



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102821759 A

(43) 申请公布日 2012. 12. 12

(21) 申请号 201180015536. 5 (51) Int. Cl.
(22) 申请日 2011. 03. 28 *A61K 31/00* (2006. 01)
(30) 优先权数据 *A61K 31/404* (2006. 01)
61/319, 013 2010. 03. 30 US *A61K 31/436* (2006. 01)
61/425, 525 2010. 12. 21 US *A61K 31/499* (2006. 01)
(85) PCT申请进入国家阶段日 *A61K 31/517* (2006. 01)
2012. 09. 24 *A61K 45/06* (2006. 01)
(86) PCT申请的申请数据 *A61P 35/00* (2006. 01)
PCT/EP2011/054709 2011. 03. 28 *A61K 31/407* (2006. 01)
(87) PCT申请的公布数据
W02011/120911 EN 2011. 10. 06
(71) 申请人 诺华有限公司
地址 瑞士巴塞尔
(72) 发明人 W·舒勒 F·P·施特格梅尔
M·瓦姆斯
(74) 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公
司 31100
代理人 沈端

权利要求书 3 页 说明书 15 页 附图 3 页

(54) 发明名称

用于治疗具有慢性活性 B 细胞受体信号传导的 B 细胞淋巴瘤的 PKC 抑制剂

(57) 摘要

本发明证实透过 CD79A/B 进行的慢性活性 BCR 信号传导强烈依赖下游 PKC β 激酶信号传导。因此, 本发明提供一种抑制具有慢性活性 B 细胞受体信号传导的 B 细胞淋巴瘤生长或抑制具有导致慢性活性 BCR 信号传导的分子损伤的癌生长的方法, 其是对需要此治疗的患者给予治疗有效量的 PKC 抑制剂, 或使用 PKC 抑制剂, 以抑制具有慢性活性 B 细胞受体信号传导的 B 细胞淋巴瘤生长或抑制具有导致慢性活性 BCR 信号传导的分子损伤的癌生长。

1. 一种藉由为需要此种治疗的患者给予PKC抑制剂抑制具有慢性活性B细胞受体信号传导的B细胞淋巴瘤生长的方法。

2. 如权利要求1所述的方法,其特征在于,所述具有慢性活性B细胞受体信号传导的B细胞淋巴瘤是CD79突变型弥漫性大B细胞淋巴瘤。

3. 如权利要求1或2所述的方法,其特征在于,所述PKC抑制剂选自下组:

索他洛尔;

3-(1H-吡啶-3-基)-4-[2-(哌嗪-1-基)喹啉-4-基]-1H-吡咯-2,5-二酮;

3-[2-氯-7-[(二甲氨基)甲基]-1-萘基]-4-[7-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]-1H-吡啶-3-基]-1H-吡咯-2,5-二酮;

3-[3-(4,7-二氮杂-螺[2,5]辛-7-基)-异喹啉-1-基]-4-(7-甲基-1H-吡啶-3-基)-吡咯-2,5-二酮;

3-[2-氯-7-[(二甲氨基)甲基]-1-萘基]-4-[7-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]-1H-吡啶-3-基]-1H-吡咯-2,5-二酮;和

(9S)-9-[(二甲氨基)甲基]-6,7,10,11-四氢-9H,18H-5,21:12,17-二亚甲基二苯并[e,k]吡咯并[3,4-h][1,4,13]氧杂二氮杂环十六碳炔-18,20(19H)-二酮;

或其药学上可接受的盐。

4. 如权利要求1或2所述的方法,其特征在于,所述PKC抑制剂是选择性PKCa/b抑制剂。

5. 如权利要求4所述的方法,其特征在于,所述选择性PKCa/b抑制剂选自下组:

3-[2-氯-7-[(二甲氨基)甲基]-1-萘基]-4-[7-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]-1H-吡啶-3-基]-1H-吡咯-2,5-二酮;和

(9S)-9-[(二甲氨基)甲基]-6,7,10,11-四氢-9H,18H-5,21:12,17-二亚甲基二苯并[e,k]吡咯并[3,4-h][1,4,13]氧杂二氮杂环十六碳炔-18,20(19H)-二酮;

或其药学上可接受的盐。

6. PKC抑制剂在抑制具有慢性活性B细胞受体信号传导的B细胞淋巴瘤生长中的用途。

7. 如权利要求6所述的用途,其特征在于,所述具有慢性活性B细胞受体信号传导的B细胞淋巴瘤是CD79突变型弥漫性大B细胞淋巴瘤。

8. 如权利要求6或7所述的用途,其特征在于,所述PKC抑制剂选自下组:

索他洛尔;

3-(1H-吡啶-3-基)-4-[2-(哌嗪-1-基)喹啉-4-基]-1H-吡咯-2,5-二酮;

3-[2-氯-7-[(二甲氨基)甲基]-1-萘基]-4-[7-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]-1H-吡啶-3-基]-1H-吡咯-2,5-二酮;

3-[3-(4,7-二氮杂-螺[2,5]辛-7-基)-异喹啉-1-基]-4-(7-甲基-1H-吡啶-3-基)-吡咯-2,5-二酮;

3-[2-氯-7-[(二甲氨基)甲基]-1-萘基]-4-[7-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]-1H-吡啶-3-基]-1H-吡咯-2,5-二酮;和

(9S)-9-[(二甲氨基)甲基]-6,7,10,11-四氢-9H,18H-5,21:12,17-二亚甲基二苯并[e,k]吡咯并[3,4-h][1,4,13]氧杂二氮杂环十六碳炔-18,20(19H)-二酮;

或其药学上可接受的盐。

9. 如权利要求 6 或 7 所述的用途,其特征在于,所述 PKC 抑制剂是选择性 PKCa/b 抑制剂。

10. 如权利要求 9 所述的用途,其特征在于,所述选择性 PKCa/b 抑制剂选自下组:

