



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 112804994 A

(43) 申请公布日 2021.05.14

(21) 申请号 201980049262.8

(72) 发明人 W·罗斯鲍姆

(22) 申请日 2019.05.25

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

(30) 优先权数据

62/676495 2018.05.25 US

62/781923 2018.12.19 US

62/814781 2019.03.06 US

62/835311 2019.04.17 US

代理人 黄登高 庞立志

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2021.01.22

(51) Int.Cl.

A61K 31/10 (2006.01)

A61K 31/66 (2006.01)

A61K 31/451 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2019/095002 2019.05.25

(87) PCT国际申请的公布数据

W02019/224803 EN 2019.11.28

(71) 申请人 卡托斯医疗公司

地址 美国加利福尼亚州

权利要求书6页 说明书104页

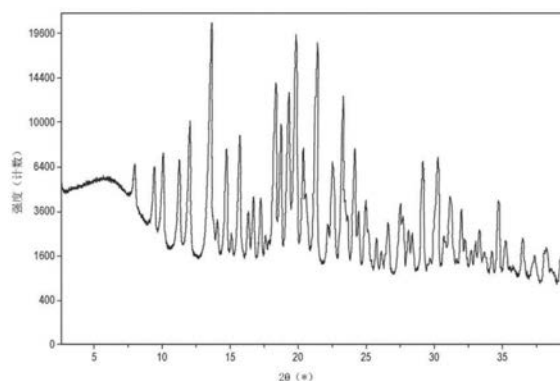
序列表46页 附图1页

(54) 发明名称

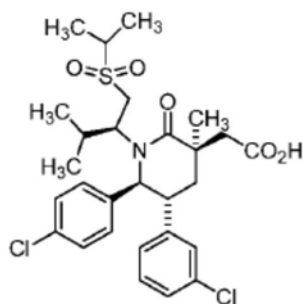
治疗骨髓增殖性肿瘤的方法

(57) 摘要

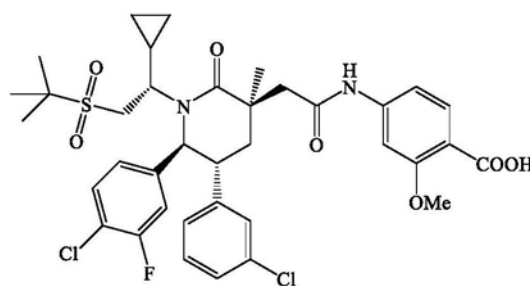
描述了用于治疗骨髓增殖性肿瘤(MPN),包括真性红细胞增多症(PV)、特发性血小板增多症(ET)和骨髓纤维化的治疗方法和药物组合物。在某些实施例中,本发明包括使用式(I)或式(II)的化合物与治疗剂的组合治疗MPN的治疗方法,所述治疗剂选自JAK抑制剂、IDH抑制剂、PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂、PD-L2抑制剂、干扰素、PI3K抑制剂、AKT抑制剂、mTOR抑制剂、核苷类似物及其组合组成的群组。



1. 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抑制剂和治疗剂的组合, 其中所述MDM2抑制剂是式 (I) 的化合物或式 (II) 的化合物:



(I)



(II)

或其药学上可接受的盐, 其中所述治疗剂选自JAK抑制剂、IDH抑制剂、PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂、PD-L2抑制剂、干扰素、PI3K抑制剂、AKT抑制剂、mTOR抑制剂、核苷类似物及其组合组成的群组。

2. 根据权利要求1所述的方法, 其中所述MPN是真性红细胞增多症 (PV)。
3. 根据权利要求1所述的方法, 其中所述MPN是血小板增多症。
4. 根据权利要求3所述的方法, 其中所述血小板增多症是特发性血小板增多症 (ET)。
5. 根据权利要求1所述的方法, 其中所述MPN是骨髓纤维化。
6. 根据权利要求5所述的方法, 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)。
7. 根据权利要求1所述的方法, 其中所述MPN是慢性骨髓性白血病。
8. 根据权利要求1所述的方法, 其中所述MPN是系统性肥大细胞增生症 (SM)。
9. 根据权利要求1所述的方法, 其中所述MPN是慢性中性粒细胞白血病 (CNL)。
10. 根据权利要求1所述的方法, 其中所述MPN是骨髓增生异常综合征 (MDS)。
11. 根据权利要求1所述的方法, 其中所述MPN是系统性肥大细胞病 (SMCD)。
12. 根据权利要求1所述的方法, 其中所述MPN是慢性嗜酸性粒细胞白血病。
13. 根据权利要求1所述的方法, 其中所述MPN是慢性骨髓单核细胞白血病 (CMML)。
14. 根据权利要求1所述的方法, 其中所述MPN是非典型慢性髓性白血病 (aCML)。
15. 根据权利要求1所述的方法, 其中所述MPN是少年骨髓单核细胞白血病 (JMML)。
16. 根据权利要求1所述的方法, 其中所述MPN是高嗜酸性粒细胞综合征 (HES)。
17. 根据权利要求1至16中任一项所述的方法, 其中所述式 (I) 或式 (II) 的化合物为结晶形式。
18. 根据权利要求17所述的方法, 其中所述结晶形式的特征在于粉末X射线衍射图, 其在衍射角2θ度处包含选自在约11.6、12.4、18.6、19.0、21.6和23.6±0.1处的峰组成的群组的至少三个峰。
19. 根据权利要求1至16中任一项所述的方法, 其中所述式 (I) 或式 (II) 的化合物为游离形式。
20. 根据权利要求1至16中任一项所述的方法, 其中所述式 (I) 或式 (II) 的化合物为无

定形式。

21. 根据权利要求1至20中任一项所述的方法,其中所述MDM2抑制剂是式(I)或式(II)的化合物的药学上可接受的盐。

22. 根据权利要求1至21中任一项所述的方法,其中所述式(I)或式(II)的化合物以选自15mg、25mg、30mg、50mg、60mg、75mg、100mg、120mg、150mg、175mg、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。

23. 根据权利要求1至21中任一项所述的方法,其中所述式(I)或式(II)的化合物以选自15mg、25mg、30mg、50mg、60mg、75mg、100mg、120mg、150mg、175mg、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。

24. 根据权利要求1至23中任一项所述的方法,其中用所述MDM2抑制剂治疗人持续选自约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。

25. 根据权利要求1至24中任一项所述的方法,其中口服施用所述式(I)或式(II)的化合物。

26. 根据权利要求1至25中任一项所述的方法,其中所述JAK抑制剂选自以下组成的群组:AC-410、AT9283、AZ960、AZD-1480、巴瑞替尼(Baricitinib)、BMS-911543、CEP-33779、赛度替尼(Cerdulatinib)、CHZ868、CYT387、得克替尼(Decernotinib)、ENMD-2076、非洛替尼(Filgotinib)、Ganetespib、INCB039110、INCB-047986、伊他替尼(Itacitinib)、JAK3-IN-1、JANEX-1、LFM-A13、LY2784544、NS-018、NSC42834、NVP-BSK805、奥拉替尼(Oclacitinib)、帕瑞替尼(Pacritinib)、Peficitinib、吡啶酮6、R348、RGB-286638、鲁索替尼(Ruxolitinib)、鲁索替尼-S、SAR-20347、SB1317、索西替尼(Solcitinib)、TG101209、TG101348、托法替尼(Tofacitinib)(3R,4S)、托法替尼(3S,4R)、托法替尼(3S,4S)、托法替尼、TYK2-IN-2、乌帕替尼(Upadacitinib)、WHI-P154、WHI-P97、WP1066、XL019、ZM39923及其药学上可接受的盐。

27. 根据权利要求1至25中任一项所述的方法,其中所述JAK抑制剂选自以下组成的群组:巴瑞替尼磷酸盐、CYT387甲磺酸盐、CYT387硫酸盐、NS-018盐酸盐、NS-018马来酸盐、NVP-BSK805二盐酸盐、奥拉替尼马来酸盐、鲁索替尼磷酸盐、鲁索替尼硫酸盐、托法替尼柠檬酸盐和ZM39923盐酸盐。

28. 根据权利要求26至27中任一项所述的方法,其中口服施用所述JAK抑制剂。

29. 根据权利要求1所述的方法,其中在施用所述治疗剂之前施用所述MDM2抑制剂。

30. 根据权利要求1所述的方法,其中在施用所述治疗剂之后施用所述MDM2抑制剂。

31. 根据权利要求1所述的方法,其中与施用所述治疗剂同时施用所述MDM2抑制剂。

32. 根据权利要求1至31中任一项所述的方法,其中所述MDM2抑制剂的治疗有效量为100mg。

33. 根据权利要求1所述的方法,其中所述PD-1抑制剂选自以下组成的群组:纳武单抗(nivolumab)、派姆单抗(pembrolizumab)、pidilizumab、AMP-224、AMP-514、PDR001及其片段、缀合物或变体。

34. 根据权利要求1所述的方法,其中所述PD-L1抑制剂是抗PD-L1抗体。在一个实施例中,PD-L1抑制剂选自以下组成的群组:阿特珠单抗(Atezolizumab)、阿维鲁单抗(Avelumab)、得瓦鲁单抗(Durvalumab)、BMS-936559及其片段、缀合物或变体。

35. 根据权利要求1所述的方法, 其中所述抗PD-L2抗体是rHIgM12B7A。

36. 根据权利要求1所述的方法, 其中所述AKT抑制剂选自自由以下组成的群组: SB0203580、MK-2206、AZD5363、米替福新 (Miltefosine)、哌立福新 (Perifosine)、PF-04691502、CCT128930、A-674563、RX-0201、PBI-05204、AKT抑制剂VIII、AT7867、AT13148、GDC-0068、TIC10、SC79、GSK690693、GSK2110183、GSK2141795及其药学上可接受的盐。

37. 根据权利要求1所述的方法, 其中所述mTOR抑制剂选自自由以下组成的群组: 西罗莫司 (Sirolimus)、依维莫司 (Everolimus)、替西罗莫司 (Temsilimus)、佐他莫司 (Zotarolimus)、雷帕霉素 (Deforolimus)、渥曼青霉素 (Wortmannin)、子囊霉素 (Ascomycin)、他克莫司 (Tacrolimus)、KU-0063794、沙帕色替 (Sapanisertib)、AZD8055、Vistusertib、CC-223、OSI-027、Voxtalisisb、Palomid 529、PP 242、Dactolisib、BGT226、Apatolisib、Omipalisib、PF-04691502、Gedatolisib及其药学上可接受的盐。

38. 根据权利要求1所述的方法, 其中所述PI3K抑制剂选自自由以下组成的群组: Buparlisib、阿培利司 (Alpelisib)、Pictilisib、Pilaralisib、Sonolisib、库潘尼西 (Copanlisib)、CH5132799、Serabelisib、AZD8186、SAR260301、GSK2636771、艾代拉里斯 (Idelalisib)、Acalisib、Duvelisib、Taselisib、AMG319、GDC-0084及其药学上可接受的盐。

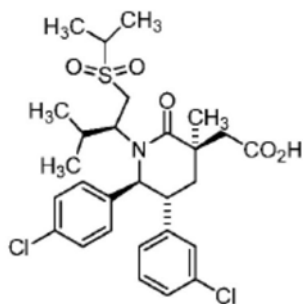
39. 根据权利要求1所述的方法, 其中所述IDH抑制剂选自自由以下组成的群组: 恩西地平 (Enasidenib)、Ivosidenib、AGI-5198、AGI-6780、CHEMBL3682093、Vorasidenib、IDH-305、BAY-1436032、GSK864、(R,S)-Ivosidenib、IDH1-IN-2、IDH1-IN-1、恩西地平甲磺酸盐及其药学上可接受的盐。

40. 根据权利要求1所述的方法, 其中所述干扰素选自自由以下组成的群组: 干扰素 α (IFN- α)、干扰素 β (IFN- β)、干扰素 λ (IFN- λ)、干扰素 γ (IFN- γ) 及其组合。

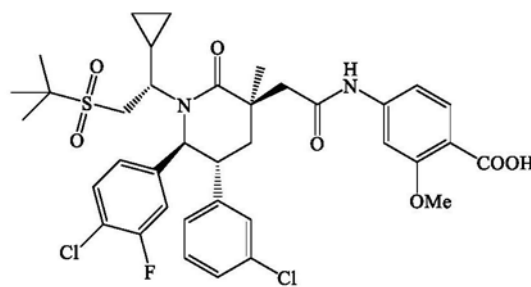
41. 根据权利要求1所述的方法, 其中所述干扰素选自自由以下组成的群组: 干扰素- α -2a、干扰素- α -2b、干扰素- α -2c、干扰素- α -n1、干扰素- α -n3、聚乙二醇化干扰素- α -2a、聚乙二醇化干扰素- α -2b、聚乙二醇化干扰素- α -2c、聚乙二醇化干扰素- α -n1、聚乙二醇化干扰素- α -n3及其组合。

42. 根据权利要求1至41中任一项所述的方法, 其中所述人类受试者中的MPN具有JAK2V617F突变。

43. 一种用于治疗骨髓增殖性肿瘤 (MPN) 的治疗有效量的MDM2抑制剂和治疗剂的组合, 其中所述MDM抑制剂是式 (I) 的化合物或式 (II) 的化合物:



(I)



(II)

或其药学上可接受的盐, 其中所述治疗剂选自自由JAK抑制剂、IDH抑制剂、PD-1抑制剂、

PD-L1抑制剂、PD-L2抑制剂、干扰素、PI3K抑制剂、AKT抑制剂、mTOR抑制剂、核苷类似物及其组合组成的群组。

44. 根据权利要求43所述的用途,其中所述MPN是真性红细胞增多症(PV)。

45. 根据权利要求43所述的用途,其中所述MPN是血小板增多症。

46. 根据权利要求45所述的用途,其中所述血小板增多症是特发性血小板增多症(ET)。

47. 根据权利要求43所述的用途,其中所述MPN是骨髓纤维化。

48. 根据权利要求47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)。

49. 根据权利要求43所述的用途,其中所述MPN是慢性骨髓性白血病。

50. 根据权利要求43所述的用途,其中所述MPN是系统性肥大细胞增生症(SM)。

51. 根据权利要求43所述的用途,其中所述MPN是慢性中性粒细胞白血病(CNL)。

52. 根据权利要求43所述的用途,其中所述MPN是骨髓增生异常综合征(MDS)。

53. 根据权利要求43所述的用途,其中所述MPN是系统性肥大细胞病(SMCD)。

54. 根据权利要求43所述的用途,其中所述MPN是慢性嗜酸性粒细胞白血病。

55. 根据权利要求43所述的用途,其中所述MPN是慢性骨髓单核细胞白血病(CMML)。

56. 根据权利要求43所述的用途,其中所述MPN是非典型慢性髓性白血病(aCML)。

57. 根据权利要求43所述的用途,其中所述MPN是少年骨髓单核细胞白血病(JMML)。

58. 根据权利要求43所述的用途,其中所述MPN是高嗜酸性粒细胞综合征(HES)。

59. 根据权利要求43至58中任一项所述的用途,其中所述式(I)或式(II)的化合物为结晶形式。

60. 根据权利要求59所述的用途,其中所述结晶形式的特征在于粉末X射线衍射图,其在衍射角20度处包含选自由在约11.6、12.4、18.6、19.0、21.6和23.6±0.1处的峰组成的群组的至少三个峰。

61. 根据权利要求43至58中任一项所述的用途,其中所述式(I)或式(II)的化合物为游离形式。

62. 根据权利要求43至58中任一项所述的用途,其中所述式(I)或式(II)的化合物为无定形式。

63. 根据权利要求43至62中任一项所述的用途,其中所述MDM2抑制剂是式(I)或式(II)的化合物的药学上可接受的盐。

64. 根据权利要求43至63中任一项所述的用途,其中所述式(I)或式(II)的化合物以选自由15mg、25mg、30mg、50mg、60mg、75mg、100mg、120mg、150mg、175mg、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。

65. 根据权利要求43至63中任一项所述的用途,其中所述式(I)或式(II)的化合物以选自由15mg、25mg、30mg、50mg、60mg、75mg、100mg、120mg、150mg、175mg、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。

66. 根据权利要求43至65中任一项所述的用途,其中用所述MDM2抑制剂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。

67. 根据权利要求43至66中任一项所述的用途,其中口服施用所述式(I)或式(II)的化

合物。

68. 根据权利要求43所述的用途,其中所述JAK抑制剂选自由以下组成的群组:AC-410、AT9283、AZ960、AZD-1480、巴瑞替尼、BMS-911543、CEP-33779、赛度替尼、CHZ868、CYT387、得克替尼、ENMD-2076、非洛替尼、Ganetespib、INCB039110、INCB-047986、伊他替尼、JAK3-IN-1、JANEX-1、LFM-A13、LY2784544、NS-018、NSC42834、NVP-BSK805、奥拉替尼、帕瑞替尼、Peficitinib、吡啶酮6、R348、RGB-286638、鲁索替尼、鲁索替尼-S、SAR-20347、SB1317、索西替尼、TG101209、TG101348、托法替尼 (3R, 4S)、托法替尼 (3S, 4R)、托法替尼 (3S, 4S)、托法替尼、TYK2-IN-2、乌帕替尼、WHI-P154、WHI-P97、WP1066、XL019、ZM39923及其药学上可接受的盐。

69. 根据权利要求43所述的用途,其中所述JAK抑制剂选自由以下组成的群组:巴瑞替尼磷酸盐、CYT387甲磺酸盐、CYT387硫酸盐、NS-018盐酸盐、NS-018马来酸盐、NVP-BSK805二盐酸盐、奥拉替尼马来酸盐、鲁索替尼磷酸盐、鲁索替尼硫酸盐、托法替尼柠檬酸盐和ZM39923盐酸盐。

70. 根据权利要求68至69中任一项所述的用途,其中口服施用所述JAK抑制剂。

71. 根据权利要求43至67中任一项所述的用途,其中在施用所述治疗剂之前施用所述MDM2抑制剂。

72. 根据权利要求43至67中任一项所述的用途,其中在施用所述治疗剂之后施用所述MDM2抑制剂。

73. 根据权利要求43至67中任一项所述的用途,其中与施用所述治疗剂同时施用所述MDM2抑制剂。

74. 根据权利要求43至73中任一项所述的用途,其中所述MDM2抑制剂的治疗有效量为100mg。

75. 根据权利要求43所述的用途,其中所述PD-1抑制剂选自由以下组成的群组:纳武单抗、派姆单抗、pidilizumab、AMP-224、AMP-514、PDR001及其片段、缀合物或变体。

76. 根据权利要求43所述的用途,其中所述PD-L1抑制剂是抗PD-L1抗体。在一个实施例中,PD-L1抑制剂选自由以下组成的群组:阿特珠单抗、阿维鲁单抗、得瓦鲁单抗、BMS-936559及其片段、缀合物或变体。

77. 根据权利要求43所述的用途,其中所述抗PD-L2抗体是rHIgM12B7A。

78. 根据权利要求43所述的用途,其中所述AKT抑制剂选自由以下组成的群组:SB0203580、MK-2206、AZD5363、米替福新、哌立福新、PF-04691502、CCT128930、A-674563、RX-0201、PBI-05204、AKT抑制剂VIII、AT7867、AT13148、GDC-0068、TIC10、SC79、GSK690693、GSK2110183、GSK2141795及其药学上可接受的盐。

79. 根据权利要求43所述的用途,其中所述mTOR抑制剂选自由以下组成的群组:西罗莫司、依维莫司、替西罗莫司、佐他莫司、雷帕霉素、渥曼青霉素、子囊霉素、他克莫司、KU-0063794、沙帕色替、AZD8055、Vistusertib、CC-223、OSI-027、Voxtalisisib、Palomid 529、PP242、Dactolisib、BGT226、Apitolisib、Omipalisib、PF-04691502、Gedatolisib及其药学上可接受的盐。

80. 根据权利要求43所述的用途,其中所述PI3K抑制剂选自由以下组成的群组:Buparlisib、阿培利司、Pictilisib、Pilaralisib、Sonolisib、库潘尼西、CH5132799、

Serabelisib、AZD8186、SAR260301、GSK2636771、艾代拉里斯、Acalisib、Duvelisib、Taselisib、AMG319、GDC-0084及其药学上可接受的盐。

81. 根据权利要求43所述的用途, 其中所述IDH抑制剂选自由以下组成的群组: 恩西地平、Ivosidenib、AGI-5198、AGI-6780、ChEMBL3682093、Vorasidenib、IDH-305、BAY-1436032、GSK864、(R,S)-Ivosidenib、IDH1-IN-2、IDH1-IN-1、恩西地平甲磺酸盐及其药学上可接受的盐。

82. 根据权利要求43所述的用途, 其中所述干扰素选自由以下组成的群组: 干扰素 α (IFN- α)、干扰素 β (IFN- β)、干扰素 λ (IFN- λ)、干扰素 γ (IFN- γ) 及其组合。

83. 根据权利要求43所述的用途, 其中所述干扰素选自由以下组成的群组: 干扰素- α -2a、干扰素- α -2b、干扰素- α -2c、干扰素- α -n1、干扰素- α -n3、聚乙二醇化干扰素- α -2a、聚乙二醇化干扰素- α -2b、聚乙二醇化干扰素- α -2c、聚乙二醇化干扰素- α -n1、聚乙二醇化干扰素- α -n3及其组合。

84. 根据权利要求43至83中任一项所述的用途, 其中所述人类受试者中的MPN具有JAK2V617F突变。

治疗骨髓增殖性肿瘤的方法

技术领域

[0001] 使用小鼠双微体2同系物(MDM2)抑制剂和治疗剂治疗骨髓增殖性肿瘤(MPN)的方法,所述治疗剂选自由JAK抑制剂、IDH抑制剂、PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂、PD-L2抑制剂、干扰素、PI3K抑制剂、AKT抑制剂、mTOR抑制剂、核苷类似物及其组合组成的群组。

背景技术

[0002] 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。

[0003] 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。

[0004] 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。

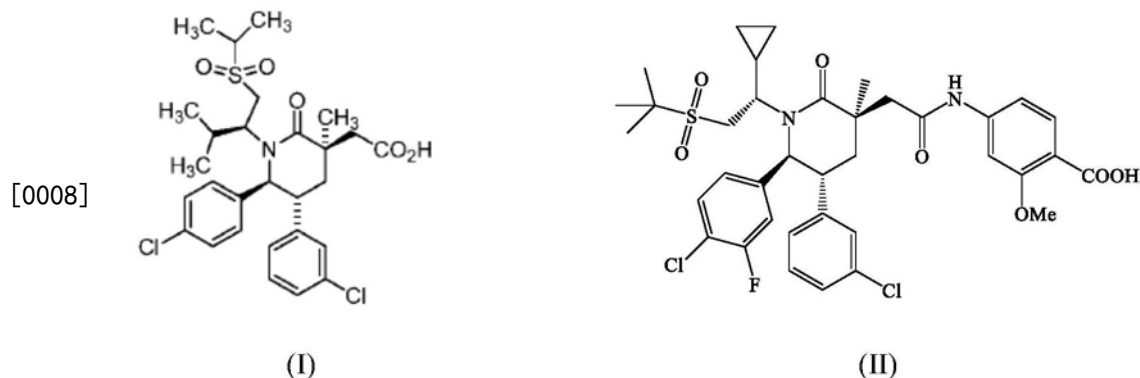
[0005] 本发明涉及用MDM2抑制剂和治疗剂治疗人类受试者中的骨髓增生性肿瘤的方法,其中所述治疗剂选自由Janus激酶(JAK)抑制剂、异柠檬酸脱氢酶(IDH)抑制剂、程序性死亡1(PD-1)抑制剂、程序性死亡配体1(PD-L1)抑制剂、程序性死亡配体2(PD-L2)抑制剂、干扰素、磷酸肌醇3-激酶(PI3K)抑制剂、蛋白激酶B(AKT)抑制剂、mTOR抑制剂、核苷类似物及其

组合组成的群组。

发明内容

[0006] 本发明涉及一种治疗骨髓增殖性肿瘤 (MPN) 的方法, 包含有需要的人施用治疗有效量的MDM2抑制剂和治疗剂的组合的步骤, 其中所述治疗剂选自由JAK抑制剂、IDH抑制剂、PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂、PD-L2抑制剂、干扰素、PI3K抑制剂、AKT抑制剂、mTOR抑制剂、核苷类似物及其组合组成的群组。

[0007] 在一个实施例中, MDM2抑制剂是式 (I) 的化合物或式 (II) 的化合物:



[0009] 或其药学上可接受的盐。

[0010] 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 (Triptolide)、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、R06839921、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。

[0011] 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、R06839921、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。

[0012] 在一个实施例中, JAK抑制剂选自由以下组成的群组: AC-410、AT9283、AZ960、AZD-1480、巴瑞替尼、BMS-911543、CEP-33779、赛度替尼、CHZ868、CYT387、得克替尼、ENMD-2076、非洛替尼、Ganetespib、INCB039110、INCB-047986、伊他替尼、JAK3-IN-1、JANEX-1、LFM-A13、LY2784544、NS-018、NSC42834、NVP-BSK805、奥拉替尼、帕瑞替尼、Peficitinib、吡啶酮6、R348、RGB-286638、鲁索替尼、鲁索替尼-S、SAR-20347、SB1317、索西替尼、TG101209、TG101348、托法替尼 (3R, 4S)、托法替尼 (3S, 4R)、托法替尼 (3S, 4S)、托法替尼、TYK2-IN-2、乌帕替尼、WHI-P154、WHI-P97、WP1066、XL019、ZM39923及其药学上可接受的盐。

[0013] 在一个实施例中, JAK抑制剂选自由以下组成的群组: 巴瑞替尼磷酸盐、CYT387甲磺酸盐、CYT387硫酸盐、NS-018盐酸盐、NS-018马来酸盐、NVP-BSK805二盐酸盐、奥拉替尼马来酸盐、鲁索替尼磷酸盐、鲁索替尼硫酸盐、托法替尼柠檬酸盐和ZM39923盐酸盐。

[0014] 在一个实施例中, PD-1抑制剂选自由以下组成的群组: 纳武单抗、派姆单抗、pidilizumab、AMP-224、AMP-514、PDR001及其片段、缀合物或变体。

[0015] 在一个实施例中, PD-L1抑制剂是抗PD-L1抗体。在一个实施例中, PD-L1抑制剂选自由以下组成的群组: 阿特殊单抗、阿维鲁单抗、得瓦鲁单抗、BMS-936559及其片段、缀合物

或变体。

[0016] 在一个实施例中,抗PD-L2抗体是rHIgM12B7A。

[0017] 在一个实施例中,AKT抑制剂选自由以下组成的群组:SB0203580、MK-2206、AZD5363、米替福新、哌立福新、PF-04691502、CCT128930、A-674563、RX-0201、PBI-05204、AKT抑制剂VIII、AT7867、AT13148、GDC-0068、TIC10、SC79、GSK690693、GSK2110183、GSK2141795及其药学上可接受的盐。

[0018] 在一个实施例中,mTOR抑制剂选自由以下组成的群组:西罗莫司、依维莫司、替西罗莫司、佐他莫司、雷帕霉素、渥曼青霉素、子囊霉素、他克莫司、KU-0063794、沙帕色替、AZD8055、Vistusertib、CC-223、OSI-027、Voxtalisisb、Palomid 529、PP 242、Dactolisib、BGT226、Apitolisib、Omipalisib、PF-04691502、Gedatolisib及其药学上可接受的盐。

[0019] 在一个实施例中,PI3K抑制剂选自由以下组成的群组:Buparlisib、阿培利司、Pictilisib、Pilaralisib、Sonolisib、库潘尼西、CH5132799、Serabelisib、AZD8186、SAR260301、GSK2636771、艾代拉里斯、Acalisib、Duvelisib、Taselisib、AMG319、GDC-0084及其药学上可接受的盐。

[0020] 在一个实施例中,IDH抑制剂选自由以下组成的群组:恩西地平、Ivosidenib、AGI-5198、AGI-6780、CHEMBL3682093、Vorasidenib、IDH-305、BAY-1436032、GSK864、(R,S)-Ivosidenib、IDH1-IN-2、IDH1-IN-1、恩西地平甲磺酸盐及其药学上可接受的盐。

[0021] 在一个实施例中,干扰素选自由以下组成的群组:干扰素 α (IFN- α)、干扰素 β (IFN- β)、干扰素 λ (IFN- λ)、干扰素 γ (IFN- γ)及其组合。

[0022] 在一个实施例中,干扰素选自由以下组成的群组:干扰素- α -2a、干扰素- α -2b、干扰素- α -2c、干扰素- α -n1、干扰素- α -n3、聚乙二醇化干扰素- α -2a、聚乙二醇化干扰素- α -2b、聚乙二醇化干扰素- α -2c、聚乙二醇化干扰素- α -n1、聚乙二醇化干扰素- α -n3及其组合。

[0023] 在一个实施例中,干扰素选自由以下组成的群组:聚乙二醇化rIFN- α 2b (PEG-Intron)、聚乙二醇化rIFN- α 2a (Pegasys)、rIFN- α 2b (Intron A)、rIFN- α 2a (Roferon-A)、干扰素 α (MOR-22、OPC-18、Alfaferone、Alfanative、Multiferon、subalin)、干扰素alfacon-1 (Infergen)、干扰素 α -n1 (Wellferon)、干扰素 α -n3 (Alferon)、alb干扰素 α -2b (Albuferon)、IFN α -2b XL、BLX-883 (Locteron)、DA-3021、AVI-005、belerofon、西培干扰素 α -2b及其组合。

[0024] 在一个实施例中,MPN是血小板增多症。

[0025] 在一个实施例中,血小板增多症是特发性血小板增多症(ET)。

[0026] 在一个实施例中,MPN是骨髓纤维化。

[0027] 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)。

[0028] 在一个实施例中,MPN是慢性骨髓性白血病。

[0029] 在一个实施例中,MPN是系统性肥大细胞增生症(SM)。

[0030] 在一个实施例中,MPN是慢性中性粒细胞白血病(CNL)。

[0031] 在一个实施例中,MPN是骨髓增生异常综合征(MDS)。

[0032] 在一个实施例中,MPN是系统性肥大细胞病(SMCD)。

[0033] 在一个实施例中,MPN是慢性嗜酸性粒细胞白血病。

- [0034] 在一个实施例中,MPN是慢性骨髓单核细胞白血病(CMML)。
- [0035] 在一个实施例中,MPN是非典型慢性髓性白血病(aCML)。
- [0036] 在一个实施例中,MPN是少年骨髓单核细胞白血病(JMML)。
- [0037] 在一个实施例中,MPN是高嗜酸性粒细胞综合征(HES)。
- [0038] 在一个实施例中,式(I)或式(II)的化合物为结晶形式。
- [0039] 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 2θ 度处包含选自由在约11.6、12.4、18.6、19.0、21.6和 23.6 ± 0.1 处的峰组成的群组的至少三个峰。
- [0040] 在一个实施例中,式(I)或式(II)的化合物为游离形式。
- [0041] 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。
- [0042] 在一个实施例中,式(I)或式(II)的化合物为无定形形式。
- [0043] 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、100mg、120mg、150mg、175mg、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。
- [0044] 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、100mg、120mg、150mg、175mg、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。
- [0045] 在一个实施例中,用MDM2抑制剂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。
- [0046] 在一个实施例中,口服施用式(I)或式(II)的化合物。
- [0047] 在一个实施例中,在施用治疗剂之前施用MDM2抑制剂,其中所述治疗剂选自由JAK抑制剂、IDH抑制剂、PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂、PD-L2抑制剂、干扰素、PI3K抑制剂、AKT抑制剂、mTOR抑制剂、核苷类似物及其组合组成的群组。
- [0048] 在一个实施例中,在施用治疗剂之后施用MDM2抑制剂,其中所述治疗剂选自由JAK抑制剂、IDH抑制剂、PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂、PD-L2抑制剂、干扰素、PI3K抑制剂、AKT抑制剂、mTOR抑制剂、核苷类似物及其组合组成的群组。
- [0049] 在一个实施例中,与施用治疗剂同时施用MDM2抑制剂,其中所述治疗剂选自由JAK抑制剂、IDH抑制剂、PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂、PD-L2抑制剂、干扰素、PI3K抑制剂、AKT抑制剂、mTOR抑制剂、核苷类似物及其组合组成的群组。
- [0050] 在一个实施例中,MDM2抑制剂的治疗有效量为100mg。

附图说明

- [0051] 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。
- [0052] 图1说明了结晶无水形式的式(I)化合物的XRPD图。

具体实施方式

- [0053] 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。

[0054] 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。

[0055] 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。

[0056] 术语“组合”或“药物组合”在本文中定义为指用于组合施用的一个剂量单位形式的固定组合、非固定组合或试剂盒,其中治疗剂可以一起、独立地同时或在时间间隔内分开施用,其优选地允许组合伴侣显示合作例如协同作用。因此,本公开的药物组合的单一化合物可以同时或依次施用。

[0057] 此外,本公开的药物组合可以是固定组合的形式或非固定组合的形式。

[0058] 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。

[0059] 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。

[0060] 在一些实施例中,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;或者一些对映异构体可以通过不对称合成制备。参见例如Jacques, 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)。

[0061] 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。

[0062] 术语“固定组合”是指治疗剂,例如组合的单一化合物,是单一实体或剂型的形式。

[0063] 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。

[0064] “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。

[0065] 在一个实施例中,本文所述的化合物包括其异构体、立体异构体和对映异构体。

[0066] “MPN-BP”是指本公开中描述的骨髓增殖性肿瘤(MPN)的急变期(BP)。

[0067] 术语“非固定组合”是指治疗剂,例如组合的单一化合物,作为单独的实体或剂型同时或依次施用于患者,没有具体的时间限制,其中优选地,此类施用在有需要的受试者例如哺乳动物或人的体内提供治疗有效水平的两种治疗剂。

[0068] “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的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。除非另有说明或由本文明确指出,否则提及可用于本公开的药物组合的治疗剂包括化合物的游离碱和化合物的所有药学上可接受的盐二者。

[0069] 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。

[0070] 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。

[0071] “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。

[0072] 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。

[0073] 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。

[0074] 本发明的化合物还包括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组合。“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,及其组合,除非提及特定的结晶或无定形形式。

[0075] 化合物的共同施用

[0076] 本发明涉及特别可用作药物的药物组合或药物组合物。具体地,本公开的组合或组合物可以应用于癌症的治疗。在一个实施例中,癌症是MPN。本发明还涉及本公开的药物组合或药物组合物在制备用于治疗癌症(特别是MPN)的药物中的用途,并且涉及一种治疗有需要的受试者中的癌症的方法,包括向所述受试者施用治疗有效量的根据本公开的药物组合或根据本公开的药物组合物。

[0077] 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)。

[0078] 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)。

[0079] 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。

[0080] 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)。

[0081] 本发明的一个实施例是一种组合物,例如包含组合的药物组合物,所述组合包含MDM2抑制剂和治疗剂的组合,其中所述治疗剂选自由JAK抑制剂、IDH抑制剂、PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂、PD-L2抑制剂、干扰素、PI3K抑制剂、AKT抑制剂、mTOR抑制剂、核苷类似物及其组合组成的群组。另一个实施例是包含被配制成单独的药物组合物的两种组分的试剂盒,配制所述药物组合物以用于共同施用。

[0082] 本发明的另一个实施例是一种治疗受试者的骨髓增殖性肿瘤(MPN)的方法,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、血小板增多症、先天性骨髓纤维化、慢性骨髓性白血病、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),包含向有需要的受试者共同施用治疗有效量的包含MDM2抑制剂和治疗剂的组合,其中所述治疗剂选自由JAK抑制剂、IDH抑制剂、PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂、PD-L2抑制剂、干扰素、PI3K抑制剂、AKT抑制剂、mTOR抑制剂、核苷类似物及其组合组成的群组。包含组合的药物组合物和试剂盒均用于治疗此类疾病或病症。

[0083] 在一个实施例中,MDM2抑制剂是式(I)或式(II)的化合物。

[0084] 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、R06839921、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。

[0085] 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、R06839921、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。

[0086] 在一个实施例中,JAK抑制剂是JAK1抑制剂。

[0087] 在一个实施例中,JAK抑制剂是JAK2抑制剂。

[0088] 在一个实施例中,JAK抑制剂是JAK3抑制剂。

[0089] 在一个实施例中,JAK抑制剂是选择性JAK抑制剂。

[0090] 在一个实施例中,JAK抑制剂是泛JAK抑制剂。

[0091] 在一个实施例中,JAK抑制剂选自由以下组成的群组:AC-410、AT9283、AZ960、AZD-1480、巴瑞替尼、BMS-911543、CEP-33779、赛度替尼、CHZ868、CYT387、得克替尼、ENMD-2076、非洛替尼、Ganetespib、INCB039110、INCB-047986、伊他替尼、JAK3-IN-1、JANEX-1、LFM-A13、LY2784544、NS-018、NSC42834、NVP-BSK805、奥拉替尼、帕瑞替尼、Peficitinib、吡啶酮6、R348、RGB-286638、鲁索替尼、鲁索替尼-S、SAR-20347、SB1317、索西替尼、TG101209、TG101348、托法替尼(3R,4S)、托法替尼(3S,4R)、托法替尼(3S,4S)、托法替尼、TYK2-IN-2、

乌帕替尼、WHI-P154、WHI-P97、WP1066、XL019、ZM39923及其药学上可接受的盐。

[0092] 在一个实施例中，JAK抑制剂选自自由以下组成的群组：巴瑞替尼磷酸盐、CYT387甲磺酸盐、CYT387硫酸盐、NS-018盐酸盐、NS-018马来酸盐、NVP-BSK805二盐酸盐、奥拉替尼马来酸盐、鲁索替尼磷酸盐、鲁索替尼硫酸盐、托法替尼柠檬酸盐和ZM39923盐酸盐。

[0093] 在一个实施例中，PD-1抑制剂选自自由以下组成的群组：纳武单抗、派姆单抗、pidilizumab、AMP-224、AMP-514、PDR001及其片段、缀合物或变体。

[0094] 在一个实施例中，PD-L1抑制剂是抗PD-L1抗体。在一个实施例中，PD-L1抑制剂选自自由以下组成的群组：阿特殊单抗、阿维鲁单抗、得瓦鲁单抗、BMS-936559及其片段、缀合物或变体。

[0095] 在一个实施例中，抗PD-L2抗体是rHIgM12B7A。

[0096] 在一个实施例中，AKT抑制剂选自自由以下组成的群组：SB0203580、MK-2206、AZD5363、米替福新、哌立福新、PF-04691502、CCT128930、A-674563、RX-0201、PBI-05204、AKT抑制剂VIII、AT7867、AT13148、GDC-0068、TIC10、SC79、GSK690693、GSK2110183、GSK2141795及其药学上可接受的盐。

[0097] 在一个实施例中，mTOR抑制剂选自自由以下组成的群组：西罗莫司、依维莫司、替西罗莫司、佐他莫司、雷帕霉素、渥曼青霉素、子囊霉素、他克莫司、KU-0063794、沙帕色替、AZD8055、Vistusertib、CC-223、OSI-027、Voxtalisisib、Palomid 529、PP 242、Dactolisib、BGT226、Apitolisib、Omipalisib、PF-04691502、Gedatolisib及其药学上可接受的盐。

[0098] 在一个实施例中，PI3K抑制剂选自自由以下组成的群组：Buparlisib、阿培利司、Pictilisib、Pilaralisib、Sonolisib、库潘尼西、CH5132799、Serabelisib、AZD8186、SAR260301、GSK2636771、艾代拉里斯、Acalisib、Duvelisib、Taselisib、AMG319、GDC-0084及其药学上可接受的盐。

[0099] 在一个实施例中，IDH抑制剂选自自由以下组成的群组：恩西地平、Ivosidenib、AGI-5198、AGI-6780、ChEMBL3682093、Vorasidenib、IDH-305、BAY-1436032、GSK864、(R,S)-Ivosidenib、IDH1-IN-2、IDH1-IN-1、恩西地平甲磺酸盐及其药学上可接受的盐。

[0100] 在一个实施例中，干扰素选自自由以下组成的群组：干扰素 α (IFN- α)、干扰素 β (IFN- β)、干扰素 λ (IFN- λ)、干扰素 γ (IFN- γ) 及其组合。

[0101] 在一个实施例中，干扰素选自自由以下组成的群组：干扰素- α -2a、干扰素- α -2b、干扰素- α -2c、干扰素- α -n1、干扰素- α -n3、聚乙二醇化干扰素- α -2a、聚乙二醇化干扰素- α -2b、聚乙二醇化干扰素- α -2c、聚乙二醇化干扰素- α -n1、聚乙二醇化干扰素- α -n3及其组合。

[0102] 在一个实施例中，干扰素选自自由以下组成的群组：聚乙二醇化rIFN- α 2b (PEG-Intron)、聚乙二醇化rIFN- α 2a (Pegasys)、rIFN- α 2b (Intron A)、rIFN- α 2a (Roferon-A)、干扰素 α (MOR-22、OPC-18、Alfaferone、Alfanative、Multiferon、subalin)、干扰素alfacon-1 (Infergen)、干扰素 α -n1 (Wellferon)、干扰素 α -n3 (Alferon)、alb干扰素 α -2b (Albuferon)、IFN α -2b XL、BLX-883 (Locteron)、DA-3021、AVI-005、belerofon、西培干扰素 α -2b及其组合。

[0103] 在一个实施例中，核苷类似物选自自由以下组成的群组：地西他滨 (decitabine)、阿糖胞苷 (cytarabine)、阿扎胞苷 (azacitidine)、泽布拉林 (zebularine) 及其药学上可接受的盐。

[0104] 组合可以通过本领域已知的任何途径施用。在一个示例性的实施例中,MDM2抑制剂和治疗剂通过口服、静脉内、肌内、腹膜内、皮下或透皮方式独立施用,其中所述治疗剂选自由JAK抑制剂、IDH抑制剂、PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂、PD-L2抑制剂、干扰素、PI3K抑制剂、AKT抑制剂、mTOR抑制剂、核苷类似物及其组合组成的群组。在一实施例中,口服施用MDM2抑制剂。

[0105] 在一个示例性的实施例中,MDM2抑制剂为药学上可接受的盐的形式。

[0106] 在一个示例性的实施例中,在施用治疗剂之前向受试者施用MDM2抑制剂,其中所述治疗剂选自由JAK抑制剂、IDH抑制剂、PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂、PD-L2抑制剂、干扰素、PI3K抑制剂、AKT抑制剂、mTOR抑制剂、核苷类似物及其组合组成的群组。

