定量5溴-2-脱氧尿苷(BrdU)掺入的量测定对细胞增殖的作用来确定。将HCT116p53WT或p53<sup>-/-</sup>细胞以 $6 \times 10^3$ 个细胞/孔的密度铺板在96孔细胞培养板中的100 $\mu$ l生长培养基(McCoy's 5A,1X PSQ和10%胎牛血清(所有组分均来自Invitrogen))中。在添加化合物之前,首先将细胞在37 $^{\circ}$ C和5%CO<sub>2</sub>下培养24小时。将MDM2抑制剂在DMSO(Sigma#D2650)中连续稀释,然后在测定培养基(McCoy's 5A,1X PSQ,10%人血清(Bioreclamation#HMSRM))中再次稀释,最终DMSO浓度为1%。将细胞在抑制剂存在下于37 $^{\circ}$ C和5%CO<sub>2</sub>下孵育16小时,然后在37 $^{\circ}$ C和5%CO<sub>2</sub>下用稀释的BrdU标记试剂(最终稀释度:1:100,Invitrogen#00-0103)脉冲1小时。BrdU脉冲后,去除培养基,固定细胞并染色以掺入BrdU。使用流式细胞术或带有靶标激活生物应用的Cellomics Array Scan Vti酶标仪测定BrdU掺入量。DMSO处理的对照孔中BrdU阳性细胞的百分比用于标准化信号并计算每个化合物处理的孔的抑制百分比。使用XLFit软件生成剂量响应曲线,以计算每种测试抑制剂的IC50值。

[0419] HCT116 p21 TaqMan®测定(HCT116特异性测定)

[0420] 该测定完全按照上面对SJS A-1p21测定的描述进行,但以下情况除外:HCT116p53WT或p53<sup>-/-</sup>细胞的生长培养基均由McCoy's 5A,1X PSQ和10%胎牛血清构成(所有组分来自Invitrogen)。

[0421] 生化(HTRF)测定

[0422] 材料:在内部生产人MDM2(GST-凝血酶-hMDM2(1-188))。将其在大肠杆菌中表达,并通过谷胱甘肽琼脂糖4B、Q-HP和Superdex 200柱纯化。人p53(Avi-TrxA-6His-凝血酶-S-Tag-EK-p53(1-83))在大肠杆菌中表达,并通过Ni-NTA、羟基磷灰石、Superdex 75柱,以达到超过80%的纯度。人血清来自Bioreclamation(HMSRM,未过滤)。用钨穴状化合物标记的单克隆抗GST抗体(Eu-抗-GST,61GSTLB)和SA-Xlent(611SAXLB)来自Cisbio。DTT、BSA、KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>、Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>、DMSO、NaCl和KF都来自Sigma。无血清反应缓冲液由1.06mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>、2.96mM Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>、0.155M NaCl、0.1%BSA和1mM DTT构成。血清中的HTRF测定使用加入15%人血清的反应缓冲液。HTRF测定板是来自Perkin Elmer(6007299)的White3840pti板。将Envision(Perkin Elmer)设定在320nm处激发。在665和615nm处测量发射,并且Em665/Em615的比值代表MDM2-p53的相互作用。在每次激发后,以60μs的延迟,测量两个检测器50次闪烁的时间分辨荧光。读取时间为300μs。Vprep是来自Velocity11的产品。Wellmate微板分配器来自Thermo Scientific。在内部制造Serial Killer。方法(在HTRF测定中确定抑制剂效力):通过Serial Killer将20μL 1.5mM抑制剂连续稀释至20μL DMSO达22个点。通过Vprep将1μL此类稀释的抑制剂转移到含9μL反应缓冲液的反应板中。将10μL 1nM MDM2分配至反应板,并在加入20μL 1.25nM p53之前与抑制剂一起孵育20分钟。60分钟后,将检测混合物(10μL, 1nM SA-Xlent, 3nM Eu-抗-GST和0.5M KF)分散到反应混合物中,并在孵育18小时后在Envision上读板。总反应体积为50μL。通过Wellmate将MDM2、p53和检测递送至测定板。从一式两份的数据确定IC50。对于在15%血清中的HTRF测定:添加顺序与无血清测定相同。将10μL在含30%人血清的反应缓冲液中稀释的12.5nM MDM2加至10μL缓冲液和化合物混合物中,以产生15%的血清。在含有15%人血清的缓冲液中稀释20nM p53。检测缓冲液是含有10nM SA-Xlent、3nM Eu-抗-GST和0.5M KF的15%血清。

[0423] 免疫印迹分析

[0424] 用DMSO(0.1%)或式(I)的化合物(0.1、1或10mmol/L)处理肿瘤细胞。24小时后,收集蛋白质裂解物,对其进行电泳,并转移到聚偏二氟乙烯膜(Life Technologies)上。一抗:p53(DO-1;Calbiochem)、MDM2(BD Pharmingen)、p21(R&D Systems)、PUMA(Abcam)或β-肌动蛋白-HRP(Sigma)。

[0425] 细胞生存力测定(72小时)

[0426] 将细胞系以最佳初始接种密度铺于96或384孔板中,以确保在测定结束时细胞不达到汇合。用DMSO对照或不同浓度的式(I)的化合物处理细胞72小时。使用CellTiter-Glo发光细胞生存力(Promega)或ATPlite 1步法发光(PerkinElmer)测定试剂盒来确定活细胞的数目。在化合物加入前零时(V0)以及化合物处理72小时后,用EnVision Multilabel读数器(PerkinElmer)测量各细胞系的发光。生长抑制(GI)根据以下等式以200点标度计算,其中V72为DMSO对照在72小时时的发光,T72为化合物处理的样品的发光:如果T72>V0,则GI=100x(1-((T72-V0)/(V72-V0)));如果T72<V0,则GI=100x(1-((T72-V0)/V0))。0、100和200的GI值分别代表未抑制的细胞生长(即DMSO对照)、细胞停滞和完全细胞杀灭。使用

XLfit软件 (IDBS) 产生剂量-反应曲线,以计算在每个测试的细胞系中的式 (I) 的化合物的 IC50值。

#### [0427] 动物研究

[0428] 所有动物实验程序均按照实验动物护理评估和鉴定协会的标准进行。所有研究都使用4-6周龄雌性无胸腺裸鼠 (Harlan Laboratories, Hsd:无胸腺裸-Foxn1nu)。在12小时的光/暗循环中,将小鼠圈养在环境控制的房间 (温度 $23 \pm 2^{\circ}\text{C}$ ,相对湿度 $50 \pm 20\%$ ) 中的在无菌住所下的过滤器封盖的笼中,每笼五只小鼠。给小鼠喂食商业啮齿动物饲料 (Harlan Laboratories, #2920X), 并随意接受过滤器纯化的自来水。在研究前至少2天,通过皮下植入的微芯片 (Bio MedicData Systems) 单独鉴定小鼠。