3-[2-氯-7-[(二甲氨基)甲基]-1-萘基]-4-[7-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]-1H-咪唑-3-基]-1H-吡咯-2,5-二酮;和

(9S)-9-[(二甲氨基)甲基]-6,7,10,11-四氢-9H,18H-5,21:12,17-二亚甲基二苯并[e,k]吡咯并[3,4-h][1,4,13]氧杂二氮杂环十六碳炔-18,20(19H)-二酮;

或其药学上可接受的盐。

11. 一种藉由为需要此种治疗的患者给予下述物质抑制具有慢性活性 B 细胞受体信号传导的 B 细胞淋巴瘤生长的方法:

(i) PKC 抑制剂;和

(ii) 至少一种额外药剂。

12. 如权利要求 11 所述的方法,其特征在于,所述额外药剂是 mTOR 抑制剂、PI3K 抑制剂或 JAK 抑制剂。

13. 如权利要求 12 所述的方法,其特征在于,所述额外药剂是 mTOR 抑制剂。

14. 如权利要求 12 所述的方法,其特征在于,所述额外药剂是 PI3K 抑制剂。

15. 如权利要求 12 所述的方法,其特征在于,所述额外药剂是 JAK 抑制剂。

16. 如权利要求 11、12、13、14 或 15 所述的方法,其特征在于,所述 PKC 抑制剂和所述额外药剂同时给予。

17. 如权利要求 11、12、13、14 或 15 所述的方法,其特征在于,所述 PKC 抑制剂和所述额外药剂顺次给予。

18. 如权利要求 16 所述的方法,其特征在于,所述 PKC 抑制剂是选择性 PKCa/b 抑制剂。

19. 如权利要求 17 所述的方法,其特征在于,所述 PKC 抑制剂是选择性 PKCa/b 抑制剂。

20. 一种藉由为需要此种治疗的患者给予药物组合物抑制具有慢性活性 B 细胞受体信号传导的 B 细胞淋巴瘤生长的方法,所述药物组合物包含 PKC 抑制剂和药学上可接受的载体。

21. 如权利要求 20 所述的方法,其特征在于,所述组合物还包含至少一种额外药剂。

22. 如权利要求 20 或 21 所述的方法,其特征在于,所述额外药剂是 mTOR 抑制剂、PI3K 抑制剂或 JAK 抑制剂。

23. 如权利要求 22 所述的方法,其特征在于,所述 PKC 抑制剂是选择性 PKCa/b 抑制剂。

24. 一种藉由为需要此种治疗的患者给予第一组合物和第二组合物抑制具有慢性活性 B 细胞受体信号传导的 B 细胞淋巴瘤生长的方法,其中

(i) 所述第一组合物包含 PKC 抑制剂和药学载体;和

(ii) 所述第二组合物包含至少一种额外药剂和药学载体。

25. 如权利要求 24 所述的方法,其特征在于,所述额外药剂是 mTOR 抑制剂、PI3K 抑制剂或 JAK 抑制剂。

26. 如权利要求 25 所述的方法,其特征在于,所述额外药剂是 mTOR 抑制剂。

27. 如权利要求 25 所述的方法,其特征在于,所述额外药剂是 PI3K 抑制剂。

28. 如权利要求 25 所述的方法,其特征在于,所述额外药剂是 JAK 抑制剂。

29. 如权利要求 24、25、26、27 或 28 所述的方法,其特征在于,所述 PKC 抑制剂和所述额外药剂同时给予。

30. 如权利要求 24、25、26、27 或 28 所述的方法,其特征在于,所述 PKC 抑制剂和所述额外药剂顺次给予。

31. 如权利要求 29 所述的方法,其特征在于,所述 PKC 抑制剂是选择性 PKCa/b 抑制剂。

32. 如权利要求 30 所述的方法,其特征在于,所述 PKC 抑制剂是选择性 PKCa/b 抑制剂。

用于治疗具有慢性活性 B 细胞受体信号传导的 B 细胞淋巴瘤的 PKC 抑制剂

技术领域

[0001] 本发明涉及一种以 PKC 抑制剂在抑制具有慢性活性 B 细胞受体信号传导的 B 细胞淋巴瘤（具体是 CD79 突变型弥漫性大 B 细胞淋巴瘤）生长上的用途。

[0002] 背景

[0003] 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL) 为恶性淋巴瘤中最普遍的形式,且在美国,每年诊断出超过 20,000 位患者。在形态学、生物学及临床特征上,DLBCL 具异质性。根据基因表现型态,可识别 DLBCL 的至少 3 种分子亚型,称为生长中心 B 细胞样 (GC)DLBCL、活化 B 细胞样 (ABC)DLBCL 及原发性纵隔 B 细胞淋巴瘤 (PMBL)。参见 Alizadeh, A. A. 等人, *Nature* 403(6769), 503-522(2000)。然而,分子 DLBCL 亚型不仅在数以千计的基因表达上呈现不同,而且具有明显不同的总存活率。GCB DLBCL 及 PMBL 患者对常规治疗出现有利的反应。反之, ABCDLBCL 代表最难治愈的亚型,且在组合抗 CD20 抗体利妥昔 (Rituximab) 与用于治疗非霍奇金 (Hodgkin) 淋巴瘤 (CHOP) 的疗法或 (R-CHOP) 的化学疗法之后,3 年的总存活率仅有 40%。此外,各亚型的特征为不同致癌路径的失调。例如, ABC DLBCL 的特征为主要藉由 CBM (CARD11/BCL10/MALT1) 信号传导复合物活化组成性核因子- κ B (NF- κ B) 路径,此点促使细胞增殖、分化且抑制凋亡。参见 Davis, R. E. 等人, *J Exp Med*, 194(12), 1861-1874(2001)。