[0107] 在一个示例性的实施例中,在施用治疗剂之后向受试者施用MDM2抑制剂,其中所述治疗剂选自由JAK抑制剂、IDH抑制剂、PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂、PD-L2抑制剂、干扰素、PI3K抑制剂、AKT抑制剂、mTOR抑制剂、核苷类似物及其组合组成的群组。

[0108] 在一个示例性的实施例中,在施用治疗剂的同时向受试者施用MDM2抑制剂,其中所述治疗剂选自由JAK抑制剂、IDH抑制剂、PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂、PD-L2抑制剂、干扰素、PI3K抑制剂、AKT抑制剂、mTOR抑制剂、核苷类似物及其组合组成的群组。

[0109] 在一个实施例中,本公开提供了一种用于治疗受试者的急变期骨髓增殖性肿瘤(MPN-BP)的方法,包含向有需要的受试者共同施用治疗有效量的包含MDM2抑制剂和治疗剂的组合,其中所述治疗剂选自由JAK抑制剂、IDH抑制剂、PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂、PD-L2抑制剂、干扰素、PI3K抑制剂、AKT抑制剂、mTOR抑制剂、核苷类似物及其组合组成的群组。包含组合的药物组合物和试剂盒均用于治疗此类疾病或病况。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,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、R06839921、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、R06839921、APG-115、

MI-1601及其药学上可接受的盐。

[0110] 在一个实施例中,本公开提供了一种用于治疗受试者的急变期骨髓增殖性肿瘤(MPN-BP)的方法,包含向有需要的受试者共同施用治疗有效量的包含式(I)的化合物和核苷类似物的组合,其中所述核苷类似物选自以下组成的群组:地西他滨、阿糖胞苷、阿扎胞苷、泽布拉林及其药学上可接受的盐。

[0111] 在一个实施例中,本公开提供了一种用于治疗受试者的急变期骨髓增殖性肿瘤(MPN-BP)的方法,包含向有需要的受试者共同施用治疗有效量的包含式(I)的化合物和地西他滨或其药学上可接受的盐的组合。

[0112] 在一个实施例中,本公开提供了一种用于治疗受试者的急变期骨髓增殖性肿瘤(MPN-BP)的方法,包含向有需要的受试者共同施用治疗有效量的包含式(I)的化合物和阿糖胞苷或其药学上可接受的盐的组合。

[0113] 在一个实施例中,人类受试者中MPN的特征在于CALR突变(钙网蛋白,位于染色体19p13.2上),如Massie, N Engl J. Med. 2013, 25: 2379-2390中所述,其通过引用整体并入本文。

[0114] 在一个实施例中,人类受试者中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, Plos Med. 2006; 3 (7): e270中所述,其通过引用整体并入本文。

[0115] 在一个实施例中,人类受试者中MPN的特征在于JAK2V617F突变。JAK2V617F突变是一种功能性突变,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Nakatate, Oncogene, 2012, 31, 1323-1333中所述,其通过引用整体并入本文。

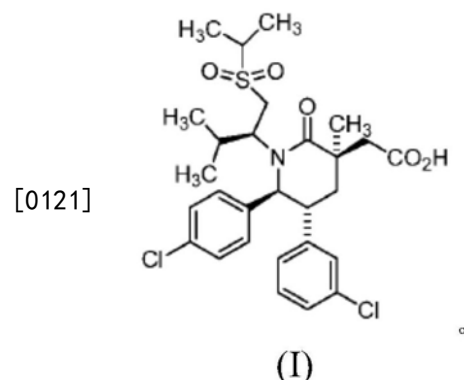
[0116] 在一个实施例中,人类受试者中MPN的特征在于具有选自JAK2V617F、MPL、CALR及其组合组成的群组的一个或多个突变。

[0117] 在一个示例性的实施例中,所述受试者是哺乳动物,例如人。

[0118] MDM2抑制剂

[0119] 式(I)的化合物具有如下所示的结构和名称。

[0120] 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:

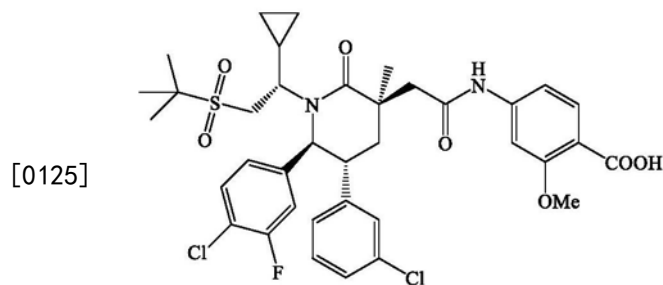


[0122] 式(I)的化合物的合成记载于国际申请:W02011/153509和W02014/200937;美国专利第8,569,341号;第9,593,129号;第9,296,736号;第9,623,018号;第9,757,367号;第9,801,867号;第9,376,386号;和第9,855,259号,其公开内容通过引用整体并入本文。

[0123] 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 2θ 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。

[0124] 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。



(II)

[0126] 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

[0127] 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。

[0128] RG7388 (Idasanutlin)

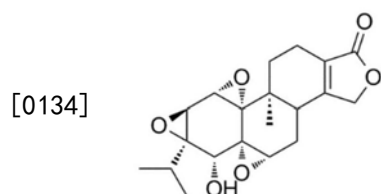
[0129] 在一个实施例中,MDM2抑制剂是RG7388。RG7388具有如下所示的化学结构和名称:

[0130] 4-[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-氯-2-氟苯基)-4-(4-氯-2-氟苯基)-4-氰基-5-(2,2-二甲基丙基)吡咯烷-2-羰基]氨基]-3-甲氧基苯甲酸



[0132] 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:

[0133] (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

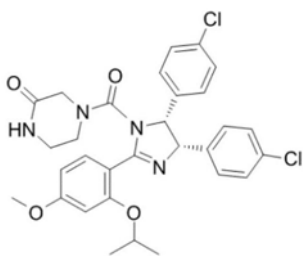


[0135] Nutlin-3a

[0136] 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:

[0137] 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

[0138]

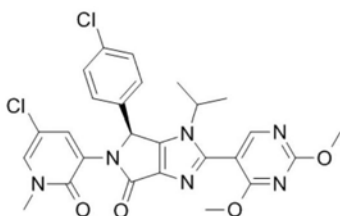


[0139] HDM201

[0140] 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:

[0141] (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

[0142]

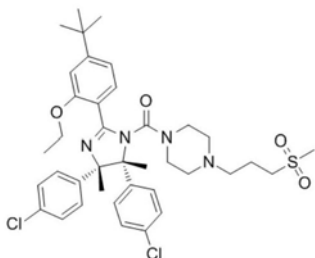


[0143] RG7112

[0144] 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:

[0145] [(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

[0146]

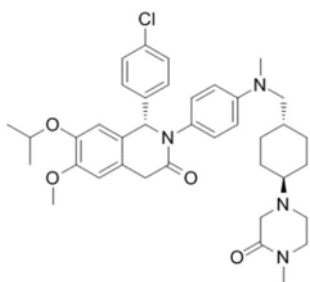


[0147] CGM097A

[0148] 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:

[0149] (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

[0150]

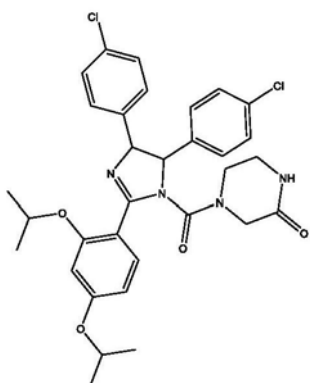


[0151] Nutlin-3

[0152] 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:

[0153] 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

[0154]

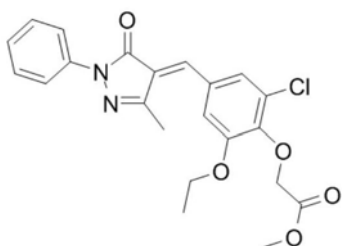


[0155] SJ-172550

[0156] 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:

[0157] 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

[0158]

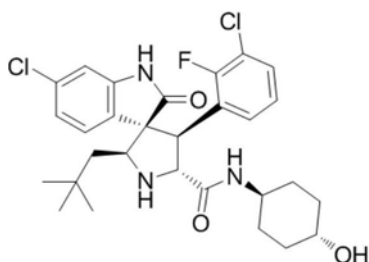


[0159] SAR405838 (MI-77301)

[0160] 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:

[0161] (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

[0162]

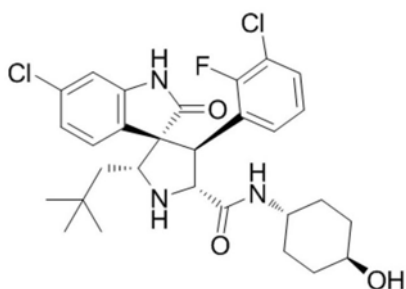


[0163] MI-773

[0164] 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:

[0165] (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

[0166]

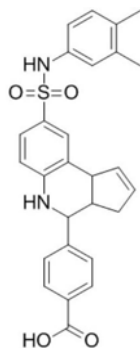


[0167] MX69

[0168] 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:

[0169] 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

[0170]

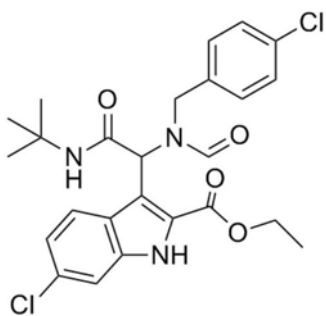


[0171] YH239-EE

[0172] 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:

[0173] 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-吡咯-2-甲酸乙酯

[0174]

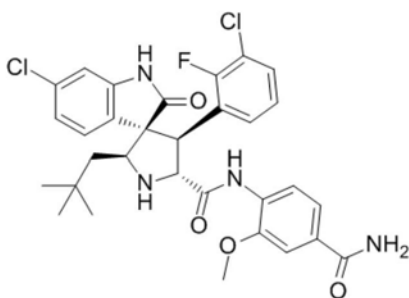


[0175] R08994

[0176] 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:

[0177] (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-吡咯-3,4'-吡咯烷]-2'-甲酰胺

[0178]

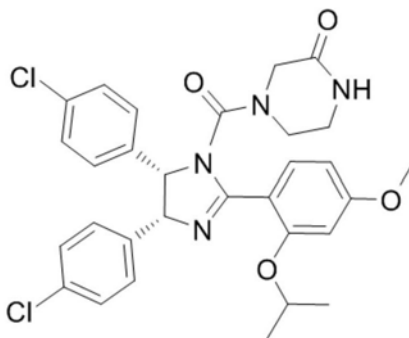


[0179] Nutlin-3b

[0180] 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:

[0181] 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

[0182]

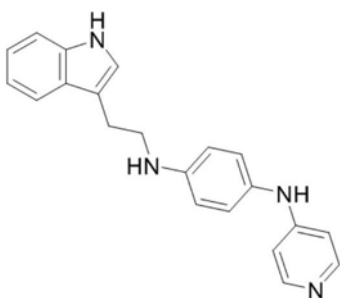


[0183] Serdemetan (JNJ-26854165)

[0184] 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:

[0185] 1-N-[2-(1H-吡咯-3-基)乙基]-4-N-吡啶-4-基苯-1,4-二胺

[0186]

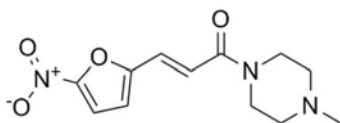


[0187] NSC59984

[0188] 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:

[0189] (E)-1-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-(5-硝基呋喃-2-基)丙-2-烯-1-酮

[0190]

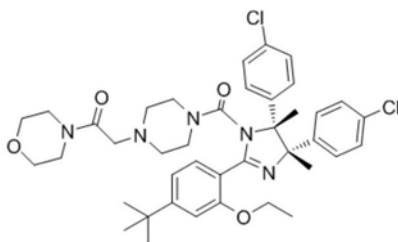


[0191] CHEMBL2386350

[0192] 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:

[0193] 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

[0194]

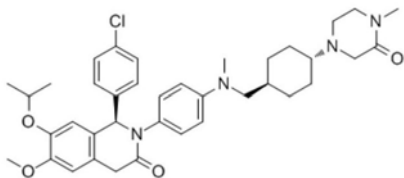


[0195] CGM0970B

[0196] 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:

[0197] (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

[0198]

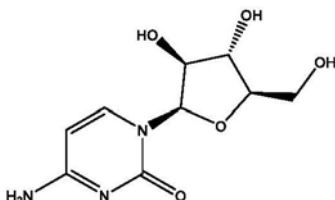


[0199] MK-8242

[0200] 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:

[0201] 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

[0202]

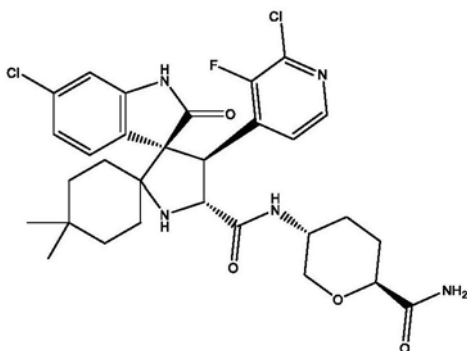


[0203] DS-3032

[0204] 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:

[0205] (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]-5'-甲酰胺

[0206]

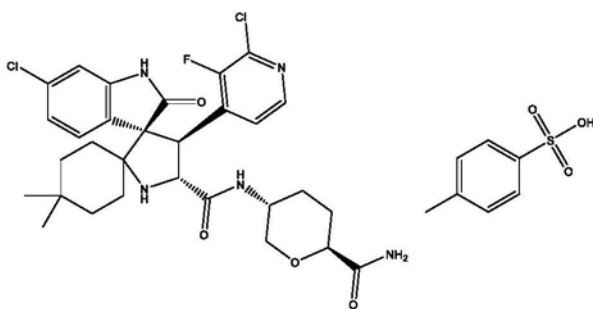


[0207] DS-3032B

[0208] 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:

[0209] (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]-5'-甲酰胺4-甲基苯磺酸盐

[0210]

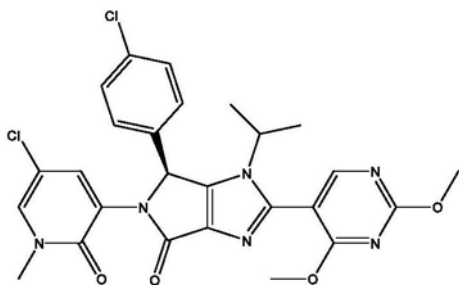


[0211] HDM201

[0212] 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:

[0213] (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

[0214]

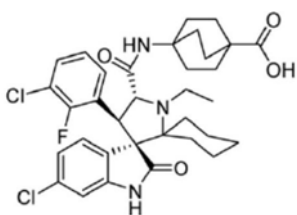


[0215] APG-115

[0216] 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:

[0217] 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''-吡啶]-5'-甲酰胺基)双环[2.2.2]辛烷-1-甲酸

[0218]

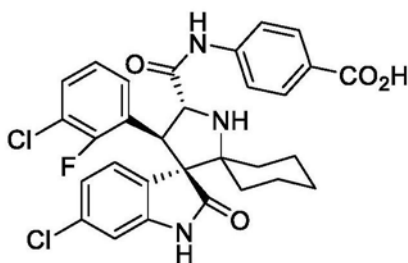


[0219] MI-1061

[0220] 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:

[0221] 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''-吡啶]-5'-甲酰胺基)苯甲酸

[0222]

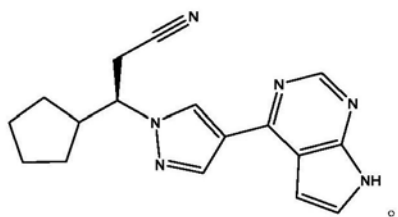


[0223] JAK抑制剂

[0224] 鲁索替尼

[0225] 在一个实施例中,JAK抑制剂是鲁索替尼(可得自Incyte Corp.和Novartis AG)。鲁索替尼具有如下所示的化学结构和名称:(R)-3-(4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-环戊基丙腈,

[0226]



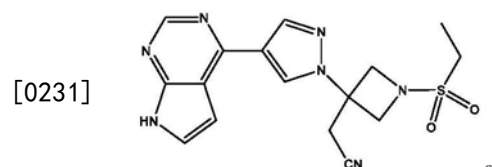
[0227] 该化合物的制备描述于美国专利第8,604,043号、第7,834,022号、第8,486,902号、第8,530,485号、第7,598,257号、第8,541,425号和第8,410,265号,其公开内容通过引

用并入本文。在一个实施例中，JAK抑制剂是选自美国专利第8,604,043号、第7,834,022号、第8,486,902号、第8,530,485号、第7,598,257号、第8,541,425号和第8,410,265号中公开的结构化合物，其公开内容通过引用并入本文。

[0228] 在一个实施例中，JAK抑制剂是鲁索替尼磷酸盐(可得自Incyte Corp.和Novartis AG)。在一个实施例中，JAK抑制剂是(R)-3-(4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-环戊基丙腈的磷酸盐。

[0229] 巴瑞替尼

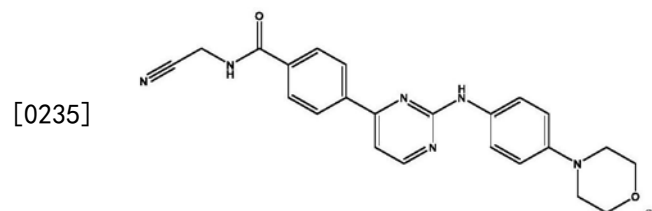
[0230] 在一个实施例中，JAK抑制剂是巴瑞替尼(可得自Incyte Corp.和Eli Lilly& Co.)。巴瑞替尼具有如下所示的化学结构和名称：2-(3-(4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-1-(乙基磺酰基)氮杂环丁烷-3-基)乙腈



[0232] 该化合物的制备描述于美国专利第8,158,616号和第8,420,629号，其公开内容通过引用并入本文。在一个实施例中，JAK抑制剂是描述于美国专利第8,158,616号和第8,420,629号的化合物，其公开内容通过引用并入本文。

[0233] 莫美替尼

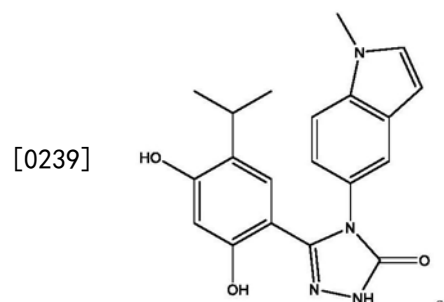
[0234] 在一个实施例中，JAK抑制剂是莫美替尼(Gilead Sciences)。莫美替尼也称为CYT-387。莫美替尼具有如下所示的化学结构和名称：N-(氰基甲基)-4-(2-((4-吗啉代苯基)氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺



[0236] 该化合物的制备描述于美国专利第8,486,941号，其公开内容通过引用并入本文。在一个实施例中，JAK抑制剂是描述于美国专利第8,486,941号的化合物，其公开内容通过引用并入本文。

[0237] Ganetespib

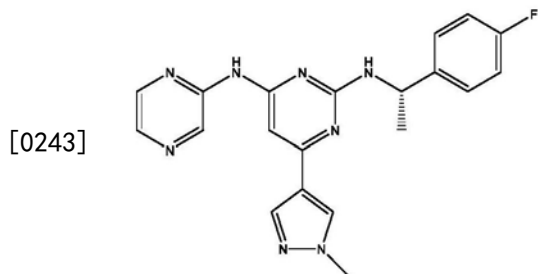
[0238] 在一个实施例中，JAK抑制剂是Ganetespib。Ganetespib具有如下所示的化学结构和名称：5-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮



[0240] 该化合物的制备描述于美国专利第7,825,148号和第8,628,752号,其公开内容通过引用并入本文。在一个实施例中,JAK抑制剂是描述于美国专利第7,825,148号和第8,628,752号的化合物,其公开内容通过引用并入本文。

[0241] NS-018

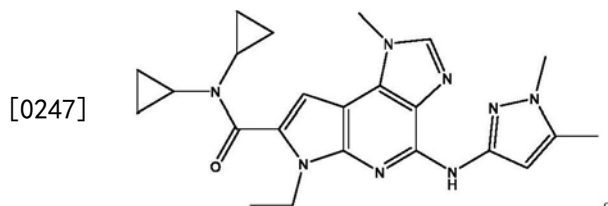
[0242] 在一个实施例中,JAK抑制剂是NS-018。NS-018具有如下所示的化学结构和名称:
(S)-N²-(1-(4-氟苯基)乙基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N⁴-(吡嗪-2-基)嘧啶-2,4-二胺



[0244] 该化合物的制备描述于美国专利第8,673,891号和第8,586,591号,其公开内容通过引用并入本文。在一个实施例中,JAK抑制剂是描述于美国专利第8,673,891号和第8,586,591号的化合物,其公开内容通过引用并入本文。

[0245] BMS-911543

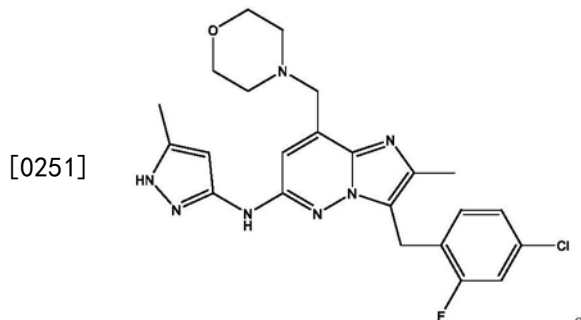
[0246] 在一个实施例中,JAK抑制剂是BMS-911543。BMS-911543具有如下所示的化学结构和名称:N,N-二环丙基-4-((1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)-6-乙基-1-甲基-1,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-甲酰胺



[0248] 该化合物的制备描述于美国专利第8,673,933号和第8,202,881号,其公开内容通过引用并入本文。在一个实施例中,JAK抑制剂是描述于美国专利第8,673,933号和第8,202,881号的化合物,其公开内容通过引用并入本文。

[0249] Gandotinib (LY2784544)

[0250] 在一个实施例中,JAK抑制剂是Gandotinib。Gandotinib具有如下所示的化学结构和名称:3-(4-氯-2-氟苄基)-2-甲基-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-8-(吗啉代甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺



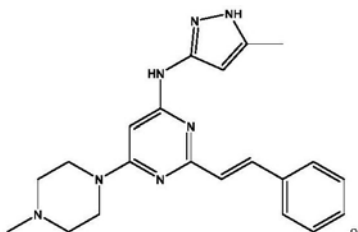
[0252] 该化合物的制备描述于美国专利第7,897,600号,其公开内容通过引用并入本文。

在一个实施例中，JAK抑制剂是描述于美国专利第7,897,600号的化合物，其公开内容通过引用并入本文。

[0253] ENMD-2076

[0254] 在一个实施例中，JAK抑制剂是ENMD-2076。ENMD-2076具有如下所示的化学结构和名称：(E)-N-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-6-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-苯乙烯基嘧啶-4-胺

[0255]

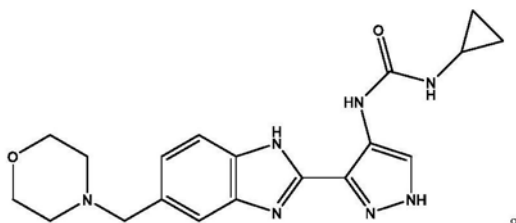


[0256] 该化合物的制备描述于美国专利第8,153,630号、第7,563,787号和第8,114,870号，其公开内容通过引用并入本文。在一个实施例中，JAK抑制剂是描述于美国专利第8,153,630号、第7,563,787号和第8,114,870号的化合物，其公开内容通过引用并入本文。

[0257] AT-9283

[0258] 在一个实施例中，JAK抑制剂是AT-9283。AT-9283具有如下所示的化学结构和名称：1-环丙基-3-(3-(5-(吗啉代甲基)-1H-苯并[d]咪唑并-2-基)-1H-吡唑-4-基)脲

[0259]

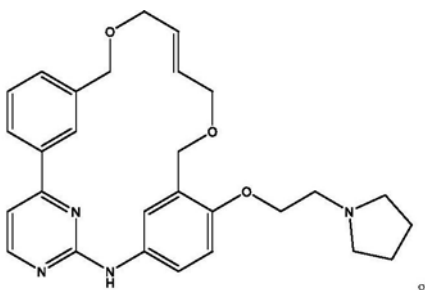


[0260] 该化合物的制备描述于美国专利第8,399,442号和第7,977,477号，其公开内容通过引用并入本文。在一个实施例中，JAK抑制剂是描述于美国专利第8,399,442号和第7,977,477号的化合物，其公开内容通过引用并入本文。

[0261] 帕瑞替尼

[0262] 在一个实施例中，JAK抑制剂是帕瑞替尼。帕瑞替尼具有如下所示的化学结构和名称：11-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-14,19-二氧杂-5,7,26-三氮杂-四环[19.3.1.1(2,6).1(8,12)]二十七-1(25),2(26),3,5,8,10,12(27),16,21,23-十碳烯

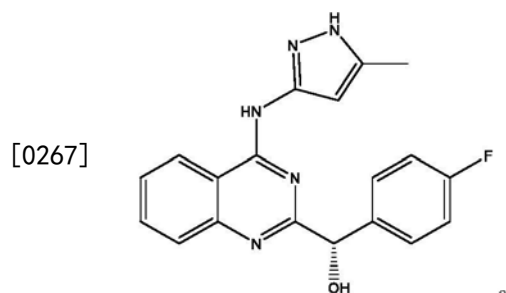
[0263]



[0264] 在一个实施例中，帕瑞替尼的结构可以是互变异构形式。帕瑞替尼的制备描述于美国专利第8,143,255号、第8,153,632号和第8,415,338号，其公开内容通过引用并入本文。

[0265] AC-410

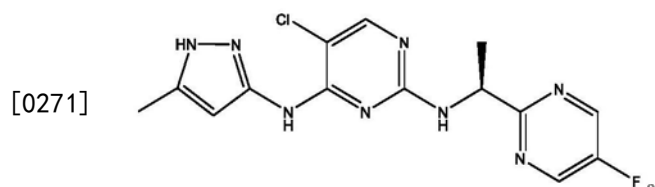
[0266] 在一个实施例中, JAK抑制剂是AC-410(可得自Ambit Biosciences)。AC-410具有如下所示的化学结构和名称: (S)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)喹唑啉-2-基)甲醇



[0268] 外消旋的(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)喹唑啉-2-基)甲醇盐酸盐的制备描述于美国专利第8,349,851号的实例3和12,其公开内容通过引用并入本文。

[0269] AZD-1480

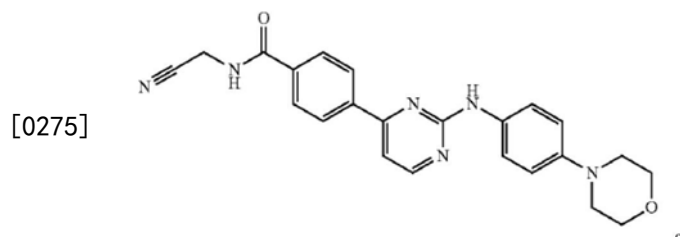
[0270] 在一个实施例中, JAK抑制剂是AZD-1480。AZD-1480具有如下所示的化学结构和名称: (S)-5-氯-N²-(1-(5-氟嘧啶-2-基)乙基)-N⁴-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-2,4-二胺



[0272] 该化合物的制备描述于美国专利第8,088,784号,其公开内容通过引用并入本文。在一个实施例中, JAK抑制剂选自描述于美国专利第8,088,784号的化合物,其公开内容通过引用并入本文。

[0273] CYT387

[0274] 在一个实施例中, JAK抑制剂是CYT387。CYT387具有如下所示的化学结构和名称: N-(氰基甲基)-4-(2-(4-吗啉代苯基氨基)嘧啶-4-基)苯甲酰胺

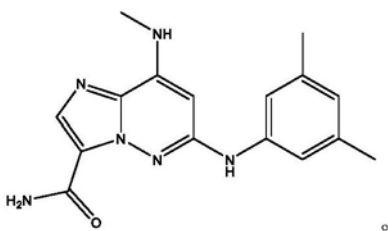


[0276] 该化合物的制备描述于美国专利第9,809,559号和第8,486,941号,其公开内容通过引用并入本文。

[0277] TYK2-IN-2

[0278] 在一个实施例中, JAK抑制剂是TYK2-IN-2。TYK2-IN-2具有如下所示的化学结构和名称: 6-((3,5-二甲基苯基)氨基)-8-(甲基氨基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-甲酰胺

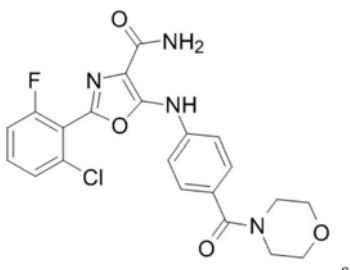
[0279]



[0280] SAR-20347

[0281] 在一个实施例中, JAK抑制剂是SAR-20347。SAR-20347具有如下所示的化学结构和名称: 2-(2-氯-6-氟苯基)-5-[4-(吗啉-4-羰基)苯胺基]-1,3-噁唑-4-甲酰胺

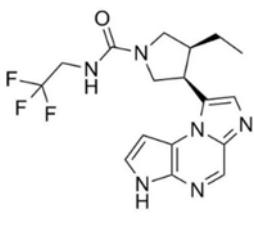
[0282]



[0283] 乌帕替尼 (ABT-494)

[0284] 在一个实施例中, JAK抑制剂是乌帕替尼 (ABT-494)。乌帕替尼具有如下所示的化学结构和名称: (3S,4R)-3-乙基-4-(3H-咪唑并[1,2-a]吡咯并[2,3-e]吡嗪-8-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)吡咯烷-1-甲酰胺

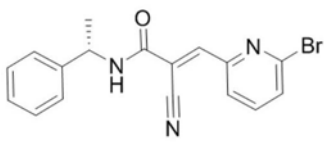
[0285]



[0286] WP1066

[0287] 在一个实施例中, JAK抑制剂是WP1066。WP1066具有如下所示的化学结构和名称: (E)-3-(6-溴吡啶-2-基)-2-氰基-N-[(1S)-1-苯基乙基]丙-2-烯酰胺

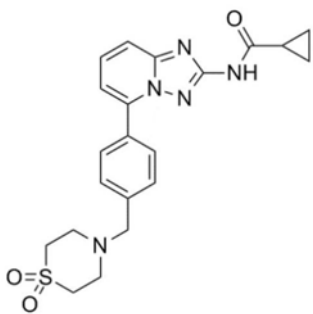
[0288]



[0289] GLPG0634 (非洛替尼)

[0290] 在一个实施例中, JAK抑制剂是GLPG0634 (非洛替尼)。GLPG0634具有如下所示的化学结构和名称: N-[5-[4-[(1,1-二氧化-1,4-噻嗪烷-4-基)甲基]苯基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]环丙烷甲酰胺

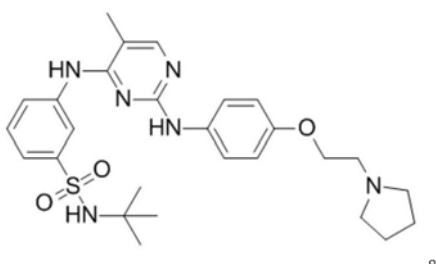
[0291]



[0292] TG101348 (Fedratinib; SAR 302503)

[0293] 在一个实施例中, JAK抑制剂是TG101348 (Fedratinib; SAR 302503)。TG101348具有如下所示的化学结构和名称: N-叔丁基-3-[[5-甲基-2-[4-(2-吡咯烷-1-基乙氧基)苯胺基]嘧啶-4-基]氨基]苯磺酰胺

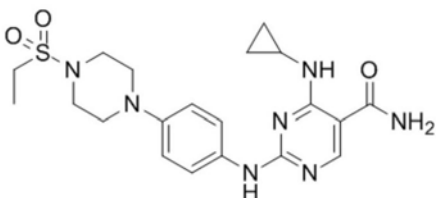
[0294]



[0295] 赛度替尼 (PRT062070; PRT2070)

[0296] 在一个实施例中, JAK抑制剂是赛度替尼 (PRT062070; PRT2070)。赛度替尼具有如下所示的化学结构和名称: 4-(环丙基氨基)-2-[4-(4-乙基磺酰基哌嗪-1-基)苯胺基]嘧啶-5-甲酰胺

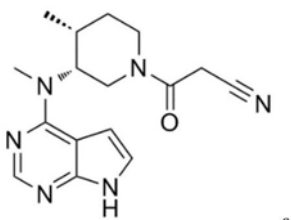
[0297]



[0298] 托法替尼

[0299] 在一个实施例中, JAK抑制剂是托法替尼。托法替尼具有如下所示的化学结构和名称: 3-[(3R,4R)-4-甲基-3-[甲基(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-基]-3-氧代丙腈

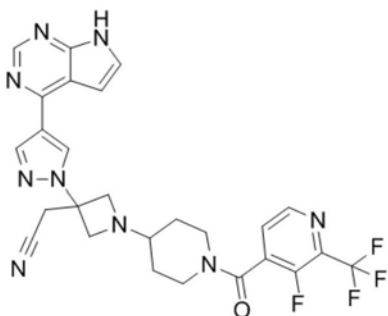
[0300]



[0301] 伊他替尼

[0302] 在一个实施例中, JAK抑制剂是伊他替尼。伊他替尼具有如下所示的化学结构和名称: 2-[1-[1-[3-氟-2-(三氟甲基)吡啶-4-羰基]哌啶-4-基]-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡唑-1-基]氮杂环丁烷-3-基]乙腈

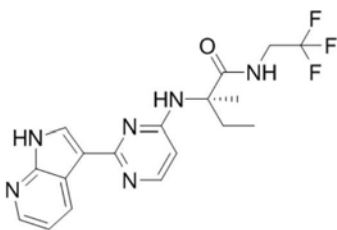
[0303]



[0304] 得克替尼

[0305] 在一个实施例中, JAK抑制剂是得克替尼。得克替尼具有如下所示的化学结构和名称: (2R)-2-甲基-2-[[2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)嘧啶-4-基]氨基]-N-(2,2,2-三氟乙基)丁酰胺

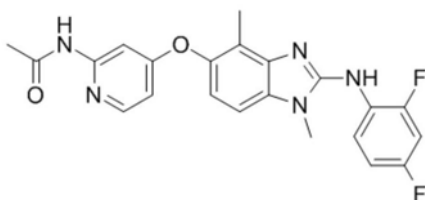
[0306]



[0307] CHZ868

[0308] 在一个实施例中, JAK抑制剂是CHZ868。CHZ868具有如下所示的化学结构和名称: N-[4-[2-(2,4-二氟苯胺基)-1,4-二甲基苯并咪唑-5-基]氧基吡啶-2-基]乙酰胺

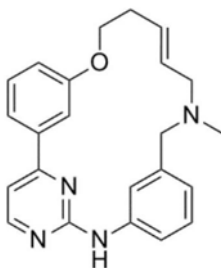
[0309]



[0310] SB1317

[0311] 在一个实施例中, JAK抑制剂是SB1317。SB1317具有如下所示的化学结构和名称: (E)-6-甲基-12-氧杂-3,6-二氮杂-2(4,2)-嘧啶杂-1,4(1,3)-二苯杂环十二-8-烯

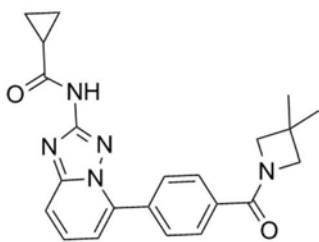
[0312]



[0313] 索西替尼

[0314] 在一个实施例中, JAK抑制剂是索西替尼。索西替尼具有如下所示的化学结构和名称: N-[5-[4-(3,3-二甲基氮杂环丁烷-1-羰基)苯基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]环丙烷甲酰胺

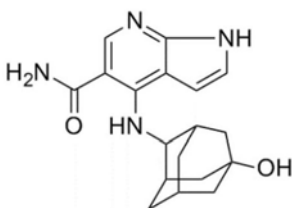
[0315]



[0316] Peficitinib

[0317] 在一个实施例中,JAK抑制剂是Peficitinib。Peficitinib具有如下所示的化学结构和名称:4-[[(1R,3S) -5-羟基-2-金刚烷基]氨基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺

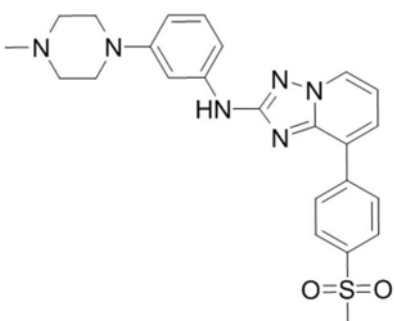
[0318]



[0319] CEP-33779

[0320] 在一个实施例中,JAK抑制剂是CEP-33779。CEP-33779具有如下所示的化学结构和名称:N-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]-8-(4-甲基磺酰基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺

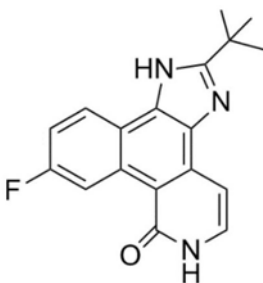
[0321]



[0322] 吡啶酮6

[0323] 在一个实施例中,JAK抑制剂是吡啶酮6。吡啶酮6具有如下所示的化学结构和名称:2-(叔丁基)-9-氟-3H-苯并[h]咪唑并[4,5-f]异喹啉-7-醇

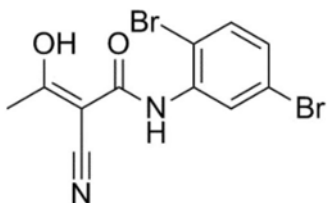
[0324]



[0325] LFM-A13

[0326] 在一个实施例中,JAK抑制剂是LFM-A13。LFM-A13具有如下所示的化学结构和名称:(Z)-2-氰基-N-(2,5-二溴苯基)-3-羟基丁-2-烯酰胺

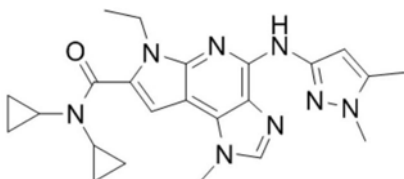
[0327]



[0328] BMS-911543

[0329] 在一个实施例中, JAK抑制剂是BMS-911543。BMS-911543具有如下所示的化学结构和名称: (Z)-N,N-二环丙基-4-((1,5-二甲基-1,2-二氢-3H-吡唑-3-亚基)氨基)-6-乙基-1-甲基-1,6-二氢咪唑并[4,5-d]吡咯并[2,3-b]吡啶-7-甲酰胺

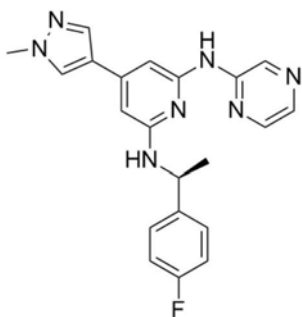
[0330]



[0331] NS-018

[0332] 在一个实施例中, JAK抑制剂是NS-018。NS-018具有如下所示的化学结构和名称: 6-N-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙基]-4-(1-甲基吡唑-4-基)-2-N-吡嗪-2-基吡啶-2,6-二胺

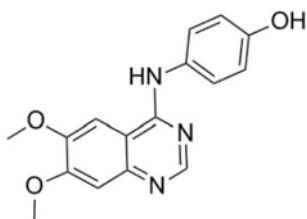
[0333]



[0334] JANEX-1

[0335] 在一个实施例中, JAK抑制剂是JANEX-1。JANEX-1具有如下所示的化学结构和名称: 4-[(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)氨基]苯酚

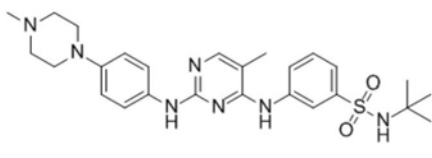
[0336]



[0337] TG101209

[0338] 在一个实施例中, JAK抑制剂是TG101209。TG101209具有如下所示的化学结构和名称: N-叔丁基-3-[[5-甲基-2-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺基]嘧啶-4-基]氨基]苯磺酰胺

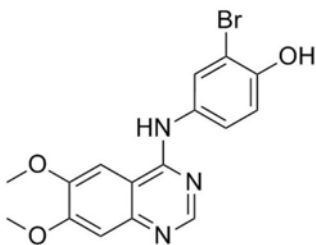
[0339]



[0340] WHI-P154

[0341] 在一个实施例中, JAK抑制剂是WHI-P154。WHI-P154具有如下所示的化学结构和名称: 2-溴-4-[(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)氨基]苯酚

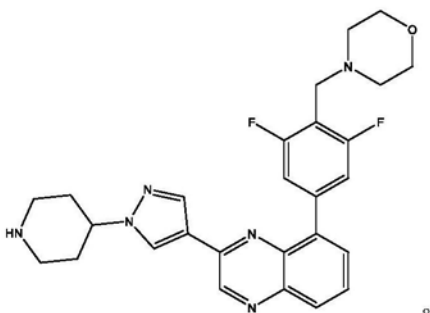
[0342]



[0343] NVP-BSK805

[0344] 在一个实施例中, JAK抑制剂是NVP-BSK805。NVP-BSK805具有如下所示的化学结构和名称: 4-[[2,6-二氟-4-[3-(1-哌啶-4-基吡唑-4-基)喹喔啉-5-基]苯基]甲基]吗啉

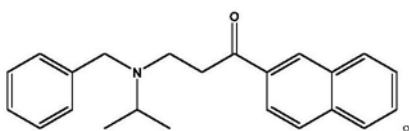
[0345]



[0346] ZM39923

[0347] 在一个实施例中, JAK抑制剂是ZM39923。ZM39923具有如下所示的化学结构和名称: 3-[苄基(丙-2-基)氨基]-1-萘-2-基丙-1-酮

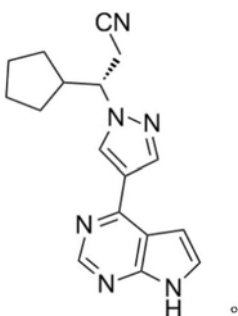
[0348]