#### [0429] 药效学测定

[0430] 将肿瘤细胞 (SJSA-1:  $5 \times 10^6$  个细胞, HCT 116:  $2 \times 10^6$  个细胞) 皮下注射到雌性无胸腺裸鼠的侧腹, 细胞与基质胶 (BD Bioscience) 的比值为2:1。当平均肿瘤大小达到约 $300$ 至 $450\text{mm}^3$  ( $n=4$ 只/组) 时, 通过口服灌胃施用式 (I) 的化合物。给药后1、2、4、8和24小时 (SJSA-1) 或给药后6小时 (HCT116) 收获肿瘤并在液氮中速冻。使用Qiagen RNeasy 96试剂盒 (Qiagen) 纯化总RNA。通过qRT-PCR从技术重复中的每个样品的总RNA中测定p21和管家基因GAPDH的水平。在Applied Biosystems Prism 7900HT仪器上测定qRT-PCR反应, 并使用Applied Biosystems SDS2.2软件分析数据。SDS2.2软件计算每个肿瘤样品中的p21和GAPDH拷贝数。将p21的拷贝数归一化为GAPDH的拷贝数, 并且针对每个样品, 相对于媒介物对照计算归一化的p21水平的增加倍数。对于MIC-1, 在处死时收集血浆, 并按照制造商的说明使用R&D Quantikine人MIC-1免疫测定法 (目录号DGD150) 检测MIC-1。使用Spectramax M5酶标仪使用Softmax pro v4 (Molecular Devices) 读取ELISA测定。

#### [0431] 异种移植研究

[0432] 将SJSA-1细胞 ( $5 \times 10^6$  个细胞与基质胶的比值为2:1), NCI-H460细胞 ( $5 \times 10^6$  个细胞与基质胶的比值为2:1), A375sq2 ( $5 \times 10^6$  个细胞与基质胶的比值为2:1) 或HCT116 ( $2 \times 10^6$  个细胞) 皮下注射到雌性无胸腺裸鼠的侧腹 ( $n=10$ 只/组)。当肿瘤确立且大约 $200\text{mm}^3$ 时开始治疗。通过口服灌胃每天一次施用式 (I) 的化合物。每周两次用Pro-Max电子数显卡尺 (Sylvac) 评估肿瘤大小, 并使用下式计算肿瘤体积: 长 $\times$ 宽 $\times$ 高, 并表示为 $\text{mm}^3$ 。数据表示为平均值 $\pm$ SEM。每周两次记录体重以评估耐受性 (数据未显示)。如对p21药效学测定所述, 在异种移植研究结束时进行p21 mRNA分析。

#### [0433] 异种植物中BrdUrd和裂解的caspase-3的检测

[0434] 在最后一次治疗后6小时收获肿瘤, 用福尔马林固定, 并加工成石蜡。收获前两个小时, 给小鼠腹膜内注射BrdUrd (50mg/kg)。使用市售抗体针对BrdUrd或裂解的caspase-3对肿瘤切片进行免疫染色, 并用苏木精复染。通过Aperio Digital Scanner以 $\times 20$ 扫描切片, 并使用Visiomorph图像分析软件确定阳性核密度。

#### [0435] 统计分析

[0436] 对于体内式 (I) 的化合物的剂量反应功效研究, 使用重复测量ANOVA (RMANOVA), 然后进行多重比较的Dunnnett事后检验, 以评估观察到的差异的统计学显著性。

#### [0437] 结果

[0438] 测定更广泛的肿瘤细胞系组, 包括代表一系列肿瘤类型和遗传背景的p53野生型

(n=23) 和突变体 (n=7) 系, 并确定式 (I) 的化合物处理在72小时内对细胞生长的作用。在评估的23个p53野生型细胞系中, 式 (I) 的化合物处理抑制了细胞生长, 其中IC50值范围为0.1至1mmol/L (图2)。

[0439] 在代表不同遗传背景和各种肿瘤类型的异种移植模型中评估式 (I) 的化合物的抗肿瘤活性。在异种移植模型中使用的所有肿瘤细胞系都带有野生型p53。每天口服施用式 (I) 的化合物在所有模型中均导致显著的肿瘤生长抑制 (TGI) (图3-5)。

[0440] SJSA-1是一种MDM2扩增的骨肉瘤模型, 其对式 (I) 的化合物处理最敏感, 并且ED50为9.1mg/kg (图3)。在75mg/kg的最高剂量组中, 10个肿瘤中有10个完全消退并且在处理10天后无法检测到。在第25天后在该组中停止式 (I) 的化合物处理, 并观察小鼠另外50天。在任何小鼠中均未检测到SJSA-1肿瘤再生长。另外的异种移植模型证明了式 (I) 或式 (II) 的化合物的体内抗肿瘤活性范围。在HCT116结直肠癌模型 (KRAS突变体) 中, 与对照相比, 最高剂量的式 (I) 的化合物导致86%的TGI, 并且ED50为31mg/kg (图4)。在A375sq2 BRAF突变体黑色素瘤模型中, 式 (I) 的化合物的处理导致97%的TGI, 并且ED50为18mg/kg (图5)。

[0441] 在每个异种移植研究结束时收获肿瘤, 以确定式 (I) 的化合物处理对p53途径活性的作用。与媒介物处理的肿瘤相比, 式 (I) 的化合物处理导致p21 mRNA的剂量和时间依赖性诱导 (图6)。每个肿瘤模型中p21诱导的水平与TGI的程度有关, 其中p21水平在生长受到最大抑制的肿瘤中最高。然而, 最大的p21诱导水平根据肿瘤模型而变化。

#### [0442] 实例8: 临床试验

[0443] 与静脉切开术依赖性真性红细胞增多症患者的鲁索替尼相比, 式 (I) 的化合物的功效、安全性、药代动力学和药效学的两部分、随机、开放标签、多中心、2a/2b期研究。

[0444] 真性红细胞增多症 (PV) 被分类为骨髓增殖性肿瘤 (MPN)。长期存活差, 20年后的存活率为18%。对于PV患者, 尤其是羟基脲 (HU) 不耐受/抗性的那些, 治疗选择有限, 尽管副作用不可接受且反应不理想, 但仍经常用HU治疗这些患者。在鲁索替尼反应率为21%的情况下, 在这一PV患者亚群中存在对有效治疗的高度未满足需求。式 (I) 或式 (II) 的化合物是口服生物可利用的小分子细胞毒性化学治疗剂, 其与鼠双微体2 (MDM2) 结合并抑制MDM2/肿瘤蛋白53 (p53) 蛋白质-蛋白质相互作用。式 (I) 的化合物已显示出在体外抑制p53野生型 (p53WT) 肿瘤细胞的生长以及在体内抑制肿瘤异种移植物的生长。p53是一种肿瘤抑制因子和转录因子, 其通过激活参与细胞周期停滞、凋亡、衰老和脱氧核糖核酸 (DNA) 修复的众多基因的转录来响应细胞应激。在临床前期, 对MDM2抑制的敏感性的关键决定因素是细胞的p53突变状态, 而p53WT细胞对此类抑制剂敏感。MDM2是p53的负调节剂, 并且在携带p53WT的CD34+骨髓增殖性肿瘤细胞中过表达。MDM2降解p53并使其失活, 从而允许克隆的造血干细胞增殖。

#### [0445] 研究设计

[0446] 该研究将分两部分进行。在部分A, 初始概念验证阶段, 将评估在PV受试者中三个治疗组的功效和安全性。如果在脾肿大受试者中部分A的总反应率为至少40%, 则开始部分B, 其中将患有脾肿大的PV受试者随机分配至用部分A的推荐剂量和时间表进行治疗, 或分配至按照处方标签施用的鲁索替尼进行治疗。

[0447] 所有部分A和部分B受试者将继续式 (I) 的化合物的治疗, 直到疾病发展或缺乏耐受性。疾病进展定义为:

[0448] • 静脉切开术合格(第8周后):确认的血细胞比容(HCT) >45%,比基线时获得的HCT高至少3个百分点,或确认的HCT >48%,确认发生在初始观察后2-14天。

[0449] • 脾进展:相对于中心成像检查最好记录的脾体积反应时测定的体积,体积评估增加 $\geq 25\%$ 。

[0450] • 骨髓纤维化/转化:从基线增加的骨髓纤维化,和/或向骨髓纤维化(MF)、骨髓增生异常综合征(MDS)或急性白血病的转化。

[0451] 部分A-式(I)的化合物概念验证/剂量测定:部分A将评估两种不同剂量的式(I)的化合物和两种不同时间表在PV受试者的三个治疗组中的安全性和功效。在部分A中将评价总共75名随机受试者。受试者将随机分配到三个治疗组中的一个:

[0452] • 组1,N=15,患有脾肿大,加N=10,未患有脾肿大:第1-7天,120mg,每天一次,第8-21天停药治疗(21天周期)

[0453] • 组2,N=15,患有脾肿大,加N=10,未患有脾肿大:第1-7天,240mg,每天一次,第8-21天停药治疗(21天周期)

[0454] • 组3,N=15,患有脾肿大,加N=10,未患有脾肿大:第1-7天,120mg,每天一次,第8-28天停药治疗(28天周期)

[0455] 部分B-在PV受试者中,来自部分A的推荐剂量的式(I)的化合物和时间表相对于鲁索替尼:在部分B中评价总计220名随机脾肿大受试者。将部分B的受试者随机分配至用来自部分A的DMC确定的推荐剂量的式(I)的化合物和时间表进行治疗,或分配至按照处方标签的鲁索替尼进行治疗:

[0456] • 组1,N=110,用来自部分A的推荐剂量的式(I)的化合物和时间表治疗患有脾肿大的受试者

[0457] • 组2,N=110,按照处方标签用鲁索替尼治疗患有脾肿大的受试者

[0458] 计划大约295个随机受试者:部分A:N=75 • 部分B:N=220(110名接受式(I)的化合物的受试者和110名接受鲁索替尼的受试者)

[0459] 研究目的:

| 部分 A 主要目的  | 终点/结果测量   |
|--|---|
| [0460] 确定式(I)的化合物在静脉切开术依赖性脾肿大 PV 受试者中的功效。部分 A 的主要功效分析将仅基于为 p53WT 的部分 A 脾肿大受试者的改良意向性治疗 (mITT) 分析。 | 在第 32 周脾肿大受试者达到反应的比例,其中反应定义为已经达到以下两者:<br>•从第 8 周访视开始并持续至第 32 周不存在静脉切开术合格,其中不多于一次静脉切开术合格发生在随机化后和第 8 周访视之前<br>•在第 32 周通过 MRI (或 CT) 评估的脾体积比基线减少 $\geq 35\%$ |
| 确定式(I)的化合物在脾肿大 PV 受试者中的剂量以在部分 B 中针对鲁索替尼进行评估  | 在于部分 A 中具有>40%的总反应率的脾肿大 PV 受试者中选择式(I)的化合物的剂量  |
| 部分 B 主要目的  | 终点结果测量  |
| 证明与鲁索替尼相比,式(I)的化合物在  | 在第 32 周脾肿大受试者达到反应的比例,   |

|        |                             |  |
|--------|-----------------------------|--|
| [0461] | 对羟基脲有抗性/耐受性的脾肿大 PV 受试者中的优越性 | 其中反应定义为已经达到以下两者：<br>•从第8周访视开始并持续至第32周不存在静脉切开术合格，其中不多于一次静脉切开术合格发生在随机化后和第8周访视之前<br>•在第32周通过MRI（或CT）评估的脾体积比基线减少 $\geq 35\%$ |
|--------|-----------------------------|--|

[0462] 纳入标准：

[0463] 1. 成人 $>18$ 岁。

[0464] 2. 患者已经满足2016年修订的世界卫生组织 (WHO) PV 诊断标准的文件。

[0465] 3. 受试者必须是静脉切开术依赖性的。静脉切开术依赖性的定义是：  
• 在筛选前24周内经历两次静脉切开术或间隔至少4周的更多次静脉切开术的血细胞比容为40-45%，  
或者  
• 在筛选前16周内经历至少一次静脉切开术的血细胞比容水平高于45%。

[0466] 4. 在部分A中，通过MRI（或CT）发现患有脾肿大（定义为脾体积 $\geq 450$ 立方厘米 $\text{cm}^3$ ）和无脾肿大的受试者是合格的。在部分B中，只有通过MRI或CT发现患有脾肿大的受试者是合格的。

[0467] 5. 先前用羟基脲 (HU)（部分A和部分B）或干扰素（仅部分A）治疗。如果先前用HU治疗，则受试者必须根据以下标准对HU有抗性/不耐受：

[0468] HU抗性定义为：

[0469] 剂量 $\geq 2\text{g}/\text{天}$ 或最大耐受剂量 $< 2\text{g}/\text{天}$ ，持续最少12周，导致需要静脉切开术以维持血细胞比容 $< 45\%$ 或血小板计数 $> 400 \times 10^9/\text{L}$ 和白细胞 (WBC) 计数 $> 10 \times 10^9/\text{L}$ 。

[0470] HU不耐受定义为：

[0471] 在达到反应所需的最低HU剂量下，ANC $< 1.0 \times 10^9/\text{L}$ 或血小板计数 $< 100 \times 10^9/\text{L}$ 或血红蛋白 $< 100\text{g}/\text{L}$ （即 $10\text{g}/\text{dL}$ ）（无静脉切开术的血细胞比容 $< 45\%$ 和/或血小板计数 $\leq 400 \times 10^9/\text{L}$ ，WBC计数 $\leq 10 \times 10^9/\text{L}$ 和触诊阴性脾中的全部3个），或者

[0472] 存在下肢溃疡或其他不可接受的与HU相关的非血液学毒性（例如在任何剂量的HU下，粘膜皮肤表现、胃肠道症状、肺炎或发烧），定义为：不良事件通用术语标准 (CTCAE) 5.0版3-4级不良事件 (AE) 或CTCAE 5.0版2级AE $> 1$ 周或永久停止HU或中断HU，直至毒性消退或因HU毒性而住院。

[0473] 6. 东部肿瘤协作组 (ECOG) 体能状态为0、1或2。

[0474] 7. 有生育能力的女性和有生育能力的伴侣的男性必须同意在研究期间使用有效的避孕方法。此外，男性必须在最后一剂研究药物后3个月内继续使用避孕，并且女性必须在最后一剂研究药物后1周内继续使用避孕。有效的避孕包括：(a) 混合的含雌激素和孕激素的激素避孕（口服、阴道内、经皮）；(b) 仅孕激素的激素避孕（口服、可注射、可植入）；(c) 子宫内避孕器；(d) 宫内激素释放系统；(e) 双侧输卵管阻塞；(f) 伴侣切除输精管；以及 (g) 禁欲。