[0004] 生理学上, B 细胞中 CBM 复合物是因应 B 细胞受体 (BCR) 的刺激而活化。结合该 BCR 的抗原引发受体寡聚合,此点促使 B 细胞共受体 CD79A 及 CD79B 中免疫受体基于酪氨酸的活化基序 (ITAM) 域受到 Lyn 介导的磷酸化。经磷酸化的 ITAM 域募集并活化质膜处的脾脏酪氨酸激酶 (SYK), 此时通过 Bruton 酪氨酸激酶 (BTK) 及磷脂酶 C γ (PLC γ) 引发下游信号传导,且最终导致蛋白激酶 C (PKC) 的活化。PKC β 被视为藉由含卡斯蛋白酶募集域蛋白 11 (CARD11, 亦称为 CARMA1) 的磷酸化介导 B 细胞中 BCR-NF- κ B 活化的主要的 PKC 同种型。该 CARD11 接头域的磷酸化导致促使 CBM 复合物集结的构象变化。一旦在质膜处活化时, CBM 复合物即促进 IKK (I κ B 激酶) 复合物活化,其会针对 I κ B α 进行磷酸化加以破坏,且由此使得 NF- κ B 转录因子进入核中,并驱动 NF- κ B 目标基因的表达。虽然始终不清楚 ABC DLBCL 中 NF- κ B 活化是否仅反映起源的肿瘤细胞的信号传导状态,但识别出此亚型中致癌 CARD11 突变体已为此路径的遗传失调提供第一证据。参见 Lenz, G., 等人, *Science* 319(5870), 1676-9(2008)。此外,最新研究已显示若干 NF- κ B 路径调节剂出现体细胞后天性肿瘤病变,包括负调节剂 A20 的功能频繁丧失突变及 CD79A 及 CD79B 的遗传学异常。例如,参见 Compagno, M. 等人, “Mutations of multiple genes cause deregulation of NF- κ B in diffuse large B-cell lymphoma” (弥漫性大 B 细胞淋巴瘤中多基因突变导致 NF- κ B 失调), *Nature*, 459(7247), 717-722(2009); Davis, E. R. 等人, “Chronic active B-cell-receptor signalling in diffuse large B-cell lymphoma” (弥漫性大 B 细胞淋巴瘤中的慢性活性 B 细胞受体信号传导), *Nature*, 463, 88-94(2010)。因此,极有可能 (即使不一定全部) 大多数 ABC DLBCL 可能潜在存有组成性活化 NF- κ B 路径信号传导的遗传

学病变。

[0005] 先前研究显示 ABC DLBCL 株系对 CARD11、BCL10、MALT1 或 IKK β 的抑制作用敏感,证实其显然依赖 NF- κ B 路径信号传导。参见 Ngo, V. N. 等人 Nature 441(7089):106-10(2006)。此外, Davis 等人报告具有野生型 CARD11 的 ABCDLBCL 细胞株与 BCR 信号传导的依赖性,且证实抑制 CD79A 会导致细胞死亡。参见 Davis 等人, Nature, 463, 88-94(2010)。此等结果反驳最近所提出不依赖配体的“增强”BCR 信号传导为使该等细胞依赖下游 BCR 信号传导的 B 细胞淋巴瘤更一般特征的最新研究结果。参见 Chen, L. 等人 Blood 111(4):2230-7(2008)。

发明内容

[0006] 本发明证实通过 CD79A/B 进行的慢性活性 BCR 信号传导强烈依赖下游 PKC β 激酶信号传导。

[0007] 因此,在一实施方式中,本发明提供一种藉由为需要此种治疗的患者给予 PKC 抑制剂(较佳为选择性 PKC α/β 抑制剂)抑制具有慢性活性 B 细胞受体信号传导的 B 细胞淋巴瘤(较佳为 CD79 突变型弥漫性大 B 细胞淋巴瘤,具体是具有 CD79A/B 突变体的癌(例如,非霍奇金淋巴瘤))生长的方法。

[0008] 在另一实施方式中,提供一种以 PKC 抑制剂(较佳为选择性 PKC α/β 抑制剂)来抑制具有慢性活性 B 细胞受体信号传导的 B 细胞淋巴瘤(较佳为 CD79 突变型弥漫性大 B 细胞淋巴瘤,具体是具有 CD79A/B 突变体的癌症(例如,非霍奇金淋巴瘤))生长的用途。

[0009] 本发明的另一方面提供一种藉由为需要此种治疗的患者给予 PKC 抑制剂(较佳为选择性 PKC α/β 抑制剂)与额外药剂(如下文所述)的组合来抑制具有慢性活性 B 细胞受体信号传导的 B 细胞淋巴瘤(较佳为 CD79 突变型弥漫性大 B 细胞淋巴瘤,具体是具有 CD79A/B 突变体的癌(例如,非霍奇金淋巴瘤))生长的方法。在一实施方式中,提供一种以 PKC 抑制剂(较佳为选择性 PKC α/β 抑制剂)与额外药剂(如下文所述)的组合在抑制具有慢性活性 B 细胞受体信号传导的 B 细胞淋巴瘤(较佳为 CD79 突变型弥漫性大 B 细胞淋巴瘤,具体是具有 CD79A/B 突变体的癌(例如,非霍奇金淋巴瘤))生长的用途。

[0010] 上述联合治疗可呈 (a) 单一药物组合物给药,所述药物组合物包含 PKC 抑制剂(较佳为选择性 PKC α/β 抑制剂)、至少一种额外药剂及药学上可接受的载体;或呈 (b) 两种独立药物组合物给药,其包含 (i) 含 PKC 抑制剂(较佳为选择性 PKC α/β 抑制剂)及药学上可接受载体的第一组合物,及 (ii) 含至少一种额外药剂及药学上可接受载体的第二组合物。该等药物组合物可同时或按顺序且可依任意顺序给予。较佳地,此额外药剂为 mTOR 抑制剂、PI3K 抑制剂或 JAK 抑制剂。在一实施方式中,PKC 抑制剂(较佳为选择性 PKC α/β 抑制剂)与 mTOR 抑制剂组合。在另一实施方式中,PKC 抑制剂(较佳为选择性 PKC α/β 抑制剂)与 PI3K 抑制剂组合。在又一实施方式中,PKC 抑制剂(较佳为选择性 PKC α/β 抑制剂)与 JAK 抑制剂(较佳为选择性 JAK2 抑制剂、选择性 JAK1 及 / 或 JAK2 抑制剂、选择性 JAK1 及 / 或 JAK3 抑制剂或选择性 JAK2 及 / 或 TYK2 抑制剂)组合。