[0349] 鲁索替尼-S

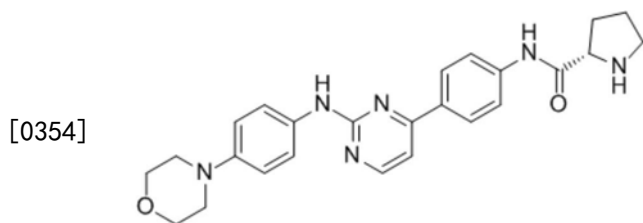
[0350] 在一个实施例中, JAK抑制剂是鲁索替尼-S。鲁索替尼-S具有如下所示的化学结构和名称: (3S)-3-环戊基-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡唑-1-基]丙腈

[0351]



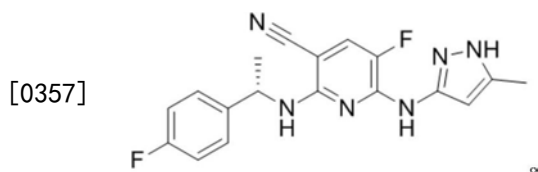
[0352] XL019

[0353] 在一个实施例中, JAK抑制剂是XL019。XL019具有如下所示的化学结构和名称:
(2S)-N-[4-[2-(4-吗啉-4-基苯胺基)嘧啶-4-基]苯基]吡咯烷-2-甲酰胺



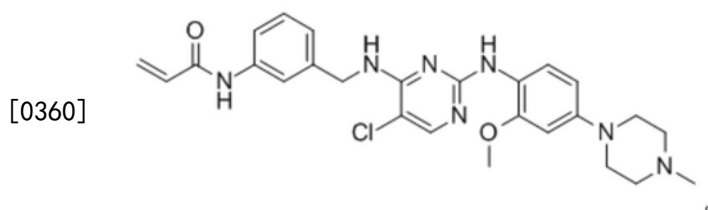
[0355] AZ960

[0356] 在一个实施例中, JAK抑制剂是AZ960。AZ960具有如下所示的化学结构和名称:5-氟-2-[[(1S)-1-(4-氟苯基)乙基]氨基]-6-[(5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基]吡啶-3-甲腈



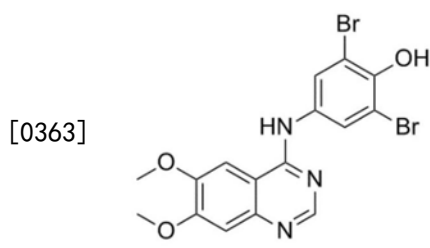
[0358] JAK3-IN-1

[0359] 在一个实施例中, JAK抑制剂是JAK3-IN-1。JAK3-IN-1具有如下所示的化学结构和名称:N-[3-[[[5-氯-2-[2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺基]嘧啶-4-基]氨基]甲基]苯基]丙-2-烯酰胺



[0361] WHI-P97

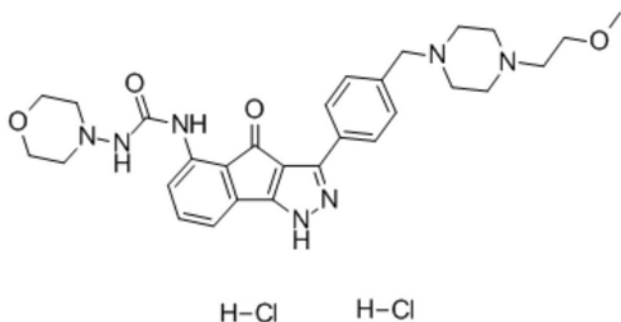
[0362] 在一个实施例中, JAK抑制剂是WHI-P97。WHI-P97具有如下所示的化学结构和名称:2,6-二溴-4-[(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基)氨基]苯酚



[0364] RGB-286638

[0365] 在一个实施例中, JAK抑制剂是RGB-286638。RGB-286638具有如下所示的化学结构和名称:1-[3-[4-[[4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基]甲基]苯基]-4-氧代-1H-茚并[1,2-c]吡唑-5-基]-3-吗啉-4-基脒;二盐酸盐

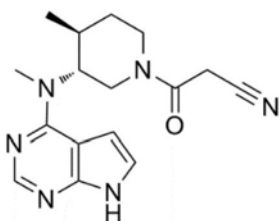
[0366]



[0367] 托法替尼 (3R,4S)

[0368] 在一个实施例中, JAK抑制剂是托法替尼 (3R,4S)。托法替尼 (3R,4S) 具有如下所示的化学结构和名称: 3-[(3R,4S) -4-甲基-3-[甲基 (7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基) 氨基]哌啶-1-基]-3-氧代丙腈

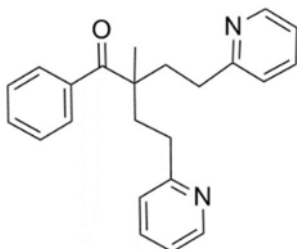
[0369]



[0370] NSC42834

[0371] 在一个实施例中, JAK抑制剂是NSC42834。NSC42834具有如下所示的化学结构和名称: 2-甲基-1-苯基-4-吡啶-2-基-2-(2-吡啶-2-基乙基) 丁-1-酮

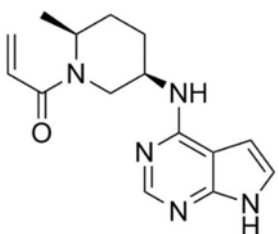
[0372]



[0373] PF-06651600

[0374] 在一个实施例中, JAK抑制剂是PF-06651600。PF-06651600具有如下所示的化学结构和名称: 2-(羟基甲基)-5-[(2-甲基丙-2-基)氧基羰基氨基]哌啶-1-甲酸苄酯

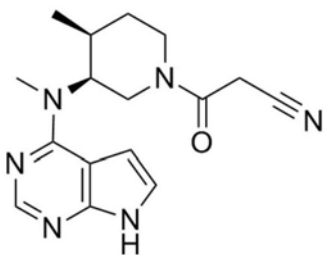
[0375]



[0376] 托法替尼 (3S,4S)

[0377] 在一个实施例中, JAK抑制剂是托法替尼 (3S,4S)。托法替尼 (3S,4S) 具有如下所示的化学结构和名称: 3-[(3S,4S) -4-甲基-3-[甲基 (7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基) 氨基]哌啶-1-基]-3-氧代丙腈

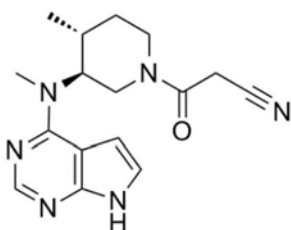
[0378]



[0379] 托法替尼 (3S,4R)

[0380] 在一个实施例中, JAK抑制剂是托法替尼 (3S,4R)。托法替尼 (3S,4R) 具有如下所示的化学结构和名称: 3-[(3S,4R) -4-甲基-3-[甲基 (7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基) 氨基] 哌啶-1-基]-3-氧代丙腈

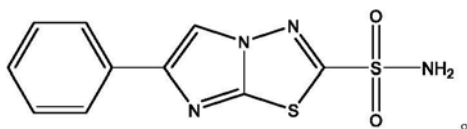
[0381]



[0382] AEG3482

[0383] 在一个实施例中, JAK抑制剂是AEG3482。AEG3482具有如下所示的化学结构和名称: 6-苯基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-磺酰胺

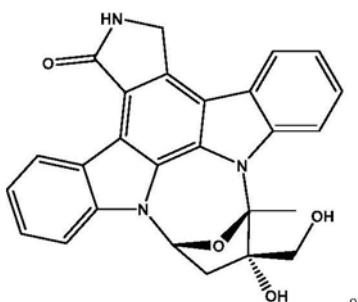
[0384]



[0385] 来他替尼 (CEP-701)

[0386] 在一个实施例中, JAK抑制剂是来他替尼 (CEP-701)。来他替尼具有如下所示的化学结构和名称: (5R,7S,8S) -7-羟基-7-(羟基甲基)-8-甲基-5,6,7,8,13,14-六氢-15H-16-氧杂-4b,8a,14-三氮杂-5,8-桥亚甲基二苯并[b,h]环辛三烯并[jkl]环戊二烯并[e]-as-indacen-15-酮

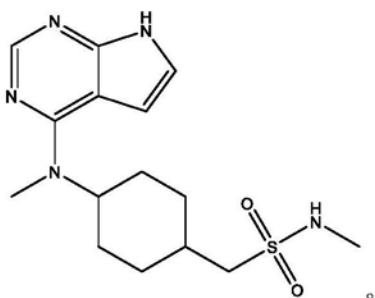
[0387]



[0388] 奥拉替尼

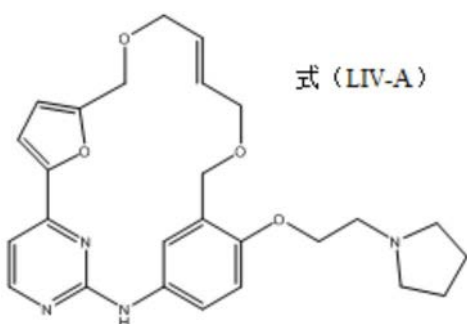
[0389] 在一个实施例中, JAK抑制剂是奥拉替尼。奥拉替尼具有如下所示的化学结构和名称: N-甲基-1-[4-[甲基 (7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基) 氨基] 环己基] 甲磺酰胺

[0390]



[0391] 在一个实施例中, JAK抑制剂是(E)-4-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)-6,11-二氧杂-3-氮杂-2(4,2)-嘧啶-1(2,5)-呋喃杂-4(1,3)-苯杂环十二-8-烯。在一个实施例中, JAK抑制剂是(9E)-15-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)-7,12,25-三氧杂-19,21,24-三氮杂-四环[18.3.1.1(2,5).1(14,18)]二十六-1(24),2,4,9,14(26),15,17,20,22-壬烯。在一个实施例中, JAK抑制剂是式(LIV-A)的化合物:

[0392]

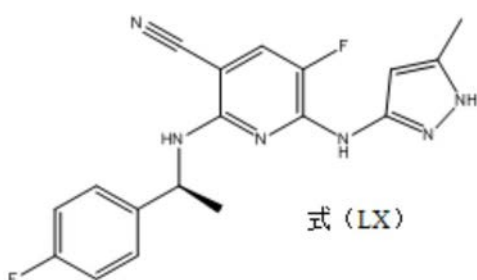


[0393] 或其药学上可接受的盐。该JAK抑制剂的制备和性质是本领域普通技术人员已知的, 并且例如描述于: Madan (2012) J. Immunol. 189, 4123-4134 和 William (2012) J. Med. Chem. 55, 2623-2640。

[0394] 在一个实施例中, JAK抑制剂是(R)-(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)喹唑啉-2-基)甲醇, 其在本领域中还已知作为JAK抑制剂具有活性。在一个实施例中, JAK抑制剂是外消旋的(4-氟苯基)(4-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)喹唑啉-2-基)甲醇, 其在本领域中还已知作为JAK抑制剂具有活性。

[0395] 在一个实施例中, JAK抑制剂是(S)-5-氟-2-((1-(4-氟苯基)乙基)氨基)-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)烟腈。在一个实施例中, JAK抑制剂是式(LX)的化合物:

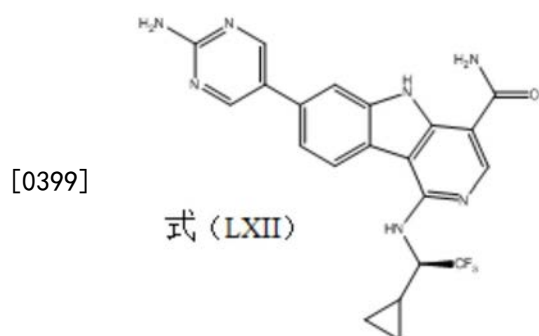
[0396]



[0397] 或其药学上可接受的盐。该化合物的制备描述于美国专利第8,324,252号中, 其公开内容通过引用并入本文。在一个实施例中, JAK抑制剂选自美国专利第8,324,252号中描述的化合物, 其公开内容通过引用并入本文。

[0398] 在一个实施例中, JAK抑制剂是((R)-7-(2-氨基嘧啶-5-基)-1-((1-环丙基-2,2,2-三氟乙基)氨基)-5H-吡啶并[4,3-b]吡啶-4-甲酰胺, 其也称为7-(2-氨基嘧啶-5-基)-1-

{[(1R)-1-环丙基-2,2,2-三氟乙基]氨基}-5H-吡啶并[4,3-b]吡啶-4-甲酰胺。在一个实施例中, JAK抑制剂是式(LXII)的化合物:

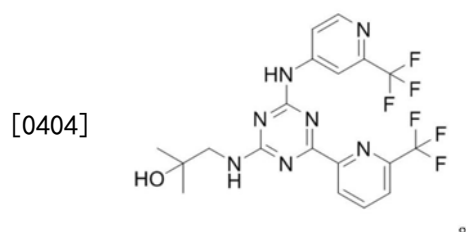


[0400] 或其药学上可接受的盐。该化合物的制备是本领域普通技术人员已知的, 并且描述于Lim (2011) J. Med. Chem. 54, 7334-7349, 其公开内容通过引用并入本文。

[0401] IDH抑制剂

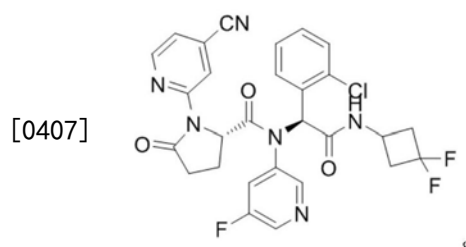
[0402] 恩西地平

[0403] 在一个实施例中, IDH抑制剂是恩西地平。恩西地平具有如下所示的化学结构和名称: 2-甲基-1-[[4-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-[[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]氨基]-1,3,5-三嗪-2-基]氨基]丙-2-醇



[0405] Ivosidenib (AG-120)

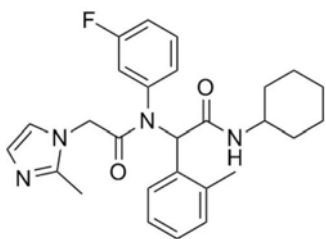
[0406] 在一个实施例中, IDH抑制剂是Ivosidenib。Ivosidenib具有如下所示的化学结构和名称: (2S)-N-[(1S)-1-(2-氯苯基)-2-[(3,3-二氟环丁基)氨基]-2-氧代乙基]-1-(4-氰基吡啶-2-基)-N-(5-氟吡啶-3-基)-5-氧代吡咯烷-2-甲酰胺



[0408] AGI-5198 (IDH-C35)

[0409] 在一个实施例中, IDH抑制剂是AGI-5198。AGI-5198具有如下所示的化学结构和名称: N-环己基-2-(3-氟-N-[2-(2-甲基咪唑并-1-基)乙酰基]苯胺基)-2-(2-甲基苯基)乙酰胺

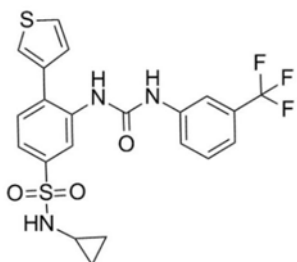
[0410]



[0411] AGI-6780

[0412] 在一个实施例中, IDH抑制剂是AGI-6780。AGI-6780具有如下所示的化学结构和名称: 1-[5-(环丙基氨磺酰基)-2-噻吩-3-基苯基]-3-[3-(三氟甲基)苯基]脲

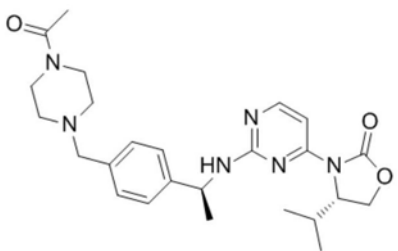
[0413]



[0414] CHEMBL3682093

[0415] 在一个实施例中, IDH抑制剂是CHEMBL3682093。CHEMBL3682093具有如下所示的化学结构和名称: (4S)-3-[2-[[[(1S)-1-[4-[4-乙酰基哌嗪-1-基]甲基]苯基]乙基]氨基]嘧啶-4-基]-4-丙-2-基-1,3-噁唑烷-2-酮

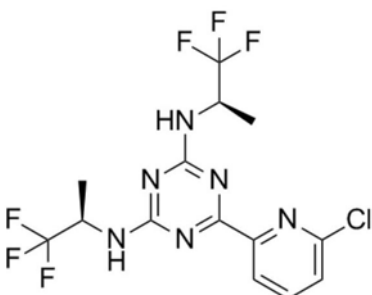
[0416]



[0417] Vorasidenib (AG-881)

[0418] 在一个实施例中, IDH抑制剂是Vorasidenib。Vorasidenib具有如下所示的化学结构和名称: 6-(6-氯吡啶-2-基)-2-N,4-N-双[(2R)-1,1,1-三氟丙-2-基]-1,3,5-三嗪-2,4-二胺

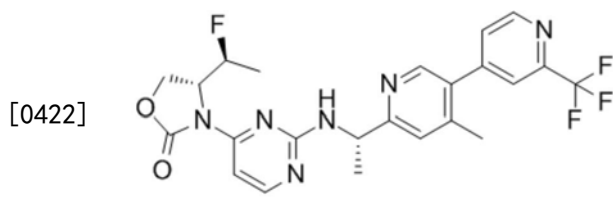
[0419]



[0420] IDH-305

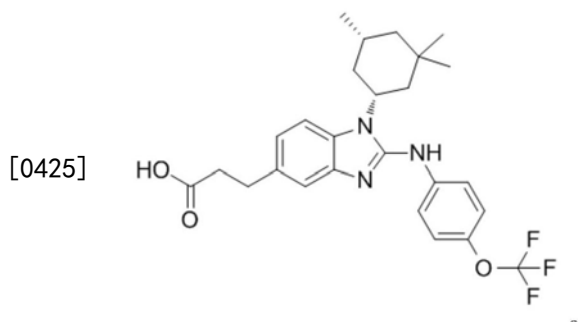
[0421] 在一个实施例中, IDH抑制剂是IDH-305。IDH-305具有如下所示的化学结构和名

称: (4R)-4-[(1S)-1-氟乙基]-3-[2-[[(1S)-1-[4-甲基-5-[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]吡啶-2-基]乙基]氨基]嘧啶-4-基]-1,3-噁唑烷-2-酮



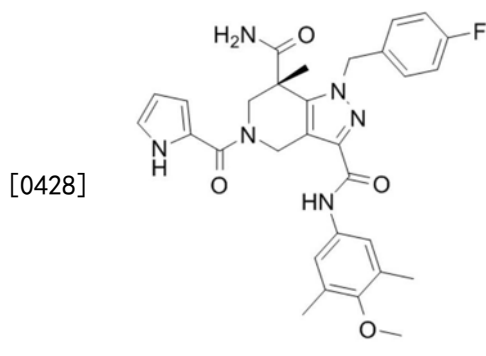
[0423] BAY-1436032

[0424] 在一个实施例中, IDH抑制剂是BAY-1436032。BAY-1436032具有如下所示的化学结构和名称: 3-[2-[4-(三氟甲氧基)苯胺基]-1-[(1R,5R)-3,3,5-三甲基环己基]苯并咪唑-5-基]丙酸



[0426] GSK864

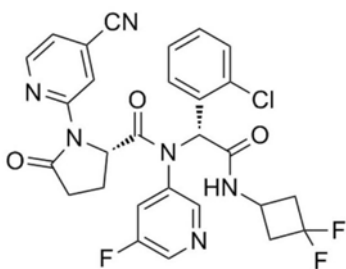
[0427] 在一个实施例中, IDH抑制剂是GSK864。GSK864具有如下所示的化学结构和名称: (7S)-1-[(4-氟苯基)甲基]-3-N-(4-甲氧基-3,5-二甲基苯基)-7-甲基-5-(1H-吡咯-2-羰基)-4,6-二氢吡唑并[4,3-c]吡啶-3,7-二甲酰胺



[0429] (R,S)-Ivosidenib

[0430] 在一个实施例中, IDH抑制剂是(R,S)-Ivosidenib。(R,S)-Ivosidenib具有如下所示的化学结构和名称: (2R)-N-[(1S)-1-(2-氯苯基)-2-[(3,3-二氟环丁基)氨基]-2-氧代乙基]-1-(4-氰基吡啶-2-基)-N-(5-氟吡啶-3-基)-5-氧代吡咯烷-2-甲酰胺

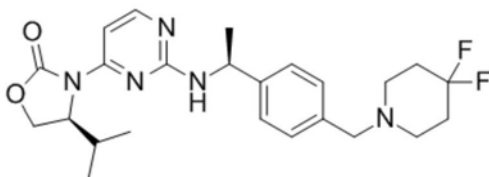
[0431]



[0432] IDH1-IN-2

[0433] 在一个实施例中, IDH抑制剂是IDH1-IN-2。IDH1-IN-2具有如下所示的化学结构和名称: (4S)-3-[2-[[[(1S)-1-[4-[(4,4-二氟吡啶-1-基)甲基]苯基]乙基]氨基]嘧啶-4-基]-4-丙-2-基-1,3-噁唑烷-2-酮

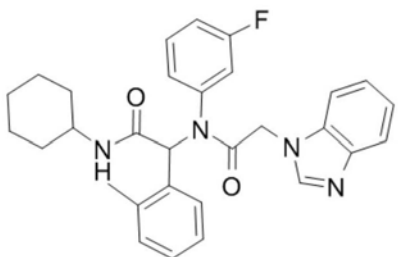
[0434]



[0435] IDH1-IN-1

[0436] 在一个实施例中, IDH抑制剂是IDH1-IN-1。IDH1-IN-1具有如下所示的化学结构和名称: 2-(N-[2-(苯并咪唑-1-基)乙酰基]-3-氟苯胺基)-N-环己基-2-(2-甲基苯基)乙酰胺

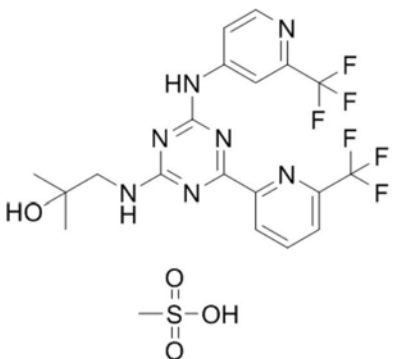
[0437]



[0438] 恩西地平甲磺酸盐

[0439] 在一个实施例中, IDH抑制剂是恩西地平甲磺酸盐。恩西地平甲磺酸盐具有如下所示的化学结构和名称: 2-甲基-1-[[4-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-[[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]氨基]-1,3,5-三嗪-2-基]氨基]丙-2-醇甲磺酸

[0440]



[0441] PD-1抑制剂

[0442] PD-1抑制剂可以是本领域已知的任何PD-1抑制剂或PD-1阻断剂。特别地, 它是在

以下段落中更详细描述PD-1抑制剂或阻断剂之一。术语“抑制剂”和“阻断剂”在本文提及PD-1抑制剂时可互换使用。为了避免疑问,本文提及的作为抗体的PD-1抑制剂可以指化合物或其抗原结合片段、变体、缀合物或生物类似物。为了避免疑问,本文中提及PD-1抑制剂时也可以指化合物或其药学上可接受的盐、酯、溶剂化物、水合物、共晶或前药。

[0443] 在一些实施例中,所述组合物和方法包括PD-1抑制剂。在一些实施例中,PD-1抑制剂是小分子。在一个优选的实施例中,PD-1抑制剂是抗体、其片段,包括Fab片段或单链可变区片段(scFv)。在一些实施例中,PD-1抑制剂是多克隆抗体。在一个优选的实施例中,PD-1抑制剂是单克隆抗体。在一些实施例中,PD-1抑制剂与PD-1竞争结合,和/或结合至PD-1上的表位。在一个实施例中,抗体与PD-1竞争结合,和/或结合至PD-1上的表位。在一些实施例中,PD-1抑制剂包括在组合物或方法中,并且进一步与BTK抑制剂、PI3K抑制剂和/或JAK-2抑制剂组合。在一些实施例中,抗PD-1单克隆抗体包括在组合物或方法中,并且进一步与BTK抑制剂、PI3K抑制剂和/或JAK-2抑制剂组合。在一些实施例中,抗PD-1单克隆抗体包括在组合物或方法中,并且进一步与BTK抑制剂和/或JAK-2抑制剂组合。在一些实施例中,PD-1抑制剂包括在组合物或方法中,并且进一步与BTK抑制剂组合。在一些实施例中,抗PD-1单克隆抗体包括在组合物或方法中,并且进一步与BTK抑制剂组合。在一些实施例中,PD-1抑制剂包括在组合物或方法中,并且进一步与PI3K抑制剂组合。在一些实施例中,抗PD-1单克隆抗体包括在组合物或方法中,并且进一步与PI3K抑制剂组合。在一些实施例中,PD-1抑制剂包括在组合物或方法中,并且进一步与JAK-2抑制剂组合。在一些实施例中,抗PD-1单克隆抗体包括在组合物或方法中,并且进一步与JAK-2抑制剂组合。在一些实施例中,本文所述的组合物提供PD-1抑制剂与BTK抑制剂的组合,或使用PD-1抑制剂与BTK抑制剂的组合的方法。在一些实施例中,本文提供的PD-1抑制剂对PD-1具有选择性,因为化合物与PD-1结合或相互作用的浓度显著低于它们与其它受体结合或相互作用的浓度。

[0444] 在一些实施例中,所述组合物和方法包括PD-1抑制剂,其以约100pM或更低的 K_D 结合人PD-1,以约90pM或更低的 K_D 结合人PD-1,以约80pM或更低的 K_D 结合人PD-1,以约70pM或更低的 K_D 结合人PD-1,以约60pM或更低的 K_D 结合人PD-1,以约50pM或更低的 K_D 结合人PD-1,以约40pM或更低的 K_D 结合人PD-1,或以约30pM或更低的 K_D 结合人PD-1。

[0445] 在一些实施例中,所述组合物和方法包括PD-1抑制剂,其以约 $7.5 \times 10^5 1/M \cdot s$ 或更快的 k_{assoc} 结合人PD-1,以约 $7.5 \times 10^5 1/M \cdot s$ 或更快的 k_{assoc} 结合人PD-1,以约 $8 \times 10^5 1/M \cdot s$ 或更快的 k_{assoc} 结合人PD-1,以约 $8.5 \times 10^5 1/M \cdot s$ 或更快的 k_{assoc} 结合人PD-1,以约 $9 \times 10^5 1/M \cdot s$ 或更快的 k_{assoc} 结合人PD-1,以约 $9.5 \times 10^5 1/M \cdot s$ 或更快的 k_{assoc} 结合人PD-1,或以约 $1 \times 10^6 1/M \cdot s$ 或更快的 k_{assoc} 结合人PD-1。

[0446] 在一些实施例中,所述组合物和方法包括PD-1抑制剂,其以约 $2 \times 10^{-5} 1/s$ 或更慢的 k_{dissoc} 结合人PD-1,以约 $2.1 \times 10^{-5} 1/s$ 或更慢的 k_{dissoc} 结合人PD-1,以约 $2.2 \times 10^{-5} 1/s$ 或更慢的 k_{dissoc} 结合人PD-1,以约 $2.3 \times 10^{-5} 1/s$ 或更慢的 k_{dissoc} 结合人PD-1,以约 $2.4 \times 10^{-5} 1/s$ 或更慢的 k_{dissoc} 结合人PD-1,以约 $2.5 \times 10^{-5} 1/s$ 或更慢的 k_{dissoc} 结合人PD-1,以约 $2.6 \times 10^{-5} 1/s$ 或更慢的 k_{dissoc} 结合人PD-1,以约 $2.7 \times 10^{-5} 1/s$ 或更慢的 k_{dissoc} 结合人PD-1,以约 $2.8 \times 10^{-5} 1/s$ 或更慢的 k_{dissoc} 结合人PD-1,以约 $2.9 \times 10^{-5} 1/s$ 或更慢的 k_{dissoc} 结合人PD-1,或以约 $3 \times 10^{-5} 1/s$ 或更慢的 k_{dissoc} 结合人PD-1。

[0447] 在一些实施例中,所述组合物和方法包括PD-1抑制剂,其以约10nM或更低的 IC_{50} 阻

断或抑制人PD-L1或人PD-L2与人PD-1的结合,以约9nM或更低的 IC_{50} 阻断或抑制人PD-L1或人PD-L2与人PD-1的结合,以约8nM或更低的 IC_{50} 阻断或抑制人PD-L1或人PD-L2与人PD-1的结合,以约7nM或更低的 IC_{50} 阻断或抑制人PD-L1或人PD-L2与人PD-1的结合,以约6nM或更低的 IC_{50} 阻断或抑制人PD-L1或人PD-L2与人PD-1的结合,以约5nM或更低的 IC_{50} 阻断或抑制人PD-L1或人PD-L2与人PD-1的结合,以约4nM或更低的 IC_{50} 阻断或抑制人PD-L1或人PD-L2与人PD-1的结合,以约3nM或更低的 IC_{50} 阻断或抑制人PD-L1或人PD-L2与人PD-1的结合,以约2nM或更低的 IC_{50} 阻断或抑制人PD-L1或人PD-L2与人PD-1的结合,或以约1nM或更低的 IC_{50} 阻断或抑制人PD-L1或人PD-L2与人PD-1的结合。

[0448] 在一个实施例中,抗PD-1抗体包含由Bristol-Myers Squibb Co.生产的纳武单抗或其抗原结合片段、缀合物或变体。在国际专利公开第WO 2006/121168号中,纳武单抗被称为5C4。纳武单抗被分配CAS注册号946414-94-4,并且对于本领域普通技术人员来说也被称为BMS-936558、MDX-1106或ONO-4538。纳武单抗是阻断PD-1受体的完全人IgG4抗体。纳武单抗在各种形式的癌症中的临床安全性和功效已经描述于Wang, Cancer Immunol Res. 2014, 2, 846-56; Page, Ann. Rev. Med., 2014, 65, 185-202; 和Weber, J. Clin. Oncology, 2013, 31, 4311-4318。纳武单抗单克隆抗体包括由SEQ ID NO:1给出的重链和由SEQ ID NO:2给出的轻链。在一个实施例中,抗PD-1抗体是免疫球蛋白G4 κ ,抗(人CD274)抗体。在一个实施例中,抗PD-1抗体包含分别具有SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2所示序列的重链和轻链,或其抗原结合片段、Fab片段、单链可变区片段(scFv)、变体或缀合物。在一个实施例中,抗PD-1抗体包含重链和轻链,它们各自分别与SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中所示序列至少99%相同。在一个实施例中,抗PD-1抗体包含重链和轻链,它们各自分别与SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中所示序列至少98%相同。在一个实施例中,抗PD-1抗体包含重链和轻链,它们各自分别与SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中所示序列至少97%相同。在一个实施例中,抗PD-1抗体包含重链和轻链,它们各自分别与SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中所示序列至少96%相同。在一个实施例中,抗PD-1抗体包含重链和轻链,它们各自分别与SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:2中所示序列至少95%相同。

[0449] 在其它实施例中,抗PD-1抗体包含纳武单抗的重链和轻链CDR或VR。在一个实施例中,抗体 V_H 区包含SEQ ID NO:3所示的序列,并且抗体 V_L 区包含SEQ ID NO:4所示的序列。在一个实施例中,抗PD-1抗体包含 V_H 区和 V_L 区,它们各自分别与SEQ ID NO:3和SEQ ID NO:4中所示序列至少99%相同。在一个实施例中,抗PD-1抗体包含 V_H 区和 V_L 区,它们各自分别与SEQ ID NO:3和SEQ ID NO:4中所示序列至少98%相同。在一个实施例中,抗PD-1抗体包含 V_H 区和 V_L 区,它们各自分别与SEQ ID NO:3和SEQ ID NO:4中所示序列至少97%相同。在一个实施例中,抗PD-1抗体包含 V_H 区和 V_L 区,它们各自分别与SEQ ID NO:3和SEQ ID NO:4中所示序列至少96%相同。在一个实施例中,抗PD-1抗体包含 V_H 和 V_L 区,它们各自分别与SEQ ID NO:3和SEQ ID NO:4中所示序列至少95%相同。在一个可替代的实施例中,抗体包含分别具有SEQ ID NO:3和/或SEQ ID NO:4中所示氨基酸序列的 V_H 区和/或 V_L 区。

[0450] 在另一个实施例中,抗PD-1抗体包含分别具有SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:6和SEQ ID NO:7所示序列的重链CDR1、CDR2和CDR3结构域或其保守氨基酸取代,以及分别具有SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:9和SEQ ID NO:10所示序列的轻链CDR1、CDR2和CDR3结构域或其保守氨基酸取代。

[0451] 在一个实施例中,抗PD-1抗体包含CDR1、CDR2和CDR3结构域,它们各自分别与SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:6和SEQ ID NO:7中所示序列至少95%相同。在一个实施例中,抗PD-1抗体包含CDR1、CDR2和CDR3结构域,它们各自分别与SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:6和SEQ ID NO:7中所示序列至少94%相同。在一个实施例中,抗PD-1抗体包含CDR1、CDR2和CDR3结构域,它们各自分别与SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:6和SEQ ID NO:7中所示序列至少90%相同。在一个实施例中,抗PD-1抗体包含CDR1、CDR2和CDR3结构域,它们各自分别与SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:6和SEQ ID NO:7中所示序列至少88%相同。在另一个实施例中,该抗体竞争结合和/或结合至PD-1上与上述抗体相同的表位。

[0452] 在一个实施例中,抗PD-1抗体包含CDR1、CDR2和CDR3结构域,它们各自分别与SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:9和SEQ ID NO:10中所示序列至少95%相同。在一个实施例中,抗PD-1抗体包含CDR1、CDR2和CDR3结构域,它们各自分别与SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:9和SEQ ID NO:10中所示序列至少91%相同。在一个实施例中,抗PD-1抗体包含CDR1、CDR2和CDR3结构域,它们各自分别与SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:9和SEQ ID NO:10中所示序列至少90%相同。在一个实施例中,抗PD-1抗体包含CDR1、CDR2和CDR3结构域,它们各自分别与SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:9和SEQ ID NO:10中所示序列至少85%相同。在另一个实施例中,该抗体竞争结合和/或结合至PD-1上与上述抗体相同的表位。

[0453] 在一个实施例中,抗PD-1抗体是根据美国专利第8,008,449号或美国专利申请公开第2009/0217401A1号或第2013/0133091A1号公开和/或制备的抗体,其公开内容明确地通过引用并入本文。例如,在一个实施例中,单克隆抗体包括在美国专利第8,008,449号中描述的5C4(在本文中称为纳武单抗)、17D8、2D3、4H1、4A11、7D3和5F4,其公开内容特此通过引用并入。PD-1抗体17D8、2D3、4H1、5C4和4A11均针对人PD-1,与PD-1特异性结合且不与CD28家族的其他成员结合。这些抗体的序列和CDR区在美国专利第8,008,449号中提供,特别是图1至图12;所有均通过引用整体并入本文。

[0454] 抗PD-1抗体纳武单抗可以通过以下程序制备,如美国专利第8,008,449号中所述。抗体纳武单抗可以以这种方式产生,或考虑到本文氨基酸序列的公开内容,通过其他已知方式产生。

[0455] 在另一个实施例中,抗PD-1抗体包含可从Merck商业获得的派姆单抗或其抗原结合片段、缀合物或变体。派姆单抗在国际专利公开第W0 2008/156712A1号、美国专利第8,354,509号和美国专利申请公开第US 2010/0266617A1号、第US2013/0108651A1号和第US 2013/0109843A2号中被称为h409A11。派姆单抗具有免疫球蛋白G4,抗(人蛋白PDCD1(程序性细胞死亡1))(人-小鼠单克隆重链),具有人-小鼠单克隆轻链的二硫键,二聚体结构。派姆单抗的结构也可以描述为免疫球蛋白G4,抗(人程序性细胞死亡1);人源化小鼠单克隆[228-L-脯氨酸(H10-S>P)] γ 4重链(134-218')-二硫键,与人源化小鼠单克隆 κ 轻链二聚体(226-226":229-229")-双二硫键。派姆单抗被分配CAS注册号1374853-91-4,并且也称为lambrolizumab、MK-3475和SCH-900475。派姆单抗在各种形式的癌症中的临床安全性和疗效描述于Fuerst, *Oncology Times*, 2014, 36, 35-36; Robert, *Lancet*, 2014, 384, 1109-17; 和Thomas, *Exp. Opin. Biol. Ther.*, 2014, 14, 1061-1064。在一个实施例中,派姆单抗单克隆抗体包括SEQ ID NO:12给出的重链和SEQ ID NO:14给出的轻链,并且以下还显示了二硫键和糖基化信息:

- [0456] 重链
 QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMYWVRQAPGQGLEWMGG 50
 INPSNGGTNFNEKFKNRVTLTTDSSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRD 100
 YRFDMGFDYWGGQTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVK 150
 DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKT 200
- [0457] YTCNVDPHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCAPEFLGGPSVFLFPPKPKDT 250
 LMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY 300
 RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYT 350
 LPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLD 400
 DGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGLGK 447
- [0458] 轻链
 EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWYQQKPGQAPRL 50'
 LIYLAstyleSGVPARFSGSGGTDFLTITSSLEPEDFAVYYCQHSRDLPL 100'
- [0459] TFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV 150'
 QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEV 200'
 THQGLSSPVTKSFNRGEC 218'
- [0460] 二硫键
- | | | | |
|----------|--------------|-----------|---------------|
| 22-96 | 22''-96'' | 23'-92' | 23'''-92''' |
| 134-218' | 134''-218''' | 138'-198' | 138'''-198''' |
- [0461]
- | | | | |
|---------|-------------|-----------|-------------|
| 147-203 | 147''-203'' | 226-226'' | 229-229'' |
| 261-321 | 261''-321'' | 367-425 | 367''-425'' |

[0462] 糖基化位点(N)

[0463] Asn-297

[0464] 在一个实施例中,抗PD-1抗体包含分别具有SEQ ID NO:12和SEQ ID NO:14所示序列的重链和轻链,或其抗原结合片段和变体。在一个实施例中,抗PD-1抗体包含重链和轻链,它们各自分别与SEQ ID NO:12和SEQ ID NO:14中所示序列至少99%相同,或其抗原结合片段和变体。在一个实施例中,抗PD-1抗体包含重链和轻链,它们各自分别与SEQ ID NO:12和SEQ ID NO:14中所示序列至少98%相同,或其抗原结合片段和变体。在一个实施例中,抗PD-1抗体包含重链和轻链,它们各自分别与SEQ ID NO:12和SEQ ID NO:14中所示序列至少97%相同,或其抗原结合片段和变体。在一个实施例中,抗PD-1抗体包含重链和轻链,它们各自分别与SEQ ID NO:12和SEQ ID NO:14中所示序列至少96%相同,或其抗原结合片段和变体。在一个实施例中,抗PD-1抗体包含重链和轻链,它们各自分别与SEQ ID NO:12和SEQ ID NO:14中所示序列至少95%相同,或其抗原结合片段和变体。

[0465] 在其他实施例中,抗PD-1抗体包含派姆单抗的重链和轻链CDR或VR。在一个实施例中,抗体V_H区包含SEQ ID NO:11的残基20至446的序列,并且抗体V_L区包含SEQ ID NO:14所示的序列。在一个实施例中,抗PD-1抗体包含V_H区和V_L区,它们各自分别与SEQ ID NO:11的残基20至446的序列和SEQ ID NO:14所示的序列至少99%相同。在一个实施例中,抗PD-1抗体包含V_H区和V_L区,它们各自分别与SEQ ID NO:11的残基20至446的序列和SEQ ID NO:14所示的序列至少98%相同。在一个实施例中,抗PD-1抗体包含V_H区和V_L区,它们各自分别与SEQ ID NO:11的残基20至446的序列和SEQ ID NO:14所示的序列至少97%相同。在一个实施例中,抗PD-1抗体包含V_H区和V_L区,它们各自分别与SEQ ID NO:11的残基20至446的序列和SEQ ID NO:14所示的序列至少96%相同。在一个实施例中,抗PD-1抗体包含V_H区和V_L区,它们各自分别与SEQ ID NO:11的残基20至446的序列和SEQ ID NO:14所示的序列至少95%相同。

[0466] 在一个实施例中,抗PD-1抗体包含有包含SEQ ID NO:11的氨基酸残基20至446的重链和包含SEQ ID NO:13的氨基酸残基20至237的轻链。

[0467] 在一个实施例中,抗PD-1抗体是与人PD-1结合的分离抗体或抗体片段,所述人PD-1包含SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:16和SEQ ID NO:17的三个轻链CDR,或其保守氨基酸取代,和SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:19和SEQ ID NO:20的三个重链CDR,或其保守氨基酸取代。

[0468] 在一个实施例中,抗PD-1抗体包含有包含CDR1、CDR2和CDR3结构域的重链,它们各自分别与SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:16和SEQ ID NO:17中所示序列至少95%相同。在一个实施例中,抗PD-1抗体包含有包含CDR1、CDR2和CDR3结构域的重链,它们各自分别与SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:16和SEQ ID NO:17中所示序列至少90%相同。在一个实施例中,抗PD-1抗体包含有包含CDR1、CDR2和CDR3结构域的重链,它们各自分别与SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:16和SEQ ID NO:17中所示序列至少85%相同。在一个实施例中,抗PD-1抗体包含有包含CDR1、CDR2和CDR3结构域的重链,它们各自分别与SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:16和SEQ ID NO:17中所示序列至少80%相同。在另一个实施例中,该抗体竞争结合和/或结合至PD-1上与上述抗体相同的表位。

[0469] 在一个实施例中,抗PD-1抗体包含有包含CDR1、CDR2和CDR3结构域的轻链,它们各自分别与SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:19和SEQ ID NO:20中所示序列至少95%相同。在一个实施例中,抗PD-1抗体包含有包含CDR1、CDR2和CDR3结构域的轻链,它们各自分别与SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:19和SEQ ID NO:

[0470] 20中所示序列至少90%相同。在一个实施例中,抗PD-1抗体包含有包含CDR1、CDR2和CDR3结构域的轻链,它们各自分别与SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:19和SEQ ID NO:20中所示序列至少85%相同。在一个实施例中,抗PD-1抗体包含有包含CDR1、CDR2和CDR3结构域的轻链,它们各自分别与SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:19和SEQ ID NO:20中所示序列至少80%相同。在另一个实施例中,该抗体竞争结合和/或结合至PD-1上与上述抗体相同的表位。

[0471] 在一个实施例中,抗PD-1抗体是在美国专利第8,354,509号或美国专利申请公开第2010/0266617A1号、第2013/0108651A1号、第2013/0109843A2号中公开的抗体,其公开内容具体地通过引用并入本文。