[0475] 排除标准

[0476] 1. 满足骨髓增殖性肿瘤研究与治疗国际协作组 (IWG-MRT) 所定义的PV后骨髓纤维化的标准。

[0477] 2.  $> 10\%$ 原始细胞。

[0478] 3. 筛选后3个月内临床上显著的血栓形成。

- [0479] 4. 肝或肾功能不足:
- [0480] a. 肾损害(Cockcroft Gault估计肌酐清除率 $<45\text{mL}/\text{min}$ ):
- $$eC_{Cr} = \frac{(140 - \text{年龄}) \times \text{质量(以千克计)} \times [0.85 \text{ (如果是女性)}]}{72 \times \text{血清肌酐(以 mg/dL 计)}}$$
- [0481]
- [0482] b. 已知肝细胞疾病史(例如,乙型或丙型肝炎,肝硬化或其他肝细胞疾病)。
- [0483] c. 除非吉尔伯特综合征,总胆红素 $\geq 2 \times$ 实验室正常上限(ULN)。
- [0484] d. 丙氨酸转氨酶(ALT) $> 2.5 \times$  ULN。
- [0485] 5. 仅部分B: 先前使用JAK抑制剂治疗。
- [0486] 6. 先前用组蛋白去乙酰化酶(HDAC)抑制剂或BCL-2抑制剂治疗。
- [0487] 7. 先前用MDM2拮抗剂疗法, p53定向疗法治疗的患者,或在28天内或大约5个半衰期内接受干扰素- $\alpha$ 、阿那格雷或鲁索替尼的患者,或在1天内接受羟基脲的患者,或在28天内或初始剂量的5个半衰期内接受任何其他细胞减压术的受试者。除非医学上有禁忌,否则根据PV治疗指南阿司匹林是允许的。
- [0488] 8. 在第1周期第1天给药之前,绝对中性粒细胞计数 $< 1.5 \times 10^9/\text{L}$ 。
- [0489] 9. 在第1周期第1天给药之前,血小板计数 $\leq 150 \times 10^9/\text{L}$ 。
- [0490] 10. 在第一剂式(I)的化合物之前3个月内进行脾照射。
- [0491] 11. 怀孕或哺乳的妇女。
- [0492] 12. 主要器官移植史。
- [0493] 13. 不可控制的并发症,包括但不限于急性甲型肝炎;已知人类免疫缺陷病毒(HIV)阳性史;临床上显著的心脏病(纽约心脏病协会III级或IV级);有症状的充血性心力衰竭;不稳定型心绞痛;室性心律失常;或可能会限制遵守研究要求的精神疾病/社会情境。
- [0494] 14. 患有需要治疗的临床上显著的细菌、真菌、寄生虫或病毒感染的受试者。患有需要使用抗生素的急性细菌感染的受试者应延迟筛选/招募直至完成抗生素疗法的过程。
- [0495] 15. 过去3年内的其他恶性肿瘤,除了有效治疗的基底细胞或鳞状细胞皮肤癌,子宫颈原位癌,具有正常前列腺特异性抗原的器官限制或治疗的非转移性前列腺癌,完全手术切除后的原位乳腺癌或浅表移行细胞膀胱癌。
- [0496] 16. 2级或更高的QTc延长( $> 480$ 毫秒,根据NCI-CTCAE标准,版本5.0)。
- [0497] 随机程序
- [0498] 在部分A中,受试者将被随机分配至三个治疗组中的一个。在部分B中,受试者将被随机分配至式(I)的化合物或鲁索替尼。仅在部分B中的受试者将根据HU状态进行分类:HU不耐受(不可接受的副作用)和HU抗性(反应不足)。在筛选访视时将受试者分类为HU抗性或不耐受,并且该分类将用于在随机化时(第1研究日)对受试者进行分层。
- [0499] 统计分析
- [0500] 这项研究将以两部分进行。在部分A(初始概念验证阶段)中,将研究受试者随机分配至3个治疗组中的1个:在21天治疗周期中120mg的式(I)的化合物,在21天治疗周期中240mg的式(I)的化合物,或在28天治疗周期中120mg的式(I)的化合物。所有三个组相同进行,并且将遵循相同的研究评估。部分A的主要功效分析将仅基于为p53WT的基线脾肿大受试者的mITT分析。在部分A中的所有具有基线脾肿大的受试者均有机会完成第32周后,DMC

将推荐部分B的式(I)的化合物的剂量/时间表。对于部分B,基线脾肿大的受试者将被随机分配至使用来自部分A的推荐剂量的式(I)的化合物/时间表的治疗,或分配至按照处方标签施用的鲁索替尼的治疗。统计分析、描述性总结统计和支持性清单的结果将按研究部分(A或B)、治疗组和剂量列出。所有分析、总结和列表都将使用SAS软件(9.4版或更高版本)进行。在本研究中收集的数据的总结和统计分析的详细方法将记录在统计分析计划(SAP)中,该计划将在数据库锁定之前完成。SAP可以修改方案中概述的数据分析计划;并且如果是这样,将在SAP中明确记录。研究设计或研究终点和/或其分析的任何重大修改也将反映在方案修订中。

[0501] 研究持续时间

[0502] 在最后一组受试者入选后2年,该研究将被视为完成,届时将评估仍处于研究治疗中的受试者是否有资格参加长期累计(rollover)研究。

[0503] 实例9:在患有原发性骨髓纤维化(PMF)、真性红细胞增多症后MF(Post-PV-MF)或特发性血小板增多症后MF(Post-ET-MF)的鲁索替尼失败的受试者中式(I)的化合物的开放标签、2a/2b期研究

[0504] 对于对鲁索替尼治疗具有原发性抗性、反应欠佳或鲁索替尼治疗后复发的骨髓纤维化(MF)患者的改进疗法存在显著未满足的需求。式(I)的化合物是口服生物可利用的小分子细胞毒性化学治疗剂,其与鼠双微体2(MDM2)结合并抑制MDM2/肿瘤蛋白53(p53)蛋白质-蛋白质相互作用。式(I)的化合物已显示出在体外抑制p53野生型(p53WT)肿瘤细胞的生长以及在体内抑制肿瘤异种移植物的生长。p53是一种肿瘤抑制因子和转录因子,其通过激活参与细胞周期停滞、凋亡、衰老和脱氧核糖核酸(DNA)修复的众多基因的转录来响应细胞应激。在临床前期,对MDM2抑制的敏感性的关键决定因素是细胞的p53突变状态,而p53WT细胞对此类抑制剂敏感。MDM2是p53的负调节剂,并且在携带p53WT的CD34+骨髓增殖性肿瘤细胞中过表达。MDM2降解p53并使其失活,从而允许克隆的造血干细胞增殖。

[0505] 研究设计

[0506] 这是在鲁索替尼失败的患有PMF、post-PV-MF或post-ET-MF的受试者中式(I)的化合物的开放标签、2部分(部分A和部分B)、2a/2b期研究。大约190名受试者将被纳入研究(部分A 90名,部分B 100名)。

[0507] 部分A(N=90):在研究的部分A中,将受试者随机分配至3个治疗组中的1个中:

[0508] • 第1组,N=30名受试者:第1-7天每天一次120mg式(I)的化合物,第8-21天停药治疗(21天周期)

[0509] • 第2组,N=30名受试者:第1-7天每天一次240mg式(I)的化合物,第8-21天停药治疗(21天周期)

[0510] • 第3组,N=30名受试者:第1-7天每天一次240mg式(I)的化合物,第8-28天停药治疗(28天周期)

[0511] 部分B(N=100):大约100名受试者将被纳入部分B,并以来自部分A的推荐剂量和时间表进行治疗。在研究进行期间,数据监控委员会(DMC)将每3个月召集部分A和部分B,以审查临床研究的安全性数据。在部分A的所有受试者都有机会完成第24周评估后,DMC也将召集。DMC将根据来自部分A的疗效和安全性数据确定部分B的式(I)的化合物的推荐剂量和时间表。在部分A和部分B中,受试者将在每个21天或28天周期的第1至7天QD口服(PO)接受