[0011] 定义

[0012] 文中所用术语“PKC 抑制剂”是指可为泛(多亚型)或一或多种 PKC 同功酶具选择性的蛋白激酶 C 抑制剂。此术语 PKC 一般是指整个同种型家族:公知同种型; α 、 β (β 1

及 $\beta 2$) 及 γ 新颖同种型; δ 、 ϵ 、 η 及 θ 及非典型同种型; ζ 及 τ/λ 。

[0013] 术语“选择性 PKC 抑制剂”是指其针对其中一或多种 PKC 同种型的选择性为针对其他 PKC 同种型的至少约 20 倍的 PKC 抑制剂。较佳地,此选择性为至少约 100 倍,更佳为至少约 500 倍,最佳为至少约 1,000 或至少约 2,000 倍。

[0014] 术语“选择性 PKC 阿尔法 / 贝塔抑制剂”、“选择性 PKC α / β 抑制剂”或“选择性 PKCa/b 抑制剂”是指该蛋白激酶 C 抑制剂对 PKC 的阿尔法及 / 或贝塔 PKC 同种型的选择性高于对 PKC 的其他同种型。例如, PKC α 或 PKC α 及 β 超过其他 PKC 同种型至少约 20 倍 (较佳至少约 100 倍,更佳至少约 500 倍,最佳至少约 1,000 倍或至少约 2,000 倍)。

[0015] 附图简要说明

[0016] 图 1 说明 0.16 μM 至 20 μM 的浓度范围内的 AEB071 (泛 -PKC 抑制剂) 的生长抑制效应,其中相对细胞生长以相对于经 DMSO 处理的细胞的百分率表示;

[0017] 图 2A 说明 OCI-Ly3、HBL1、TMD8 及 OCI-Ly10 细胞株中,经 PKC 抑制剂 (AEB071) 处理 24 小时之后,IL-6mRNA 的表达以剂量 (单位为 μM) 依赖方式减少,其中 IL-6mRNA 含量以相对于 DMSO 处理细胞的 IL-6mRNA 含量的百分率表示;

[0018] 图 2B 说明 TMD8 细胞株中,经 PKC 抑制剂、化合物 B 及 LY333531 处理 24 小时之后,IL-6mRNA 的表达以剂量 (单位为 μM) 依赖方式减少,其中 IL-6mRNA 含量以相对于 DMSO 处理细胞的 IL-6mRNA 含量的百分率表示;

[0019] 图 2C 说明经浓度为 0 至 40 μM 的 IKKb 抑制剂 (MLN120B) 处理 24 小时之后 OCI-Ly3、HBL1 及 TMD8 细胞株的 IL-6 分泌量,其中 IL-6 分泌量以相对于 DMSO 处理细胞的 IL-6 分泌量的百分率表示;

[0020] 图 2D 说明经浓度为 0 至 10 μM 的 PKC 抑制剂 (AEB071) 处理 24 小时之后 OCI-Ly3、HBL1 及 TMD8 细胞株的 IL-6 分泌量,其中 IL-6 分泌量以相对于 DMSO 处理细胞的 IL-6 分泌量的百分率表示;

[0021] 图 3A 及图 3B 说明 TMD8 异种移植小鼠模型中,在体内 PKC 抑制剂 (AEB071) 处理对肿瘤生长的抑制作用;及

[0022] 图 4 说明在体外 CD79 突变型 ABC DLBCL 细胞株 TMD8 中,PKC 抑制剂 (AEB071) 与 mTOR 抑制剂 (RAD001) 间的协同作用。

[0023] 发明详述

[0024] 适用于本发明实施的 PKC 抑制剂可抑制 PKC 的若干种同种型,具体是,其等可选择性抑制特定的 PKC 同种型 (例如,选择性 PKC 抑制剂或同功酶选择性 PKC 抑制剂)。较佳地,PKC 抑制剂可选择性抑制选自下列的 PKC 同种型:典型 PKC 同种型 (α 、 $\beta 1$ 、 $\beta 2$ 、 γ) 及新颖 PKC 同种型 (ϵ 、 η 、 δ 、 θ) 或非典型同种型 (ζ 、 τ/λ),更佳为选自 α 、 β ($\beta 1$ 及 $\beta 2$ 同种型) 及 θ PKC 同种型。较佳的 PKC 抑制剂可选择性抑制 α 及 β 同种型。合适的 PKC 抑制剂包括马来酰亚胺衍生物,诸如美国专利案案号 5,545,636;5,668,152;5,672,681;5,698,578;5,710,145;6,645,970;7,220,774;7,235,555;美国公开案第 2008/0318975 号;欧洲专利案案号 0776895B1;0817627 B1;1449529 B1;1337527 B1;及 PCT 公开案案号 WO 03/082859;及 WO 07/006533 中所述的化合物。以上所引用的参考文献均是以引用的方式并入本文中。