[0472] 在一个实施例中,抗PD-1抗体是pidilizumab,也被称为CT-011 (CureTech Ltd.),并在美国专利第8,686,119B2号中公开,其公开内容具体地通过引用并入本文。Pidilizumab在治疗癌症如血液系统恶性肿瘤中的功效描述于Berger, Clin. Cancer Res. 2008, 14, 3044-51。Pidilizumab单克隆抗体包括SEQ ID NO:21给出的重链和SEQ ID NO:22给出的轻链。Pidilizumab在22-96、144-200、261-321、367-425、22'-96'、144'-200'、261'-321'和367'-425'处具有重链内二硫键;在23'-87'、133'-193'、23''-87''和133''-193''处具有轻链内二硫键;在220-213'和220''-213''处具有重-轻链间二硫键,在226-226''、229-229''处具有重-重链间二硫键;并且在297、297''处具有N-糖基化位点(H CH₂ 84.4)。

[0473] 在一个实施例中,抗PD-1抗体是免疫球蛋白G1 κ 抗(人CD274)人源化单克隆抗体。在一个实施例中,抗PD-1抗体包含分别具有SEQ ID NO:21和SEQ ID NO:22所示的序列的重链和轻链,或其抗原结合片段、变体或缀合物。在一个实施例中,抗PD-1抗体包含重链和轻链,它们各自分别与SEQ ID NO:21和SEQ ID NO:22中所示序列至少99%相同。在一个实施

例中,抗PD-1抗体包含重链和轻链,它们各自分别与SEQ ID NO:21和SEQ ID NO:22中所示序列至少98%相同。在一个实施例中,抗PD-1抗体包含重链和轻链,它们各自分别与SEQ ID NO:21和SEQ ID NO:22中所示序列至少97%相同。在一个实施例中,抗PD-1抗体包含重链和轻链,它们各自分别与SEQ ID NO:21和SEQ ID NO:22中所示序列至少96%相同。在一个实施例中,抗PD-1抗体包含重链和轻链,它们各自分别与SEQ ID NO:21和SEQ ID NO:22中所示序列至少95%相同。

[0474] 在一个实施例中,抗PD-L1抗体包含V_H和V_L区,它们各自分别与SEQ ID NO:23和SEQ ID NO:24中所示序列至少99%相同。在一个实施例中,抗PD-L1抗体包含V_H和V_L区,它们各自分别与SEQ ID NO:23和SEQ ID NO:24中所示序列至少98%相同。在一个实施例中,抗PD-L1抗体包含V_H和V_L区,它们各自分别与SEQ ID NO:23和SEQ ID NO:24中所示序列至少97%相同。在一个实施例中,抗PD-L1抗体包含V_H和V_L区,它们各自分别与SEQ ID NO:23和SEQ ID NO:24中所示序列至少96%相同。在一个实施例中,抗PD-L1抗体包含V_H和V_L区,它们各自分别与SEQ ID NO:23和SEQ ID NO:24中所示序列至少95%相同。

[0475] 在另一个实施例中,抗PD-1抗体和其他PD-1抑制剂包括在美国专利第8,287,856号、第8,580,247号和第8,168,757号和美国专利申请公开第2009/0028857A1号、第2010/0285013A1号、第2013/0022600A1号和第2011/0008369A1号中描述的那些,其教导特此通过引用并入。在另一个实施例中,还包括与这些抗体中的任一个竞争结合PD-1的抗体。在另一个实施例中,抗PD-1抗体是在美国专利第8,735,553B1号中公开的抗体,其公开内容通过引用并入本文。

[0476] 在一个实施例中,抗PD-1抗体是商业上可获得的单克隆抗体,例如抗m-PD-1克隆J43 (Cat#BE0033-2) 和RMP1-14 (Cat#BE0146) (Bio X Cell, Inc., West Lebanon, NH, USA)。许多商业上可获得的抗PD-1抗体是本领域普通技术人员已知的。

[0477] 可以通过本领域普通技术人员已知的程序来制备抑制或阻断PD-1的单克隆抗体,例如,通过向测试受试者注射PD-1抗原,然后分离表达具有期望序列或功能特征的抗体的杂交瘤。编码单克隆抗体的DNA易于使用常规程序(例如,通过使用能够特异性结合编码单克隆抗体的重链和轻链的基因的寡核苷酸探针)分离和测序。杂交瘤细胞充当此类DNA的优选来源。一旦分离,就可将DNA放入表达载体中,然后将其转染到宿主细胞如大肠杆菌细胞、猿猴COS细胞、中国仓鼠卵巢(CHO)细胞、骨髓瘤细胞或其他不会以其他方式产生免疫球蛋白的合适细胞,以在重组宿主细胞中获得单克隆抗体的合成。重组产生特异性抗体的细节可以在前面引用的参考文献中找到,其公开内容通过引用并入本文。可以通过标准分子生物学方法,使用本文提供的序列,通过反向翻译并插入适当的DNA或RNA载体中来制备抑制PD-1的单克隆抗体。

[0478] 表1总结了在前述实施例中讨论和参考的抗PD-1抗体序列。

[0479] 表1. 抗PD-1抗体氨基酸序列。

[0480]

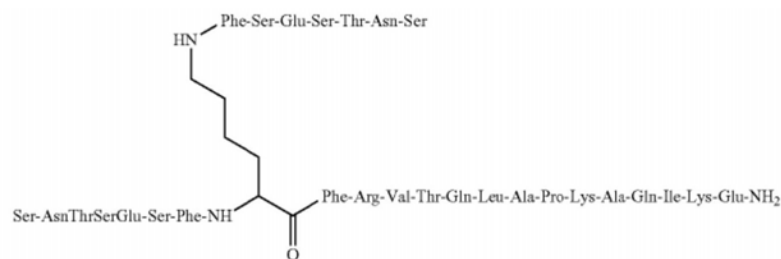
标识符	氨基酸序列
SEQ ID NO: 1	纳武单抗重链
SEQ ID NO: 2	纳武单抗轻链
SEQ ID NO: 3	纳武单抗可变重链
SEQ ID NO: 4	纳武单抗可变轻链
SEQ ID NO: 5	纳武单抗重链 CDR1
SEQ ID NO: 6	纳武单抗重链 CDR2
SEQ ID NO: 7	纳武单抗重链 CDR3
SEQ ID NO: 8	纳武单抗轻链 CDR1
SEQ ID NO: 9	纳武单抗轻链 CDR2
SEQ ID NO: 10	纳武单抗轻链 CDR3
SEQ ID NO: 11	派姆单抗重链
SEQ ID NO: 12	派姆单抗重链
SEQ ID NO: 13	派姆单抗可变轻链
SEQ ID NO: 14	派姆单抗轻链
SEQ ID NO: 15	派姆单抗轻链 CDR1
SEQ ID NO: 16	派姆单抗轻链 CDR2
SEQ ID NO: 17	派姆单抗轻链 CDR3
SEQ ID NO: 18	派姆单抗重链 CDR1
SEQ ID NO: 19	派姆单抗重链 CDR2
SEQ ID NO: 20	派姆单抗重链 CDR3
SEQ ID NO: 21	pidilizumab 重链
SEQ ID NO: 22	pidilizumab 轻链

	标识符	氨基酸序列
[0481]	SEQ ID NO: 23	pidilizumab 可变重链
	SEQ ID NO: 24	pidilizumab 可变轻链

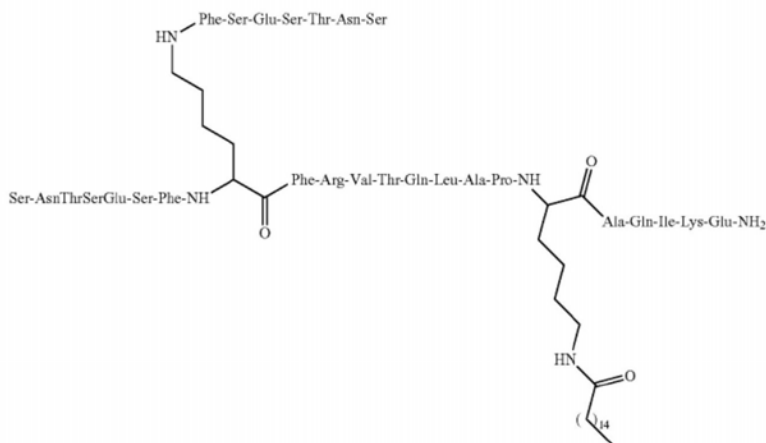
[0482] PD-1抑制剂也可以是小分子或肽,或肽衍生物,例如描述于美国专利第8,907,053号、第9,096,642号、第9,044,442号和美国专利申请公开第2015/0087581号中的那些;1,2,4噁二唑化合物和衍生物,例如描述于美国专利申请公开第2015/0073024号中的那些;环状拟肽化合物和衍生物,例如描述于美国专利申请公开第2015/0073042号中的那些;环状化合物和衍生物,例如描述于美国专利申请公开第2015/0125491号中的那些;1,3,4噁二唑和1,3,4噻二唑化合物和衍生物,例如描述于国际专利申请公开第W0 2015/033301号中的那些;肽基化合物和衍生物,例如描述于国际专利申请公开第W0 2015/036927号和第W0 2015/04490号中的那些,或大环肽基化合物和衍生物,例如描述于美国专利申请公开第2014/0294898号中的那些;其各自的公开内容特此通过引用整体并入。

[0483] 在一个实施例中,PD-1抑制剂是AUNP-12。

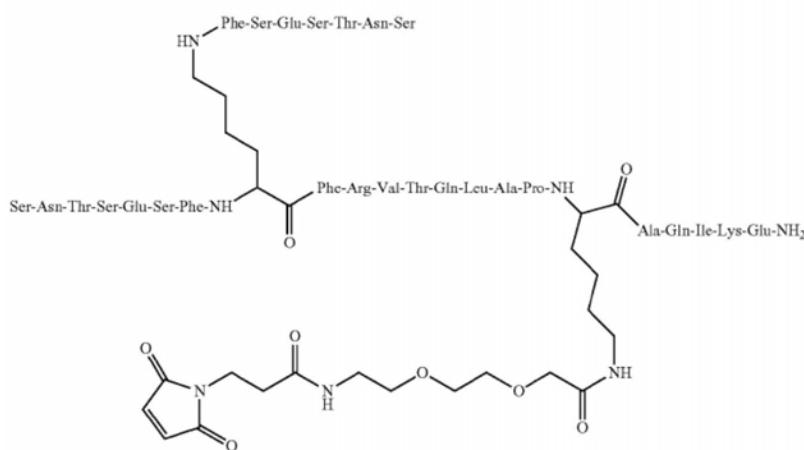
[0484] 在一个实施例中,PD-1抑制剂是选自由以下组成的群组的化合物:



(SEQ ID NO: 26-28),



(SEQ ID NO: 29-32),



(SEQ ID NO: 33-36),

[0486] 和

[0487] SEQ ID NO:37-38,其中支链基团由SEQ ID NO:25给出,

[0488] 及其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶或前药。

[0489] 在一个实施例中,PD-1抑制剂选自自由以下组成的群组:纳武单抗、派姆单抗、pidilizumab、AMP-224、AMP-514、PDR001及其组合。在一个实施例中,PD-1抑制剂是纳武单抗。在一个实施例中,PD-1抑制剂是派姆单抗。在一个实施例中,PD-1抑制剂是pidilizumab。在一个实施例中,PD-1抑制剂是AMP-224。

[0490] PD-L1和PD-L2抑制剂

[0491] PD-L1或PD-L2抑制剂可以是本领域已知的任何PD-L1或PD-L2抑制剂或阻断剂。特别地,它是在以下段落中更详细描述PD-L1或PD-L2抑制剂或阻断剂中的一种。术语“抑制剂”和“阻断剂”在本文中提及PD-L1和PD-L2抑制剂时可互换使用。为了避免疑问,本文提及作为抗体的PD-L1或PD-L2抑制剂可以指化合物或其抗原结合片段、变体、缀合物或生物类似物。为了避免疑问,本文提及PD-L1或PD-L2抑制剂可以指化合物或其药学上可接受的盐、

酯、溶剂化物、水合物、共晶或前药。

[0492] 在一些实施例中,所述组合物和方法包括PD-L1或PD-L2抑制剂。在一些实施例中,PD-L1和PD-L2抑制剂是小分子。在一些实施例中,PD-L1或PD-L2抑制剂是抗PD-L1或抗PD-L2抗体,其片段,包括Fab片段或单链可变区片段(scFv)。在本发明的一方面,在任何前述实施例中的抗PD-1抗体或其片段被抗PD-L1或抗PD-L2抗体或其片段替代或与之组合。在一个实施例中,抗体竞争结合和/或结合至PD-L1和/或PD-L2上的表位。在一些实施例中,PD-L1或PD-L2抑制剂是单克隆抗体。在一些实施例中,PD-L1或PD-L2抑制剂是多克隆抗体。在一些实施例中,PD-L1抑制剂包括在组合物或方法中,并且进一步与BTK抑制剂、PI3K抑制剂和/或JAK-2抑制剂组合。在一些实施例中,抗PD-L1单克隆抗体包括在组合物或方法中,并且进一步与BTK抑制剂、PI3K抑制剂和/或JAK-2抑制剂组合。在一些实施例中,PD-L2抑制剂包括在组合物或方法中,并且进一步与BTK抑制剂、PI3K抑制剂和/或JAK-2抑制剂组合。在一些实施例中,抗PD-L2单克隆抗体包括在组合物或方法中,并且进一步与BTK抑制剂、PI3K抑制剂和/或JAK-2抑制剂组合。在一些实施例中,PD-L1抑制剂包括在组合物或方法中,并且进一步与BTK抑制剂组合。在一些实施例中,抗PD-L1单克隆抗体包括在组合物或方法中,并且进一步与BTK抑制剂组合。在一些实施例中,PD-L2抑制剂包括在组合物或方法中,并且进一步与BTK抑制剂组合。在一些实施例中,抗PD-L2单克隆抗体包括在组合物或方法中,并且进一步与BTK抑制剂组合。在一些实施例中,PD-L1抑制剂包括在组合物或方法中,并且进一步与PI3K抑制剂组合。在一些实施例中,抗PD-L1单克隆抗体包括在组合物或方法中,并且进一步与PI3K抑制剂组合。在一些实施例中,PD-L2抑制剂包括在组合物或方法中,并且进一步与PI3K抑制剂组合。在一些实施例中,抗PD-L2单克隆抗体包括在组合物或方法中,并且进一步与PI3K抑制剂组合。在一些实施例中,PD-L1抑制剂包括在组合物或方法中,并且进一步与JAK-2抑制剂组合。在一些实施例中,抗PD-L1单克隆抗体包括在组合物或方法中,并且进一步与JAK-2抑制剂组合。在一些实施例中,PD-L2抑制剂包括在组合物或方法中,并且进一步与JAK-2抑制剂组合。在一些实施例中,抗PD-L2单克隆抗体包括在组合物或方法中,并且进一步与JAK-2抑制剂组合。在一些实施例中,PD-1抑制剂和PD-L1抑制剂都包括在组合物或方法中,并且进一步与BTK抑制剂、PI3K抑制剂和/或JAK-2抑制剂组合。在一些实施例中,抗PD-1单克隆抗体和抗PD-L1单克隆抗体都包括在组合物或方法中,并且进一步与BTK抑制剂、PI3K抑制剂和/或JAK-2抑制剂组合。在一些实施例中,PD-1抑制剂和PD-L2抑制剂都包括在组合物或方法中,并且进一步与BTK抑制剂、PI3K抑制剂和/或JAK-2抑制剂组合。在一些实施例中,抗PD-1单克隆抗体和抗PD-L2单克隆抗体都包括在组合物或方法中,并且进一步与BTK抑制剂、PI3K抑制剂和/或JAK-2抑制剂组合。

[0493] 在一些实施例中,本文所述的组合物提供PD-L1和/或PD-L2抑制剂与BTK抑制剂的组合,或使用PD-L1和/或PD-L2抑制剂与BTK抑制剂的组合的方法。在一些实施例中,本文提供的PD-L1抑制剂对PD-L1具有选择性,因为化合物与PD-L1结合或相互作用的浓度显著低于它们与包括PD-L2受体在内的其它受体结合或相互作用的浓度。在某些实施例中,化合物以比PD-L1受体高至少约2倍的浓度、约3倍的浓度、约5倍的浓度、约10倍的浓度、约20倍的浓度、约30倍的浓度、约50倍的浓度、约100倍的浓度、约200倍的浓度、约300倍的浓度或约500倍的浓度的结合常数结合PD-L2受体。

[0494] 不受任何理论的约束,据信肿瘤细胞表达PD-L1,T细胞表达PD-1。然而,肿瘤细胞

表达PD-L1对于PD-1或PD-L1抑制剂或阻断剂的功效不是必需的。在一个实施例中,肿瘤细胞表达PD-L1。在另一个实施例中,肿瘤细胞不表达PD-L1。在一些实施例中,本文所述的方法和组合物包括与BTK抑制剂组合的PD-1和PD-L1抗体的组合,例如本文所描述的那些。PD-1和PD-L1抗体的组合和BTK抑制剂的施用可以是同时或顺序的。

[0495] 在一些实施例中,所述组合物和方法包括以约100pM或更低的 K_D 结合人PD-L1和/或PD-L2,以约90pM或更低的 K_D 结合人PD-L1和/或PD-L2,以约80pM或更低的 K_D 结合人PD-L1和/或PD-L2,以约70pM或更低的 K_D 结合人PD-L1和/或PD-L2,以约60pM或更低的 K_D 结合人PD-L1和/或PD-L2,以约50pM或更低的 K_D 结合人PD-L1和/或PD-L2,以约40pM或更低的 K_D 结合人PD-L1和/或PD-L2,或以约30pM或更低的 K_D 结合人PD-L1和/或PD-L2的PD-L1和/或PD-L2抑制剂。

[0496] 在一些实施例中,所述组合物和方法包括以约 $7.5 \times 10^5 1/M \cdot s$ 或更快的 k_{assoc} 结合人PD-L1和/或PD-L2,以约 $8 \times 10^5 1/M \cdot s$ 或更快的 k_{assoc} 结合人PD-L1和/或PD-L2,以约 $8.5 \times 10^5 1/M \cdot s$ 或更快的 k_{assoc} 结合人PD-L1和/或PD-L2,以约 $9 \times 10^5 1/M \cdot s$ 或更快的 k_{assoc} 结合人PD-L1和/或PD-L2,以约 $9.5 \times 10^5 1/M \cdot s$ 或更快的 k_{assoc} 结合人PD-L1和/或PD-L2,或以约 $1 \times 10^6 1/M \cdot s$ 或更快的 k_{assoc} 结合人PD-L1和/或PD-L2的PD-L1和/或PD-L2抑制剂。

[0497] 在一些实施例中,所述组合物和方法包括以约 $2 \times 10^{-5} 1/s$ 或更慢的 k_{dissoc} 结合人PD-L1和/或PD-L2,以约 $2.1 \times 10^{-5} 1/s$ 或更慢的 k_{dissoc} 结合人PD-L1和/或PD-L2,以约 $2.2 \times 10^{-5} 1/s$ 或更慢的 k_{dissoc} 结合人PD-L1和/或PD-L2,以约 $2.3 \times 10^{-5} 1/s$ 或更慢的 k_{dissoc} 结合人PD-L1和/或PD-L2,以约 $2.4 \times 10^{-5} 1/s$ 或更慢的 k_{dissoc} 结合人PD-L1和/或PD-L2,以约 $2.5 \times 10^{-5} 1/s$ 或更慢的 k_{dissoc} 结合人PD-L1和/或PD-L2,以约 $2.6 \times 10^{-5} 1/s$ 或更慢的 k_{dissoc} 结合人PD-L1和/或PD-L2,以约 $2.7 \times 10^{-5} 1/s$ 或更慢的 k_{dissoc} 结合人PD-L1和/或PD-L2,或以约 $3 \times 10^{-5} 1/s$ 或更慢的 k_{dissoc} 结合人PD-L1和/或PD-L2的PD-L1和/或PD-L2抑制剂。

[0498] 在一些实施例中,所述组合物和方法包括以约10nM或更低的 IC_{50} 阻断或抑制人PD-L1或人PD-L2与人PD-1的结合,以约9nM或更低的 IC_{50} 阻断或抑制人PD-L1或人PD-L2与人PD-1的结合,以约8nM或更低的 IC_{50} 阻断或抑制人PD-L1或人PD-L2与人PD-1的结合,以约7nM或更低的 IC_{50} 阻断或抑制人PD-L1或人PD-L2与人PD-1的结合,以约6nM或更低的 IC_{50} 阻断或抑制人PD-L1或人PD-L2与人PD-1的结合,以约5nM或更低的 IC_{50} 阻断或抑制人PD-L1或人PD-L2与人PD-1的结合,以约4nM或更低的 IC_{50} 阻断或抑制人PD-L1或人PD-L2与人PD-1的结合,以约3nM或更低的 IC_{50} 阻断或抑制人PD-L1或人PD-L2与人PD-1的结合,以约2nM或更低的 IC_{50} 阻断或抑制人PD-L1或人PD-L2与人PD-1的结合,或以约1nM或更低的 IC_{50} 阻断或抑制人PD-L1或人PD-L2与人PD-1的结合的PD-L1和/或PD-L2抑制剂。

[0499] 在一个实施例中,抗PD-L1抗体是由AstraZeneca plc.的子公司Medimmune,LLC, Gaithersburg, Maryland生产的德瓦鲁单抗,也称为MEDI4736,或其抗原结合片段、缀合物或变体。在一个实施例中,抗PD-L1抗体是美国专利第8,779,108号或美国专利申请公开第2013/0034559号中公开的抗体,其公开内容通过引用具体并入本文。德瓦鲁单抗(MEDI4736, SEQ ID NO:39和SEQ ID NO:40)的临床功效已经描述于:Page, Ann. Rev. Med., 2014, 65, 185-202; Brahmer, J. Clin. Oncol. 2014, 32, 5s (supplement, abstract 8021); 和 McDermott, Cancer Treatment Rev., 2014, 40, 1056-64中。德瓦鲁单抗(MEDI4736)单克隆抗体包括由SEQ ID NO:41(对应于美国专利第8,779,108号中的SEQ ID NO:72)给出的 V_H 区

和由SEQ ID NO:42(对应于美国专利第8,779,108号中的SEQ ID NO:77)给出的V_L区。德瓦鲁单抗克隆抗体包括在22-96、22''-96''、23'-89'、23'''-89'''、135'-195'、135'''-195'''、148-204、148''-204''、215'-224、215'''-224'''、230-230''、233-233''、265-325、265''-325''、371-429和371''-429''的二硫键;以及在Asn-301和Asn-301''的N-糖基化位点。

[0500] 在一个实施例中,抗PD-L1抗体是免疫球蛋白G1,抗(人CD抗原CD274)(人单克隆重链),具有人单克隆κ-链的二硫键,二聚体。在一个实施例中,抗PD-L1抗体包含德瓦鲁单抗(MEDI4736)的重链和轻链。在一个实施例中,抗PD-L1抗体包含分别具有SEQ ID NO:39和SEQ ID NO:40所示序列的重链和轻链,或其抗原结合片段、变体或缀合物。在一个实施例中,抗PD-L1抗体包含重链和轻链,它们各自分别与SEQ ID NO:39和SEQ ID NO:40中所示序列至少99%相同。在一个实施例中,抗PD-L1抗体包含重链和轻链,它们各自分别与SEQ ID NO:39和SEQ ID NO:40中所示序列至少98%相同。在一个实施例中,抗PD-L1抗体包含重链和轻链,它们各自分别与SEQ ID NO:39和SEQ ID NO:40中所示序列至少97%相同。在一个实施例中,抗PD-L1抗体包含重链和轻链,它们各自分别与SEQ ID NO:39和SEQ ID NO:40中所示序列至少96%相同。在一个实施例中,抗PD-L1抗体包含重链和轻链,它们各自分别与SEQ ID NO:39和SEQ ID NO:40中所示序列至少95%相同。

[0501] 在一个实施例中,抗PD-L1抗体包含分别具有SEQ ID NO:41(对应于美国专利第8,779,108号中的SEQ ID NO:72)和SEQ ID NO:42(对应于美国专利第8,779,108号中的SEQ ID NO:77)中所示序列的V_H和V_L区,如美国专利第8,779,108号或美国专利申请公开第2013/0034559号中所述,其公开内容通过引用具体并入本文,包括其抗原结合片段、缀合物和变体。在一个实施例中,抗PD-L1抗体包含V_H和V_L区,它们各自分别与SEQ ID NO:41和SEQ ID NO:42中所示序列至少99%相同。在一个实施例中,抗PD-L1抗体包含V_H和V_L区,它们各自分别与SEQ ID NO:41和SEQ ID NO:42中所示序列至少98%相同。在一个实施例中,抗PD-L1抗体包含V_H和V_L区,它们各自分别与SEQ ID NO:41和SEQ ID NO:42中所示序列至少97%相同。在一个实施例中,抗PD-L1抗体包含V_H和V_L区,它们各自分别与SEQ ID NO:41和SEQ ID NO:42中所示序列至少96%相同。在一个实施例中,抗PD-L1抗体包含V_H和V_L区,它们各自分别与SEQ ID NO:41和SEQ ID NO:42中所示序列至少95%相同。在一个实施例中,抗PD-L1抗体包含V_H和V_L区,它们各自分别与SEQ ID NO:41和SEQ ID NO:42中所示序列至少90%相同。

[0502] 在另一个实施例中,抗PD-L1抗体包含氨基酸序列,其包含具有SEQ ID NO:43(对应于美国专利第8,779,108号中的SEQ ID NO:23)的氨基酸序列或其保守氨基酸取代的V_H CDR1,具有SEQ ID NO:44(对应于美国专利第8,779,108号中的SEQ ID NO:24)的氨基酸序列或其保守氨基酸取代的V_H CDR2,具有SEQ ID NO:45(对应于美国专利第8,779,108号中的SEQ ID NO:25)的氨基酸序列或其保守氨基酸取代的V_H CDR3,具有SEQ ID NO:46(对应于美国专利第8,779,108号中的SEQ ID NO:28)的氨基酸序列或其保守氨基酸取代的V_L CDR1,具有SEQ ID NO:46(对应于美国专利第8,779,108号中的SEQ ID NO:29)的氨基酸序列或其保守氨基酸取代的V_L CDR2,和具有SEQ ID NO:46(对应于美国专利第8,779,108号中的SEQ ID NO:30)的氨基酸序列或其保守氨基酸取代的V_L CDR3,如美国专利第8,779,108号或美国专利申请公开第2013/0034559号中所述,其公开内容通过引用具体并入本文。

[0503] 在另一个实施例中,抗PD-L1抗体包含氨基酸序列,其包含具有SEQ ID NO:49(对应于美国专利第8,779,108号中的SEQ ID NO:3)的氨基酸序列或其保守氨基酸取代的V_H

CDR1,具有SEQ ID NO:50(对应于美国专利第8,779,108号中的SEQ ID NO:4)的氨基酸序列或其保守氨基酸取代的V_H CDR2,具有SEQ ID NO:51(对应于美国专利第8,779,108号中的SEQ ID NO:5)的氨基酸序列或其保守氨基酸取代的V_H CDR3,具有SEQ ID NO:52(对应于美国专利第8,779,108号中的SEQ ID NO:8)的氨基酸序列或其保守氨基酸取代的V_L CDR1,具有SEQ ID NO:53(对应于美国专利第8,779,108号中的SEQ ID NO:9)的氨基酸序列或其保守氨基酸取代的V_L CDR2,和具有SEQ ID NO:54(对应于美国专利第8,779,108号中的SEQ ID NO:10)的氨基酸序列或其保守氨基酸取代的V_L CDR3,如美国专利第8,779,108号或美国专利申请公开第2013/0034559A1号中所述,其公开内容通过引用具体并入本文。

[0504] 在另一个实施例中,抗PD-L1抗体包含氨基酸序列,其包含具有SEQ ID NO:55(对应于美国专利第8,779,108号中的SEQ ID NO:13)的氨基酸序列或其保守氨基酸取代的V_H CDR1,具有SEQ ID NO:56(对应于美国专利第8,779,108号中的SEQ ID NO:14)的氨基酸序列或其保守氨基酸取代的V_H CDR2,具有SEQ ID NO:57(对应于美国专利第8,779,108号中的SEQ ID NO:15)的氨基酸序列或其保守氨基酸取代的V_H CDR3,具有SEQ ID NO:58(对应于美国专利第8,779,108号中的SEQ ID NO:18)的氨基酸序列或其保守氨基酸取代的V_L CDR1,具有SEQ ID NO:59(对应于美国专利第8,779,108号中的SEQ ID NO:19)的氨基酸序列或其保守氨基酸取代的V_L CDR2,和具有SEQ ID NO:60(对应于美国专利第8,779,108号中的SEQ ID NO:20)的氨基酸序列或其保守氨基酸取代的V_L CDR3,如美国专利第8,779,108号或美国专利申请公开第2013/0034559号中所述,其公开内容通过引用具体并入本文。

[0505] 在另一个实施例中,抗PD-L1抗体包含氨基酸序列,其包含具有SEQ ID NO:61(对应于美国专利第8,779,108号中的SEQ ID NO:63)的氨基酸序列或其保守氨基酸取代的V_H CDR1,具有SEQ ID NO:62(对应于美国专利第8,779,108号中的SEQ ID NO:64)的氨基酸序列或其保守氨基酸取代的V_H CDR2,具有SEQ ID NO:63(对应于美国专利第8,779,108号中的SEQ ID NO:65)的氨基酸序列或其保守氨基酸取代的V_H CDR3,具有SEQ ID NO:64(对应于美国专利第8,779,108号中的SEQ ID NO:68)的氨基酸序列或其保守氨基酸取代的V_L CDR1,具有SEQ ID NO:65(对应于美国专利第8,779,108号中的SEQ ID NO:69)的氨基酸序列或其保守氨基酸取代的V_L CDR2,和具有SEQ ID NO:66(对应于美国专利第8,779,108号中的SEQ ID NO:70)的氨基酸序列或其保守氨基酸取代的V_L CDR3,如美国专利第8,779,108号或美国专利申请公开第2013/0034559号中所述,其公开内容通过引用具体并入本文。

[0506] 在另一个实施例中,抗PD-L1抗体包含氨基酸序列,其包含具有SEQ ID NO:67(对应于美国专利第8,779,108号中的SEQ ID NO:73)的氨基酸序列或其保守氨基酸取代的V_H CDR1,具有SEQ ID NO:68(对应于美国专利第8,779,108号中的SEQ ID NO:74)的氨基酸序列或其保守氨基酸取代的V_H CDR2,具有SEQ ID NO:69(对应于美国专利第8,779,108号中的SEQ ID NO:75)的氨基酸序列或其保守氨基酸取代的V_H CDR3,具有SEQ ID NO:70(对应于美国专利第8,779,108号中的SEQ ID NO:78)的氨基酸序列或其保守氨基酸取代的V_L CDR1,具有SEQ ID NO:71(对应于美国专利第8,779,108号中的SEQ ID NO:79)的氨基酸序列或其保守氨基酸取代的V_L CDR2,和具有SEQ ID NO:72(对应于美国专利第8,779,108号中的SEQ ID NO:80)的氨基酸序列或其保守氨基酸取代的V_L CDR3,如美国专利第8,779,108号或美国专利申请公开第2013/0034559号中所述,其公开内容通过引用具体并入本文。

[0507] 在一个实施例中,抗PD-L1抗体是由Roche的子公司Genentech, Inc.生产的阿特殊

单抗,也称为MPDL3280A或RG7446,或其抗原结合片段、缀合物或变体。在一个实施例中,抗PD-L1抗体是美国专利第8,217,149号中公开的抗体,其公开内容通过引用具体并入本文。在一个实施例中,抗PD-L1抗体是美国专利申请公开第2010/0203056A1号、第2013/0045200A1号、第2013/0045201A1号、第2013/0045202A1号或第2014/0065135A1号中公开的抗体,其公开内容通过引用具体并入本文。所述阿特殊单抗单克隆抗体包括由SEQ ID NO:73给出的重链和由SEQ ID NO:74给出的轻链。

[0508] 在一个实施例中,抗PD-L1抗体是免疫球蛋白G1 κ 、抗(人PD-L1)人源化单克隆抗体。在一个实施例中,抗PD-L1抗体包含阿特殊单抗(MPDL3280A)的重链和轻链。在一个实施例中,抗PD-L1抗体包含分别具有SEQ ID NO:73和SEQ ID NO:74所示序列的重链和轻链,或其抗原结合片段、变体或缀合物。在一个实施例中,抗PD-L1抗体包含重链和轻链,它们各自分别与SEQ ID NO:73和SEQ ID NO:74中所示序列至少99%相同。在一个实施例中,抗PD-L1抗体包含重链和轻链,它们各自分别与SEQ ID NO:73和SEQ ID NO:74中所示序列至少98%相同。在一个实施例中,抗PD-L1抗体包含重链和轻链,它们各自分别与SEQ ID NO:73和SEQ ID NO:74中所示序列至少97%相同。在一个实施例中,抗PD-L1抗体包含重链和轻链,它们各自分别与SEQ ID NO:73和SEQ ID NO:74中所示序列至少96%相同。在一个实施例中,抗PD-L1抗体包含重链和轻链,它们各自分别与SEQ ID NO:73和SEQ ID NO:74中所示序列至少95%相同。

[0509] 在一个实施例中,抗PD-L1抗体包含阿特殊单抗(MPDL3280A)的重链和轻链CDR或VR。在一个实施例中,抗PD-L1抗体V_H区包含SEQ ID NO:75(对应于美国专利第8,217,149号中的SEQ ID NO:20)中所示的序列,且抗PD-L1抗体V_L区包含SEQ ID NO:76(对应于美国专利第8,217,149号中的SEQ ID NO:21)中所示的序列。在一个实施例中,抗PD-L1抗体包含V_H和V_L区,它们各自分别与SEQ ID NO:75和SEQ ID NO:76中所示序列至少99%相同。在一个实施例中,抗PD-L1抗体包含V_H和V_L区,它们各自分别与SEQ ID NO:75和SEQ ID NO:76中所示序列至少98%相同。在一个实施例中,抗PD-L1抗体包含V_H和V_L区,它们各自分别与SEQ ID NO:75和SEQ ID NO:76中所示序列至少97%相同。在一个实施例中,抗PD-L1抗体包含V_H和V_L区,它们各自分别与SEQ ID NO:75和SEQ ID NO:76中所示序列至少96%相同。在一个实施例中,抗PD-L1抗体包含V_H和V_L区,它们各自分别与SEQ ID NO:75和SEQ ID NO:76中所示序列至少95%相同。

[0510] 在一个实施例中,抗PD-L1抗体是由Merck KGaA/EMD Serono生产的阿维鲁单抗,也称为MSB0010718C,或其抗原结合片段、缀合物或变体。在一个实施例中,抗PD-L1抗体是美国专利申请公开第US 2014/0341917A1号中公开的抗体,其公开内容通过引用具体并入本文。所述阿维鲁单抗单克隆抗体包含SEQ ID NO:83的重链和SEQ ID NO:84的轻链。

[0511] 在一个实施例中,抗PD-L1抗体是免疫球蛋白G1 λ -1,抗(人PD-L1)人单克隆抗体。在一个实施例中,抗PD-L1抗体包含阿维鲁单抗(MSB0010718C)的重链和轻链。在一个实施例中,抗PD-L1抗体包含分别具有SEQ ID NO:83和SEQ ID NO:84所示序列的重链和轻链,或其抗原结合片段、变体或缀合物。在一个实施例中,抗PD-L1抗体包含重链和轻链,它们各自分别与SEQ ID NO:83和SEQ ID NO:84中所示序列至少99%相同。在一个实施例中,抗PD-L1抗体包含重链和轻链,它们各自分别与SEQ ID NO:83和SEQ ID NO:84中所示序列至少98%相同。在一个实施例中,抗PD-L1抗体包含重链和轻链,它们各自分别与SEQ ID NO:83和SEQ

ID NO:84中所示序列至少97%相同。在一个实施例中,抗PD-L1抗体包含重链和轻链,它们各自分别与SEQ ID NO:83和SEQ ID NO:84中所示序列至少96%相同。在一个实施例中,抗PD-L1抗体包含重链和轻链,它们各自分别与SEQ ID NO:83和SEQ ID NO:84中所示序列至少95%相同。

[0512] 在一个实施例中,抗PD-L1抗体V_H区包含由SEQ ID NO:85(对应于美国专利申请公开第2014/0341917号中的SEQ ID NO:24)给出的序列,并且抗PD-L1抗体V_L区包含由SEQ ID NO:86(对应于美国专利申请公开第2014/0341917号中的SEQ ID NO:25)给出的序列。在一个实施例中,抗PD-L1抗体包含V_H和V_L区,它们各自分别与SEQ ID NO:85和SEQ ID NO:86中所示序列至少99%相同。在一个实施例中,抗PD-L1抗体包含V_H和V_L区,它们各自分别与SEQ ID NO:85和SEQ ID NO:86中所示序列至少98%相同。在一个实施例中,抗PD-L1抗体包含V_H和V_L区,它们各自分别与SEQ ID NO:85和SEQ ID NO:86中所示序列至少97%相同。在一个实施例中,抗PD-L1抗体包含V_H和V_L区,它们各自分别与SEQ ID NO:85和SEQ ID NO:86中所示序列至少96%相同。在一个实施例中,抗PD-L1抗体包含V_H和V_L区,它们各自分别与SEQ ID NO:85和SEQ ID NO:86中所示序列至少95%相同。

[0513] 在一个实施例中,抗PD-L1抗体包含重链可变区(V_H)多肽,该多肽包含HVR-H1、HVR-H2和HVR-H3序列,其中HVR-H1序列由SEQ ID NO:87(对应于美国专利申请公开第2014/0341917号中的SEQ ID NO:15)或其保守氨基酸取代给出,HVR-H2序列由SEQ ID NO:88(对应于美国专利申请公开第2014/0341917号中的SEQ ID NO:16)或其保守氨基酸取代给出,并且HVR-H3序列由SEQ ID NO:89(对应于美国专利申请公开第2014/0341917号中的SEQ ID NO:17)或其保守氨基酸取代给出,并且抗PD-L1抗体包含轻链可变区(V_L)多肽,该多肽包含HVR-L1、HVR-L2和HVR-L3序列,其中HVR-L1序列由SEQ ID NO:90(对应于美国专利申请公开第2014/0341917号中的SEQ ID NO:18)或其保守氨基酸取代给出,HVR-L2序列由SEQ ID NO:91(对应于美国专利申请公开第2014/0341917号中的SEQ ID NO:19)或其保守氨基酸取代给出,并且HVR-L3序列由SEQ ID NO:92(对应于美国专利申请公开第2014/0341917号中的SEQ ID NO:20)或其保守氨基酸取代给出。

[0514] 在一个实施例中,抗PD-L1抗体是MDX-1105,也称为BMS-935559,其在美国专利第7,943,743号中公开,其公开内容通过引用具体并入本文。在一个实施例中,抗PD-L1抗体选自美国专利第7,943,743号中公开的抗PD-L1抗体,该专利通过引用具体并入本文。

[0515] 在一个实施例中,抗PD-L1抗体是商业上可获得的单克隆抗体,例如INVIVOMAB抗m-PD-L1克隆10F.9G2(BioXCell)。许多商业上可获得的抗PD-L1抗体是本领域普通技术人员已知的。

[0516] 在一个实施例中,抗PD-L2抗体是商业上可获得的单克隆抗体,例如BIOLEGEND 24F.10C12小鼠IgG2a, κ 同种型(Biolegend),抗PD-L2抗体(Sigma-Aldrich)或其他本领域普通技术人员已知的商业上可获得的抗PD-L2抗体。

[0517] 可以通过本领域普通技术人员已知的程序制备抑制PD-L1和/或PD-L2的单克隆抗体,例如,通过向测试受试者注射PD-L1或PD-L2抗原,然后分离表达具有期望序列或功能特征的抗体的杂交瘤。编码单克隆抗体的DNA易于使用常规程序分离和测序(例如,通过使用能够特异性结合编码单克隆抗体的重链和轻链的基因的寡核苷酸探针)。杂交瘤细胞充当此类DNA的优选来源。一旦分离,就可将DNA放入表达载体中,然后将其转染到宿主细胞如大

肠杆菌细胞、猿猴COS细胞、中国仓鼠卵巢 (CHO) 细胞、骨髓瘤细胞或其他不会以其他方式产生免疫球蛋白的合适细胞, 以在重组宿主细胞中获得单克隆抗体的合成。重组产生特异性抗体的细节可以在前面引用的参考文献中找到, 其公开内容通过引用并入本文。可以通过标准分子生物学方法, 使用本文提供的序列, 通过反向翻译并插入适当的DNA或RNA载体中来制备抑制PD-1的单克隆抗体。

[0518] 表2总结了在前述实施例中参考的抗PD-L1抗体序列。

[0519] 表2. 抗PD-L1抗体氨基酸序列。

[0520]

标识符	氨基酸序列
SEQ ID NO: 39	德瓦鲁单抗 (MEDI4736) 重链
SEQ ID NO: 40	德瓦鲁单抗 (MEDI4736) 轻链
SEQ ID NO: 41	德瓦鲁单抗 (MEDI4736) 可变重链
SEQ ID NO: 42	德瓦鲁单抗 (MEDI4736) 可变轻链
SEQ ID NO: 43	德瓦鲁单抗 (MEDI4736) 重链 CDR1
SEQ ID NO: 44	德瓦鲁单抗 (MEDI4736) 重链 CDR2
SEQ ID NO: 45	德瓦鲁单抗 (MEDI4736) 重链 CDR3
SEQ ID NO: 46	德瓦鲁单抗 (MEDI4736) 轻链 CDR1
SEQ ID NO: 47	德瓦鲁单抗 (MEDI4736) 轻链 CDR2
SEQ ID NO: 48	德瓦鲁单抗 (MEDI4736) 轻链 CDR3
SEQ ID NO: 49	德瓦鲁单抗替代重链 CDR15
SEQ ID NO: 50	德瓦鲁单抗替代重链 CDR2

[0521]