式 (I) 的化合物。允许减少血液和非血液毒性的剂量。所有受试者均应接受治疗,直到疾病进展或缺乏耐受性为止。疾病进展的定义基于成像和改良的ELN标准:

- [0512] • 通过中央成像检查,通过MRI (或CT) 发现脾体积比研究最低点增加 $\geq 25\%$
- [0513] • 骨髓原始细胞计数 $\geq 20\%$ 证实的白血病转化,或者
- [0514] • 外周血原始细胞含量 $\geq 20\%$ ,且绝对原始细胞计数 $\geq 1 \times 10^9/L$ 持续至少2周。

[0515] 研究目的:

| 主要目的         | 终点/结果测量  |
|--------------|--|
| [0516] 确定脾反应 | 通过磁共振成像 (MRI) 或计算机断层 (CT) 扫描评估, 到第 24 周, 实现脾体积比基线减少 $>35\%$ 的受试者比例 |

[0517] 纳入标准:

[0518] 部分A和部分B的受试者都必须满足以下所有标准,才有资格参加研究:

[0519] 1. 成人 $>18$ 岁。

[0520] 2. 可触及的脾肿大,左肋缘下方至少5cm。

[0521] 3. 根据世界卫生组织 (WHO) 标准,由主治医师评估,确诊为PMF、post-PV-MF或post-ET-MF。

[0522] 4. 由动态国际预后系统 (DIPSS) 定义的高风险、中级2风险或中级1风险。

[0523] 5. ECOG体能状态为0-2。

[0524] 6. 足够的血液、肝和肾器官功能 (根据方案定义,在第一剂式 (I) 的化合物之前的14天内) • 血液学:在之前的7天期间,ANC $\geq 1.0 \times 10^9/L$ ,无生长因子;血小板计数 $\geq 100 \times 10^9/L$ ;外周血原始细胞计数 $<10\%$ 。

[0525] 肝:除非吉尔伯特综合征,总胆红素 $\leq$ 正常上限 (ULN) 的2.0倍;天冬氨酸转氨酶/血清谷氨酸草酰乙酸转氨酶 (AST/SGOT) 和丙氨酸转氨酶/血清谷氨酸丙酮酸转氨酶 (ALT/SGPT)  $\leq 2.5$ ULN • 肾:Cockcroft Gault估计肌酐清除率 $>45$ mL/min:

$$[0526] \quad eC_{Cr} = \frac{(140 - \text{年龄}) \times \text{质量(以千克计)} \times [0.85 \text{ (如果是女性)}]}{72 \times \text{血清肌酐(以 mg/dL 计)}}$$

[0527] 7. 有生育能力的女性和有生育能力的伴侣的男性必须同意在研究期间使用有效的避孕方法。此外,男性必须在最后一剂研究药物后3个月内继续使用避孕,并且女性必须在最后一剂研究药物后1周内继续使用避孕。有效的避孕包括:(a) 混合的含雌激素和孕激素的激素避孕 (口服、阴道内、经皮);(b) 仅孕激素的激素避孕 (口服、可注射、可植入);(c) 子宫内避孕器;(d) 宫内激素释放系统;(e) 双侧输卵管阻塞;(f) 伴侣切除输精管;以及(g) 禁欲。

[0528] 部分A的受试者必须满足以下鲁索替尼治疗失败标准才有资格参与研究:

[0529] 部分A的鲁索替尼治疗失败必须符合以下标准 (a) 或 (b) :

[0530] a) 脾反应缺乏定义为接受鲁索替尼治疗至少12周并具有以下两种:

[0531] • 通过体格检查发现永久性脾肿大,在下肋缘 (LCM) 下 $\geq 5$ cm可触及

[0532] • MPN-SAF TSS2.0上的TSS $>10$ ,或者单个症状评分 $>5$ 或两个症状 $>3$ 的患者,仅包括左上象限痛、骨痛、瘙痒或盗汗的症状。

- [0533] b) 或者在鲁索替尼治疗时的任何时间的疾病进展,如下列任何一项所定义:
- [0534] • 通过MRI或CT评估,脾体积比最低点增加 $\geq 25\%$  • 出现新的脾肿大,在LCM下至少5cm处可触及
- [0535] • 对于5至10cm的基线脾肿大,在LCM下的可触及距离增加 $\geq 100\%$
- [0536] • 对于 $>10$ cm的基线脾脏肿大,在LCM下的可触及距离增加 $\geq 50\%$ 。
- [0537] 部分B的受试者必须满足以下鲁索替尼治疗失败标准才有资格参与研究:
- [0538] 部分B的鲁索替尼治疗失败必须满足以下标准 (a) 或 (b) :
- [0539] a) 脾反应缺乏定义为接受鲁索替尼治疗至少12周并且具有以下至少一项:
- [0540] • 对于MRI或CT评估鲁索替尼治疗的受试者,脾脏体积不能减少至少 $\geq 35\%$
- [0541] • 鲁索替尼治疗前的基线脾肿大是在LCM下5至10cm处可触及,但仍可触及
- [0542] • 鲁索替尼治疗前的基线脾肿大是在LCM下 $>10$ cm处可触及,但不会减少至少50%
- [0543] • 鲁索替尼治疗前的基线脾肿大是在LCM下 $<5$ cm处可触及,不符合被视为鲁索替尼治疗失败的条件。
- [0544] b) 或者在鲁索替尼治疗时的任何时间的疾病进展,如下列任何一项所定义:
- [0545] • 通过MRI或CT评估,脾体积比最低点增加 $\geq 25\%$
- [0546] • 出现新的脾肿大,在LCM下至少5cm处可触及
- [0547] • 对于5至10cm的基线脾肿大,在LCM下的可触及距离增加 $\geq 100\%$
- [0548] • 对于 $>10$ cm的基线脾脏肿大,在LCM下的可触及距离增加 $\geq 50\%$ 。
- [0549] 排除标准
- [0550] 部分A和部分B中符合以下任一标准的受试者将不符合该研究的条件:
- [0551] 1. 在第一剂式 (I) 的化合物的过去4周内参与另一项介入性临床试验 (允许参加观察性研究)。
- [0552] 2. 在第一剂式 (I) 的化合物的4周内或大约5个半衰期内的最近/同时治疗,例如大手术、化学疗法、免疫调节疗法、生物疗法、放射疗法或研究疗法。
- [0553] 3. 先前的脾切除术。
- [0554] 4. 在第一剂式 (I) 的化合物之前3个月内进行脾照射。
- [0555] 5. 先前的进行同种异体干细胞移植或有资格进行同种异体干细胞移植。
- [0556] 6. 先前用组蛋白去乙酰化酶 (HDAC) 抑制剂或BCL-2抑制剂治疗。
- [0557] 7. 先前的MDM2抑制剂疗法或p53定向疗法。
- [0558] 8. 怀孕或哺乳的妇女。
- [0559] 9. 主要器官移植史。
- [0560] 10. 不可控制的并发疾病,包括但不限于急性甲型肝炎;已知人类免疫缺陷病毒 (HIV) 阳性史;临床上显著的心脏病 (纽约心脏病协会III级或IV级);有症状的充血性心力衰竭;不稳定型心绞痛;室性心律失常;或可能会限制遵守研究要求的精神疾病/社会情境。
- [0561] 11. 患有需要治疗的临床上显著的细菌、真菌、寄生虫或病毒感染的受试者。患有需要使用抗生素的急性细菌感染的受试者应延迟筛选/招募直至完成抗生素治疗的过程。
- [0562] 12. 过去3年内的其他恶性肿瘤,除了有效治疗的基底细胞或鳞状细胞皮肤癌,子宫颈原位癌,具有正常前列腺特异性抗原的器官限制或治疗的非转移性前列腺癌,完全手术切除后的原位乳腺癌或浅表移行细胞膀胱癌。