[0025] 所关注的特定化合物包括索他洛尔 (sotrastaurin) (亦称为 AEB071 且描

述于美国专利第 6,645,970 号中)、3-(1H-咪唑-3-基)-4-[2-(哌嗪-1-基)喹啉-4-基]-1H-吡咯-2,5-二酮(描述于美国专利第 6,645,970 号)、3-[2-氯-7-[(二甲氨基)甲基]-1-萘基]-4-[7-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]-1H-咪唑-3-基]-1H-吡咯-2,5-二酮(描述于 PCT 公开案第 WO 07/006533 号及美国公开案第 2008/0318975 号中)、3-[3-(4,7-二氮杂螺[2,5]辛-7-基)-异喹啉-1-基]-4-(7-甲基-1H-咪唑-3-基)-吡咯-2,5-二酮(描述于美国专利第 7,235,555 号的实施例 69 中);鲁伯斯塔(ruboxistaurin)((9S)-9-[(二甲氨基)甲基]-6,7,10,11-四氢-9H,18H-5,21:12,17-二亚甲基二苯并-[e,k]吡咯并[3,4-h][1,4,13]氧杂二氮杂环十六碳炔-18,20(19H)-二酮(亦称为 LY-333531 且描述于美国专利第 5,698,578 号中))及鲁伯斯塔的甲磺酸盐(描述于欧洲专利第 0776895 B1 号中)。上述所引用的参考文献均是以引用的方式并入本文中。

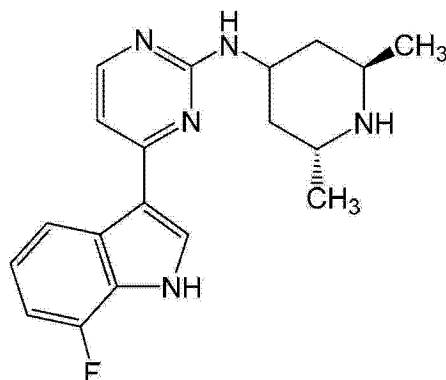
[0026] 合适的选择性 PKC α/β 抑制剂包括 3-[2-氯-7-[(二甲氨基)甲基]-1-萘基]-4-[7-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]-1H-咪唑-3-基]-1H-吡咯-2,5-二酮(CAS 号 919992-85-1,描述于 PCT 公开案第 WO 07/006533 号及美国公开案第 2008/0318975 号中);具有以下结构的 3-(1H-咪唑-3-基)-4-[2-(哌嗪-1-基)喹啉-4-基]吡咯-2,5-二酮,其描述于 PCT 公开案号 WO 2002/038561 的实施例 70 或美国专利第 6,645,970 号;(9S)-9-[(二甲氨基)甲基]-6,7,10,11-四氢-9H,18H-5,21:12,17-二亚甲基二苯并-[e,k]吡咯并[3,4-h][1,4,13]氧杂二氮杂环十六碳炔-18,20(19H)-二酮(亦称为鲁伯斯塔或 LY-333531,CAS 号 169939-94-0(描述于美国专利第 5,698,578 号中);鲁伯斯塔甲磺酸盐(描述于美国专利第 5,710,145 号及欧洲专利第 776895 B1 号中);及 12-(2-氰乙基)-6,7,12,13-四氢-13-甲基-5-氧代-5H-咪唑并(2,3-a)吡咯并(3,4-c)-咪唑(CAS 号 136194-77-9,获自 Calbiochem® 且描述于美国专利第 5,489,608 号中)。

[0027] 抑制 PKC 活性的另一种替代法是藉由使用核酸策略,诸如靶向一或多种 PKC 同种型的反义或小型干扰 RNA(siRNA)(例如,PKC- α 反义寡核苷酸,阿朴卡森(aprinocarsen)(亦称为 ISIS 3521/LY900003))。

[0028] 以下化合物适用于下述实验中,且其中的任一者可获自商品来源(例如 Calbiochem®)或采用描述于下文所引用的对应参考文献(等)中的制法制得。

[0029] 化合物 A(IKkb 抑制剂)-对照组:N-[(2R,6R)-2,6-二甲基-4-哌啶基]-4-(7-氟-1H-咪唑-3-基)-2-嘧啶胺(CAS 号 778646-25-6),其描述于美国专利第 7,615,562 号中,该专利是以引用的方式并入本文中。

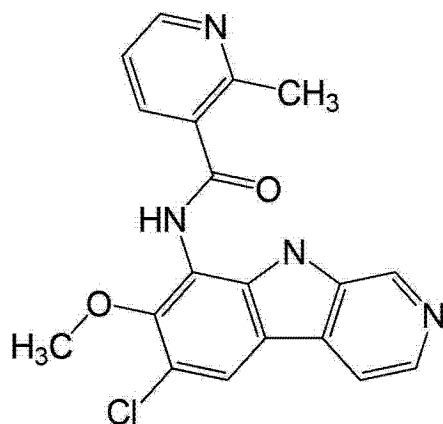
[0030]



[0031] 化合物 A

[0032] MLN120B (IKK β 抑制剂)-对照组 :N-(6-氯-7-甲氧基-9H- β -咔啉-8-基)-2-甲基烟酰胺 (CAS 号 783348-36-7), 其描述于 PCT 公开案第 WO 04/092167 号及美国公开案第 2004/0235839 号中。

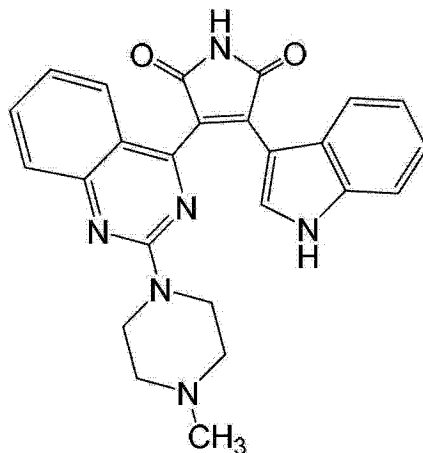
[0033]



[0034] MLN120B

[0035] 索他洛尔 (sotrastaurin) :3-(1H-吡啶-3-基)-4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)喹啉-4-基]-1H-吡咯-2,5-二酮 (AEB-071, CAS 号 425637-18-9), 其描述于“Drugs of the Future” (未来药物), 34(8), 第 618 至 623 页 (2009) 及美国专利第 6,645,970 号中, 其等是以引用的方式并入本文中。