标识符	氨基酸序列
SEQ ID NO: 51	德瓦鲁单抗替代重链 CDR3
SEQ ID NO: 52	德瓦鲁单抗替代轻链 CDR1
SEQ ID NO: 53	德瓦鲁单抗替代轻链 CDR2
SEQ ID NO: 54	德瓦鲁单抗替代轻链 CDR3
SEQ ID NO: 55	德瓦鲁单抗替代重链 CDR1
SEQ ID NO: 56	德瓦鲁单抗替代重链 CDR2
SEQ ID NO: 57	德瓦鲁单抗替代重链 CDR3
SEQ ID NO: 58	德瓦鲁单抗替代轻链 CDR1
SEQ ID NO: 59	德瓦鲁单抗替代轻链 CDR2
SEQ ID NO: 60	德瓦鲁单抗替代轻链 CDR3
SEQ ID NO: 61	德瓦鲁单抗替代重链 CDR1
SEQ ID NO: 62	德瓦鲁单抗替代重链 CDR2
SEQ ID NO: 63	德瓦鲁单抗替代重链 CDR3
SEQ ID NO: 64	德瓦鲁单抗替代轻链 CDR1
SEQ ID NO: 65	德瓦鲁单抗替代轻链 CDR2
SEQ ID NO: 66	德瓦鲁单抗替代轻链 CDR3
SEQ ID NO: 67	德瓦鲁单抗替代重链 CDR1
SEQ ID NO: 68	德瓦鲁单抗替代重链 CDR2
SEQ ID NO: 69	德瓦鲁单抗替代重链 CDR3
SEQ ID NO: 70	德瓦鲁单抗替代轻链 CDR1
SEQ ID NO: 71	德瓦鲁单抗替代轻链 CDR2
SEQ ID NO: 72	德瓦鲁单抗替代轻链 CDR3

[0522]

标识符	氨基酸序列
SEQ ID NO: 73	阿特殊单抗 (MPDL3280A) 重链
SEQ ID NO: 74	阿特殊单抗 (MPDL3280A) 轻链
SEQ ID NO: 75	阿特殊单抗 (MPDL3280A) 可变重链
SEQ ID NO: 76	阿特殊单抗 (MPDL3280A) 可变轻链
SEQ ID NO: 77	阿特殊单抗 (MPDL3280A) 重链 HVR-H1
SEQ ID NO: 78	阿特殊单抗 (MPDL3280A) 重链 HVR-H2
SEQ ID NO: 79	阿特殊单抗 (MPDL3280A) 重链 HVR-H3
SEQ ID NO: 80	阿特殊单抗 (MPDL3280A) 重链 HVR-L1
SEQ ID NO: 81	阿特殊单抗 (MPDL3280A) 重链 HVR-L2
SEQ ID NO: 82	阿特殊单抗 (MPDL3280A) 重链 HVR-L3
SEQ ID NO: 83	阿维鲁单抗 (MSB0010718C) 重链
SEQ ID NO: 84	阿维鲁单抗 (MSB0010718C) 轻链
SEQ ID NO: 85	阿维鲁单抗 (MSB0010718C) 可变重链
SEQ ID NO: 86	阿维鲁单抗 (MSB0010718C) 可变轻链
SEQ ID NO: 87	阿维鲁单抗 (MSB0010718C) 重链 HVR-H1
SEQ ID NO: 88	阿维鲁单抗 (MSB0010718C) 重链 HVR-H2
SEQ ID NO: 89	阿维鲁单抗 (MSB0010718C) 重链 HVR-H3
SEQ ID NO: 90	阿维鲁单抗 (MSB0010718C) 重链 HVR-L1
SEQ ID NO: 91	阿维鲁单抗 (MSB0010718C) 重链 HVR-L2
SEQ ID NO: 92	阿维鲁单抗 (MSB0010718C) 重链 HVR-L3

[0523] 在一个实施例中,PD-L1抑制剂是抗PD-L1抗体。在一个实施例中,PD-L1抑制剂选自阿特殊单抗、阿维鲁单抗、德瓦鲁单抗、BMS-936559及其组合组成的群组。在一个实施例中,抗PD-L1抑制剂是德瓦鲁单抗 (MEDI4736)。在一个实施例中,抗PD-L1抑制剂是BMS-936559 (也称为MDX-1105-01)。在一个实施例中,抗PD-L1抑制剂是阿特殊单抗。在一个实施例中,抗PD-L1抑制剂是阿维鲁单抗。

[0524] 在一个实施例中,PD-L2抑制剂是抗PD-L2抗体。在一个实施例中,抗PD-L2抗体是rHlgM12B7A。

[0525] 干扰素 (IFN)

[0526] IFN最初是针对它们诱导细胞对病毒感染的抗性的能力来鉴定的,并且在宿主防御机制和体内稳态中作为有效的介质起作用,调节先天性和适应性免疫应答。IFN是小的、可诱导的20-25K、通常是糖基化的蛋白质,其由脊椎动物细胞响应于各种生物刺激而产生。从机理上讲,IFN通过与存在于靶细胞表面的受体结合来介导其生物活性。特异性配体-受体相互作用引发胞内信号传导级联下游,导致介导多效活性的蛋白质的合成。基于它们的结构、物理化学性质和生物活性,IFN分为三组:I型、II型或III型。在哺乳动物中,已经描述了I型IFN的八个家族。这些是:IFN- α 、IFN- β 、IFN- δ 、IFN- ϵ 、IFN- κ 、IFN- ω 和IFN- τ (IFN- τ)。在一个实施例中,本发明的IFN是干扰素 α 或 α 干扰素 (IFN- α)。在一个实施例中,本发明的IFN是糖基化的。在一个实施例中,本发明的IFN是聚乙二醇化的。

[0527] 在一些实施例中,干扰素以选自由以下组成的群组的剂量施用:约1百万国际单位 (MU) 至约800MU、约1MU至约10MU、约20MU至约40MU、约2MU至约15MU、约5MU至约25MU、约50MU至约100MU、约150MU至约250MU、约300MU至约400MU和约500MU至约600MU。

[0528] 在一些实施例中,干扰素以选自由以下组成的群组的剂量施用:约0.1 μ g/天至约1mg/天、约10 μ g/天至约200 μ g/天、约20 μ g/天至约150 μ g/天、约0.1 μ g/天至约125 μ g/天、约1 μ g/天至约20 μ g/天和约4.5 μ g/天至约30 μ g/天。

[0529] 在一些实施例中,干扰素以选自由以下组成的群组的剂量施用: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和30MU/m²。

[0530] 在一些实施例中,干扰素是聚乙二醇化的。

[0531] 在一些实施例中,干扰素是糖基化的。

[0532] rIFN- α 2b

[0533] 在一个实施例中,IFN是重组干扰素 α -2b (rIFN- α 2b)。在一个实施例中,IFN是来自Merck Sharp&Dohme Limited的商标名为Intron A的重组干扰素 α -2b。rIFN- α 2b是一种I型干扰素,由165个氨基酸残基组成,其中23位为精氨酸。该蛋白由重组DNA技术产生,并且类似于白细胞分泌的干扰素。在一个实施例中,IFN是具有SEQ ID NO:93所示序列的干扰素或其片段、变体、缀合物或生物类似物。

[0534] 聚乙二醇化的rIFN- α 2b

[0535] 在一个实施例中,IFN是聚乙二醇化的rIFN- α 2b。在一个实施例中,IFN是来自Merck Sharp&Dohme Limited的商标名为PEG-Intron的聚乙二醇化的rIFN- α 2b。聚乙二醇化的rIFN- α 2b衍生自重组人干扰素 α -2b部分。它结合并激活人I型干扰素受体,使它们二聚化。

[0536] rIFN- α 2a

[0537] 在一个实施例中,IFN是重组干扰素 α -2a (rIFN- α 2a)。在一个实施例中,IFN是来自Hoffmann La Roche的商标名为Roferon-A的重组干扰素 α -2a。rIFN- α 2a是一种I型干扰素,由165个氨基酸残基组成,其中23位为赖氨酸。该蛋白由重组DNA技术产生,并且类似于白细胞分泌的干扰素。在一个实施例中,IFN是具有SEQ ID NO:94中所示序列的干扰素或其片段、变体、缀合物或生物类似物。

[0538] 聚乙二醇化的rIFN- α 2a

[0539] 在一个实施例中, IFN是聚乙二醇化的rIFN- α 2a。在一个实施例中, IFN是来自Hoffmann La Roche的商标名为Pegasys的聚乙二醇化的rIFN- α 2a。聚乙二醇化的rIFN- α 2a衍生自重组人干扰素 α -2a部分。它结合并激活人1型干扰素受体, 使它们二聚化。

[0540] 干扰素 α

[0541] 在一个实施例中, IFN是干扰素 α , 也称为天然 α 干扰素。干扰素 α 含有若干种天然存在的IFN- α 亚型, 并通过亲和色谱法纯化。干扰素 α 蛋白主要参与针对病毒感染的先天免疫应答。它们有13种亚型, 称为IFN- α 1、IFN- α 2、IFN- α 4、IFN- α 5、IFN- α 6、IFN- α 7、IFN- α 8、IFN- α 10、IFN- α 13、IFN- α 14、IFN- α 16、IFN- α 17、IFN- α 21。在一个实施例中, IFN是来自Swedish Orphan Biovitrim的商标名为Multiferon的干扰素 α 。Multiferon由6种主要亚型组成, 它们是IFN- α 1、IFN- α 2、IFN- α 8、IFN- α 10、IFN- α 14和IFN- α 21。其中, IFN- α 2和IFN- α 14是糖基化的。在一个实施例中, IFN是干扰素 α , 其选自由以下组成的群组: IFN- α 1、IFN- α 2、IFN- α 4、IFN- α 5、IFN- α 6、IFN- α 7、IFN- α 8、IFN- α 10、IFN- α 13、IFN- α 14、IFN- α 16、IFN- α 17、IFN- α 21及其组合。在一个实施例中, IFN是干扰素 α , 其选自由以下组成的群组: IFN- α 1、IFN- α 2、IFN- α 8、IFN- α 10、IFN- α 14、IFN- α 21及其组合。在一个实施例中, IFN是IFN- α 1。在一个实施例中, IFN是具有SEQ ID NO:95所示序列的干扰素或其片段、变体、缀合物或生物类似物。

[0542] 在一个实施例中, IFN是IFN- α 2。在一个实施例中, IFN是具有SEQ ID NO:96所示序列的干扰素或其片段、变体、缀合物或生物类似物。

[0543] 在一个实施例中, IFN是IFN- α 8。在一个实施例中, IFN是具有SEQ ID NO:97所示序列的干扰素或其片段、变体、缀合物或生物类似物。

[0544] 在一个实施例中, IFN是IFN- α 10。在一个实施例中, IFN是具有SEQ ID NO:98所示序列的干扰素或其片段、变体、缀合物或生物类似物。

[0545] 在一个实施例中, IFN是IFN- α 14。在一个实施例中, IFN是具有SEQ ID NO:99所示序列的干扰素或其片段、变体、缀合物或生物类似物。

[0546] 在一个实施例中, IFN是IFN- α 21。在一个实施例中, IFN是具有SEQ ID NO:100所示序列的干扰素或其片段、变体、缀合物或生物类似物。

[0547] 干扰素alfacon-1

[0548] 在一个实施例中, IFN是干扰素alfacon-1。干扰素alfacon-1是重组非天然存在的I型干扰素。干扰素alfacon-1的166个氨基酸序列是通过扫描若干种天然干扰素 α 亚型的序列并在每个相应位置指定最常观察到的氨基酸得到的。进行四个额外的氨基酸改变以促进分子构建, 并使用化学合成方法构建相应的合成DNA序列。干扰素alfacon-1与干扰素 α -2b在20/166个氨基酸处不同(88%同源性), 与干扰素 β 相比显示在超过30%的氨基酸位置处的同一性。在一个实施例中, IFN是来自Three Rivers Pharmaceuticals LLC的商标名为Infergen的干扰素alfacon-1。在一个实施例中, IFN是具有SEQ ID NO:101所示序列的干扰素或其片段、变体、缀合物或生物类似物。

[0549] 干扰素 α -n1

[0550] 在一个实施例中, IFN是干扰素 α -n1, 也称为干扰素 α -2或干扰素 α -A。干扰素 α -n1是具有166个残基的纯化的天然(n是指天然的)糖基化的人干扰素 α 蛋白。在一个实施例中, IFN是来自The Wellcome Foundation Ltd.的商标名为Wellferon的干扰素 α -n1。在一个实

施例中, IFN是具有SEQ ID NO:102所示序列的干扰素或其片段、变体、缀合物或生物类似物。

[0551] 干扰素 α -n3

[0552] 在一个实施例中, IFN是干扰素 α -n3。干扰素 α -n3是纯化的天然(n是指天然的)人干扰素 α 蛋白(由三种形式或多态性组成, 包括干扰素 α -2a、2b和2c, 分别在SEQ ID No:103-106中示出), 其具有166个残基, 并且一些残基是糖基化的。在一个实施例中, IFN是来自Hemisphere Biopharma的商标名为Alferon的干扰素 α -n3。在一个实施例中, IFN是具有SEQ ID NO:103所示序列的干扰素或其片段、变体、缀合物或生物类似物。在一个实施例中, IFN是具有SEQ ID NO:104所示序列的干扰素或其片段、变体、缀合物或生物类似物。在一个实施例中, IFN是具有SEQ ID NO:105所示序列的干扰素或其片段、变体、缀合物或生物类似物。在一个实施例中, IFN是具有SEQ ID NO:106所示序列的干扰素或其片段、变体、缀合物或生物类似物。

[0553] Alb干扰素 α -2b

[0554] 在一个实施例中, IFN是alb干扰素 α -2b, 也称为白蛋白-干扰素 α 或alb-IFN。白蛋白干扰素 α (Albuferon) 是一种新型的长效形式的干扰素 α 。在一个实施例中, IFN是来自Human Genome Sciences的商标名为Albuferon的alb干扰素 α -2b。

[0555] IFN α -2b XL

[0556] 在一个实施例中, IFN是IFN α -2b XL, 称为控释干扰素 α -2b, 来自Avadel Pharmaceuticals。

[0557] BLX-883

[0558] 在一个实施例中, IFN是BLX-883, 也称为Locteron。BLX-883是来自Biolex Therapeutics的 α 干扰素形式, 并且已经在临床研究中 (NCT00863239、NCT00953589和NCT00593151)。

[0559] AVI-005

[0560] 在一个实施例中, IFN是AVI-005。AVI-005是来自AviGenics Inc.的糖基化干扰素 α -2b形式。

[0561] Belerofon

[0562] 在一个实施例中, IFN是belerofon。Belerofon是来自Nautilus Biotech的长效人类干扰素 α 形式。

[0563] 西培干扰素 α -2b

[0564] 在一个实施例中, IFN是西培干扰素 α -2b。西培干扰素 α -2b是Biocad开发的长效聚乙二醇化干扰素 α -2b, 并且正在临床研究中 (NCT01889433)。

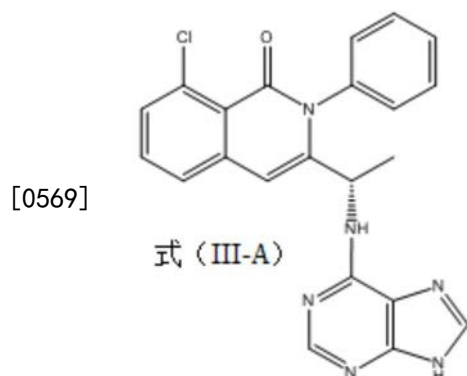
[0565] PI3K抑制剂

[0566] PI3K抑制剂可以是本领域已知的任何PI3K抑制剂。特别地, 它是以下段落中更详细描述PI3K抑制剂之一。优选地, 它是选自由PI3K- γ 抑制剂、PI3K- δ 抑制剂和PI3K- γ , δ 抑制剂组成的群组的PI3K抑制剂。在一个特定的实施例中, 它是PI3K- δ 抑制剂。为了避免疑问, 本文中提及PI3K抑制剂时可以指化合物或其药学上可接受的盐、酯、溶剂化物、水合物、共晶或前药。

[0567] 在一个实施例中, PI3K抑制剂 (优选地选自由PI3K- γ 抑制剂、PI3K- δ 抑制剂和

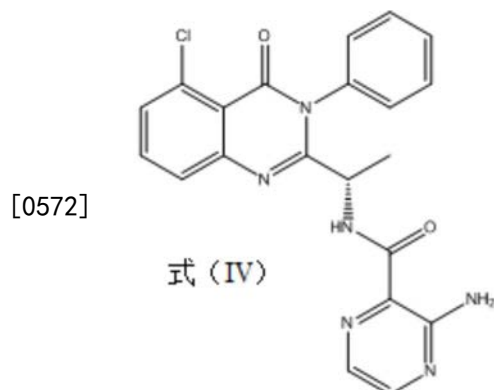
PI3K- γ , δ 抑制剂组成的群组)是选自美国专利第8,193,182号和第8,569,323号以及美国专利申请公开第2012/0184568号、第2013/0344061号和第2013/0267521号中公开的结构的化合物,其公开内容通过引用并入本文。

[0568] 在一个实施例中,PI3K- γ , δ 抑制剂是式(III-A)的化合物:



[0570] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶或前药。式(III-A)也称为IPI-145或duvelisib(Infinity Pharmaceuticals),并且已在临床试验中以5mg和25mg的剂量进行了研究,包括描述于Flinn,Blood,2014,124,802,和O'Brien,Blood,2014,124,3334中的那些。

[0571] 在一个实施例中,PI3K抑制剂是式(IV)的化合物:



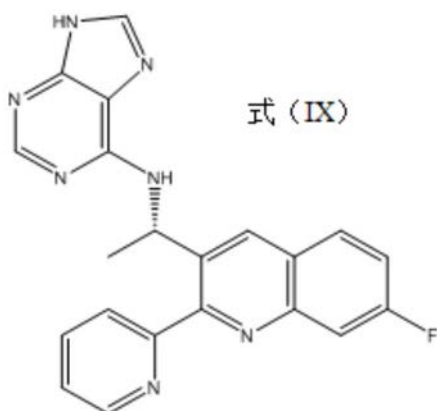
[0573] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶或前药。

[0574] 在一个优选的实施例中,PI3K抑制剂是(S)-3-(1-((9H-嘌呤-6-基)氨基)乙基)-8-氯-2-苯基异喹啉-1(2H)-酮或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶或前药。

[0575] 在一个实施例中,PI3K抑制剂是(S)-3-氨基-N-(1-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)吡嗪-2-甲酰胺或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶或前药。

[0576] 在一个实施例中,PI3K抑制剂(其可以是PI3K- γ 抑制剂、PI3K- δ 抑制剂或PI3K- γ , δ 抑制剂)是选自美国专利第8,193,199号、第8,586,739号和第8,901,135号中公开的结构的化合物,其各自的公开内容通过引用并入本文。

[0577] 在一个实施例中,PI3K- δ 抑制剂是式(IX)的化合物:

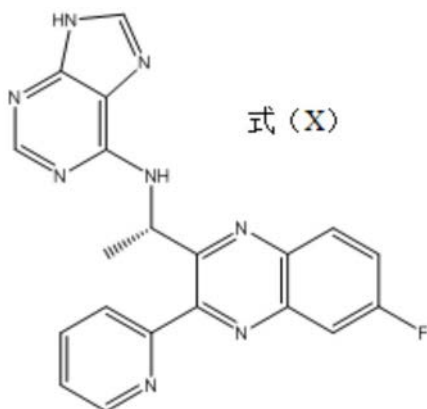


[0578]

[0579] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶或前药。

[0580] 在一个实施例中, PI3K抑制剂或PI3K- δ 抑制剂是 (S)-N-(1-(7-氟-2-(吡啶-2-基)喹啉-3-基)乙基)-9H-嘌呤-6-胺或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶或前药。

[0581] 在一个实施例中, PI3K- δ 抑制剂是式 (X) 的化合物:

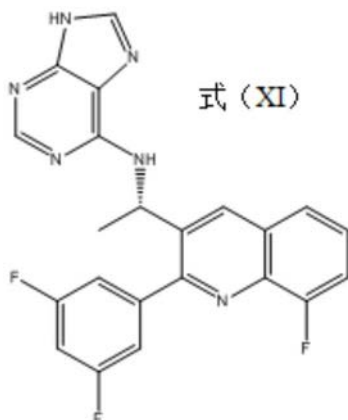


[0582]

[0583] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶或前药。

[0584] 在一个实施例中, PI3K抑制剂或PI3K- δ 抑制剂是 (S)-N-(1-(6-氟-3-(吡啶-2-基)喹啉-2-基)乙基)-9H-嘌呤-6-胺或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶或前药。

[0585] 在一个实施例中, PI3K- δ 抑制剂是式 (XI) 的化合物:

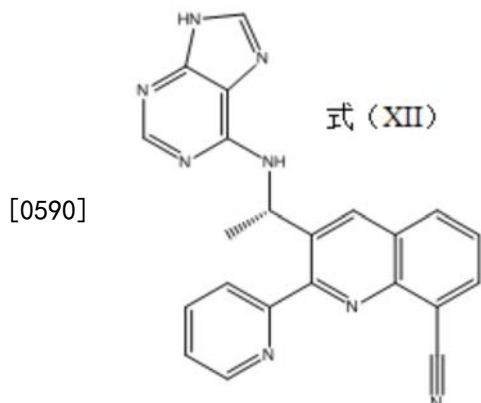


[0586]

[0587] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶或前药。

[0588] 在一个实施例中, PI3K- δ 抑制剂是 (S)-N-(1-(2-(3,5-二氟苯基)-8-氟喹啉-3-基)乙基)-9H-嘌呤-6-胺或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶或前药。

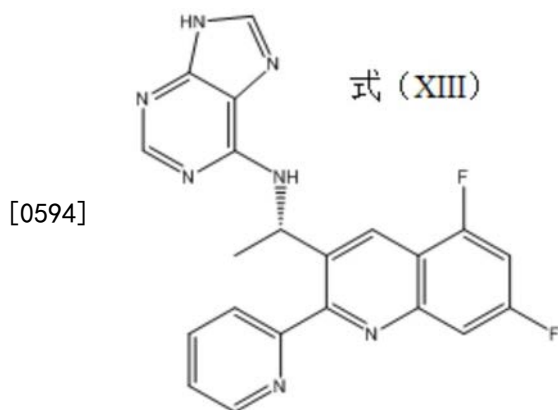
[0589] 在一个实施例中,PI3K- δ 抑制剂是式 (XII) 的化合物:



[0591] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶或前药。

[0592] 在一个实施例中,PI3K- δ 抑制剂是 (S) -3-(1-((9H-嘌呤-6-基)氨基)乙基)-2-(吡啶-2-基)喹啉-8-甲腈或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶或前药。

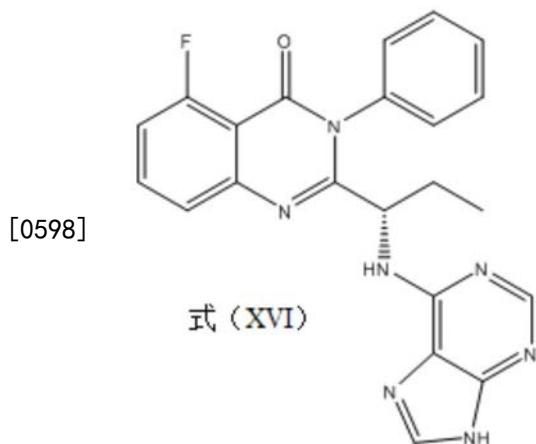
[0593] 在一个实施例中,PI3K- δ 抑制剂是式 (XIII) 的化合物:



[0595] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶或前药。

[0596] 在一个实施例中,PI3K- δ 抑制剂是 (S) -N-(1-(5,7-二氟-2-(吡啶-2-基)喹啉-3-基)乙基)-9H-嘌呤-6-胺或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶或前药。

[0597] 在一个实施例中,PI3K抑制剂(其可以是PI3K- γ 抑制剂、PI3K- δ 抑制剂或PI3K- γ , δ 抑制剂)是艾代拉里斯。在一个实施例中,PI3K抑制剂(其可以是PI3K- γ 抑制剂、PI3K- δ 抑制剂或PI3K- γ , δ 抑制剂)是式 (XVI) 的化合物:



[0599] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶或前药。

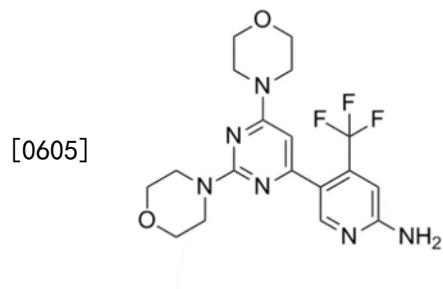
[0600] 在一个实施例中,PI3K抑制剂(其可以是PI3K- γ 抑制剂、PI3K- δ 抑制剂或PI3K- γ , δ 抑制剂)是(S)-2-(1-((9H-嘌呤-6-基)氨基)丙基)-5-氟-3-苯基喹唑啉-4(3H)-酮或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶或前药。

[0601] 在一个实施例中,PI3K抑制剂(其可以是PI3K- γ 抑制剂、PI3K- δ 抑制剂或PI3K- γ , δ 抑制剂)是4(3H)-喹唑啉酮,5-氟-3-苯基-2-[(1S)-1-(9H-嘌呤-6-基氨基)丙基]-5-氟-3-苯基-2-[(1S)-1-[(7H-嘌呤-6-基)氨基]丙基]喹唑啉-4(3H)-酮或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、共晶或前药。

[0602] 适用于与BTK抑制剂的所述组合中的其他PI3K抑制剂还包括但不限于例如美国专利第8,193,182号和美国公开申请第2013/0267521、2013/0053362、2013/0029984、2013/0029982、2012/0184568和2012/0059000号中所述的那些,其各自的公开内容通过引用整体并入。

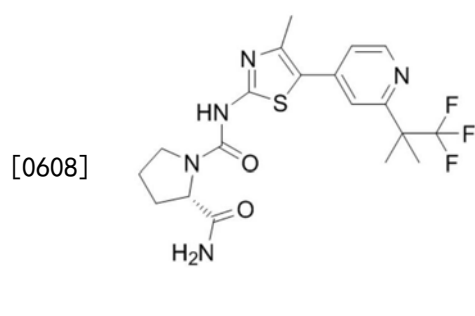
[0603] Buparlisib

[0604] 在一个实施例中,PI3K抑制剂是Buparlisib。Buparlisib具有如下所示的化学结构和名称:5-(2,6-二甲吗啉-4-基嘧啶-4-基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺



[0606] 阿培利司

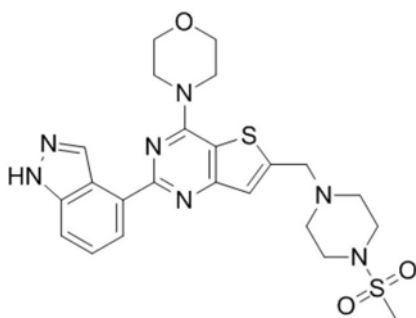
[0607] 在一个实施例中,PI3K抑制剂是阿培利司。阿培利司具有如下所示的化学结构和名称:(2S)-1-N-[4-甲基-5-[2-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)吡啶-4-基]-1,3-噻唑-2-基]吡咯烷-1,2-二甲酰胺



[0609] Pictilisib

[0610] 在一个实施例中,PI3K抑制剂是Pictilisib。Pictilisib具有如下所示的化学结构和名称:4-[2-(1H-吡唑-4-基)-6-[(4-甲基磺酰基哌嗪-1-基)甲基]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基]吗啉

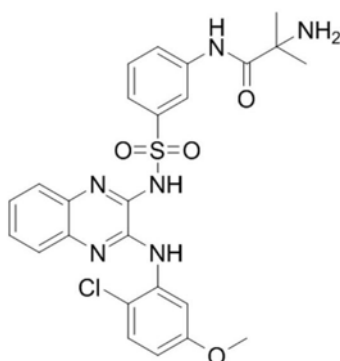
[0611]



[0612] Pilaralisib

[0613] 在一个实施例中,PI3K抑制剂是Pilaralisib。Pilaralisib具有如下所示的化学结构和名称:2-氨基-N-[3-[[3-(2-氯-5-甲氧基苯胺基)喹喔啉-2-基]氨磺酰基]苯基]-2-甲基丙酰胺

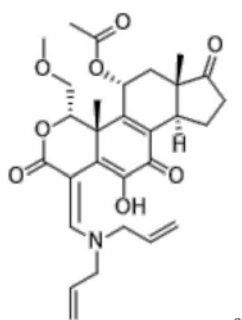
[0614]



[0615] Sonolisib

[0616] 在一个实施例中,PI3K抑制剂是Sonolisib。Sonolisib具有如下所示的化学结构和名称:(4S,4aR,5R,6aS,9aR,E)-1-((二烯丙基氨基)亚甲基)-11-羟基-4-(甲氧基甲基)-4a,6a-二甲基-2,7,10-三氧代-1,2,4,4a,5,6,6a,7,8,9,9a,10-十二氢茚并[4,5-h]异色烯-5-基乙酸酯

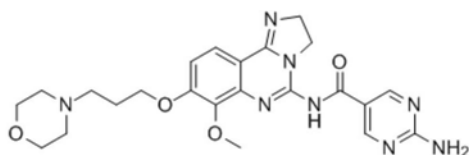
[0617]



[0618] 库潘尼西

[0619] 在一个实施例中,PI3K抑制剂是库潘尼西。库潘尼西具有如下所示的化学结构和名称:2-氨基-N-(7-甲氧基-8-(3-吗啉代丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉-5-基)嘧啶-5-甲酰胺

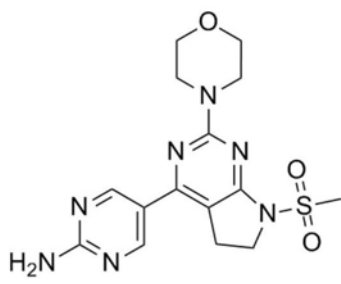
[0620]



[0621] CH5132799

[0622] 在一个实施例中,PI3K抑制剂是CH5132799。CH5132799具有如下所示的化学结构和名称:5-(7-甲基磺酰基-2-吗啉-4-基-5,6-二氢吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)嘧啶-2-胺

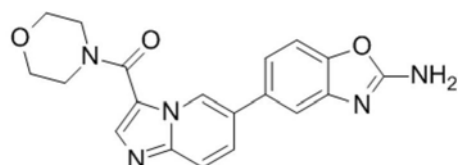
[0623]



[0624] Serabelisib

[0625] 在一个实施例中,PI3K抑制剂是Serabelisib。Serabelisib具有如下所示的化学结构和名称:[6-(2-氨基-1,3-苯并噁唑-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-吗啉-4-基甲酮

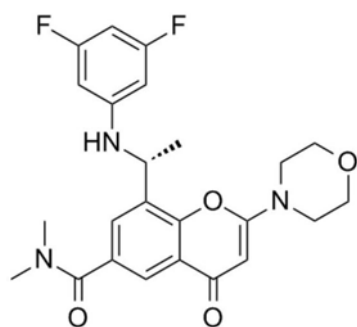
[0626]



[0627] AZD8186

[0628] 在一个实施例中,PI3K抑制剂是AZD8186。AZD8186具有如下所示的化学结构和名称:8-[(1R)-1-(3,5-二氟苯胺基)乙基]-N,N-二甲基-2-吗啉-4-基-4-氧代色烯-6-甲酰胺

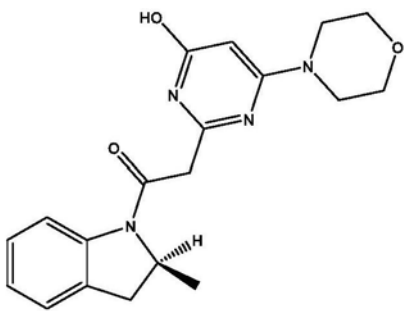
[0629]



[0630] SAR260301

[0631] 在一个实施例中,PI3K抑制剂是SAR260301。SAR260301具有如下所示的化学结构和名称:(S)-2-(2-(2-甲基吡啶-1-基)-2-氧代乙基)-6-吗啉代嘧啶-4(3H)-酮

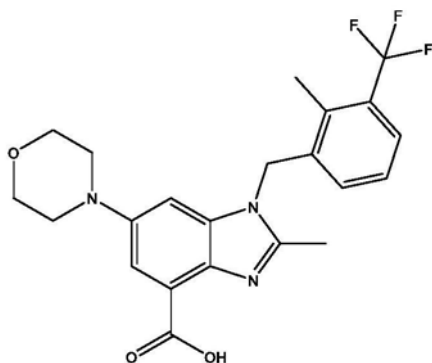
[0632]



[0633] GSK2636771

[0634] 在一个实施例中,PI3K抑制剂是GSK2636771。GSK2636771具有如下所示的化学结构和名称:2-甲基-1-(2-甲基-3-(三氟甲基)苄基)-6-吗啉代-1H-苯并[d]咪唑-4-甲酸

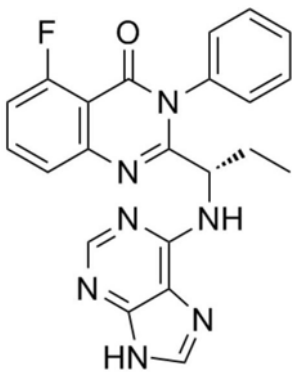
[0635]



[0636] 艾代拉里斯

[0637] 在一个实施例中,PI3K抑制剂是艾代拉里斯。艾代拉里斯具有如下所示的化学结构和名称:(S)-2-(1-((9H-嘌呤-6-基)氨基)丙基)-5-氟-3-苯基喹唑啉-4(3H)-酮

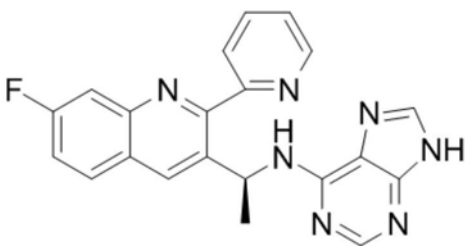
[0638]



[0639] AMG319

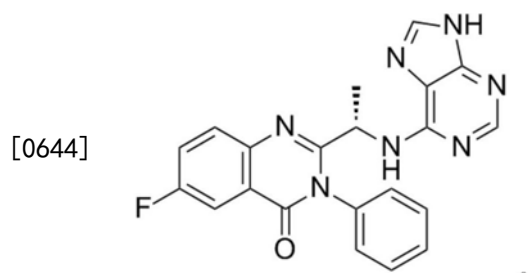
[0640] 在一个实施例中,PI3K抑制剂是AMG319。AMG319具有如下所示的化学结构和名称:N-[(1S)-1-(7-氟-2-吡啶-2-基喹啉-3-基)乙基]-7H-嘌呤-6-胺

[0641]



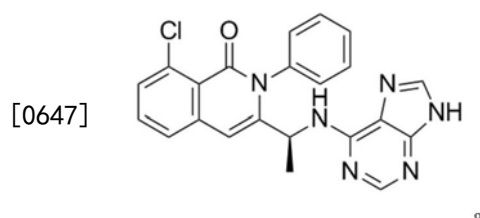
[0642] Acalisib

[0643] 在一个实施例中,PI3K抑制剂是Acalisib。Acalisib具有如下所示的化学结构和名称:6-氟-3-苯基-2-[(1S)-1-(7H-嘌呤-6-基氨基)乙基]喹唑啉-4-酮



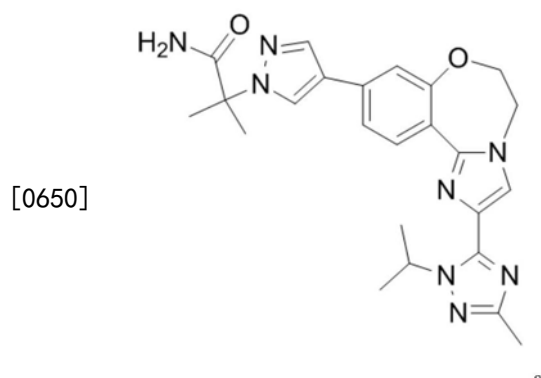
[0645] Duvelisib

[0646] 在一个实施例中,PI3K抑制剂是Duvelisib。Duvelisib具有如下所示的化学结构和名称:8-氯-2-苯基-3-[(1S)-1-(7H-嘌呤-6-基氨基)乙基]异喹啉-1-酮



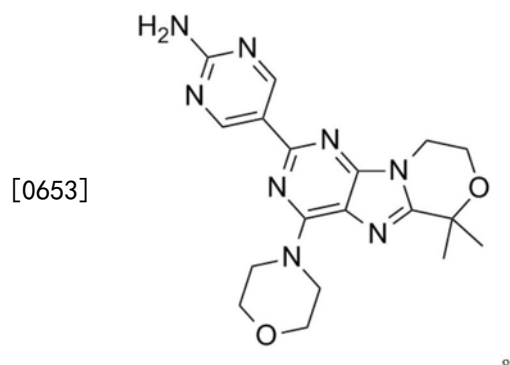
[0648] Taselisib

[0649] 在一个实施例中,PI3K抑制剂是Taselisib。Taselisib具有如下所示的化学结构和名称:2-甲基-2-[4-[2-(5-甲基-2-丙-2-基-1,2,4-三唑-3-基)-5,6-二氢咪唑并[1,2-d][1,4]苯并氧杂氮杂环庚三烯-9-基]吡唑-1-基]丙酰胺



[0651] GDC-0084

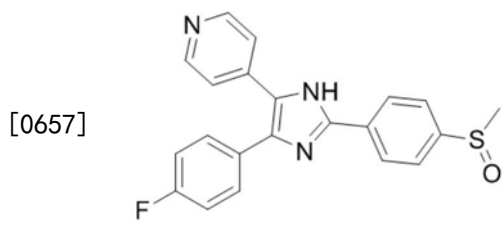
[0652] 在一个实施例中,PI3K抑制剂是GDC-0084。GDC-0084具有如下所示的化学结构和名称:5-(6,6-二甲基-4-吗啉-4-基-8,9-二氢嘌呤并[8,9-c][1,4]噁嗪-2-基)嘧啶-2-胺



[0654] AKT抑制剂

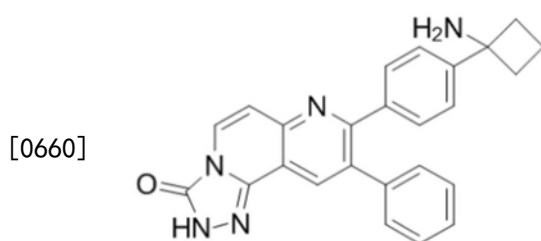
[0655] SB-203580

[0656] 在一个实施例中,AKT抑制剂是SB-203580。SB-203580具有如下所示的化学结构和名称:4-[4-(4-氟苯基)-2-(4-甲基亚磺酰基苯基)-1H-咪唑并[1,5-b]吡啶



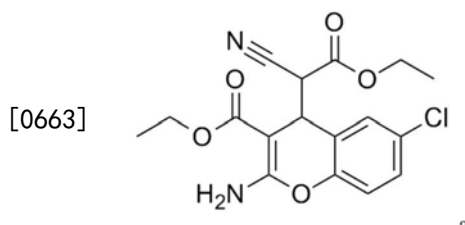
[0658] MK-2206

[0659] 在一个实施例中,AKT抑制剂是MK-2206。MK-2206具有如下所示的化学结构和名称:8-[4-(1-氨基环丁基)苯基]-9-苯基-2H-[1,2,4]三唑并[3,4-f][1,6]萘啶-3-酮



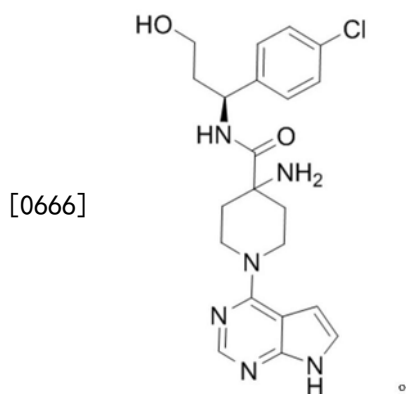
[0661] SC79

[0662] 在一个实施例中,AKT抑制剂是SC79。SC79具有如下所示的化学结构和名称:2-氨基-6-氯-4-(1-氰基-2-乙氧基-2-氧代乙基)-4H-色烯-3-甲酸乙酯



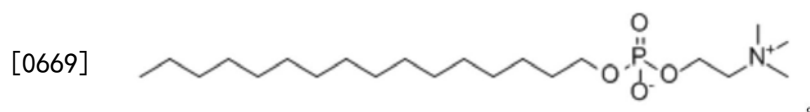
[0664] AZD5363

[0665] 在一个实施例中,AKT抑制剂是AZD5363。AZD5363具有如下所示的化学结构和名称:4-氨基-N-[(1S)-1-(4-氯苯基)-3-羟基丙基]-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲酰胺



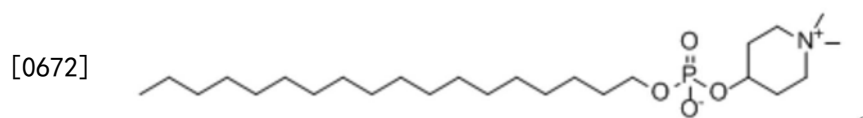
[0667] 米替福新

[0668] 在一个实施例中, AKT抑制剂是米替福新。米替福新具有如下所示的化学结构和名称: 磷酸2-(三甲基氮烷鎓基)乙基十六烷基酯



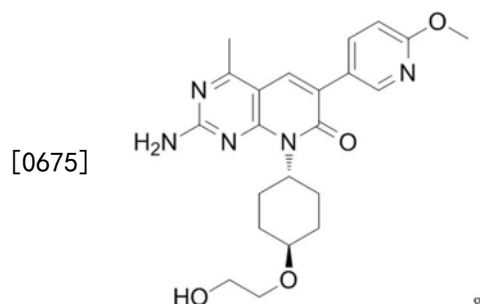
[0670] 哌立福新

[0671] 在一个实施例中, AKT抑制剂是哌立福新。哌立福新具有如下所示的化学结构和名称: 磷酸(1,1-二甲基哌啶-1-鎓-4-基)十八烷基酯



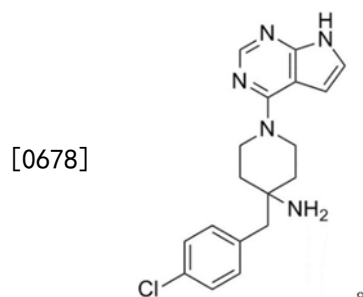
[0673] PF-04691502

[0674] 在一个实施例中, AKT抑制剂是PF-04691502。PF-04691502具有如下所示的化学结构和名称: 2-氨基-8-[4-(2-羟基乙氧基)环己基]-6-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮



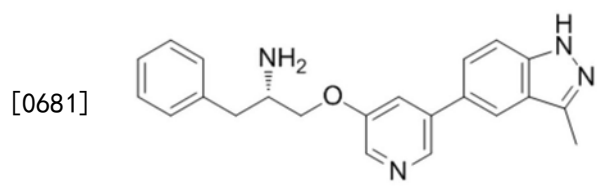
[0676] CCT128930

[0677] 在一个实施例中, AKT抑制剂是CCT128930。CCT128930具有如下所示的化学结构和名称: 4-[4-(4-氯苯基)甲基]-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-胺



[0679] A-674563

[0680] 在一个实施例中, AKT抑制剂是A-674563。A-674563具有如下所示的化学结构和名称: (2S)-1-[5-(3-甲基-2H-吡唑-5-基)吡啶-3-基]氧基-3-苯基丙-2-胺



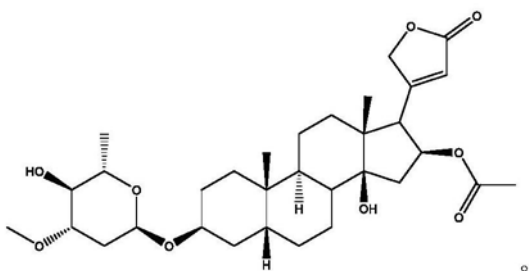
[0682] RX-0201 (Archexin)

[0683] 在一个实施例中, AKT抑制剂是RX-0201 (Archexin)。在一个实施例中, AKT抑制剂是具有5' gctgcatgatctccttggcg 3'序列的寡脱氧核苷酸。

[0684] PBI-05204 (Oleandrin)

[0685] 在一个实施例中, AKT抑制剂是PBI-05204 (Oleandrin)。PBI-05204具有如下所示的化学结构和名称: [(3S, 5R, 8R, 9S, 10S, 13R, 14S, 16S, 17R)-14-羟基-3-[(2R, 4S, 5S, 6S)-5-羟基-4-甲氧基-6-甲基噁烷-2-基]氧基-10, 13-二甲基-17-(5-氧代-2H-呋喃-3-基)-1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 15, 16, 17-十四氢环戊二烯并[a]菲-16-基]乙酸酯

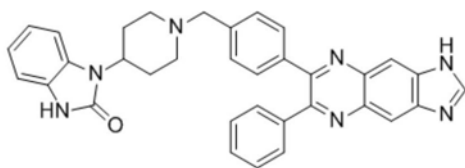
[0686]



[0687] AKT抑制剂VIII

[0688] 在一个实施例中, AKT抑制剂是AKT抑制剂VIII。AKT抑制剂VIII具有如下所示的化学结构和名称: 3-[1-[[4-(7-苯基-3H-咪唑并[4,5-g]喹喔啉-6-基)苯基]甲基]哌啶-4-基]-1H-苯并咪唑-2-酮

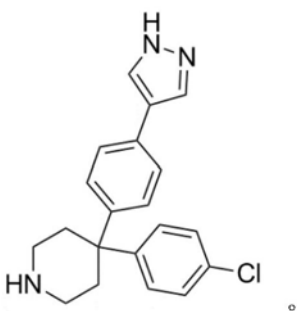
[0689]



[0690] AT7867

[0691] 在一个实施例中, AKT抑制剂是AT7867。AT7867具有如下所示的化学结构和名称: 4-(4-氯苯基)-4-[4-(1H-吡唑-4-基)苯基]哌啶

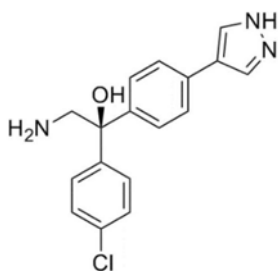
[0692]



[0693] AT13148

[0694] 在一个实施例中, AKT抑制剂是AT13148。AT13148具有如下所示的化学结构和名称: (1S)-2-氨基-1-(4-氯苯基)-1-[4-(1H-吡唑-4-基)苯基]乙醇

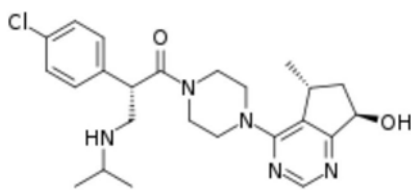
[0695]



[0696] GDC-0068 (lpatasertib)

[0697] 在一个实施例中, AKT抑制剂是GDC-0068 (lpatasertib)。GDC-0068具有如下所示的化学结构和名称: (S)-2-(4-氯苯基)-1-(4-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-3-(异丙基氨基)丙-1-酮

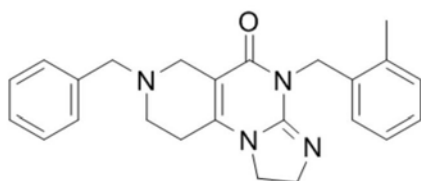
[0698]



[0699] TIC10

[0700] 在一个实施例中, AKT抑制剂是TIC10。TIC10具有如下所示的化学结构和名称: 7-苄基-4-(2-甲基苄基)-1,2,6,7,8,9-六氢咪唑并[1,2-a]吡啶并[3,4-e]嘧啶-5(4H)-酮

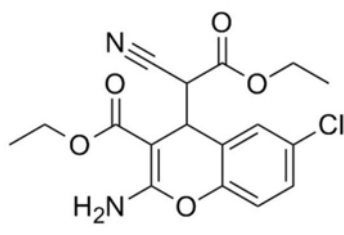
[0701]



[0702] SC79

[0703] 在一个实施例中, AKT抑制剂是SC79。SC79具有如下所示的化学结构和名称: 2-氨基-6-氯-4-(1-氰基-2-乙氧基-2-氧代乙基)-4H-色烯-3-甲酸乙酯

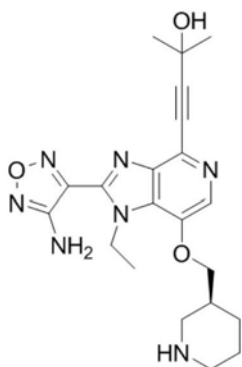
[0704]



[0705] GSK690693

[0706] 在一个实施例中, AKT抑制剂是GSK690693。GSK690693具有如下所示的化学结构和名称: 4-[2-(4-氨基-1,2,5-噁二唑-3-基)-1-乙基-7-[[[(3S)-哌啶-3-基]甲氧基]咪唑并[4,5-c]吡啶-4-基]-2-甲基丁-3-炔-2-醇

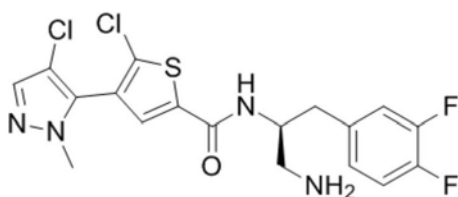
[0707]



[0708] GSK2110183

[0709] 在一个实施例中, AKT抑制剂是GSK2110183。GSK2110183具有如下所示的化学结构和名称: N-[(2S) -1-氨基-3-(3,4-二氟苯基) 丙-2-基] -5-氯-4-(4-氯-2-甲基吡啶-3-基) 噻吩-2-甲酰胺

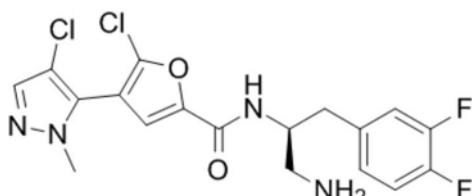
[0710]



[0711] GSK2141795

[0712] 在一个实施例中, AKT抑制剂是GSK2141795。GSK2141795具有如下所示的化学结构和名称: N-[(2S) -1-氨基-3-(3,4-二氟苯基) 丙-2-基] -5-氯-4-(4-氯-2-甲基吡啶-3-基) 呋喃-2-甲酰胺

[0713]

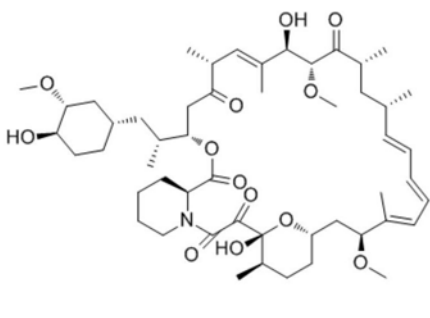


[0714] mTOR抑制剂

[0715] 西罗莫司

[0716] 在一个实施例中, mTOR抑制剂是西罗莫司。西罗莫司具有如下所示的化学结构和名称: (3S,6R,7E,9R,10R,12R,14S,15E,17E,19E,21S,23S,26R,27R,34aS) -9,10,12,13,14,21,22,23,24,25,26,27,32,33,34,34a-十六氢-9,27-二羟基-3-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-羟基-3-甲氧基环己基]-1-甲基乙基]-10,21-二甲氧基-6,8,12,14,20,26-六甲基-23,27-环氧-3H-吡啶并[2,1-c][1,4]氧杂氮杂环三十一烯-1,5,11,28,29(4H,6H,31H)-戊酮

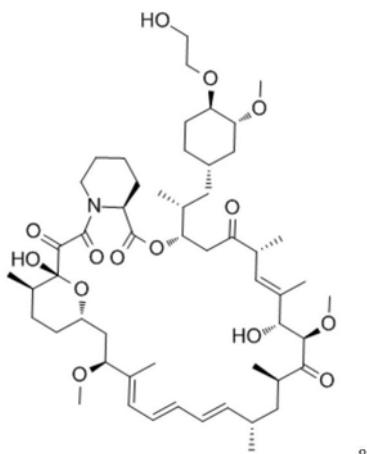
[0717]



[0718] 依维莫司

[0719] 在一个实施例中, mTOR抑制剂是依维莫司。依维莫司具有如下所示的化学结构和名称: (1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,30S,32S,35R)-1,18-二羟基-12-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-羟基乙氧基)-3-甲氧基环己基]-1-甲基乙基]-19,30-二甲氧基-15,17,21,23,29,35-六甲基-11,36-二氧杂-4-氮杂-三环[30.3.1.0^{4,9}]三十六16,24,26,28-四烯-2,3,10,14,20-戊酮

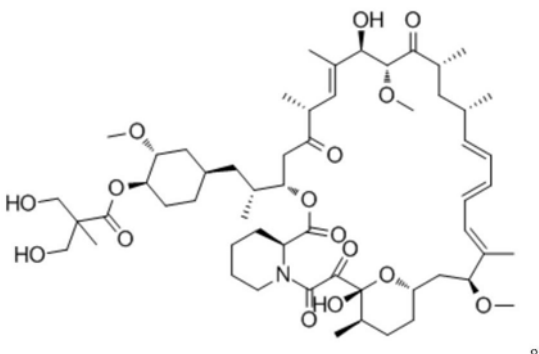
[0720]



[0721] 替西罗莫司

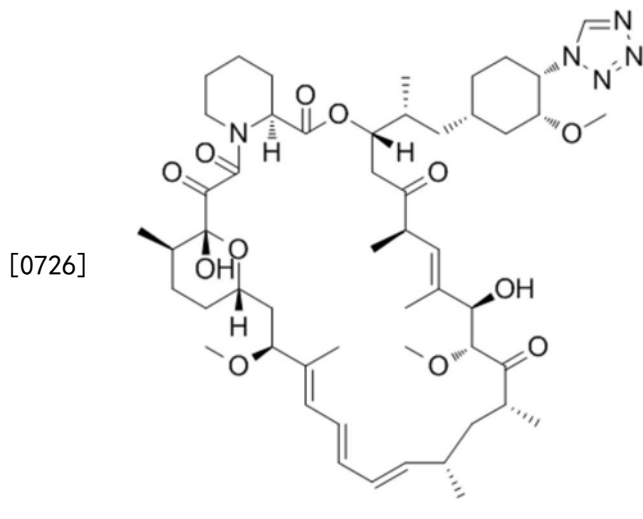
[0722] 在一个实施例中, mTOR抑制剂是替西罗莫司。替西罗莫司具有如下所示的化学结构和名称: (1R,2R,4S)-4-[(2R)-2-[(3S,6R,7E,9R,10R,12R,14S,15E,17E,19E,21S,23S,26R,27R,34aS)-9,27-二羟基-10,21-二甲氧基-6,8,12,14,20,26-六甲基-1,5,11,28,29-五氧代-1,4,5,6,9,10,11,12,13,14,21,22,23,24,25,26,27,28,29,31,32,33,34,34a-二十四氢-3H-23,27-环氧吡啶并[2,1-c][1,4]氧杂氮杂环三十一烯-3-基]丙基]-2-甲氧基环己基3-羟基-2-(羟基甲基)-2-甲基丙酸酯

[0723]



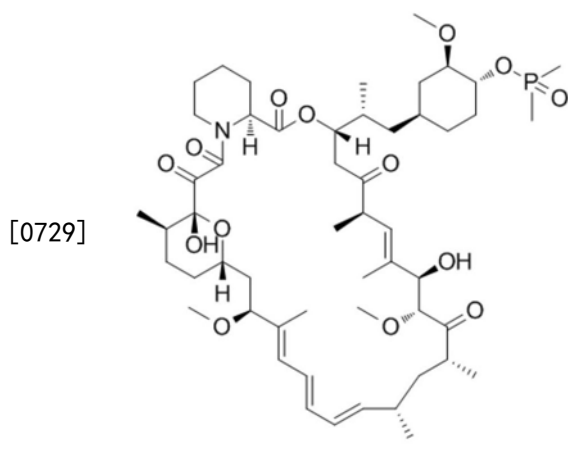
[0724] 佐他莫司

[0725] 在一个实施例中,mTOR抑制剂是佐他莫司。佐他莫司具有如下所示的化学结构和名称:(3S,6R,7E,9R,10R,12R,14S,15E,17E,19E,21S,23S,26R,27R,34aS)-9,27-二羟基-10,21-二甲氧基-3-{(1R)-2-[(1S,3R,4S)-3-甲氧基-4-(1H-四唑-1-基)环己基]-1-甲基乙基}-6,8,12,14,20,26-六甲基-4,9,10,12,13,14,21,22,23,24,25,26,27,32,33,34,34a-十七氢-3H-23,27-环氧吡啶并[2,1-c][1,4]氧杂氮杂环三十一烯-1,5,11,28,29(6H,31H)-戊酮



[0727] 雷帕霉素

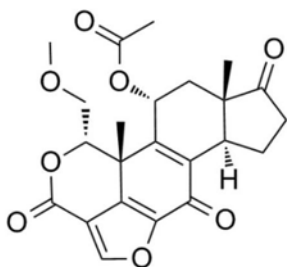
[0728] 在一个实施例中,mTOR抑制剂是雷帕霉素。雷帕霉素具有如下所示的化学结构和名称:(1R,2R,4S)-4-[(2R)-2-[(1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28Z,30S,32S,35R)-1,18-二羟基-19,30-二甲氧基-15,17,21,23,29,35-六甲基-2,3,10,14,20-五氧代-11,36-二氧杂-4-氮杂三环[30.3.1.04,9]三十六-16,24,26,28-四烯-12-基]丙基]-2-甲氧基环己基二甲基亚磷酸酯



[0730] 渥曼青霉素

[0731] 在一个实施例中,mTOR抑制剂是渥曼青霉素。渥曼青霉素具有如下所示的化学结构和名称:(1S,6bR,9aS,11R,11bR)-1-(甲氧基甲基)-9a,11b-二甲基-3,6,9-三氧代-3,6,6b,7,8,9,9a,10,11,11b-十氢-1H-呋喃并[4,3,2-de]茚并[4,5-h]异色烯-11-基乙酸酯

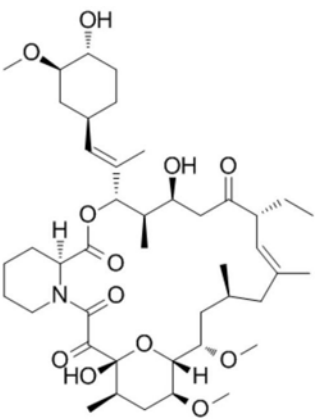
[0732]



[0733] 子囊霉素

[0734] 在一个实施例中, mTOR抑制剂是子囊霉素。子囊霉素具有如下所示的化学结构和名称: (3S,4R,5S,8R,9E,12S,14S,15R,16S,18R,19R,26aS) -8-乙基-5,6,8,11,12,13,14,15,16,17,18,19,24,25,26,26a-十六氢-5,19-二羟基-3-[(1E)-2-[(1R,3R,4R)-4-羟基-3-甲氧基环己基]-1-甲基乙烯基]-14,16-二甲氧基-4,10,12,18-四甲基-15,19-环氧-3H-吡啶并[2,1-c][1,4]氧杂氮杂环二十三烯-1,7,20,21(4H,23H)-四酮

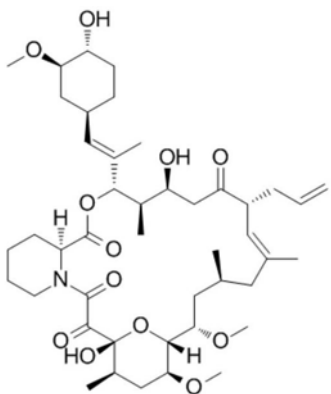
[0735]



[0736] 他克莫司

[0737] 在一个实施例中, mTOR抑制剂是他克莫司。他克莫司具有如下所示的化学结构和名称: [3S[3R*[E(1S*,3S*,4S*)],4S*,5R*,8S*,9E,12R*,14R*,15S*,16R*,18S*,19S*,26aR*]]-5,6,8,11,12,13,14,15,16,17,18,19,24,25,26,26a-十六氢-5,19-二羟基-3-[2-(4-羟基-3-甲氧基环己基)-1-甲基乙烯基]-14,16-二甲氧基-4,10,12,18-四甲基-8-(2-丙烯基)-15,19-环氧-3H-吡啶并[2,1-c][1,4]氧杂氮杂环二十三烯-1,7,20,21(4H,23H)-四酮

[0738]

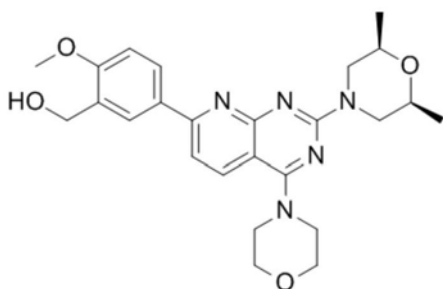


[0739] KU-0063794

[0740] 在一个实施例中, mTOR抑制剂是KU-0063794。KU-0063794具有如下所示的化学结

构和名称: [5-[2-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]-4-吗啉-4-基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-基]-2-甲氧基苯基]甲醇

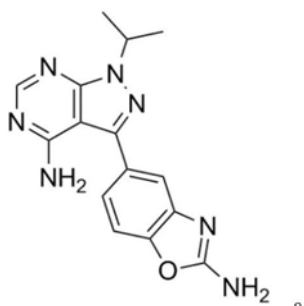
[0741]



[0742] 沙帕色替

[0743] 在一个实施例中, mTOR抑制剂是沙帕色替。沙帕色替具有如下所示的化学结构和名称: 5-(4-氨基-1-丙-2-基吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-1,3-苯并噁唑-2-胺

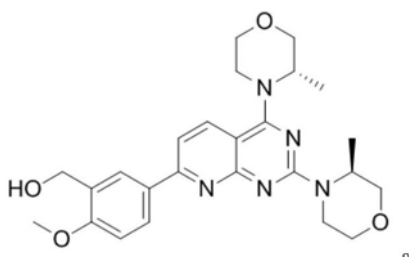
[0744]



[0745] AZD8055

[0746] 在一个实施例中, mTOR抑制剂是AZD8055。AZD8055具有如下所示的化学结构和名称: [5-[2,4-双[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-基]-2-甲氧基苯基]甲醇

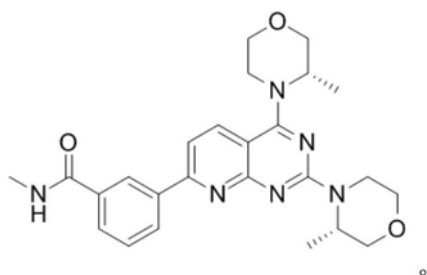
[0747]



[0748] Vistusertib

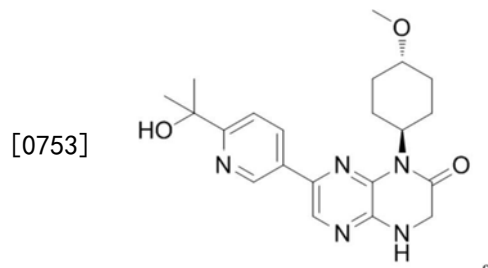
[0749] 在一个实施例中, mTOR抑制剂是Vistusertib。Vistusertib具有如下所示的化学结构和名称: 3-[2,4-双[(3S)-3-甲基吗啉-4-基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-基]-N-甲基苯甲酰胺

[0750]



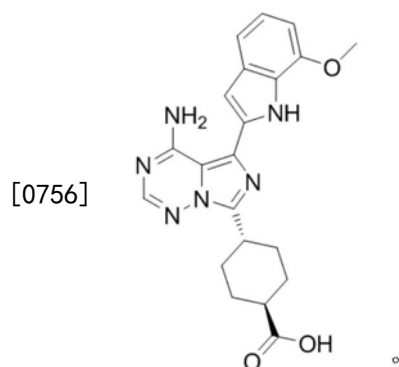
[0751] CC-223

[0752] 在一个实施例中,mTOR抑制剂是CC-223.CC-223具有如下所示的化学结构和名称:
3-[6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-3-基]-5-(4-甲氧基环己基)-7,8-二氢吡嗪并[2,3-b]吡嗪-6-酮



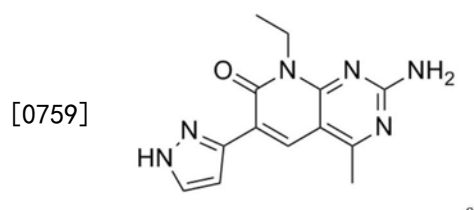
[0754] OSI-027

[0755] 在一个实施例中,mTOR抑制剂是OSI-027.OSI-027具有如下所示的化学结构和名称:4-(4-氨基-5-(7-甲氧基-1H-吡唑-2-基)咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)环己烷甲酸



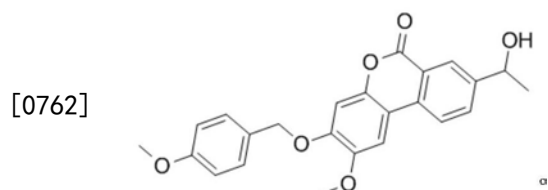
[0757] Voxelalisib

[0758] 在一个实施例中,mTOR抑制剂是Voxelalisib.Voxelalisib具有如下所示的化学结构和名称:N-[4-[[3-(3,5-二甲氧基苯胺基)喹啉-2-基]氨基羰基]苯基]-3-甲氧基-4-甲基苯甲酰胺



[0760] Palomid 529

[0761] 在一个实施例中,mTOR抑制剂是Palomid 529.Palomid 529具有如下所示的化学结构和名称:8-(1-羟基乙基)-2-甲氧基-3-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]苯并[c]色烯-6-酮

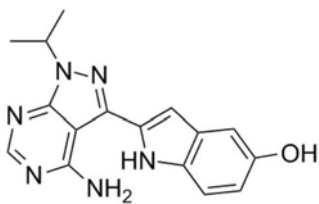


[0763] PP 242

[0764] 在一个实施例中,mTOR抑制剂是PP 242.PP 242具有如下所示的化学结构和名称:

(2E)-2-(4-氨基-1-丙-2-基-2H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-亚基)吡啶-5-醇

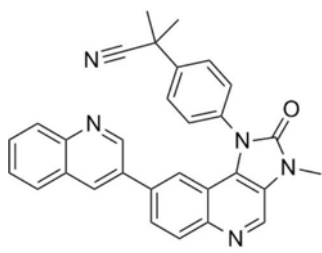
[0765]



[0766] Dactolisib

[0767] 在一个实施例中,mTOR抑制剂是Dactolisib.Dactolisib具有如下所示的化学结构和名称:2-甲基-2-[4-(3-甲基-2-氧代-8-喹啉-3-基咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)苯基]丙腈

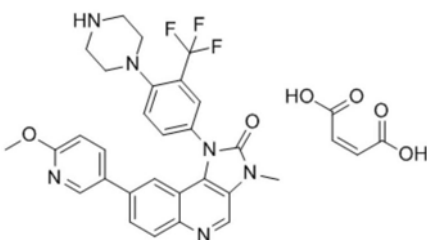
[0768]



[0769] BGT226

[0770] 在一个实施例中,mTOR抑制剂是BGT226.BGT226具有如下所示的化学结构和名称:(Z)-丁-2-烯二酸;8-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-甲基-1-[4-哌嗪-1-基-3-(三氟甲基)苯基]咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮

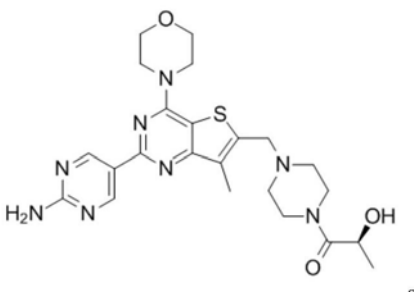
[0771]



[0772] Apitolisib

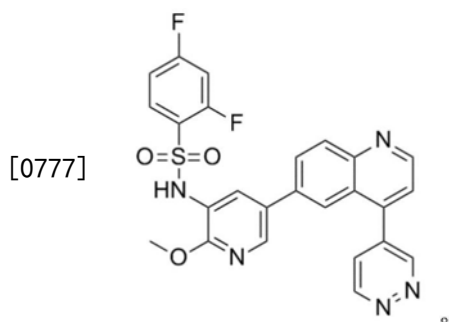
[0773] 在一个实施例中,mTOR抑制剂是Apitolisib.Apitolisib具有如下所示的化学结构和名称:(2S)-1-[4-[[2-(2-氨基嘧啶-5-基)-7-甲基-4-吗啉-4-基噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基]甲基]哌嗪-1-基]-2-羟基丙-1-酮

[0774]



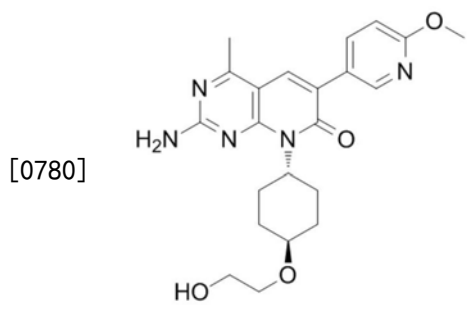
[0775] Omipalisib

[0776] 在一个实施例中,mTOR抑制剂是Omipalisib.Omipalisib具有如下所示的化学结构和名称:2,4-二氟-N-[2-甲氧基-5-(4-哒嗪-4-基喹啉-6-基)吡啶-3-基]苯磺酰胺



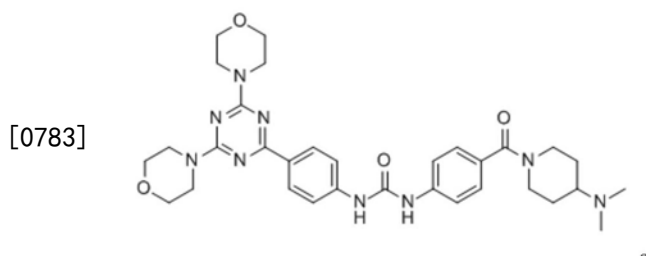
[0778] PF-04691502

[0779] 在一个实施例中, mTOR抑制剂是PF-04691502。PF-04691502具有如下所示的化学结构和名称: 2-氨基-8-[4-(2-羟基乙氧基)环己基]-6-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮



[0781] Gedatolisib

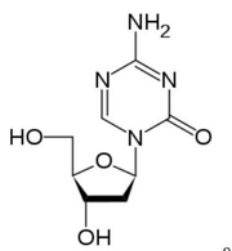
[0782] 在一个实施例中, mTOR抑制剂是Gedatolisib。Gedatolisib具有如下所示的化学结构和名称: 1-[4-[4-(二甲基氨基)哌啶-1-羰基]苯基]-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲



[0784] 核苷类似物

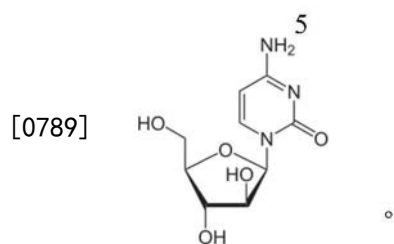
[0785] 地西他滨

[0786] 在一个实施例中, 核苷类似物是地西他滨。地西他滨具有如下所示的化学结构和名称: 4-氨基-1-[(2R,4S,5R)-4-羟基-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-1,3,5-三嗪-2-酮



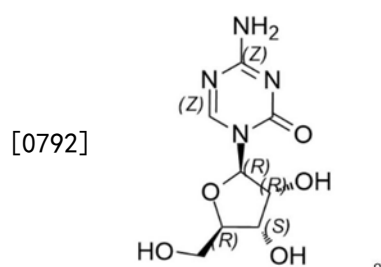
[0787] 阿糖胞苷

[0788] 在一个实施例中,核苷类似物是阿糖胞苷。阿糖胞苷具有如下所示的化学结构和名称: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



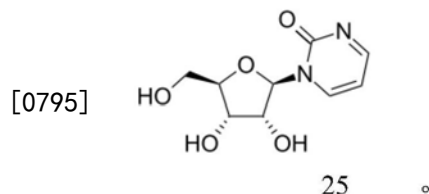
[0790] 阿扎胞苷

[0791] 在一个实施例中,核苷类似物是阿扎胞苷。阿扎胞苷具有如下所示的化学结构和名称:4-氨基-1-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-二羟基-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-1,3,5-三嗪-2-酮



[0793] 泽布拉林

[0794] 在一个实施例中,核苷类似物是泽布拉林。泽布拉林具有如下所示的化学结构和名称:1-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-二羟基-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]嘧啶-2-酮



[0796] 药物组合物

[0797] 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)的药物组合物,其包含有包含MDM2抑制剂和治疗剂的组合,其中所述治疗剂选自由JAK抑制剂、IDH抑制剂、PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂、PD-L2抑制剂、干扰素、PI3K抑制剂、AKT抑制剂、mTOR抑制剂、核苷类似物及其组合组成的群组。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)。

[0798] 在一个实施例中,MDM2抑制剂是式(I)或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0799] 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、R06839921、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。

[0800] 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、R06839921、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。

[0801] 在一个实施例中,JAK抑制剂选自自由以下组成的群组:AC-410、AT9283、AZ960、AZD-1480、巴瑞替尼、BMS-911543、CEP-33779、赛度替尼、CHZ868、CYT387、得克替尼、ENMD-2076、非洛替尼、Ganetespib、INCB039110、INCB-047986、伊他替尼、JAK3-IN-1、JANEX-1、LFM-A13、LY2784544、NS-018、NSC42834、NVP-BSK805、奥拉替尼、帕瑞替尼、Peficitinib、吡啶酮6、R348、RGB-286638、鲁索替尼、鲁索替尼-S、SAR-20347、SB1317、索西替尼、TG101209、TG101348、托法替尼(3R,4S)、托法替尼(3S,4R)、托法替尼(3S,4S)、托法替尼、TYK2-IN-2、乌帕替尼、WHI-P154、WHI-P97、WP1066、XL019、ZM39923及其药学上可接受的盐。

[0802] 在一个实施例中,JAK抑制剂选自自由以下组成的群组:巴瑞替尼磷酸盐、CYT387甲磺酸盐、CYT387硫酸盐、NS-018盐酸盐、NS-018马来酸盐、NVP-BSK805二盐酸盐、奥拉替尼马来酸盐、鲁索替尼磷酸盐、鲁索替尼硫酸盐、托法替尼柠檬酸盐和ZM39923盐酸盐。

[0803] 在一个实施例中,PD-1抑制剂选自自由以下组成的群组:纳武单抗、派姆单抗、pidilizumab、AMP-224、AMP-514、PDR001及其片段、缀合物或变体。

[0804] 在一个实施例中,PD-L1抑制剂是抗PD-L1抗体。在一个实施例中,PD-L1抑制剂选自自由以下组成的群组:阿特殊单抗、阿维鲁单抗、得瓦鲁单抗、BMS-936559及其片段、缀合物或变体。

[0805] 在一个实施例中,抗PD-L2抗体是rHIgM12B7A。

[0806] 在一个实施例中,AKT抑制剂选自自由以下组成的群组:SB0203580、MK-2206、AZD5363、米替福新、哌立福新、PF-04691502、CCT128930、A-674563、RX-0201、PBI-05204、AKT抑制剂VIII、AT7867、AT13148、GDC-0068、TIC10、SC79、GSK690693、GSK2110183、GSK2141795及其药学上可接受的盐。

[0807] 在一个实施例中,mTOR抑制剂选自自由以下组成的群组:西罗莫司、依维莫司、替西罗莫司、佐他莫司、雷帕霉素、渥曼青霉素、子囊霉素、他克莫司、KU-0063794、沙帕色替、AZD8055、Vistusertib、CC-223、OSI-027、Voxtalisisib、Palomid 529、PP 242、Dactolisib、BGT226、Apatolisib、Omipalisib、PF-04691502、Gedatolisib及其药学上可接受的盐。

[0808] 在一个实施例中,PI3K抑制剂选自自由以下组成的群组:Buparlisib、阿培利司、Pictilisib、Pilaralisib、Sonolisib、库潘尼西、CH5132799、Serabelisib、AZD8186、SAR260301、GSK2636771、艾代拉里斯、Acalisib、Duvelisib、Taselisib、AMG319、GDC-0084及其药学上可接受的盐。

[0809] 在一个实施例中,IDH抑制剂选自自由以下组成的群组:恩西地平、Ivosidenib、AGI-

5198、AGI-6780、ChEMBL3682093、Vorasidenib、IDH-305、BAY-1436032、GSK864、(R,S)-Ivosidenib、IDH1-IN-2、IDH1-IN-1、恩西地平甲磺酸盐及其药学上可接受的盐。

[0810] 在一个实施例中,干扰素选自由以下组成的群组:干扰素 α (IFN- α)、干扰素 β (IFN- β)、干扰素 λ (IFN- λ)、干扰素 γ (IFN- γ)及其组合。

[0811] 在一个实施例中,干扰素选自由以下组成的群组:干扰素- α -2a、干扰素- α -2b、干扰素- α -2c、干扰素- α -n1、干扰素- α -n3、聚乙二醇化干扰素- α -2a、聚乙二醇化干扰素- α -2b、聚乙二醇化干扰素- α -2c、聚乙二醇化干扰素- α -n1、聚乙二醇化干扰素- α -n3及其组合。

[0812] 在一个实施例中,血小板增多症是特发性血小板增多症(ET)。

[0813] 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)。

[0814] 真性红细胞增多症

[0815] 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的药物组合物,其包含式(I)或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐和治疗剂的组合,其中所述治疗剂选自自由JAK抑制剂、IDH抑制剂、PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂、PD-L2抑制剂、干扰素、PI3K抑制剂、AKT抑制剂、mTOR抑制剂、核苷类似物及其组合组成的群组;其中所述JAK抑制剂选自自由以下组成的群组:AC-410、AT9283、AZ960、AZD-1480、巴瑞替尼、BMS-911543、CEP-33779、赛度替尼、CHZ868、CYT387、得克替尼、ENMD-2076、非洛替尼、Ganetespib、INCB039110、INCB-047986、伊他替尼、JAK3-IN-1、JANEX-1、LFM-A13、LY2784544、NS-018、NSC42834、NVP-BSK805、奥拉替尼、帕瑞替尼、Peficitinib、吡啶酮6、R348、RGB-286638、鲁索替尼、鲁索替尼-S、SAR-20347、SB1317、索西替尼、TG101209、TG101348、托法替尼(3R,4S)、托法替尼(3S,4R)、托法替尼(3S,4S)、托法替尼、TYK2-IN-2、乌帕替尼、WHI-P154、WHI-P97、WP1066、XL019、ZM39923及其药学上可接受的盐;其中所述PD-1抑制剂选自自由以下组成的群组:纳武单抗、派姆单抗、pidilizumab、AMP-224、AMP-514、PDR001及其片段、缀合物或变体;其中所述PD-L1抑制剂选自自由以下组成的群组:阿特珠单抗、阿维鲁单抗、得瓦鲁单抗、BMS-936559及其片段、缀合物或变体;其中所述抗PD-L2抗体是rHIgM12B7A;其中所述AKT抑制剂选自自由以下组成的群组:SB0203580、MK-2206、AZD5363、米替福新、哌立福新、PF-04691502、CCT128930、A-674563、RX-0201、PBI-05204、AKT抑制剂VIII、AT7867、AT13148、GDC-0068、TIC10、SC79、GSK690693、GSK2110183、GSK2141795及其药学上可接受的盐;其中所述mTOR抑制剂选自自由以下组成的群组:西罗莫司、依维莫司、替西罗莫司、佐他莫司、雷帕霉素、渥曼青霉素、子囊霉素、他克莫司、KU-0063794、沙帕色替、AZD8055、Vistusertib、CC-223、OSI-027、Voxtalisisib、Palomid 529、PP 242、Dactolisib、BGT226、Apitolisib、Omipalisib、PF-04691502、Gedatolisib及其药学上可接受的盐;其中所述PI3K抑制剂选自自由以下组成的群组:Buparlisib、阿培利司、Pictilisib、Pilaralisib、Sonolisib、库潘尼西、CH5132799、Serabelisib、AZD8186、SAR260301、GSK2636771、艾代拉里斯、Acalisib、Duvelisib、Taselisib、AMG319、GDC-0084及其药学上可接受的盐;其中所述IDH抑制剂选自自由以下组成的群组:恩西地平、Ivosidenib、AGI-5198、AGI-6780、ChEMBL3682093、Vorasidenib、IDH-305、BAY-1436032、GSK864、(R,S)-Ivosidenib、IDH1-IN-2、IDH1-IN-1、恩西地平甲磺酸盐及其药学上可接受的盐;其中所述干扰素选自自由以下组成的群组:干扰素- α -2a、干扰素- α -2b、干扰素- α -2c、干扰素- α -n1、干扰素- α -n3、聚乙二醇化干扰素- α -2a、聚乙二醇化干扰

素- α -2b、聚乙二醇化干扰素- α -2c、聚乙二醇化干扰素- α -n1、聚乙二醇化干扰素- α -n3及其组合。

[0816] 特发性血小板增多症 (ET)

[0817] 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的药物组合物,其包含式(I)或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐和治疗剂的组合,其中所述治疗剂选自JAK抑制剂、IDH抑制剂、PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂、PD-L2抑制剂、干扰素、PI3K抑制剂、AKT抑制剂、mTOR抑制剂、核苷类似物及其组合组成的群组;其中所述JAK抑制剂选自自由以下组成的群组:AC-410、AT9283、AZ960、AZD-1480、巴瑞替尼、BMS-911543、CEP-33779、赛度替尼、CHZ868、CYT387、得克替尼、ENMD-2076、非洛替尼、Ganetespib、INCB039110、INCB-047986、伊他替尼、JAK3-IN-1、JANEX-1、LFM-A13、LY2784544、NS-018、NSC42834、NVP-BSK805、奥拉替尼、帕瑞替尼、Peficitinib、吡啶酮6、R348、RGB-286638、鲁索替尼、鲁索替尼-S、SAR-20347、SB1317、索西替尼、TG101209、TG101348、托法替尼(3R,4S)、托法替尼(3S,4R)、托法替尼(3S,4S)、托法替尼、TYK2-IN-2、乌帕替尼、WHI-P154、WHI-P97、WP1066、XL019、ZM39923及其药学上可接受的盐;其中所述PD-1抑制剂选自自由以下组成的群组:纳武单抗、派姆单抗、pidilizumab、AMP-224、AMP-514、PDR001及其片段、缀合物或变体;其中所述PD-L1抑制剂选自自由以下组成的群组:阿特珠单抗、阿维鲁单抗、得瓦鲁单抗、BMS-936559及其片段、缀合物或变体;其中所述抗PD-L2抗体是rHIgM12B7A;其中所述AKT抑制剂选自自由以下组成的群组:SB0203580、MK-2206、AZD5363、米替福新、哌立福新、PF-04691502、CCT128930、A-674563、RX-0201、PBI-05204、AKT抑制剂VIII、AT7867、AT13148、GDC-0068、TIC10、SC79、GSK690693、GSK2110183、GSK2141795及其药学上可接受的盐;其中所述mTOR抑制剂选自自由以下组成的群组:西罗莫司、依维莫司、替西罗莫司、佐他莫司、雷帕霉素、渥曼青霉素、子囊霉素、他克莫司、KU-0063794、沙帕色替、AZD8055、Vistusertib、CC-223、OSI-027、Voxtalisisib、Palomid 529、PP 242、Dactolisib、BGT226、Apatolisib、Omipalisib、PF-04691502、Gedatolisib及其药学上可接受的盐;其中所述PI3K抑制剂选自自由以下组成的群组:Buparlisib、阿培利司、Pictilisib、Pilaralisib、Sonolisib、库潘尼西、CH5132799、Serabelisib、AZD8186、SAR260301、GSK2636771、艾代拉里斯、Acalisib、Duvelisib、Taselisib、AMG319、GDC-0084及其药学上可接受的盐;其中所述IDH抑制剂选自自由以下组成的群组:恩西地平、Ivosidenib、AGI-5198、AGI-6780、CHEMBL3682093、Vorasicidenib、IDH-305、BAY-1436032、GSK864、(R,S)-Ivosidenib、IDH1-IN-2、IDH1-IN-1、恩西地平甲磺酸盐及其药学上可接受的盐;其中所述干扰素选自自由以下组成的群组:干扰素- α -2a、干扰素- α -2b、干扰素- α -2c、干扰素- α -n1、干扰素- α -n3、聚乙二醇化干扰素- α -2a、聚乙二醇化干扰素- α -2b、聚乙二醇化干扰素- α -2c、聚乙二醇化干扰素- α -n1、聚乙二醇化干扰素- α -n3及其组合。

[0818] 骨髓纤维化

[0819] 在一些实施例中,本发明提供了用于治疗骨髓纤维化的药物组合物,其包含式(I)或式(II)的化合物或其药学上可接受的盐和治疗剂的组合,其中所述治疗剂选自JAK抑制剂、IDH抑制剂、PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂、PD-L2抑制剂、干扰素、PI3K抑制剂、AKT抑制剂、mTOR抑制剂、核苷类似物及其组合组成的群组;其中所述JAK抑制剂选自自由以下组成的群组:AC-410、AT9283、AZ960、AZD-1480、巴瑞替尼、BMS-911543、CEP-33779、赛度替尼、