[0563] 13. 2级或更高的QTc延长 (>480毫秒, 根据NCI-CTCAE标准, 版本5.0)。

[0564] 14. 在接受第一剂式(I)的化合物之前的28天内, 造血生长因子(即, 促红细胞生成素(Epo)、粒细胞集落刺激因子(GCSF)、罗米司亭)。

[0565] 15. 在第一剂式(I)的化合物之前4周内的活动性或慢性出血。

[0566] 随机程序

[0567] 部分A: 将受试者按照1:1:1分配方案随机分配至三个治疗组中的一个。合同临床服务提供商将制定部分A随机化时间表, 并通过安全的交互式响应技术(IRT)系统进行实际的随机化分配。部分B: 将受试者随机分配至DMC推荐的式(I)化合物的剂量和时间表。

[0568] 统计分析

[0569] 在研究进行期间, DMC将每3个月召集部分A和部分B, 以审查临床研究的安全性数据。在部分A的所有受试者都有机会完成第24周评估后, DMC也将召集。DMC将根据来自部分A的功效和安全性数据确定部分B的式(I)的化合物的推荐剂量和时间表。统计分析、描述性总结统计和支持性清单的结果将由研究部分(A或B)给出并在部分A(按组)内。

[0570] 研究持续时间

[0571] 在最后一位受试者入选后2年, 该研究将被视为完成, 届时将评估仍处于研究治疗中的受试者是否有资格参加长期累计研究。

[0572] 实例10: 式(I)的化合物对MPN-BP干细胞的作用

[0573] MPN-BP细胞制备

[0574] 目前, 已经表明来自1名具有WT TP53基因的MPN-BP患者的CD3<sup>+</sup>细胞耗尽的单核细胞(MNC)能够在NSG小鼠中连续移植并引起白血病。为了收获足够的细胞以评估式(I)的化合物对MPN-BP干细胞的作用, 通过连续移植在NSG小鼠中传代从NSG小鼠的骨髓(BM)或脾收集的MPN-BP细胞。连续移植后细胞中存在的突变模式和核型异常将通过基于捕获的下一代测序(NGS)和荧光原位杂交(FISH)来确定。

[0575] 式(I)的化合物对MPN-BP干细胞的作用

[0576] 为了检验式(I)的化合物对MPN-BP干细胞的作用, 将从接受MPN-BP细胞的NSG小鼠中收获的 $0.5-2 \times 10^6$ 个细胞/小鼠移植到亚致死照射(220cGy)的8-9周龄NSG小鼠中。然后每天监测小鼠的一般状况, 并且每周测量其体重。移植后二十八天, 收集来自受体小鼠的外周血, 并用全血细胞计数(CBC)性能和流式细胞分析进行分析, 以确定人MPN-BP是否在这些小鼠中发展。这些小鼠将用于以下研究。

[0577] 式(I)的化合物的高剂量研究

[0578] 将已经发展为MPN-BP并且在外周血中具有相似白血病负荷的小鼠随机分成2组, 每组3-4只小鼠。用媒介物或式(I)的化合物(高剂量, 100或150mg/kg)通过口服灌胃治疗这两组小鼠, 每天一次, 持续7天。处理后, 每周使用流式细胞分析监测外周血原始细胞计数。通过每日体重(BW)测量来评估对治疗的耐受性。这些分析将允许建立每种药物治疗后MPN-BP返回的动力学, 其将用于确定随后存活和组合治疗研究的无治疗间隔。

[0579] 式(I)的化合物的存活研究

[0580] 将已经发展为MPN-BP并且在外周血中具有相似白血病负荷的小鼠随机分成3组, 每组4-5只小鼠, 并且通过口服灌胃以高剂量(100或150mg/kg)和低剂量(30-50mg/kg)用式(I)的化合物治疗, 每天一次, 持续7天。这些循环将重复多达3个循环。治疗后, 每14天用小

鼠血液的血细胞计数和流式细胞分析监测总存活条件和疾病进展程度。如果满足以下标准中的任何一个,则将处死小鼠:显示疾病症状,例如体重减轻大于20%、脊柱后凸、活动减少;横跨中线的可触及的脾肿大;严重贫血、血小板减少或白细胞减少。对小鼠进行跟踪直到它们满足处死标准。此外,接受高或低剂量式(I)的化合物的2-3只小鼠在它们完成3个治疗周期后将被处死,即使它们不表现出疾病症状。

[0581] 处死小鼠后,从BM、脾和外周血回收细胞,并通过mAb染色和流式细胞分析确定这些器官中人CD45<sup>+</sup>、CD34<sup>+</sup>、CD33<sup>+</sup>、CD14<sup>+</sup>、Gly A<sup>+</sup>、CD41a<sup>+</sup>、CD19<sup>+</sup>和CD3<sup>+</sup>细胞的存在。这些分析将允许确定式(I)的化合物的治疗是否导致存活提高、白血病细胞负荷在小鼠BM中降低、以及白血病细胞向小鼠脾和外周血中的散播降低。将在流式细胞分析后的剩余BMC和脾细胞冷冻保存,以用于量化MPN-BP细胞的负荷和用于评估式(I)的化合物的命中目标效应。使用FACSAria细胞分选仪(BD)选择受体小鼠BM中的hCD33<sup>+</sup>细胞,并使用FISH分析标记染色体异常以及突变骨髓恶性肿瘤基因的变体等位基因频率。