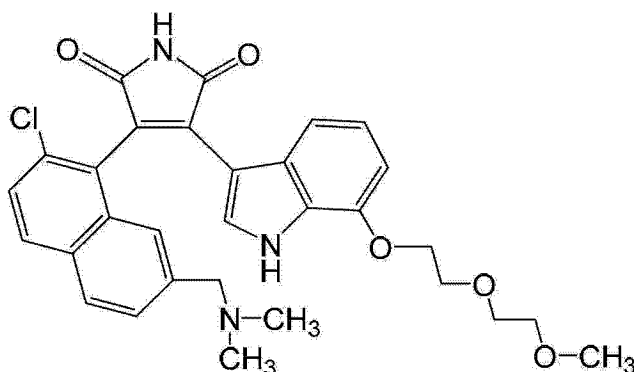
[0036]



[0037] AEB-071

[0038] 化合物 B :3-[2-氯-7-[(二甲氨基)甲基]-1-萘基]-4-[7-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]-1H-吡啶-3-基]-1H-吡咯-2,5-二酮 (CAS 号 919992-85-1), 其描述于 PCT 公开案第 WO 07/006533 号及美国公开案第 2008/0318975 号中, 该等公开案是以引用的方式并入本文中。

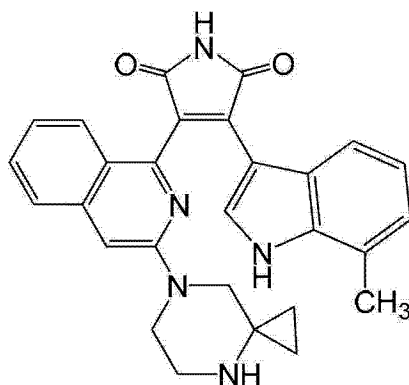
[0039]



[0040] (化合物 B)

[0041] 化合物 C : 3-[3-(4,7-二氮杂-螺[2,5]辛-7-基)-异喹啉-1-基]-4-(7-甲基-1H-吡咯-3-基)-吡咯-2,5-二酮, 其具有以下结构且描述于美国专利第 7,235,555 号的实施例 69 中。

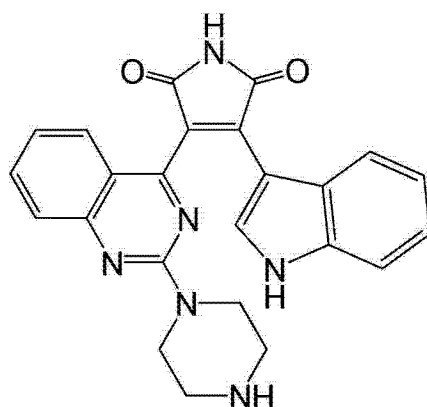
[0042]



[0043] (化合物 C)

[0044] 化合物 D : 3-(1H-吡咯-3-基)-4-[2-(哌嗪-1-基)喹唑啉-4-基]吡咯-2,5-二酮, 其具有以下结构且描述于 PCT 公开案第 W0 2002/038561 号的实施例 70 或美国专利第 6,645,970 号中。

[0045]

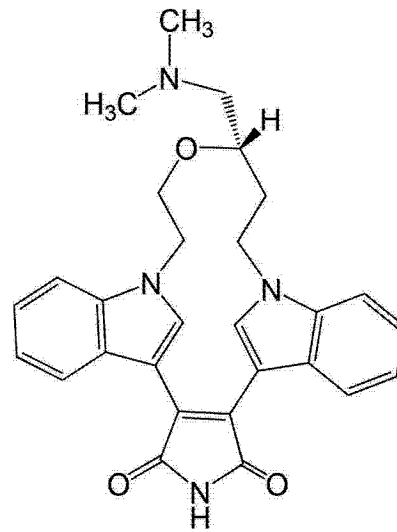


[0046] (化合物 D)

[0047] 鲁伯斯塔 : (9S)-9-[(二甲基氨基)甲基]-6,7,10,11-四氢-9H,18H-5,21:12,17-二亚甲基二苯并[e,k]吡咯并[3,4-h][1,4,13]氧杂二氮杂环十六碳炔-18,20(19H)-二酮, (LY-333531, CAS 号 169939-94-0), 其具有以下结构且描述于美国专利第 5,698,578 号中, 该专利是以引用的方式并入本文中, 及欧洲专利第 776895 B1

号中的甲磺酸盐。

[0048]



[0049] LY-333531

[0050] PKC 抑制剂的 PKC 抑制活性可依同种异体基因混合淋巴细胞反应 (MLR) 检测法测定。MLR 检测法可依据熟习此项相关技术者悉知的方法 (例如欧洲公开案第 1337527A1 号中所述的小鼠或人类 MLR 检测) 进行。

[0051] 在一较佳实施方式中,PKC 抑制剂在 MLR 检测中显示小于约 $1 \mu\text{M}$, 较佳小于约 10nM 的 IC_{50} 值。

[0052] Davis 等人识别出导致 BCR 信号传导慢性活性的 BCR 共受体 CD79A/B 中的突变。参见 Davis, R. E., “Chronic active B-cell-receptor signalling in diffuse large B-cell lymphoma” (弥漫性大 B 细胞淋巴瘤中的慢性活性 B 细胞受体信号转导), Nature, 463(7277), 88-94(2010)。为测试 PKC 抑制剂在治疗 B 细胞淋巴瘤中的用途, 在含 B 细胞淋巴瘤细胞株的分析板上评估 PKC 抑制剂的效应。其中包括 GC 及 ABC 亚型的 DLBCL 细胞株, 且证实三种 ABC DLBCL 细胞株 (OCI-Ly10、HBL1 及 TMD8) 在 CD79A/B 的 ITAM 基序上出现突变。参见 Davis, E. R. 等人, “Chronic active B-cell-receptor signalling in diffuse large B-cell lymphoma” (弥漫性大 B 细胞淋巴瘤中的慢性活性 B 细胞受体信号转导), Nature, 463, 88-94(2010)。