CHZ868、CYT387、得克替尼、ENMD-2076、非洛替尼、Ganetespib、INCB039110、INCB-047986、伊他替尼、JAK3-IN-1、JANEX-1、LFM-A13、LY2784544、NS-018、NSC42834、NVP-BSK805、奥拉替尼、帕瑞替尼、Peficitinib、吡啶酮6、R348、RGB-286638、鲁索替尼、鲁索替尼-S、SAR-20347、SB1317、索西替尼、TG101209、TG101348、托法替尼(3R,4S)、托法替尼(3S,4R)、托法替尼(3S,4S)、托法替尼、TYK2-IN-2、乌帕替尼、WHI-P154、WHI-P97、WP1066、XL019、ZM39923及其药学上可接受的盐；其中所述PD-1抑制剂选自自由以下组成的群组：纳武单抗、派姆单抗、pidilizumab、AMP-224、AMP-514、PDR001及其片段、缀合物或变体；其中所述PD-L1抑制剂选自自由以下组成的群组：阿特殊单抗、阿维鲁单抗、得瓦鲁单抗、BMS-936559及其片段、缀合物或变体；其中所述抗PD-L2抗体是rHIgM12B7A；其中所述AKT抑制剂选自自由以下组成的群组：SB0203580、MK-2206、AZD5363、米替福新、哌立福新、PF-04691502、CCT128930、A-674563、RX-0201、PBI-05204、AKT抑制剂VIII、AT7867、AT13148、GDC-0068、TIC10、SC79、GSK690693、GSK2110183、GSK2141795及其药学上可接受的盐；其中所述mTOR抑制剂选自自由以下组成的群组：西罗莫司、依维莫司、替西罗莫司、佐他莫司、雷帕霉素、渥曼青霉素、子囊霉素、他克莫司、KU-0063794、沙帕色替、AZD8055、Vistusertib、CC-223、OSI-027、Voxtalisisb、Palomid529、PP 242、Dactolisib、BGT226、Apitolisib、Omipalisib、PF-04691502、Gedatolisib及其药学上可接受的盐；其中所述PI3K抑制剂选自自由以下组成的群组：Buparlisib、阿培利司、Pictilisib、Pilaralisib、Sonolisib、库潘尼西、CH5132799、Serabelisib、AZD8186、SAR260301、GSK2636771、艾代拉里斯、Acalisib、Duvelisib、Taselisib、AMG319、GDC-0084及其药学上可接受的盐；其中所述IDH抑制剂选自自由以下组成的群组：恩西地平、Ivosidenib、AGI-5198、AGI-6780、ChEMBL3682093、Vorasidenib、IDH-305、BAY-1436032、GSK864、(R,S)-Ivosidenib、IDH1-IN-2、IDH1-IN-1、恩西地平甲磺酸盐及其药学上可接受的盐；其中所述干扰素选自自由以下组成的群组：干扰素- α -2a、干扰素- α -2b、干扰素- α -2c、干扰素- α -n1、干扰素- α -n3、聚乙二醇化干扰素- α -2a、聚乙二醇化干扰素- α -2b、聚乙二醇化干扰素- α -2c、聚乙二醇化干扰素- α -n1、聚乙二醇化干扰素- α -n3及其组合。

[0820] 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)。

[0821] 通常将药物组合物配制为提供治疗有效量的MDM2抑制剂和治疗有效量的治疗剂，其中所述治疗剂选自自由JAK抑制剂、IDH抑制剂、PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂、PD-L2抑制剂、干扰素、PI3K抑制剂、AKT抑制剂、mTOR抑制剂、核苷类似物及其组合组成的群组。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。

[0822] 在所选实施例中，本发明药物组合物中提供的MDM2抑制剂和治疗剂的浓度独立地低于例如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,其中所述治疗剂选自由JAK抑制剂、IDH抑制剂、PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂、PD-L2抑制剂、干扰素、PI3K抑制剂、AKT抑制剂、mTOR抑制剂、核苷类似物及其组合组成的群组。

[0823] 在所选实施例中,本发明药物组合中提供的MDM2抑制剂和治疗剂的浓度独立地大于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,其中所述治疗剂选自由JAK抑制剂、IDH抑制剂、PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂、PD-L2抑制剂、干扰素、PI3K抑制剂、AKT抑制剂、mTOR抑制剂、核苷类似物及其组合组成的群组。

[0824] 在所选实施例中,MDM2抑制剂和治疗剂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,其中所述治疗剂选自由JAK抑制剂、IDH抑制剂、PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂、PD-L2抑制剂、干扰素、PI3K抑制剂、AKT抑制剂、mTOR抑制剂、核苷类似物及其组合组成的群组。

[0825] 在所选实施例中,MDM2抑制剂和治疗剂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,其中所述治疗剂选自由JAK抑制剂、IDH抑制剂、PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂、PD-L2抑制剂、干扰素、PI3K抑制剂、AKT抑制剂、mTOR抑制剂、核苷类似物及其组合组成的群组。

[0826] 在所选实施例中,MDM2抑制剂和治疗剂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,其中所述治疗剂选自由JAK抑制剂、IDH抑制剂、PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂、PD-L2抑制剂、干扰素、PI3K抑制剂、AKT抑制剂、mTOR抑制剂、核苷类似物及其组合组成的群组。

[0827] 在所选实施例中,MDM2抑制剂和治疗剂的量独立地大于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,其中所述治疗剂选自由JAK抑制剂、IDH抑制剂、PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂、PD-L2抑制剂、干扰素、PI3K抑制剂、AKT抑制剂、mTOR抑制剂、核苷类似物及其组合组成的群组。

[0828] MDM2抑制剂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。

[0829] 用于口服施用的药物组合物

[0830] 在所选实施例中,本发明提供一种口服施用的包含有包含MDM2抑制剂和治疗剂的组合和适于口服施用的药物赋形剂的药物组合物,其中所述治疗剂选自由JAK抑制剂、IDH抑制剂、PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂、PD-L2抑制剂、干扰素、PI3K抑制剂、AKT抑制剂、mTOR抑制剂、核苷类似物及其组合组成的群组。

[0831] 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)包含有效量的MDM2抑制剂和治疗剂的组合,和(ii)适于口服施用的药物赋形剂,其中所述治疗剂选自由JAK抑制剂、IDH抑制剂、PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂、PD-L2抑制剂、干扰素、PI3K抑制剂、AKT抑制剂、mTOR抑制剂、核苷类似物及其组合组成的群组。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。

[0832] 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。

[0833] 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。

[0834] MDM2抑制剂和治疗剂的组合可以根据常规的药物混合技术与药物载体进一步组合在紧密混合物中,其中所述治疗剂选自JAK抑制剂、IDH抑制剂、PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂、PD-L2抑制剂、干扰素、PI3K抑制剂、AKT抑制剂、mTOR抑制剂、核苷类似物及其组合组成的群组。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、溶液剂和酏剂)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。

[0835] 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、微晶纤维素及其组合。

[0836] 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、预糊化淀粉及其组合。

[0837] 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、交联维酮、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、树胶或其组合。

[0838] 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(ethyl laurate)、琼脂或其组合。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组合。可任选地加入润滑剂,其量小于药物组合物的约1重量%。

[0839] 当需要用于口服施用的含水混悬剂和/或酏剂时,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。

[0840] 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。

[0841] 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组合。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。

[0842] 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。

[0843] 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;及其组合。

[0844] 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;及其组合。

[0845] 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组合的离子化形式。

[0846] 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；及其组合；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。

[0847] 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。

[0848] 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；糖醚；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；及其组合。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组合，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。

[0849] 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。

[0850] 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、 ϵ -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、 ϵ -己内酯及其异构体、 δ -戊内酯及其异构体、 β -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。

[0851] 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。

[0852] 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。

[0853] 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、润滑剂及其组合。

[0854] 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。

[0855] 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。

[0856] 用于注射的药物组合物

[0857] 在所选实施例中,本发明提供了一种包含有包含MDM2抑制剂和治疗剂的组合以及适合注射的药物赋形剂的用于注射的药物组合物,其中所述治疗剂选自由JAK抑制剂、IDH抑制剂、PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂、PD-L2抑制剂、干扰素、PI3K抑制剂、AKT抑制剂、mTOR抑制剂、核苷类似物及其组合组成的群组。

[0858] 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。

[0859] 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(及其合适的组合)、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。

[0860] 通过将所需量的MDM2抑制剂和治疗剂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,其中所述治疗剂选自由JAK抑制剂、IDH抑制剂、PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂、PD-L2抑制剂、干扰素、PI3K抑制剂、AKT抑制剂、mTOR抑制剂、核苷类似物及其组合组成的群组。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。

[0861] 包含MDM2抑制剂和治疗剂的组合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,其中所述治疗剂选自由JAK抑制剂、IDH抑制剂、PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂、PD-L2抑制剂、干扰素、PI3K抑制剂、AKT抑制剂、mTOR抑制剂、核苷类似物及其组合组成的群组。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、血管内或输注)、局部(例如经皮应用)、通过导管或支架局部递送。

[0862] 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。

[0863] 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抑制剂和治疗剂,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,其中所述治疗剂选自由JAK抑制剂、IDH抑制剂、PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂、PD-L2抑制剂、干扰素、PI3K抑制剂、AKT抑制剂、mTOR抑制剂、核苷类似物及其组合组成的群组。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的包含有包含MDM2抑制剂和治疗剂的组合的试剂盒,其中所述治疗剂选自由JAK抑制剂、IDH抑制剂、PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂、PD-L2抑制剂、干扰素、PI3K抑制剂、AKT抑制剂、mTOR抑制剂、核苷类似物及其组合组成的群组。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)。

[0864] 剂量和给药方案

[0865] MDM2抑制剂和治疗剂的施用量将独立地取决于所治疗的人、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,其中所述治疗剂选自由JAK抑制剂、IDH抑制剂、PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂、PD-L2抑制剂、干扰素、PI3K抑制剂、AKT抑制剂、mTOR抑制剂、核苷类似物及其组合组成的群组。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。

[0866] 在一些实施例中,MDM2抑制剂和治疗剂独立地以单剂量施用,其中所述治疗剂选自由JAK抑制剂、IDH抑制剂、PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂、PD-L2抑制剂、干扰素、PI3K抑制剂、AKT抑制剂、mTOR抑制剂、核苷类似物及其组合组成的群组。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抑制剂和治疗剂也可以用于治疗急性病况,其中所述治疗剂选自由JAK抑制剂、IDH抑制剂、PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂、PD-L2抑制剂、干扰素、PI3K抑制剂、AKT抑制剂、mTOR抑制剂、核苷类似物及其组合组成的群组。

[0867] 在一些实施例中,以多剂量独立施用MDM2抑制剂和治疗剂以治疗MPN,其中所述治疗剂选自由JAK抑制剂、IDH抑制剂、PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂、PD-L2抑制剂、干扰素、PI3K抑制剂、AKT抑制剂、mTOR抑制剂、核苷类似物及其组合组成的群组。在一个实施例中,通过注射-例如静脉内注射以多剂量独立地施用MDM2抑制剂和JAK抑制剂。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。在一些实施例中,每周三次(包括每周一、周三和周五)独立施用MDM2抑制剂和治疗剂,其中所述治疗剂选自由JAK抑制剂、IDH抑制剂、PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂、PD-L2抑制剂、干扰素、PI3K抑制剂、AKT抑制剂、mTOR抑制剂、核苷类似物及其组合组成的群组。

[0868] 可以根据需要持续独立地施用MDM2抑制剂和治疗剂,其中所述治疗剂选自由JAK抑制剂、IDH抑制剂、PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂、PD-L2抑制剂、干扰素、PI3K抑制剂、AKT抑制剂、mTOR抑制剂、核苷类似物及其组合组成的群组。在一些实施例中,独立施用MDM2抑制剂和治疗剂持续超过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,独立施用MDM2抑制剂和治疗剂

持续少于28、14、7、6、5、4、3、2或1天。在一些实施例中，独立施用MDM2抑制剂和治疗剂持续约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独立施用MDM2抑制剂和治疗剂，例如用于慢性效应治疗。在另一个实施例中，独立施用MDM2抑制剂和治疗剂持续少于约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。

[0869] 在一些实施例中，MDM2抑制剂和治疗剂的有效剂量范围独立地为约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，其中所述治疗剂选自由JAK抑制剂、IDH抑制剂、PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂、PD-L2抑制剂、干扰素、PI3K抑制剂、AKT抑制剂、mTOR抑制剂、核苷类似物及其组合组成的群组。在一些实施例中，MDM2抑制剂和治疗剂的有效剂量为约25mg、约50mg、约75mg、约100mg、约125mg、约150mg、约175mg、约200mg、约225mg、约250mg、约275mg、约300mg、约325mg、约350mg、约375mg、约400mg、约425mg、约450mg、约475mg或约500mg。在一些实施例中，MDM2抑制剂或JAK抑制剂的有效剂量为25mg、50mg、75mg、100mg、125mg、150mg、175mg、200mg、225mg、250mg、275mg、300mg、325mg、350mg、375mg、400mg、425mg、450mg、475mg或500mg，其中所述治疗剂选自由JAK抑制剂、IDH抑制剂、PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂、PD-L2抑制剂、干扰素、PI3K抑制剂、AKT抑制剂、mTOR抑制剂、核苷类似物及其组合组成的群组。

[0870] 在一些实施例中，MDM2抑制剂或治疗剂的有效剂量范围独立地为约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JAK抑制剂的有效剂量为约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，其中所述治疗剂选自由JAK抑制剂、IDH抑制剂、PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂、PD-L2抑制剂、干扰素、PI3K抑制剂、AKT抑制剂、mTOR抑制剂、核苷类似物及其组合组成的群组。

[0871] 在一些实施例中，以10至500mg BID的剂量，包括15mg、25mg、30mg、50mg、60mg、75mg、100mg、120mg、150mg、175mg、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。

[0872] 在一些实施例中，以10至500mg QD的剂量，包括15mg、25mg、30mg、50mg、60mg、

75mg、100mg、120mg、150mg、175mg、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。

[0873] 在一些实施例中,干扰素以选自由以下组成的群组的剂量施用:约1百万国际单位(MU)至约800MU、约1MU至约10MU、约20MU至约40MU、约2MU至约15MU、约5MU至约25MU、约50MU至约100MU、约150MU至约250MU、约300MU至约400MU和约500MU至约600MU。

[0874] 在一些实施例中,干扰素以选自由以下组成的群组的剂量施用:约0.1 μ g/天至约1mg/天、约10 μ g/天至约200 μ g/天、约20 μ g/天至约150 μ g/天、约0.1 μ g/天至约125 μ g/天、约1 μ g/天至约20 μ g/天和约4.5 μ g/天至约30 μ g/天。

[0875] 在一些实施例中,干扰素以选自由以下组成的群组的剂量施用: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和30MU/m²。

[0876] 有效量的MDM2抑制剂或治疗剂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、肌肉、皮下或口服以单剂量或多剂量施用。

[0877] 在一些实施例中,独立地将MDM2抑制剂和治疗剂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抑制剂和/或治疗剂的施用期,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、R06839921、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。在一个实施例中,JAK抑制剂选自由以下组成的群组:AC-410、AT9283、AZ960、AZD-1480、巴瑞替尼、BMS-911543、CEP-33779、赛度替尼、CHZ868、CYT387、得克替尼、ENMD-2076、非洛替尼、Ganetespib、INCB039110、INCB-047986、伊他替尼、JAK3-IN-1、JANEX-1、LFM-A13、LY2784544、NS-018、NSC42834、NVP-BSK805、奥拉替尼、帕瑞替尼、Peficitinib、吡啶酮6、R348、RGB-286638、鲁索替尼、鲁索替尼-S、SAR-20347、SB1317、索西替尼、TG101209、TG101348、托法替尼(3R,4S)、托法替尼(3S,4R)、托法替尼(3S,4S)、托法替尼、TYK2-IN-2、乌帕替尼、WHI-P154、WHI-P97、WP1066、XL019、ZM39923及其药学上可接受的盐。在一个实施例中,JAK抑制剂选自由以下组成的群组:巴瑞替尼磷酸盐、CYT387甲磺酸盐、CYT387硫酸盐、NS-018盐酸盐、NS-018马来酸盐、NVP-BSK805二盐酸盐、奥拉替尼马来酸盐、鲁索替尼磷酸盐、鲁索替尼硫酸盐、托法替尼柠檬酸盐和ZM39923盐酸盐。在一个实施例中,PD-1抑制剂选自由以下组成的群组:纳武单抗、派姆单抗、pidilizumab、AMP-224、AMP-514、PDR001及其片段、缀合物或变体。在一个实施例中,PD-L1抑制剂是抗PD-L1抗体。在一个实施例中,PD-L1抑制剂选自由以下组成的群组:阿特殊单抗、阿维鲁单抗、得瓦鲁单抗、BMS-936559及其片段、缀合物或变体。在一个实施例中,抗PD-L2抗体是rHIgM12B7A。在一个实施例中,AKT抑制剂选自由以下组成的群组:SB0203580、MK-2206、AZD5363、米替福新、哌立福新、PF-

04691502、CCT128930、A-674563、RX-0201、PBI-05204、AKT抑制剂VIII、AT7867、AT13148、GDC-0068、TIC10、SC79、GSK690693、GSK2110183、GSK2141795及其药学上可接受的盐。在一个实施例中，mTOR抑制剂选自由以下组成的群组：西罗莫司、依维莫司、替西罗莫司、佐他莫司、雷帕霉素、渥曼青霉素、子囊霉素、他克莫司、KU-0063794、沙帕色替、AZD8055、Vistusertib、CC-223、OSI-027、Voxtalisisib、Palomid 529、PP 242、Dactolisib、BGT226、Apatolisib、Omipalisib、PF-04691502、Gedatolisib及其药学上可接受的盐。在一个实施例中，PI3K抑制剂选自由以下组成的群组：Buparlisib、阿培利司、Pictilisib、Pilaralisib、Sonolisib、库潘尼西、CH5132799、Serabelisib、AZD8186、SAR260301、GSK2636771、艾代拉里斯、Acalisib、Duvelisib、Taselisib、AMG319、GDC-0084及其药学上可接受的盐。在一个实施例中，IDH抑制剂选自由以下组成的群组：恩西地平、Ivosidenib、AGI-5198、AGI-6780、ChEMBL3682093、Vorasidenib、IDH-305、BAY-1436032、GSK864、(R,S)-Ivosidenib、IDH1-IN-2、IDH1-IN-1、恩西地平甲磺酸盐及其药学上可接受的盐。在一个实施例中，干扰素选自由以下组成的群组：干扰素 α (IFN- α)、干扰素 β (IFN- β)、干扰素 λ (IFN- λ)、干扰素 γ (IFN- γ)及其组合。在一个实施例中，干扰素选自由以下组成的群组：干扰素- α -2a、干扰素- α -2b、干扰素- α -2c、干扰素- α -n1、干扰素- α -n3、聚乙二醇化干扰素- α -2a、聚乙二醇化干扰素- α -2b、聚乙二醇化干扰素- α -2c、聚乙二醇化干扰素- α -n1、聚乙二醇化干扰素- α -n3及其组合。

[0878] “停药时段”或“停药期”或“休息期”是指中止MDM2抑制剂和/或治疗剂的施用的持续时间。停药的时间段可以长于或短于施用期或与施用期相同。例如，当施用期包含每日三次、每日两次、每日一次、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给药时，停药期可以是至少约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、两个月、三个月、四个月或更多天。在停药期，可以施用除MDM2抑制剂和治疗剂以外的其他治疗剂。

[0879] 在一个实施例中，将MDM2抑制剂和治疗剂独立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。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)。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、两个月、三个月、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独立施用MDM2抑制剂和治疗

剂。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三周,其中每天一次向受试者独立施用MDM2抑制剂和治疗剂;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独立施用MDM2抑制剂和治疗剂;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独立施用MDM2抑制剂和治疗剂;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独立施用MDM2抑制剂和治疗剂;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、R06839921、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、R06839921、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。在一个实施例中,JAK抑制剂选自由以下组成的群组:AC-410、AT9283、AZ960、AZD-1480、巴瑞替尼、BMS-911543、CEP-33779、赛度替尼、CHZ868、CYT387、得克替尼、ENMD-2076、非洛替尼、Ganetespib、INCB039110、INCB-047986、伊他替尼、JAK3-IN-1、JANEX-1、LFM-A13、LY2784544、NS-018、NSC42834、NVP-BSK805、奥拉替尼、帕瑞替尼、Peficitinib、吡啶酮6、R348、RGB-286638、鲁索替尼、鲁索替尼-S、SAR-20347、SB1317、索西替尼、TG101209、TG101348、托法替尼(3R,4S)、托法替尼(3S,4R)、托法替尼(3S,4S)、托法替尼、TYK2-IN-2、乌帕替尼、WHI-P154、WHI-P97、WP1066、XL019、ZM39923及其药学上可接受的盐。在一个实施例中,JAK抑制剂选自由以下组成的群组:巴瑞替尼磷酸盐、CYT387甲磺酸盐、CYT387硫酸盐、NS-018盐酸盐、NS-018马来酸盐、NVP-BSK805二盐酸盐、奥拉替尼马来酸盐、鲁索替尼磷酸盐、鲁索替尼硫酸盐、托法替尼柠檬酸盐和ZM39923盐酸盐。在一个实施例中,PD-1抑制剂选自由以下组成的群组:纳武单抗、派姆单抗、pidilizumab、AMP-224、AMP-514、PDR001及其片段、缀合物或变体。在一个实施例中,PD-L1抑制剂是抗PD-L1抗体。在一个实施例中,PD-L1抑制剂选自由以下组成的群组:阿特殊单抗、阿维鲁单抗、得瓦鲁单抗、BMS-936559及其片段、缀合物或变体。在一个实施例中,抗PD-L2抗体是rHIgM12B7A。在一个实施例中,AKT抑制剂选自由以下组成的群组:SB0203580、MK-2206、AZD5363、米替福新、哌立福新、PF-04691502、CCT128930、A-674563、RX-0201、PBI-05204、AKT抑制剂VIII、AT7867、AT13148、GDC-0068、TIC10、SC79、GSK690693、GSK2110183、GSK2141795及其药学上可接受的盐。在一个实施例中,mTOR抑制剂选自由以下组成的群组:西罗莫司、依维莫司、替西罗莫司、佐他莫司、雷帕霉素、渥曼青霉素、子囊霉素、他克莫司、KU-0063794、沙帕色替、AZD8055、Vistusertib、CC-223、OSI-027、Voxtalisisib、Palomid 529、PP 242、Dactolisib、BGT226、Apatolisib、Omipalisib、PF-04691502、Gedatolisib及其药学上可接受的盐。在一个实施例中,PI3K抑制剂选自由以下组成的群组:Buparlisib、阿培利司、Pictilisib、Pilaralisib、Sonolisib、库潘尼西、CH5132799、Serabelisib、AZD8186、SAR260301、GSK2636771、艾代拉里斯、Acalisib、Duvelisib、Taselisib、AMG319、GDC-0084及其药学上

可接受的盐。在一个实施例中，IDH抑制剂选自由以下组成的群组：恩西地平、Ivosidenib、AGI-5198、AGI-6780、ChEMBL3682093、Vorasidenib、IDH-305、BAY-1436032、GSK864、(R,S)-Ivosidenib、IDH1-IN-2、IDH1-IN-1、恩西地平甲磺酸盐及其药学上可接受的盐。在一个实施例中，干扰素选自由以下组成的群组：干扰素 α (IFN- α)、干扰素 β (IFN- β)、干扰素 λ (IFN- λ)、干扰素 γ (IFN- γ) 及其组合。在一个实施例中，干扰素选自由以下组成的群组：干扰素- α -2a、干扰素- α -2b、干扰素- α -2c、干扰素- α -n1、干扰素- α -n3、聚乙二醇化干扰素- α -2a、聚乙二醇化干扰素- α -2b、聚乙二醇化干扰素- α -2c、聚乙二醇化干扰素- α -n1、聚乙二醇化干扰素- α -n3及其组合。

[0880] 在一个实施例中，间歇地向人施用MDM2抑制剂；而非间歇地向人施用治疗剂。在一个实施例中，间歇地向人施用治疗剂；而非间歇地向人施用MDM2抑制剂。在一个实施例中，间歇地向人施用MDM2抑制剂和治疗剂二者。在一个实施例中，非间歇地向人施用MDM2抑制剂和治疗剂二者。

[0881] 治疗骨髓增殖性肿瘤 (MPN) 的方法

[0882] 在一个实施例中，本发明涉及一种治疗人的MPN的方法，其包含以独立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抑制剂和治疗剂的步骤：15mg QD、25mg QD、30mg QD、50mg QD、60mg QD、75mg QD、100mg QD、120mg QD、150mg QD、175mg 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、100mg BID、120mg BID、150mg BID、175mg 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，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，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、R06839921、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、R06839921、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。在一个实施例中，JAK抑制剂选自由以下组成的群组：AC-410、AT9283、AZ960、AZD-1480、巴瑞替尼、BMS-911543、CEP-33779、赛度替尼、CHZ868、CYT387、得克替尼、

ENMD-2076、非洛替尼、Ganetespib、INCB039110、INCB-047986、伊他替尼、JAK3-IN-1、JANEX-1、LFM-A13、LY2784544、NS-018、NSC42834、NVP-BSK805、奥拉替尼、帕瑞替尼、Peficitinib、吡啶酮6、R348、RGB-286638、鲁索替尼、鲁索替尼-S、SAR-20347、SB1317、索西替尼、TG101209、TG101348、托法替尼 (3R, 4S)、托法替尼 (3S, 4R)、托法替尼 (3S, 4S)、托法替尼、TYK2-IN-2、乌帕替尼、WHI-P154、WHI-P97、WP1066、XL019、ZM39923及其药学上可接受的盐。在一个实施例中，JAK抑制剂选自自由以下组成的群组：巴瑞替尼磷酸盐、CYT387甲磺酸盐、CYT387硫酸盐、NS-018盐酸盐、NS-018马来酸盐、NVP-BSK805二盐酸盐、奥拉替尼马来酸盐、鲁索替尼磷酸盐、鲁索替尼硫酸盐、托法替尼柠檬酸盐和ZM39923盐酸盐。在一个实施例中，PD-1抑制剂选自自由以下组成的群组：纳武单抗、派姆单抗、pidilizumab、AMP-224、AMP-514、PDR001及其片段、缀合物或变体。在一个实施例中，PD-L1抑制剂是抗PD-L1抗体。在一个实施例中，PD-L1抑制剂选自自由以下组成的群组：阿特殊单抗、阿维鲁单抗、得瓦鲁单抗、BMS-936559及其片段、缀合物或变体。在一个实施例中，抗PD-L2抗体是rHIgM12B7A。在一个实施例中，AKT抑制剂选自自由以下组成的群组：SB0203580、MK-2206、AZD5363、米替福新、哌立福新、PF-04691502、CCT128930、A-674563、RX-0201、PBI-05204、AKT抑制剂VIII、AT7867、AT13148、GDC-0068、TIC10、SC79、GSK690693、GSK2110183、GSK2141795及其药学上可接受的盐。在一个实施例中，mTOR抑制剂选自自由以下组成的群组：西罗莫司、依维莫司、替西罗莫司、佐他莫司、雷帕霉素、渥曼青霉素、子囊霉素、他克莫司、KU-0063794、沙帕色替、AZD8055、Vistusertib、CC-223、OSI-027、Voxtalisisib、Palomid 529、PP 242、Dactolisib、BGT226、Apatolisib、Omipalisib、PF-04691502、Gedatolisib及其药学上可接受的盐。在一个实施例中，PI3K抑制剂选自自由以下组成的群组：Buparlisib、阿培利司、Pictilisib、Pilaralisib、Sonolisib、库潘尼西、CH5132799、Serabelisib、AZD8186、SAR260301、GSK2636771、艾代拉里斯、Acalisib、Duvelisib、Taselisib、AMG319、GDC-0084及其药学上可接受的盐。在一个实施例中，IDH抑制剂选自自由以下组成的群组：恩西地平、Ivosidenib、AGI-5198、AGI-6780、CHEMBL3682093、Vorasidenib、IDH-305、BAY-1436032、GSK864、(R, S)-Ivosidenib、IDH1-IN-2、IDH1-IN-1、恩西地平甲磺酸盐及其药学上可接受的盐。在一个实施例中，干扰素选自自由以下组成的群组：干扰素 α (IFN- α)、干扰素 β (IFN- β)、干扰素 λ (IFN- λ)、干扰素 γ (IFN- γ)及其组合。在一个实施例中，干扰素选自自由以下组成的群组：干扰素- α -2a、干扰素- α -2b、干扰素- α -2c、干扰素- α -n1、干扰素- α -n3、聚乙二醇化干扰素- α -2a、聚乙二醇化干扰素- α -2b、聚乙二醇化干扰素- α -2c、聚乙二醇化干扰素- α -n1、聚乙二醇化干扰素- α -n3及其组合。

[0883] 在一个实施例中，本发明涉及用于治疗人的MPN的治疗有效量的MDM2抑制剂和治疗剂的组合，其中以独立选自自由以下组成的群组的剂量施用所述MDM2抑制剂和治疗剂：15mg QD、25mg QD、30mg QD、50mg QD、60mg QD、75mg QD、100mg QD、120mg QD、150mg QD、175mg 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、100mg BID、120mg BID、150mg BID、175mg 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,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、R06839921、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、R06839921、APG-115、MI-1601及其药学上可接受的盐。在一个实施例中,JAK抑制剂选自由以下组成的群组:AC-410、AT9283、AZ960、AZD-1480、巴瑞替尼、BMS-911543、CEP-33779、赛度替尼、CHZ868、CYT387、得克替尼、ENMD-2076、非洛替尼、Ganetespib、INCB039110、INCB-047986、伊他替尼、JAK3-IN-1、JANEX-1、LFM-A13、LY2784544、NS-018、NSC42834、NVP-BSK805、奥拉替尼、帕瑞替尼、Peficitinib、吡啶酮6、R348、RGB-286638、鲁索替尼、鲁索替尼-S、SAR-20347、SB1317、索西替尼、TG101209、TG101348、托法替尼 (3R,4S)、托法替尼 (3S,4R)、托法替尼 (3S,4S)、托法替尼、TYK2-IN-2、乌帕替尼、WHI-P154、WHI-P97、WP1066、XL019、ZM39923及其药学上可接受的盐。在一个实施例中,JAK抑制剂选自由以下组成的群组:巴瑞替尼磷酸盐、CYT387甲磺酸盐、CYT387硫酸盐、NS-018盐酸盐、NS-018马来酸盐、NVP-BSK805二盐酸盐、奥拉替尼马来酸盐、鲁索替尼磷酸盐、鲁索替尼硫酸盐、托法替尼柠檬酸盐和ZM39923盐酸盐。在一个实施例中,PD-1抑制剂选自由以下组成的群组:纳武单抗、派姆单抗、pidilizumab、AMP-224、AMP-514、PDR001及其片段、缀合物或变体。在一个实施例中,PD-L1抑制剂是抗PD-L1抗体。在一个实施例中,PD-L1抑制剂选自由以下组成的群组:阿特殊单抗、阿维鲁单抗、得瓦鲁单抗、BMS-936559及其片段、缀合物或变体。在一个实施例中,抗PD-L2抗体是rHIgM12B7A。在一个实施例中,AKT抑制剂选自由以下组成的群组:SB0203580、MK-2206、AZD5363、米替福新、哌立福新、PF-04691502、CCT128930、A-674563、RX-0201、PBI-05204、AKT抑制剂VIII、AT7867、AT13148、GDC-0068、TIC10、SC79、GSK690693、GSK2110183、GSK2141795及其药学上可接受的盐。在一个实施例中,mTOR抑制剂选自由以下组成的群组:西罗莫司、依维莫司、替西罗莫司、佐他莫司、雷帕霉素、渥曼青霉素、子囊霉素、他克莫司、KU-0063794、沙帕色替、AZD8055、Vistusertib、CC-223、OSI-027、Voxtalisisib、Palomid 529、PP 242、Dactolisib、BGT226、Apitolisisib、Omipalisisib、PF-04691502、Gedatolisib及其药学上可接受的盐。在一个实施例中,PI3K抑制剂选自由以下组成的群组:Buparlisib、阿培利司、Pictilisib、Pilaralisisib、Sonolisib、库潘尼西、CH5132799、Serabelisisib、AZD8186、SAR260301、GSK2636771、艾代拉里斯、Acalisisib、Duvelisisib、Taselisisib、AMG319、

GDC-0084及其药学上可接受的盐。在一个实施例中, IDH抑制剂选自以下组成的群组: 恩西地平、Ivosidenib、AGI-5198、AGI-6780、ChEMBL3682093、Vorasidenib、IDH-305、BAY-1436032、GSK864、(R,S)-Ivosidenib、IDH1-IN-2、IDH1-IN-1、恩西地平甲磺酸盐及其药学上可接受的盐。在一个实施例中, 干扰素选自以下组成的群组: 干扰素 α (IFN- α)、干扰素 β (IFN- β)、干扰素 λ (IFN- λ)、干扰素 γ (IFN- γ) 及其组合。在一个实施例中, 干扰素选自以下组成的群组: 干扰素- α -2a、干扰素- α -2b、干扰素- α -2c、干扰素- α -n1、干扰素- α -n3、聚乙二醇化干扰素- α -2a、聚乙二醇化干扰素- α -2b、聚乙二醇化干扰素- α -2c、聚乙二醇化干扰素- α -n1、聚乙二醇化干扰素- α -n3及其组合。

[0884] 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。

[0885] MDM2抑制剂和治疗剂的组合也可以与放射疗法、激素疗法、外科手术和免疫疗法组合使用, 所述疗法对于本领域技术人员而言是众所周知的。

[0886] 实例

[0887] 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。

[0888] 实例1: 式 (I) 的化合物与治疗剂的组合对真性红细胞增多症细胞的作用

[0889] 测试式 (I) 的化合物与治疗剂的组合对真性红细胞增多症细胞的作用的程序遵循 Lu, 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。治疗剂选自JAK抑制剂、IDH抑制剂、PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂、PD-L2抑制剂、干扰素、PI3K抑制剂、AKT抑制剂、mTOR抑制剂、核苷类似物及其组合组成的群组。

[0890] 细胞制备:

[0891] 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。

[0892] HPC测定

[0893] 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, 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 (Flt-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, Blood, 2006, 3128-3134中所述, 其通过引用整体并入本文。简而言之, 将 5×10^2 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、Flt-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。

[0894] 用于JAK2V617F阳性菌落的嵌套等位基因特异性PCR

[0895] 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, 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。

[0896] 细胞凋亡测定

[0897] 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 FACS Diva软件; BD Biosciences) 将获取至少10000个活细胞。

[0898] 免疫印迹分析

[0899] 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。

[0900] 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。

[0901] 在进行免疫印迹之前, 用Laemmli SDS样品缓冲液 (Boston BioProducts) 通过在95℃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。

[0902] 实例2. JAK2V617F突变MPN的模拟转化: 干扰素 α 和MDM2抑制在预防疾病进展中的作用

[0903] 费城染色体阴性骨髓增殖性肿瘤是克隆血液恶性肿瘤, 其特征是髓系增殖增加, 导致成熟血细胞数量异常高。它们包含真性红细胞增多症 (PV)、特发性血小板增多症 (ET) 和原发性骨髓纤维化 (PMF)。与PMF相反, PV和ET是中位生存期超过15年的慢性疾病。然而, 主要的风险是发展为与非常差的结果相关的继发性急性骨髓性白血病 (sAML)。MPN中的造血干细胞或祖细胞积累了遗传和表观遗传改变, 其模拟了表型并促进了血液学进化。sAML的基因组图谱接近于在具有TP53突变的治疗相关的急性骨髓性白血病 (tAML) 中观察到的。事实上, 在大约35-50%的病例中, PV和ET的白血病转化具有TP53突变 (主要是丧失功能突变)。

[0904] 当sAML发生时, 治疗限于骨髓移植, 并且在这种情况下, 目前可用的疗法 (阿糖胞苷、蒽环类、低甲基化剂等) 仍然不太成功。迄今为止开发的针对PMF的药物治疗或多或少仅是姑息性的 (JAK2抑制剂、低甲基化剂、羟基脲), 不能阻止疾病进展。

[0905] 在含有JAK2V617F突变和TP53失活或不失活的小鼠模型中模拟骨髓增殖和急性转

化,并在这些模型中测试 α -干扰素 (IFN α)、式 (I) 或 (II) 的化合物或两种药物的组合治疗对疾病发展的影响。

[0906] 为了研究体内疾病进展,通过小鼠模型研究了JAK2的2个突变与P53缺失的合作。将使用可诱导的KI JAK2V617F小鼠,其发展红细胞增多症、粒细胞增多症和血小板增多症以及骨髓纤维化。在与CD45.2 Tg (Vav-cre) A2Kio小鼠杂交后,在这些CD45.2小鼠中表达JAK2V617F突变。与JAK2V617F杂交的CD45.2 vav-cre小鼠在少于6周内诱导MPN,导致在6个月内发展为骨髓纤维化而无白血病。将这些JAK2V617F KI小鼠和vav-cre与P53 KO小鼠杂交,然后在TP53KO背景中回交,一方面获得vav-cre/TP53 KO小鼠,另一方面获得JAK2V617F flox+/TP53 KO小鼠。将这两种类型的小鼠杂交以获得CD45.2 vav-cre/JAK2V617F/TP53 KO小鼠。

[0907] 已经通过逆转录病毒小鼠模型研究了JAK2V617F和P53KO的组合,小鼠发展AML同时红细胞-巨核细胞的祖细胞大量扩增。然而,这些研究使用逆转录病毒小鼠模型,那么转基因的表达水平在不同克隆之间是不同的,并且此处所用的JAK2V617F KI小鼠将更接近于在所有干细胞中以相同水平表达JAK2V617F的患者中发生的情况。

[0908] 将使用骨髓移植细胞以在小鼠受体中混合正常和突变细胞。然后,分选JAK2V617F小鼠骨髓 (CD45.2表型)、JAK2V617F/TP53 KO小鼠 (CD45.2) 或CD45.1+2正常小鼠的骨髓细胞。CD45.1表型的健康小鼠 (WT) 在照射后将充当宿主。将在CD45.2照射小鼠中移植CD45.2背景中的JAK2V617F CD45.1和正常CD45.1+2细胞或CD45.1 JAK2V617F/TP53 KO细胞与CD45.1+2正常细胞。病理细胞与正常细胞的比率将是20/80,这是先前证明在小于2个月内能在受体中诱导MPN的比率。十只小鼠将从一个供体移植,产生10只移植小鼠/病理小鼠。将研究20只小鼠的组。

[0909] 为了测量IFN α 、式 (I) 或 (II) 的化合物或联合疗法对恶性克隆的潜在作用的影响,将移植小鼠分成四组,在BMT (移植后血细胞计数的正常化) 后第15天对其进行处理:一组用IFN α 处理,一组用式 (I) 或 (II) 的化合物处理,一组用两种药物的组合处理,一组用PBS处理作为对照。每周 (在血液上) 和在1、3和6个月时在每个干细胞和祖细胞区室 (SLAM、短期、祖细胞) 中的骨髓嵌合性上分析嵌合性和表型 (体重、血液学参数等)。如果嵌合性在血液中显示出统计学上显著的修饰,则将进行二次移植。监测其血液学参数将有助于检测慢性疾病,即PV/MF期 (红细胞、血小板数量增加等) 或AML (循环未成熟细胞数量增加)。如果在处理小鼠组中处理改变嵌合性并允许选择正常细胞,则将观察到导致向AML转化的速率较低或不存在的CD45.1+2细胞百分比的增加。这种结果表明,所述处理能够分别减少或治愈JAK2V617F克隆和/或P53突变/失活的JAK2V617F亚克隆。

[0910] 实例3:式 (I) 的化合物和地西他滨的组合对MPN-BP干细胞的作用

[0911] MPN-BP细胞制备

[0912] 目前,已经表明来自1名具有WT TP53基因的MPN-BP患者的CD3⁺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) 化合物和地西他滨的组合对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。

[0913] 式 (I) 的化合物与地西他滨组合的作用

[0914] 为了检验式(I)的化合物和地西他滨的组合对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。

[0915] 式(I)的化合物或地西他滨的高剂量研究

[0916] 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4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)通过口服灌胃治疗两组小鼠,每天一次,持续7天。用5mg/kg的媒介物或地西他滨通过IP注射治疗其余两组小鼠,每周3次,持续7天。治疗后,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。

[0917] 低剂量式(I)的化合物和地西他滨的联合处理

[0918] 将移植有MPN-BP细胞的NSG小鼠随机分为4组,每组4-5只小鼠。这些小鼠将用单独的式(I)的化合物、地西他滨或其组合治疗,如下所示。第1组:式(I)的化合物+PBS;第2组:媒介物+地西他滨;第3组:式(I)的化合物+地西他滨;第4组:媒介物+PBS。每天一次通过口服灌胃在第1-7天给予30-50mg/kg的式(I)的化合物或赋形剂,持续7天。通过IP注射每周3次给予地卡他滨(2.5mg/kg)或PBS,持续7天。治疗将重复最多3个周期。治疗后,监测存活和疾病进展,处死小鼠并进行分析。处死小鼠后,从BM、脾和外周血中回收细胞。通过mAb染色和流式细胞术分析确定这些器官中人CD45⁺、CD34⁺、CD33⁺、CD14⁺、Gly A⁺、CD41a⁺、CD19⁺和CD3⁺细胞的存在。

[0919] 实例4:急性骨髓性白血病(AML)患者中与低剂量阿糖胞苷(LDAC)或地西他滨组合的式I的化合物的安全性和有效性的开放标签、多中心、1b/2期研究

[0920] 所有受试者将接受与低剂量阿糖胞苷(LDAC)或地西他滨组合的式I的化合物。式I的化合物的给药制剂:该化合物以15mg和60mg片剂强度配制为速释口服固体剂型。对于施用:式I的化合物应在早上空腹服用(给药前2小时不得摄入食物或液体,水除外),给药后2小时应避免摄入食物和液体(水除外)。片剂不应压碎、咀嚼或溶于水。式I的化合物将在每个治疗周期(28天)的第1至7天施用。

[0921] 对于阿糖胞苷,在每个28天周期的第1至10天,每天一次通过皮下(SC)注射以20mg/m²/天施用LDAC。对于地西他滨,在每个28天周期的第1至5天,每天一次通过静脉内(IV)以20mg/m²/天施用。