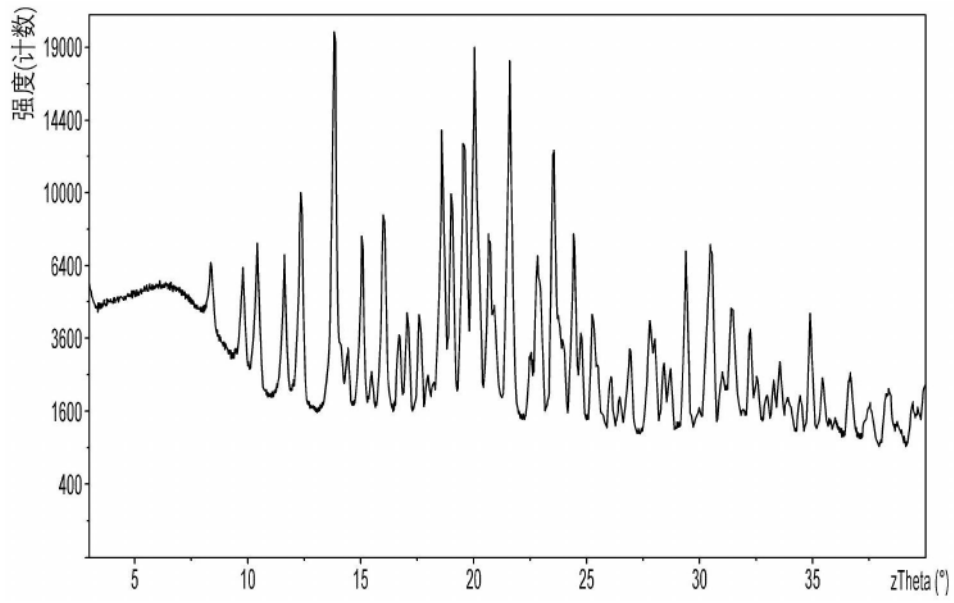


图1

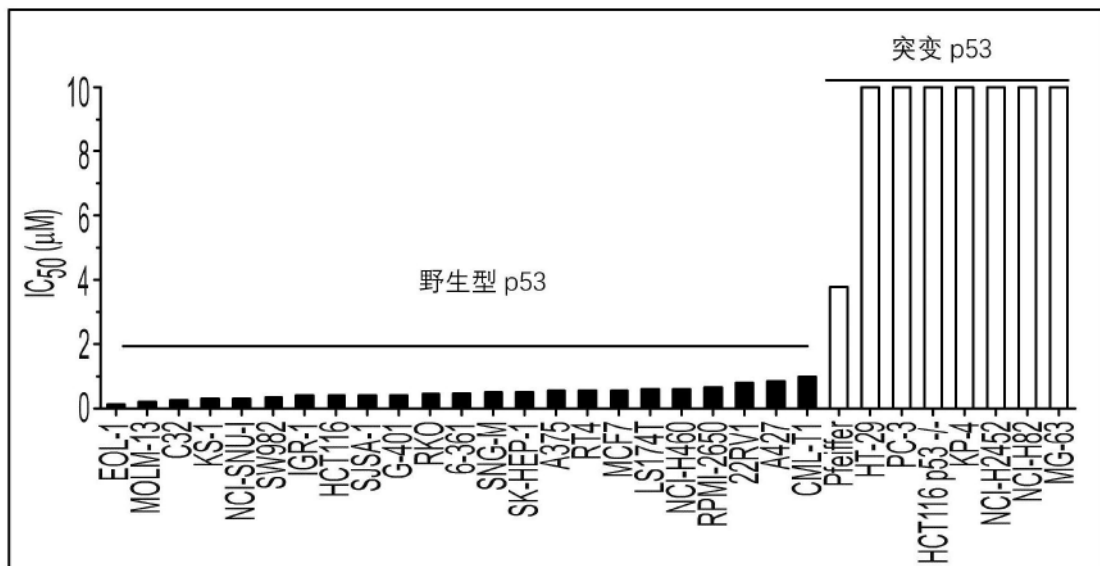


图2

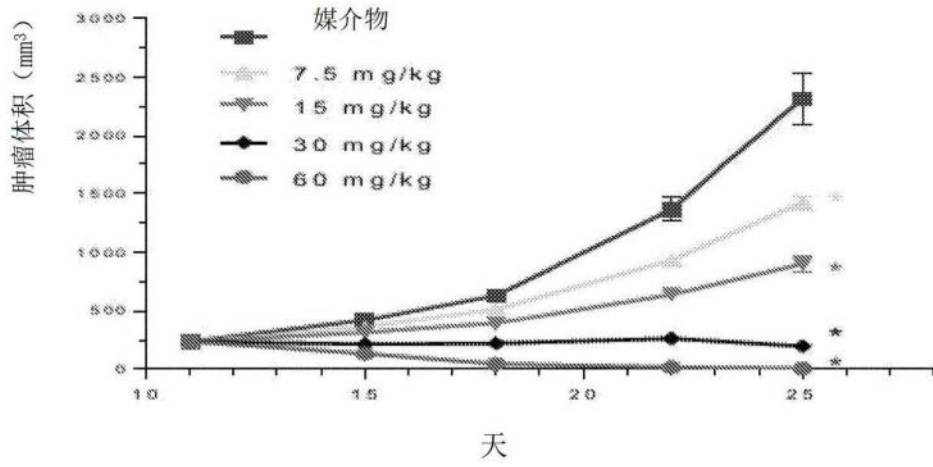


图3

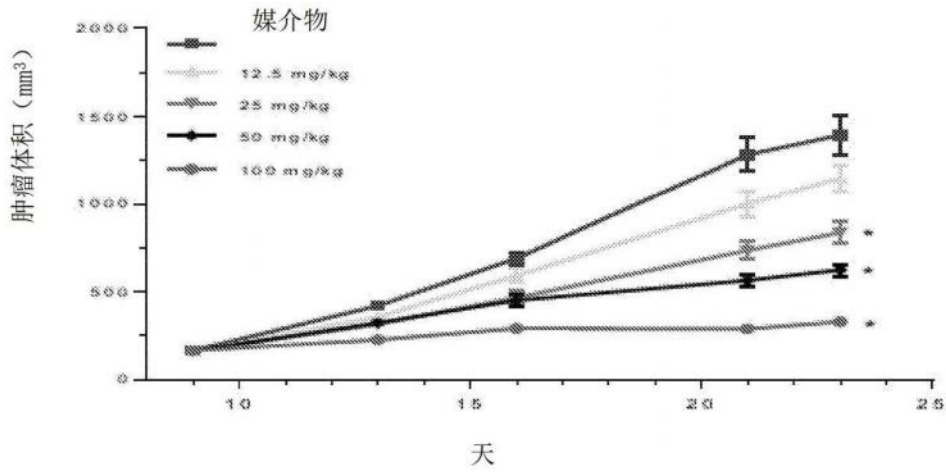


图4