[0053] 使用两种药理学 PKC 抑制剂:(i) 泛 PKC 抑制剂索他洛尔 (sotrastaurin) (亦称为 AEB071) 及 (ii) PKCa/b 选择性化合物 3-[2-氯-7-[(二甲氨基)甲基]-1-萘基]-4-[7-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]-1H-吡咯-3-基]-1H-吡咯-2,5-二酮 (文中称为“化合物 B”), 以评估若干种弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL) 株的增殖。使用该等 IKKb 选择性抑制剂 N-(6-氯-7-甲氧基-9H-β-咔啉-8-基)-2-甲基烟酰胺 (文中称为“MLN120B”) 及 N-[(2R,6R)-2,6-二甲基-4-哌啶基]-4-(7-氟-1H-吡咯-3-基)-2-嘧啶胺 (文中称为“化合物 A”) 作为对照组化合物。藉由 PKC 抑制剂 (A) 索他洛尔 (sotrastaurin) (AEB071) 或 (B) 化合物 B; IKKb 抑制剂 (C) MLN120B 或 (D) 化合物 A 处理 ABC DLBCL 细胞株 (OCI-LY3、OCI-LY 10、HBL 1、U2932、TMD8、Su-DHL2) 及 GC DLBCL 细胞株 (Su-DHL4、DB、K-422) 5 天。以含于 $100 \mu\text{L}$ 的 5000 个细胞 / 孔, 将细胞涂覆于 96 孔板 (康宁公司 (Corning), #3358) 并藉由浓度为 160nM 至 $20 \mu\text{M}$ ($2 \times$ 稀释液) 的 DMSO 或抑制

剂处理。在 5 天处理之后,藉由CellTiter-Glo®发光细胞存活率检测试剂(普洛麦格公司(Promega), G7573)溶解细胞,将溶胞物转移至不透明 96 孔板(康宁公司, #3971)中,然后采用 Envision 读取发光信号。相对于中值 DMSO 信号计算生长 %。

[0054] GC 亚型细胞大体上对 IKK 及 PKC 抑制剂两者均不敏感,且在 Su-DHL4 及 DB 细胞中,半数最大生长抑制浓度 (IC_{50}) 大于 $10 \mu M$,此点是与此亚型不具有失调的 NF κ B 路径活化的观点一致(下表 1B)。虽然所有 ABC DLBCL 细胞株均对 IKK 抑制剂敏感,但其等对于 PKC 抑制剂的反应变化很大(下表 1A)。对 PKC 抑制剂不敏感的细胞株 OCI-Ly3 及 Su-DHL2 已有报告指出其分别在 CARD11 及 A20 出现突变。尽管其对 IKK β 抑制作用敏感,但在使用 PKC 抑制剂的生长检测法中,此两种细胞株均显示大于 $10 \mu M$ 的 IC_{50} 值(图 1 及下表 1A)。此等致癌病变被认为是作用在 CBM-NF κ B 信号传导的 PKC β 下游,此事实成为其不敏感性的基本分子原理。最新报告显示,PKC 抑制剂(下表 1A)展现中间物敏感性的 U2932 细胞具有 TAK1 突变,尽管实验上尚未证实其等的致癌本质。参见 Compagno, M. 等人,“Mutations of multiple genes cause deregulation of NF- κ B in diffuse large B-cell lymphoma”(弥漫性大 B 细胞淋巴瘤中多基因突变导致 NF- κ B 失调), Nature, 459(7247), 717-722(2009)。反之,证实具有 CD79A/B 突变的 HBL1、TMD8 及 OCI-Ly10 细胞对这两种 PKC 抑制剂极度敏感,且 IC_{50} 值为 0.2 至 $1.0 \mu M$ (图 1A、B),表示此等细胞株依赖于 CARD11 上游的 BCR 信号转导。以下表 1A 及 1B 显示指定化合物在指定细胞株中的生长抑制 IC_{50} 值,其等是藉由测定 ATP 浓度(Cell Titer Glo)测得。测得的 IC_{50} 值为使细胞生长减少 50% 时的化合物浓度。有关 AEB071 的原始数据的代表性曲线示于图 1 中。ND 表示无法测定此化合物的 IC_{50} 值。

[0055] 表 1A

[0056]

NF κ B 突变		ABC					
		CD79A	CD79B	CD79B	TAK1	A20	CARD11
目标	化合物	OCI-Ly10	HBL1	TMD8	U2392	Su-DHL2	OCI-Ly3
PKC β	AEB071	1.3	0.5	0.2	5	>20	>20
	化合物D	ND	0.2	0.2	3	>20	15
	化合物B	0.5	0.5	0.2	10	15	>20
IKK β	化合物A	0.3	2.5	0.2	2.5	15	0.4
	MLN120B	10	10	10	10	10	12

[0057] 表 1B

		GC		
NFκB突变		无	无	无
目标	化合物	Su-DHL4	DB	K422
[0058] PKCβ	AEB071	>20	>20	>20
	化合物D	15	>20	ND
	化合物B	7.5	>20	11
IKKβ	化合物A	10	>20	10
	MLN120B	>20	>40	>40

[0059] 本发明证实通过 CD79A/B 的慢性活性 BCR 传导信号对 PKC β 的催化活性具有强烈依赖性,且证实以泛 PKC 或 PKCa/b 选择性抑制剂在抑制具有产生慢性活性 BCR 信号传导的分子损伤的癌生长中的用途。