[0922] 研究人群

[0923] A部分(1b期):受试者人群将由18岁或以上患有复发性或难治性AML的男性或女性个体组成。

[0924] B部分(2期):受试者人群将由18岁或以上患有继发于骨髓增殖性肿瘤(MPN)的新诊断或复发性或难治性AML的男性或女性个体组成。

[0925] 研究治疗

[0926] 所有受试者将接受与低剂量阿糖胞苷(LDAC)或地西他滨组合的式I的化合物。

[0927] 研究设计

[0928] A部分(1b期):研究的1b期部分遵循3+3剂量递增设计,以确定研究2期部分的式I的化合物的推荐2期剂量(RP2D)。如果该队列有开放招募的地点,并且如果受试者符合该队列的资格标准,则研究者可以将该受试者分配给队列1(LDAC)或队列2(地西他滨)。

[0929] 式I的化合物的剂量水平1(起始剂量):在每个28天周期的第1至7天每天一次口服施用240mg,与在每个28天周期的第1至10天每天一次SC施用20mg/m²/天的LDAC(队列1A,n=3至6名受试者)组合,或与在每个28天周期的第1至5天每天一次IV施用20mg/m²/天的地西他滨(队列2A,n=3至6名受试者)组合。

[0930] 如果参加剂量水平1(队列1A或队列2A)的前3名受试者中没有剂量限制性毒性(DLT),则将向该队列开放剂量水平2。如果参加队列1A或队列2A的前3名受试者中至少有1名DLT,则将向发生DLT的队列中再增加3名受试者,该队列中共有6名受试者。如果队列中的6名受试者中DLT≤1,则该队列将开放剂量水平2。如果队列1A或队列2A中有2个或更多DLT,则将开放剂量水平1降低队列。

[0931] 剂量水平1降低队列:在每个28天周期的第1至7天每天一次口服施用180mg的式I的化合物,与在每个28天周期的第1至10天每天一次SC施用20mg/m²/天的LDAC(队列1A-1,n=3至6名受试者)组合,或与在每个28天周期的第1至5天每天一次IV施用20mg/m²/天的地西他滨(队列2A-1,n=3至6名受试者)组合。如果参加剂量水平1降低(队列1A-1或队列2A-1)的前3名受试者中没有DLT,则将剂量水平1降低宣布为该队列的RP2D。如果参加队列1A-1或队列2A-1的前3名受试者中至少有1名DLT,则将向发生DLT的队列中再增加3名受试者,该队列中共有6名受试者。如果队列中的6名受试者中DLT≤1,则将剂量水平1降低宣布为该队列的推荐RP2D。如果在剂量水平1降低(队列1A-1或队列2A-1)中有2个或更多DLT,则该队列将被关闭。

[0932] 剂量水平2:在每个28天周期的第1至7天每天一次口服施用360mg的式I的化合物,与在每个28天周期的第1至10天每天一次SC施用20mg/m²/天的LDAC(队列1B,n=3至6名受试者)组合,或与在每个28天周期的第1至5天每天一次IV施用20mg/m²/天的地西他滨(队列2B,n=3至6名受试者)组合。如果在剂量水平2(队列1B或队列2B)的前3名受试者中没有DLT,则将向该队列开放式I的化合物剂量水平3。如果参加剂量水平2(队列1B或队列2B)的3名受试者中至少有1名DLT,则将向发生DLT的队列中再增加3名受试者,该队列中共有6名受试者。如果队列中的6个受试者中DLT≤1,则将向该队列开放剂量水平3。如果队列1B或队列2B中有2个或更多DLT,则将开放剂量水平2降低队列。

[0933] 剂量水平2降低队列:在每个28天周期的第1至7天每天一次口服施用300mg的式I的化合物,与在每个28天周期的第1至10天每天一次SC施用20mg/m²/天的LDAC(队列1B-1,n=3至6名受试者)组合,或与在每个28天周期的第1至5天每天一次IV施用20mg/m²/天的地西他滨(队列2B-1,n=3至6名受试者)组合。如果参加剂量水平2降低(队列1B-1或队列2B-1)的前3名受试者中没有DLT,则将剂量水平2降低宣布为该队列的RP2D。如果参加队列1B-1或队列2B-1的前3名受试者中至少有1名DLT,则将向发生DLT的队列中再增加3名受试者,该队列中共有6名受试者。如果队列中的6名受试者中DLT≤1,则将剂量水平2降低宣布为该队列的推荐RP2D。如果在剂量水平2降低(队列1B-1或队列2B-1)中有2个或更多DLT,则将剂量水平1宣布为该队列的RP2D。

[0934] 剂量水平3:仅周期1:在第一个28天周期的第1至7天每天一次口服施用480mg的式

I的化合物,与LDAC或地西他滨组合。周期2及以后:在每个28天周期的第1至7天每天一次口服施用360mg的式I的化合物,与LDAC或地西他滨组合。在每个28天周期的第1至10天每天一次SC施用 $20\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 的LDAC(队列1C, $n=3$ 至6名受试者),或在每个28天周期的第1至5天每天一次IV施用 $20\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 的地西他滨(队列2C, $n=3$ 至6名受试者)。如果参加队列1C或队列2C的前3名受试者中没有DLT,则考虑剂量水平3为该队列的RP2D。如果参加队列1C或队列2C的前3名受试者中至少有1名DLT,则将向发生DLT的队列中再增加3名受试者,该队列中共有6名受试者。如果队列中的6个受试者中 $\text{DLT} \leq 1$,则将该剂量宣布为该队列的RP2D。如果队列1C或队列2C中有2个或更多DLT,则将开放剂量水平3降低队列。

[0935] 剂量水平3降低队列:仅周期1是在第一个28天周期的第1至7天每天一次口服施用420mg的式I的化合物,与LDAC或地西他滨组合。周期2及以后:在每个28天周期的第1至7天每天一次口服施用360mg的式I的化合物,与LDAC或地西他滨组合。在每个28天周期的第1至10天每天一次SC施用 $20\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 的LDAC(队列1C-1, $n=3$ 至6名受试者),或在每个28天周期的第1至5天每天一次IV施用 $20\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 的地西他滨(队列2C-1, $n=3$ 至6名受试者)。如果参加剂量水平3降低(队列1C-1或队列2C-1)的前3名受试者中没有DLT,则将剂量水平3降低宣布为该队列的RP2D。如果参加队列1C-1或队列2C-1的前3名受试者中至少有1名DLT,则将向发生DLT的队列中再增加3名受试者,该队列中共有6名受试者。如果队列中的6名受试者中 $\text{DLT} \leq 1$,则将剂量水平3降低宣布为该队列的推荐RP2D。如果在剂量水平3降低(队列1C-1或队列2C-1)中有2个或更多DLT,则将剂量水平2宣布为该队列的RP2D。

[0936] 上述说明是为了教导本领域普通技术人员如何实施本发明,而不是为了详细说明所有那些对本领域普通技术人员来说在阅读说明书时显而易见的明显的修改和变化。然而,所有这些明显的修改和变化都包括在由所附权利要求限定的本发明的范围内。权利要求书旨在覆盖有效满足其预期目的的任何顺序的组分和步骤,除非上下文明确地相反指出。

序列表

<110> 卡托斯医疗公司
 <120> 治疗骨髓增殖性肿瘤的方法
 <130> 120430-5004-W0
 <160> 106
 <170> PatentIn 版本 3.5
 <210> 1
 <211> 440
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 纳武单抗重链
 <400> 1

[0001]

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Asp Cys Lys Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Asn Ser
 20 25 30
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Lys Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Thr Asn Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
 100 105 110
 Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser
 115 120 125
 Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp
 130 135 140
 Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr
 145 150 155 160
 Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr
 165 170 175
 Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys
 180 185 190
 Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
 195 200 205
 Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala
 210 215 220
 Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
 225 230 235 240
 Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val

	245	250	255
Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val			
260	265	270	
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln			
275	280	285	
Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln			
290	295	300	
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly			
305	310	315	320
Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro			
325	330	335	
Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr			
340	345	350	
Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser			
355	360	365	
Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr			
370	375	380	
Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr			
385	390	395	400
Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe			
405	410	415	
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys			
420	425	430	
Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys			
435	440		
<210> 2			
<211> 214			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 纳武单抗轻链			
<400> 2			
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly			
1	5	10	15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr			
20	25	30	
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile			
35	40	45	
Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly			
50	55	60	
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro			
65	70	75	80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Asn Trp Pro Arg			
85	90	95	

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125
 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140
 Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160
 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210

<210> 3
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 纳武单抗可变重链
 <400> 3

[0003]

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Asp Cys Lys Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Asn Ser
 20 25 30
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Lys Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Thr Asn Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
 100 105 110
 Ser

<210> 4
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>

[0004]

<223> 纳武单抗可变轻链

<400> 4

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Asn Trp Pro Arg

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 5

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 纳武单抗重链 CDR1

<400> 5

Asn Ser Gly Met His

1 5

<210> 6

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 纳武单抗重链 CDR2

<400> 6

Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Lys Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 7

<211> 4

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 纳武单抗重链 CDR3

<400> 7

Asn Asp Asp Tyr

[0005]

```

1
<210> 8
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 纳武单抗轻链 CDR1
<400> 8
Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala
1           5           10
<210> 9
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 纳武单抗轻链 CDR2
<400> 9
Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr
1           5
<210> 10
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 纳武单抗轻链 CDR3
<400> 10
Gln Gln Ser Ser Asn Trp Pro Arg Thr
1           5
<210> 11
<211> 466
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 派姆单抗重链
<400> 11
Met Ala Val Leu Gly Leu Leu Phe Cys Leu Val Thr Phe Pro Ser Cys
1           5           10           15
Val Leu Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Val Glu Val Lys Lys
           20           25           30
Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
           35           40           45
Thr Asn Tyr Tyr Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
           50           55           60
Glu Trp Met Gly Gly Ile Asn Pro Ser Asn Gly Gly Thr Asn Phe Asn

```

65	70	75	80
Glu Lys Phe Lys Asn Arg Val Thr Leu Thr Thr Asp Ser Ser Thr Thr			
	85	90	95
Thr Ala Tyr Met Glu Leu Lys Ser Leu Gln Phe Asp Asp Thr Ala Val			
	100	105	110
Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg Asp Tyr Arg Phe Asp Met Gly Phe Asp Tyr			
	115	120	125
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly			
	130	135	140
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser			
145	150	155	160
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val			
	165	170	175
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe			
	180	185	190
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val			
	195	200	205
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val			
210	215	220	
Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys			
225	230	235	240
Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly			
	245	250	255
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile			
	260	265	270
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu			
	275	280	285
Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His			
290	295	300	
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg			
305	310	315	320
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys			
	325	330	335
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu			
	340	345	350
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr			
	355	360	365
Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu			
	370	375	380
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp			
385	390	395	400
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val			
	405	410	415
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp			

[0006]

	420	425	430
	Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His		
	435	440	445
	Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu		
	450	455	460
	Gly Lys		
	465		
	<210> 12		
	<211> 447		
	<212> PRT		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 派姆单抗重链		
	<400> 12		
	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Val Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala		
	1 5 10 15		
	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr		
	20 25 30		
	Tyr Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met		
	35 40 45		
	Gly Gly Ile Asn Pro Ser Asn Gly Gly Thr Asn Phe Asn Glu Lys Phe		
	50 55 60		
[0007]	Lys Asn Arg Val Thr Leu Thr Thr Asp Ser Ser Thr Thr Thr Ala Tyr		
	65 70 75 80		
	Met Glu Leu Lys Ser Leu Gln Phe Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
	85 90 95		
	Ala Arg Arg Asp Tyr Arg Phe Asp Met Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln		
	100 105 110		
	Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val		
	115 120 125		
	Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala		
	130 135 140		
	Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser		
	145 150 155 160		
	Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val		
	165 170 175		
	Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro		
	180 185 190		
	Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys		
	195 200 205		
	Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro		
	210 215 220		
	Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val		
	225 230 235 240		

[0008]

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 245 250 255
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
 260 265 270
 Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 275 280 285
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
 290 295 300
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 305 310 315 320
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
 325 330 335
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 340 345 350
 Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 355 360 365
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 370 375 380
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
 385 390 395 400
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 405 410 415
 Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
 420 425 430
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 435 440 445
 <210> 13
 <211> 130
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 派姆单抗可变轻链氨基酸
 <400> 13
 Met Ala Pro Val Gln Leu Leu Gly Leu Leu Val Leu Phe Leu Pro Ala
 1 5 10 15
 Met Arg Cys Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu
 20 25 30
 Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Lys Gly Val
 35 40 45
 Ser Thr Ser Gly Tyr Ser Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
 50 55 60
 Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Tyr Leu Glu Ser Gly
 65 70 75 80
 Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu

	85	90	95
Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln			
100	105	110	
His Ser Arg Asp Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu			
115	120	125	
Ile Lys			
130			
<210> 14			
<211> 237			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 派姆单抗轻链			
<400> 14			
Met Ala Pro Val Gln Leu Leu Gly Leu Leu Val Leu Phe Leu Pro Ala			
1 5 10 15			
Met Arg Cys Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu			
20 25 30			
Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Lys Gly Val			
35 40 45			
Ser Thr Ser Gly Tyr Ser Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly			
50 55 60			
Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Tyr Leu Glu Ser Gly			
65 70 75 80			
Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu			
85 90 95			
Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln			
100 105 110			
His Ser Arg Asp Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu			
115 120 125			
Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser			
130 135 140			
Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn			
145 150 155 160			
Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala			
165 170 175			
Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys			
180 185 190			
Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp			
195 200 205			
Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu			
210 215 220			
Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys			
225 230 235			

[0009]

[0010]

<210> 15
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 派姆单抗轻链 CDR1
 <400> 15
 Arg Ala Ser Lys Gly Val Ser Thr Ser Gly Tyr Ser Tyr Leu His
 1 5 10 15
 <210> 16
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 派姆单抗轻链 CDR2
 <400> 16
 Leu Ala Ser Tyr Leu Glu Ser
 1 5
 <210> 17
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 派姆单抗轻链 CDR3
 <400> 17
 Gln His Ser Arg Asp Leu Pro Leu Thr
 1 5
 <210> 18
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 派姆单抗重链 CDR1
 <400> 18
 Asn Tyr Tyr Met Tyr
 1 5
 <210> 19
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 派姆单抗重链 CDR2
 <400> 19
 Gly Ile Asn Pro Ser Asn Gly Gly Thr Asn Phe Asn Glu Lys Phe Lys

	1	5	10	15
	<210>	20		
	<211>	11		
	<212>	PRT		
	<213>	人工序列		
	<220>			
	<223>	派姆单抗重链 CDR3		
	<400>	20		
	Arg Asp Tyr Arg Phe Asp Met Gly Phe Asp Tyr			
	1	5	10	
	<210>	21		
	<211>	447		
	<212>	PRT		
	<213>	人工序列		
	<220>			
	<223>	pidilizumab 重链		
	<400>	21		
	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala			
	1	5	10	15
	Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr			
		20	25	30
[0011]	Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Gln Trp Met			
		35	40	45
	Gly Trp Ile Asn Thr Asp Ser Gly Glu Ser Thr Tyr Ala Glu Glu Phe			
		50	55	60
	Lys Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Asn Thr Ala Tyr			
	65	70	75	80
	Leu Gln Ile Thr Ser Leu Thr Ala Glu Asp Thr Gly Met Tyr Phe Cys			
		85	90	95
	Val Arg Val Gly Tyr Asp Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu			
		100	105	110
	Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu			
		115	120	125
	Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys			
		130	135	140
	Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser			
	145	150	155	160
	Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser			
		165	170	175
	Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser			
		180	185	190
	Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn			
		195	200	205

[0012]

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
 210 215 220
 Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
 225 230 235 240
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 245 250 255
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
 260 265 270
 Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 275 280 285
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
 290 295 300
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 305 310 315 320
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
 325 330 335
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 340 345 350
 Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 355 360 365
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 370 375 380
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
 385 390 395 400
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 405 410 415
 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
 420 425 430
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440 445
 <210> 22
 <211> 213
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> pidilizumab 轻链
 <400> 22
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Arg Ser Ser Val Ser Tyr Met
 20 25 30
 His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr
 35 40 45
 Arg Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser

[0013]

124

<210> 24
 <211> 106
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> pidilizumab 可变轻链
 <400> 24
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Arg Ser Ser Val Ser Tyr Met
 20 25 30
 His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr
 35 40 45
 Arg Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60
 Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Cys Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro Glu
 65 70 75 80
 Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Ser Phe Pro Leu Thr
 85 90 95
 Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

[0014]

<210> 25
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成
 <400> 25
 Ser Asn Thr Ser Glu Ser Phe
 1 5
 <210> 26
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成
 <400> 26
 Phe Ser Glu Ser Thr Asn Ser
 1 5
 <210> 27
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>

[0015]

<223> 合成
<400> 27
Ser Asn Thr Ser Glu Ser Phe
1 5
<210> 28
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成
<400> 28
Phe Arg Val Thr Gln Leu Ala Pro Lys Ala Gln Ile Lys Glu
1 5 10
<210> 29
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成
<400> 29
Phe Ser Glu Ser Thr Asn Ser
1 5
<210> 30
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成
<400> 30
Ser Asn Thr Ser Glu Ser Phe
1 5
<210> 31
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成
<400> 31
Phe Arg Val Thr Gln Leu Ala Pro
1 5
<210> 32
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

[0016]

<220>
<223> 合成
<400> 32
Ala Gln Ile Lys Glu
1 5
<210> 33
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成
<400> 33

Phe Ser Glu Ser Thr Asn Ser
1 5
<210> 34
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成
<400> 34
Ser Asn Thr Ser Glu Ser Phe
1 5
<210> 35
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成
<400> 35
Phe Arg Val Thr Gln Leu Ala Pro
1 5
<210> 36
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成
<400> 36
Ala Gln Ile Lys Glu
1 5
<210> 37
<211> 8

<212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成
 <400> 37
 Ser Asn Thr Ser Glu Ser Phe Lys
 1 5
 <210> 38
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成
 <400> 38
 Phe Arg Val Thr Gln Leu Ala Pro Lys Ala Gln Ile Lys
 1 5 10
 <210> 39
 <211> 451
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 得瓦鲁单抗(MEDI4736)重链
 <400> 39
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr
 20 25 30
 Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Glu Gly Gly Trp Phe Gly Glu Leu Ala Phe Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
 115 120 125
 Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
 130 135 140
 Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
 145 150 155 160
 Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala

	165	170	175
	Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val		
	180	185	190
	Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His		
	195	200	205
	Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys		
	210	215	220
	Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly		
	225	230	235
	Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met		
	245	250	255
	Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His		
	260	265	270
	Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val		
	275	280	285
	His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr		
	290	295	300
	Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly		
	305	310	315
	Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile		
	325	330	335
[0018]	Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val		
	340	345	350
	Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser		
	355	360	365
	Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu		
	370	375	380
	Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro		
	385	390	395
	Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val		
	405	410	415
	Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met		
	420	425	430
	His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser		
	435	440	445
	Pro Gly Lys		
	450		
	<210> 40		
	<211> 265		
	<212> PRT		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 得瓦鲁单抗(MEDI4736)轻链		

<400> 40
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr
 20 25 30
 Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Asn Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser
 50 55 60
 Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Arg Val Ser
 65 70 75 80
 Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg
 85 90 95
 Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg
 100 105 110
 Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg
 115 120 125
 Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser
 130 135 140
 Leu Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
 145 150 155 160
 Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
 [0019] 165 170 175
 Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
 180 185 190
 Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
 195 200 205
 Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
 210 215 220
 Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
 225 230 235 240
 Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
 245 250 255
 Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 260 265
 <210> 41
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 得瓦鲁单抗(MEDI4736)可变重链
 <400> 41
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr
 20 25 30
 Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Glu Gly Gly Trp Phe Gly Glu Leu Ala Phe Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 42

<211> 108

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 得瓦鲁单抗(MEDI4736)可变轻链

<400> 42

[0020]

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Arg Val Ser Ser Ser
 20 25 30
 Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
 35 40 45
 Ile Tyr Asp Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
 65 70 75 80
 Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Leu Pro
 85 90 95
 Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 43

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 得瓦鲁单抗(MEDI4736)重链 CDR1

<400> 43

Arg Tyr Trp Met Ser

1 5

[0021]

<210> 44
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 得瓦鲁单抗(MEDI4736) 重链 CDR2
<400> 44
Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 45
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 得瓦鲁单抗(MEDI4736) 重链 CDR3
<400> 45
Glu Gly Gly Trp Phe Gly Glu Leu Ala Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 46
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 得瓦鲁单抗(MEDI4736) 轻链 CDR1
<400> 46
Arg Ala Ser Gln Arg Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 47
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 得瓦鲁单抗(MEDI4736) 轻链 CDR2
<400> 47
Asp Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 48
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 得瓦鲁单抗(MEDI4736) 轻链 CDR3

<400> 48
Gln Gln Tyr Gly Ser Leu Pro Trp Thr
1 5
<210> 49
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 得瓦鲁单抗替代重链 CDR1
<400> 49
Thr Tyr Ser Met Asn
1 5
<210> 50
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 得瓦鲁单抗替代重链 CDR2
<400> 50
Ser Ile Ser Ser Ser Gly Asp Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly
[0022]
<210> 51
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 得瓦鲁单抗替代重链 CDR3
<400> 51
Asp Leu Val Thr Ser Met Val Ala Phe Asp Tyr
1 5 10
<210> 52
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 得瓦鲁单抗替代轻链 CDR1
<400> 52
Ser Gly Asp Ala Leu Pro Gln Lys Tyr Val Phe
1 5 10
<210> 53
<211> 7
<212> PRT

<213> 人工序列
<220>
<223> 得瓦鲁单抗替代轻链 CDR2
<400> 53
Glu Asp Ser Lys Arg Pro Ser
1 5
<210> 54
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 得瓦鲁单抗替代轻链 CDR3
<400> 54
Tyr Ser Thr Asp Arg Ser Gly Asn His Arg Val
1 5 10
<210> 55
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 得瓦鲁单抗替代重链 CDR1
<400> 55
[0023] Ser Tyr Trp Met Ser
1 5
<210> 56
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 得瓦鲁单抗替代重链 CDR2
<400> 56
Asn Ile Lys Gln Asp Gly Gly Glu Gln Tyr Tyr Val Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 57
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 得瓦鲁单抗替代重链 CDR3
<400> 57
Asp Trp Asn Tyr Gly Tyr Tyr Asp Met Asp Val
1 5 10

[0024]

<210> 58
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 得瓦鲁单抗替代轻链 CDR1
<400> 58
Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Tyr Leu Ala
1 5 10
<210> 59
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 得瓦鲁单抗替代轻链 CDR2
<400> 59
Gly Thr Ser Ser Arg Ala Thr
1 5
<210> 60
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 得瓦鲁单抗替代轻链 CDR3
<400> 60
Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Ile Phe Thr
1 5
<210> 61
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 得瓦鲁单抗替代重链 CDR1
<400> 61
Thr Tyr Ser Met Asn
1 5
<210> 62
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 得瓦鲁单抗替代重链 CDR2
<400> 62
Ser Ile Ser Ser Ser Gly Asp Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

	1	5	10	15
	Gly			
	<210>	63		
	<211>	11		
	<212>	PRT		
	<213>	人工序列		
	<220>			
	<223>	得瓦鲁单抗替代重链 CDR3		
	<400>	63		
	Asp Leu Val Thr Ser Met Val Ala Phe Asp Tyr			
	1	5	10	
	<210>	64		
	<211>	11		
	<212>	PRT		
	<213>	人工序列		
	<220>			
	<223>	得瓦鲁单抗替代轻链 CDR1		
	<400>	64		
	Ser Gly Asp Ala Leu Pro Gln Lys Tyr Val Phe			
	1	5	10	
[0025]	<210>	65		
	<211>	7		
	<212>	PRT		
	<213>	人工序列		
	<220>			
	<223>	得瓦鲁单抗替代轻链 CDR2		
	<400>	65		
	Glu Asp Ser Lys Arg Pro Ser			
	1	5		
	<210>	66		
	<211>	11		
	<212>	PRT		
	<213>	人工序列		
	<220>			
	<223>	得瓦鲁单抗替代轻链 CDR3		
	<400>	66		
	Tyr Ser Thr Asp Arg Ser Gly Asn His Arg Val			
	1	5	10	
	<210>	67		
	<211>	5		
	<212>	PRT		
	<213>	人工序列		
	<220>			

<223> 得瓦鲁单抗替代重链 CDR1
<400> 67
Arg Tyr Trp Met Ser
1 5
<210> 68
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 得瓦鲁单抗替代重链 CDR2
<400> 68
Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 69
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 得瓦鲁单抗替代重链 CDR3
<400> 69
[0026] Glu Gly Gly Trp Phe Gly Glu Leu Ala Phe Asp Tyr
1 5 10
<210> 70
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 得瓦鲁单抗替代轻链 CDR1
<400> 70
Arg Ala Ser Gln Arg Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10
<210> 71
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 得瓦鲁单抗替代轻链 CDR2
<400> 71
Asp Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5
<210> 72
<211> 9

<212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 得瓦鲁单抗替代轻链 CDR3
 <400> 72
 Gln Gln Tyr Gly Ser Leu Pro Trp Thr
 1 5
 <210> 73
 <211> 448
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 阿特殊单抗(MPDL3280A)重链
 <400> 73
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Ser
 20 25 30
 Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Trp Ile Ser Pro Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 [0027] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Arg His Trp Pro Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
 115 120 125
 Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
 130 135 140
 Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
 145 150 155 160
 Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
 165 170 175
 Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
 180 185 190
 Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
 195 200 205
 Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
 210 215 220
 His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
 225 230 235 240

[0028]

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
 245 250 255
 Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
 260 265 270
 Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
 275 280 285
 Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val
 290 295 300
 Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
 305 310 315 320
 Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
 325 330 335
 Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
 340 345 350
 Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
 355 360 365
 Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
 370 375 380
 Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
 385 390 395 400
 Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
 405 410 415
 Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
 420 425 430
 Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440 445
 <210> 74
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 阿特殊单抗(MPDL3280A)轻链
 <400> 74
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala
 20 25 30
 Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Leu Tyr His Pro Ala

	85	90	95
	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala		
	100	105	110
	Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly		
	115	120	125
	Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala		
	130	135	140
	Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln		
	145	150	155
	Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser		
	165	170	175
	Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr		
	180	185	190
	Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser		
	195	200	205
	Phe Asn Arg Gly Glu Cys		
	210		
<210>	75		
<211>	118		
<212>	PRT		
<213>	人工序列		
<220>			
[0029] <223>	阿特殊单抗 (MPDL3280A) 可变重链		
<400>	75		
	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly		
	1 5 10 15		
	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Ser		
	20 25 30		
	Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
	35 40 45		
	Ala Trp Ile Ser Pro Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val		
	50 55 60		
	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr		
	65 70 75 80		
	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
	85 90 95		
	Ala Arg Arg His Trp Pro Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr		
	100 105 110		
	Leu Val Thr Val Ser Ala		
	115		
<210>	76		
<211>	108		
<212>	PRT		
<213>	人工序列		

<220>
<223> 阿特殊单抗 (MPDL3280A) 可变轻链
<400> 76
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala
20 25 30
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Leu Tyr His Pro Ala
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105
<210> 77
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
[0030] <220>
<223> 阿特殊单抗 (MPDL3280A) 重链 HVR-H1
<220>
<221> misc_feature
<222> (6).. (6)
<223> Xaa 可为任何天然存在的氨基酸
<400> 77
Gly Phe Thr Phe Ser Xaa Ser Trp Ile His
1 5 10
<210> 78
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 阿特殊单抗 (MPDL3280A) 重链 HVR-H2
<220>
<221> misc_feature
<222> (4).. (4)
<223> Xaa 可为任何天然存在的氨基酸
<220>
<221> misc_feature
<222> (10).. (10)
<223> Xaa 可为任何天然存在的氨基酸

<400> 78
 Ala Trp Ile Xaa Pro Tyr Gly Gly Ser Xaa Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 1 5 10 15
 Lys Gly

 <210> 79
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 阿特殊单抗 (MPDL3280A) 重链 HVR-H3
 <400> 79
 Arg His Trp Pro Gly Gly Phe Asp Tyr
 1 5
 <210> 80
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 阿特殊单抗 (MPDL3280A) 重链 HVR-L1
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (5).. (7)
 <223> Xaa 可为任何天然存在的氨基酸
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (9).. (10)
 <223> Xaa 可为任何天然存在的氨基酸
 <400> 80
 Arg Ala Ser Gln Xaa Xaa Xaa Thr Xaa Xaa Ala
 1 5 10
 <210> 81
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 阿特殊单抗 (MPDL3280A) 重链 HVR-L2
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (4).. (4)
 <223> Xaa 可为任何天然存在的氨基酸
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (6).. (6)

[0031]

[0032]

<223> Xaa 可为任何天然存在的氨基酸
 <400> 81
 Ser Ala Ser Xaa Leu Xaa Ser
 1 5
 <210> 82
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 阿特殊单抗 (MPDL3280A) 重链 HVR-L3
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (3).. (6)
 <223> Xaa 可为任何天然存在的氨基酸
 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (8).. (8)
 <223> Xaa 可为任何天然存在的氨基酸
 <400> 82
 Gln Gln Xaa Xaa Xaa Xaa Pro Xaa Thr
 1 5
 <210> 83
 <211> 450
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 阿维鲁单抗 (MSB0010718C) 重链
 <400> 83
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ile Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Ser Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Ile Thr Phe Tyr Ala Asp Thr Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Ile Lys Leu Gly Thr Val Thr Thr Val Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
 115 120 125

[0033]

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
 130 135 140
 Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
 145 150 155 160
 Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
 165 170 175
 Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
 180 185 190
 Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
 195 200 205
 Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
 210 215 220
 Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
 225 230 235 240
 Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
 245 250 255
 Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
 260 265 270
 Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 275 280 285
 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
 290 295 300
 Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 305 310 315 320
 Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
 325 330 335
 Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
 340 345 350
 Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 355 360 365
 Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 370 375 380
 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
 385 390 395 400
 Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
 405 410 415
 Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 420 425 430
 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 435 440 445
 Gly Lys
 450
 <210> 84
 <211> 216

<212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 阿维鲁单抗(MSB0010718C)轻链
 <400> 84
 Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
 20 25 30
 Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
 35 40 45
 Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
 50 55 60
 Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
 65 70 75 80
 Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser
 85 90 95
 Ser Thr Arg Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Gln
 100 105 110
 Pro Lys Ala Asn Pro Thr Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu
 115 120 125
 [0034] Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr
 130 135 140
 Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val Lys
 145 150 155 160
 Ala Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr
 165 170 175
 Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His
 180 185 190
 Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys
 195 200 205
 Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
 210 215
 <210> 85
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 阿维鲁单抗(MSB0010718C)可变重链
 <400> 85
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

[0035]

```

Ile Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
      35              40              45
Ser Ser Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Ile Thr Phe Tyr Ala Asp Thr Val
      50              55              60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
      65              70              75              80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
              85              90              95
Ala Arg Ile Lys Leu Gly Thr Val Thr Thr Val Asp Tyr Trp Gly Gln
      100              105              110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
      115              120
<210> 86
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 阿维鲁单抗(MSB0010718C)可变轻链
<400> 86
Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1              5              10              15
Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
      20              25              30
Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
      35              40              45
Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
      50              55              60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
      65              70              75              80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser
              85              90              95
Ser Thr Arg Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
      100              105              110
<210> 87
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 阿维鲁单抗(MSB0010718C)重链 HVR-H1
<400> 87
Ser Tyr Ile Met Met
1              5
<210> 88
<211> 17

```

[0036]

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 阿维鲁单抗 (MSB0010718C) 重链 HVR-H2
<400> 88
Ser Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Ile Thr Phe Tyr Ala Asp Thr Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 89
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 阿维鲁单抗 (MSB0010718C) 重链 HVR-H3
<400> 89
Ile Lys Leu Gly Thr Val Thr Thr Val Asp Tyr
1 5 10

<210> 90
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 阿维鲁单抗 (MSB0010718C) 重链 HVR-L1
<400> 90
Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser
1 5 10

<210> 91
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 阿维鲁单抗 (MSB0010718C) 重链 HVR-L2
<400> 91
Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 92
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 阿维鲁单抗 (MSB0010718C) 重链 HVR-L3
<400> 92
Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Arg Val

	1	5	10	
	<210>	93		
	<211>	165		
	<212>	PRT		
	<213>	人工序列		
	<220>			
	<223>	rIFN- α 2b		
	<400>	93		
	Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met			
	1	5	10	15
	Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp			
		20	25	30
	Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln			
		35	40	45
	Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe			
		50	55	60
	Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu			
	65	70	75	80
	Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu			
		85	90	95
	Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val Thr Glu Thr Pro Leu Met Asn			
		100	105	110
[0037]	Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu			
		115	120	125
	Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg			
		130	135	140
	Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser			
	145	150	155	160
	Leu Arg Ser Lys Glu			
		165		
	<210>	94		
	<211>	165		
	<212>	PRT		
	<213>	人工序列		
	<220>			
	<223>	rIFN- α 2a		
	<400>	94		
	Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met			
	1	5	10	15
	Leu Leu Ala Gln Met Arg Lys Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp			
		20	25	30
	Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln			
		35	40	45
	Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe			

50	55	60
Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu		
65	70	75
Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu		
85	90	95
Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val Thr Glu Thr Pro Leu Met Lys		
100	105	110
Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu		
115	120	125
Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg		
130	135	140
Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser		
145	150	155
Leu Arg Ser Lys Glu		160
165		
<210>	95	
<211>	166	
<212>	PRT	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	干扰素 α	
<400>	95	
Cys Asp Leu Pro Glu Thr His Ser Leu Asp Asn Arg Arg Thr Leu Met		
1	5	10
Leu Leu Ala Gln Met Ser Arg Ile Ser Pro Ser Ser Cys Leu Met Asp		
20	25	30
Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Asp Gly Asn Gln Phe		
35	40	45
Gln Lys Ala Pro Ala Ile Ser Val Leu His Glu Leu Ile Gln Gln Ile		
50	55	60
Phe Asn Leu Phe Thr Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Asp		
65	70	75
Leu Leu Asp Lys Phe Cys Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu		
85	90	95
Glu Ala Cys Val Met Gln Glu Glu Arg Val Gly Glu Thr Pro Leu Met		
100	105	110
Asn Ala Asp Ser Ile Leu Ala Val Lys Lys Tyr Phe Arg Arg Ile Thr		
115	120	125
Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val		
130	135	140
Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Leu Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu		
145	150	155
Arg Leu Arg Arg Lys Glu		160
165		

[0038]

<210>	98
<211>	166
<212>	PRT
<213>	人工序列
<220>	
<223>	IFN- α 10
<400>	98

[illegible]

<211> 166
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> IFN- α 14
 <400> 99
 Cys Asn Leu Ser Gln Thr His Ser Leu Asn Asn Arg Arg Thr Leu Met
 1 5 10 15
 Leu Met Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Pro Phe Ser Cys Leu Lys Asp
 20 25 30
 Arg His Asp Phe Glu Phe Pro Gln Glu Glu Phe Asp Gly Asn Gln Phe
 35 40 45
 Gln Lys Ala Gln Ala Ile Ser Val Leu His Glu Met Met Gln Gln Thr
 50 55 60
 Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asn Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr
 65 70 75 80
 Leu Leu Glu Lys Phe Tyr Ile Glu Leu Phe Gln Gln Met Asn Asp Leu
 85 90 95
 Glu Ala Cys Val Ile Gln Glu Val Gly Val Glu Glu Thr Pro Leu Met
 100 105 110
 Asn Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Lys Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr
 115 120 125
 [0041] Leu Tyr Leu Met Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val
 130 135 140
 Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Leu Ser Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys
 145 150 155 160
 Arg Leu Arg Arg Lys Asp
 165
 <210> 100
 <211> 165
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> IFN- α 21
 <400> 100
 Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Asn Arg Arg Ala Leu Ile
 1 5 10 15
 Leu Leu Ala Gln Met Gly Arg Ile Ser Pro Phe Ser Cys Leu Lys Asp
 20 25 30
 Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Asp Gly Asn Gln Phe
 35 40 45
 Gln Lys Ala Gln Ala Ile Ser Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Thr
 50 55 60
 Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Thr Trp Glu Gln Ser

<212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 干扰素 α -n1
 <400> 102
 Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met
 1 5 10 15
 Leu Leu Ala Gln Met Arg Lys Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp
 20 25 30
 Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln
 35 40 45
 Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe
 50 55 60
 Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu
 65 70 75 80
 Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu
 85 90 95
 Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val Thr Glu Thr Pro Leu Met Lys
 100 105 110
 Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu
 115 120 125
 Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg
 130 135 140
 Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser
 145 150 155 160
 Leu Arg Ser Lys Glu
 165

[0043]

<210> 103
 <211> 165
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 干扰素 α -n3
 <400> 103
 Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met
 1 5 10 15
 Leu Leu Ala Gln Met Arg Lys Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp
 20 25 30
 Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln
 35 40 45
 Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe
 50 55 60
 Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu
 65 70 75 80

	Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu	
	85	90 95
	Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val Thr Glu Thr Pro Leu Met Lys	
	100	105 110
	Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu	
	115	120 125
	Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg	
	130	135 140
	Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser	
	145	150 155 160
	Leu Arg Ser Lys Glu	
	165	
	<210> 104	
	<211> 165	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 干扰素 α -n3	
	<400> 104	
	Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met	
	1 5 10 15	
[0044]	Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp	
	20 25 30	
	Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln	
	35 40 45	
	Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe	
	50 55 60	
	Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu	
	65 70 75 80	
	Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu	
	85 90 95	
	Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val Thr Glu Thr Pro Leu Met Asn	
	100 105 110	
	Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu	
	115 120 125	
	Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg	
	130 135 140	
	Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser	
	145 150 155 160	
	Leu Arg Ser Lys Glu	
	165	
	<210> 105	
	<211> 165	
	<212> PRT	

<213> 人工序列
 <220>
 <223> 干扰素 α -n3
 <400> 105
 Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met
 1 5 10 15
 Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp
 20 25 30
 Arg Arg Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln
 35 40 45
 Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe
 50 55 60
 Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu
 65 70 75 80
 Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu
 85 90 95
 Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val Thr Glu Thr Pro Leu Met Asn
 100 105 110
 Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu
 115 120 125
 Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg
 130 135 140
 Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser
 145 150 155 160
 Leu Arg Ser Lys Glu
 165
 <210> 106
 <211> 166
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 干扰素 α -n3
 <400> 106
 Met Ser Tyr Asn Leu Leu Gly Phe Leu Gln Arg Ser Ser Asn Phe Gln
 1 5 10 15
 Cys Gln Lys Leu Leu Trp Gln Leu Asn Gly Arg Leu Glu Tyr Cys Leu
 20 25 30
 Lys Asp Arg Met Asn Phe Asp Ile Pro Glu Glu Ile Lys Gln Leu Gln
 35 40 45
 Gln Phe Gln Lys Glu Asp Ala Ala Leu Thr Ile Tyr Glu Met Leu Gln
 50 55 60
 Asn Ile Phe Ala Ile Phe Arg Gln Asp Ser Ser Ser Thr Gly Trp Asn
 65 70 75 80
 Glu Thr Ile Val Glu Asn Leu Leu Ala Asn Val Tyr His Gln Ile Asn

[0045]

				85					90					95			
	His	Leu	Lys	Thr	Val	Leu	Glu	Glu	Lys	Leu	Glu	Lys	Glu	Asp	Phe	Thr	
				100					105					110			
	Arg	Gly	Lys	Leu	Met	Ser	Ser	Leu	His	Leu	Lys	Arg	Tyr	Tyr	Gly	Arg	
				115					120					125			
[0046]	Ile	Leu	His	Tyr	Leu	Lys	Ala	Lys	Glu	Tyr	Ser	His	Cys	Ala	Trp	Thr	
				130					135					140			
	Ile	Val	Arg	Val	Glu	Ile	Leu	Arg	Asn	Phe	Tyr	Phe	Ile	Asn	Arg	Leu	
	145						150				155				160		
	Thr	Gly	Tyr	Leu	Arg	Asn											
							165										

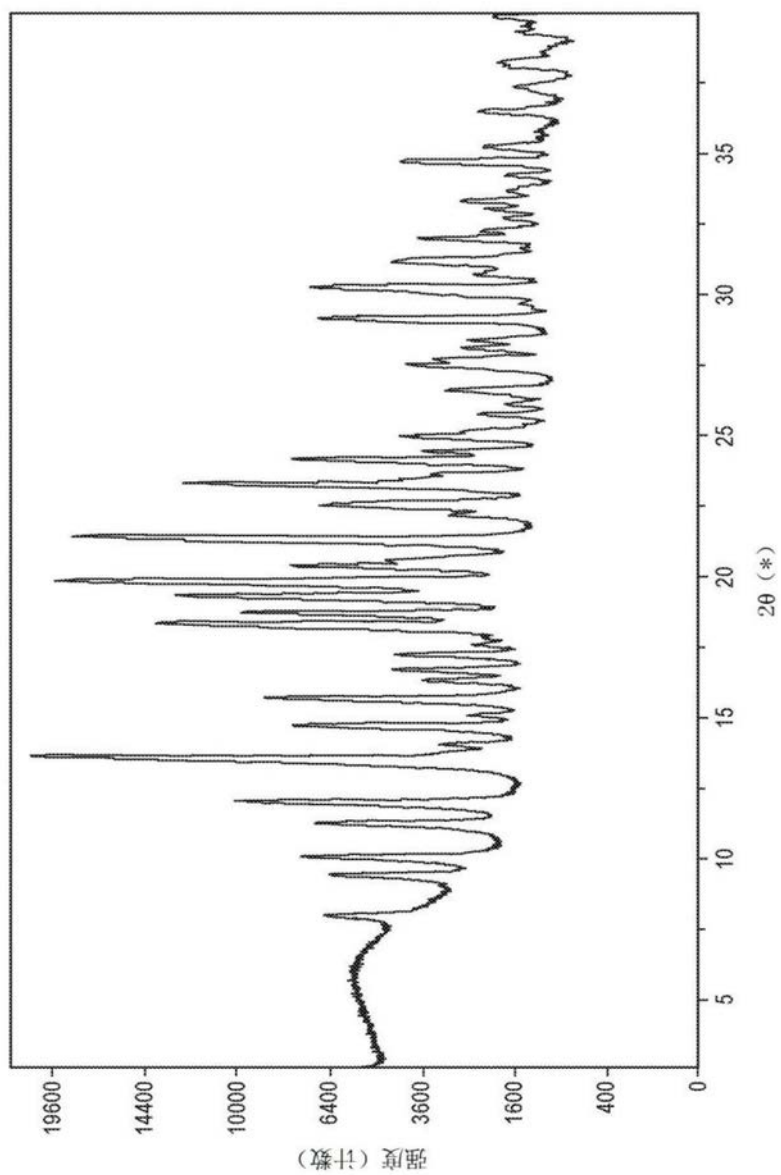


图1