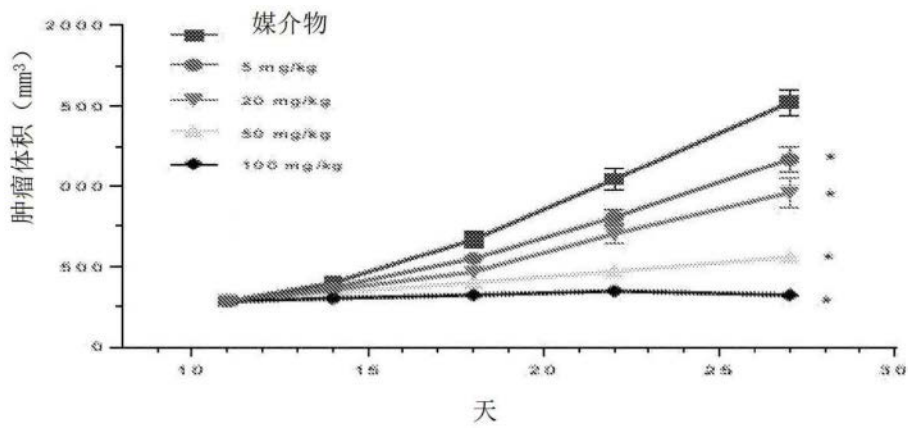


图5

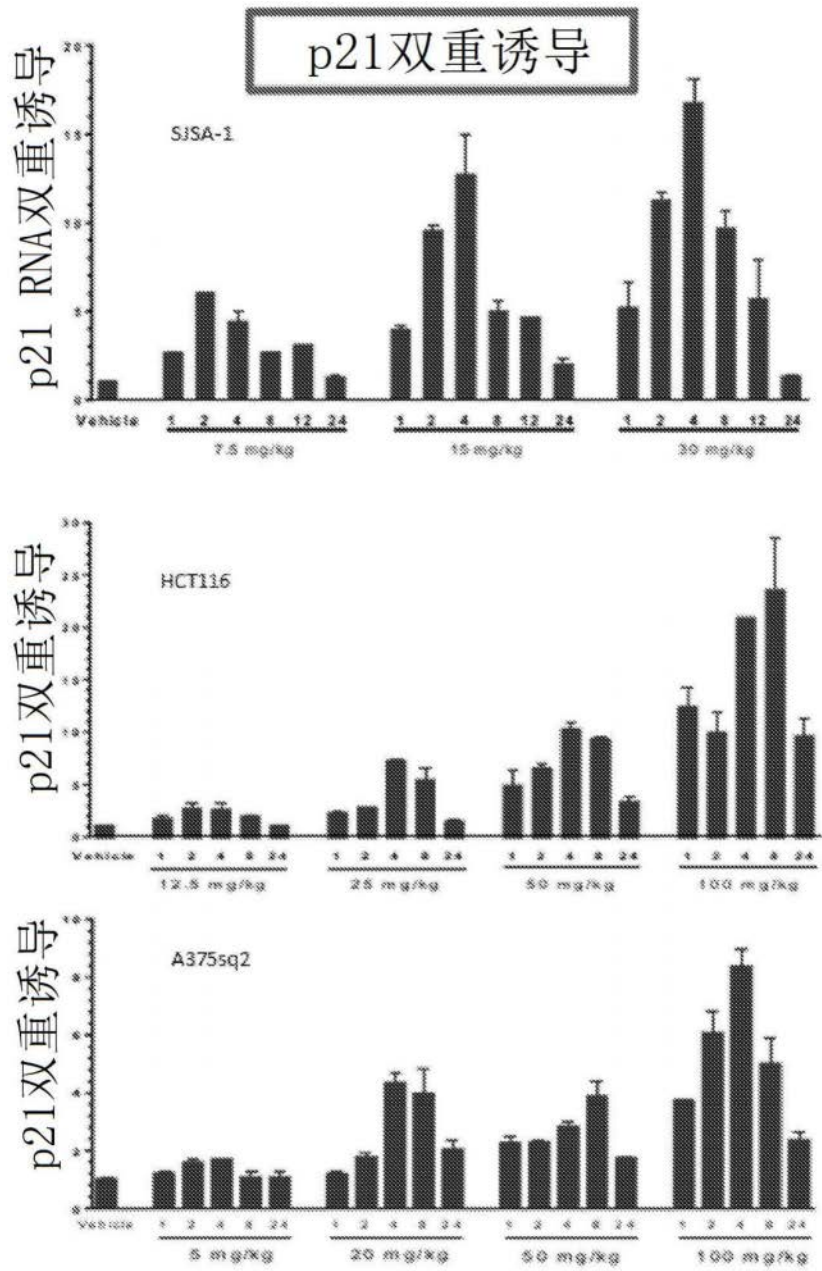


图6



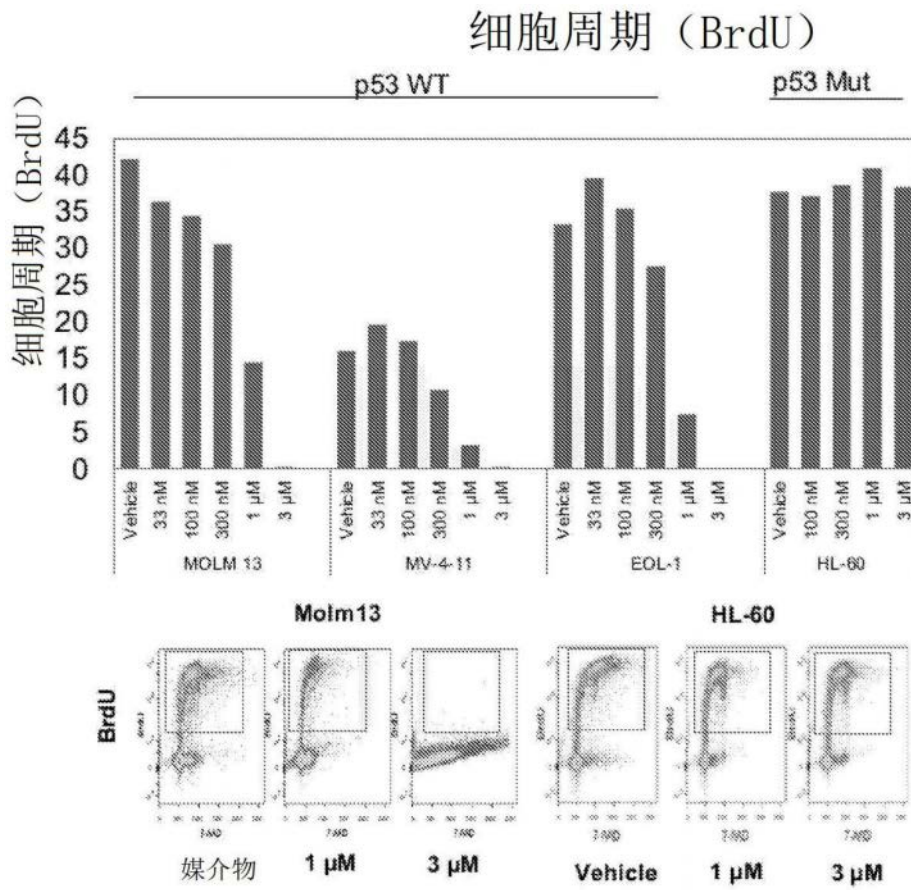


图9

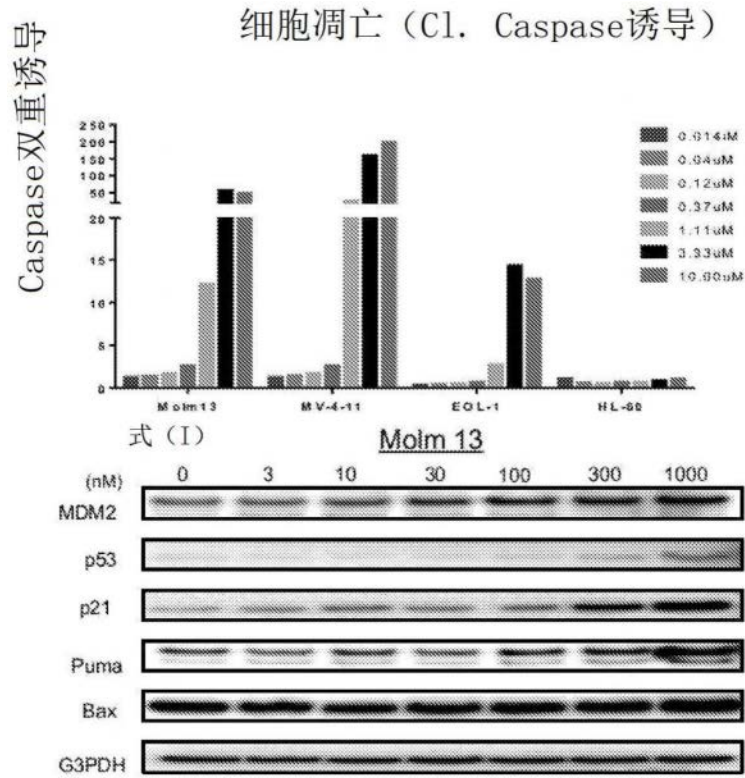


图10