[0060] 利用 PKC 抑制剂减少 CD79 突变细胞中的 NFκB 路径信号传导

[0061] NFκB 路径的组成性活化为 ABC DLBCL 细胞的分子印记,且是其增殖及存活率所必需。参见 Davis, R. E. 等人, J Exp Med, 194(12), 1861-1874(2001)。监测 NFκB 路径基因因应 AEB071 处理的表达,以证实其因应 PKC 抑制性的生长抑制效应是通过调控 NFκB 路径信号传导而介导。使用 NFκB 路径所诱发的细胞激素 IL-6 作为标记物,来探讨 PKC 抑制剂对 NFκB 路径的调控作用。参见 Lam, L. T. 等人, Blood 111(7):3701-13(2008)。为了测定 IL-6mRNA 含量,使细胞涂覆于 6 孔板的 2ml 培养基中,2M/ml,然后,利用 10nM 至 10uM(4× 稀释液)的 DMSO 或抑制剂处理 24 小时。根据制造商的指示,采用 RNeasy 试剂盒(恰根公司(Qiagen), #74104)收获全 RNA,并采用大容量 cDNA 试剂盒(High Capacity cDNA kit)(ABI, #4368814),自 1 μg 全 RNA 中得到 cDNA。采用 $\Delta - \Delta C_t$ 法,使用 Taqman 探针(ABI:IL-6, Hs00174131_m1)与基因表达主混合物(Master Mix)(ABI, 4369510)一起测定相对于内源性对照组基因(ABI:TBP, 4326322E)及 DMSO 对照组的 IL-6mRNA 表达量。AEB071 处理导致 CD79 突变型细胞株 OCI-Ly10、HBL1 及 TMD8 中的 IL-6mRNA 表达随剂量变化而减少;然而,在突变体 CARD11 细胞株 OCI-Ly3 中,IL-6mRNA 表达不受影响(图 2A)。然后,利用两种额外的 PKC 抑制剂(化合物 B 及 LY333531)处理 TMD8 细胞,此举亦导致 IL-6mRNA 表达随剂量变化而减少,证实 IL-6 调控作用为 PKC 抑制剂的靶效应(图 2B)。

[0062] 可利用细胞分泌 IL-6 的事实监测细胞上清液中 IL-6 含量。可藉由 Quantikine ELISA,采用经处理细胞的上清液测定 IL-6 分泌。细胞经过洗涤且依 100 μ 1100,000 个细胞/孔涂覆于含新鲜配制培养基的圆底 96 孔板(康宁公司(Corning), #3358)中。然后,利用 DMSO 或浓度为 80nM 至 10 μ M(2× 稀释)的抑制剂处理该等细胞,且于 37°C 下培养 48 小时。接着,将条件培养基转移至 V 型底 96 孔板(纽克公司(Nunc), #12565436)。根据制造商说明书,藉由 Quantikine 比色 ELISA 试剂盒(R&D Systems, #D6050)测定 IL-6 分泌含量。对于 IL-6ELISA,利用新鲜配制培养基依 1:2 稀释条件培养基(例外:不稀释 HBL1 条件培养基,依 1:1 使用),图 2 中,各剂量的 IL-6 分泌量是以相对于 DMSO 处理细胞的 IL-6 分泌量的百分率形式表示。在所测试的所有 ABC DLBCL 细胞株中,IKKβ 抑制剂的处理使得 IL-6

分泌强烈减少(图 2C)。TMD8 及 HBL1 细胞中,PKC 抑制剂 AEB071 及化合物 B($IC_{50} < 0.2 \mu M$) 强烈抑制 IL-6 分泌。值得注意的是,PKC 抑制剂对于 CARD11 突变细胞株 OCI-Ly3 的 IL-6(及 IL-10)分泌没有影响,此点是与生长试验中该等细胞对 PKC 抑制剂不具敏感性相关(图 2D)。重要的是,敏感细胞株中,抑制 NF κ B 信号传导所需的浓度(由 IL-6 分泌测得)是与生长抑制检测中的 IC_{50} 具有密切相关性,因此证实 PKC 抑制剂的生长抑制效应是由 NF κ B 途径抑制性介导。

[0063] OCI-LY10 及 OCI-LY3 细胞株获自 Dr. Mark Minden 实验室(加拿大多伦多大学(University of Toronto, Canada))。HBL1 及 TMD8 细胞分别获自 Martin Dyer 博士(英国莱斯特大学(University of Leicester, UK))及 Georg Lenz 博士(德国柏林夏洛特(Charite Berlin, Germany))。DB 细胞获自 ATCC(USA) 且 U2392、K422 及 SU-DHL4 获自 DSMZ(德国)。

[0064] 体内 CD79 突变型 ABC DLBCL 对 PKC 抑制的敏感性:

[0065] 在采用皮下 TMD8 异种移植模型的体内条件中,CD79 突变型 ABC DLBCL 亦显示对 PKC 抑制敏感。SCID-米白色雌性小鼠购自查尔斯河实验室(Charles River Labs, Wilmington MA)且饲养在具有 12 小时光周期的温度及湿度控制内,并可自由取食及饮水。小鼠在右背侧腋区经皮下植入含于 50% 基质胶(BD Biosciences, #354234)中的 10×10^6 个 TMD8 细胞,且在肿瘤尺寸平均为 $\sim 160 \text{mm}^3$ (植入后第 21 天)时,将动物随机分成治疗组。利用含于 D5W 中的 20%PEG400 及 4.5% 0.1M HCl 调配 AEB071。利用量径器以 2 维方式测量肿瘤体积并依(长 \times 宽²)/2 计算。治疗期间,每周用量径器测量动物 2 次,以监测对于肿瘤生长的效应。相较于经运载体治疗的动物,AEB071 的每日口服剂量(80mg/kg, tid)使肿瘤生长受到显著抑制,T/C 为 17%($p < 0.05$)(参见图 3A)。T/C 百分率是以处理组动物的肿瘤体积变化平均值除以运载体组动物的体积肿瘤变化平均值并乘以 100 来计算。数据是以平均值 \pm 平均标准误差表示,且依据斯氏 t 检验法, $p < 0.05$,在统计学上认为差异明显。

[0066] 在体内试验的 PD 组中,监测 IL-10 应 AEB071 处理的 mRNA 表达,来证实应 PKC 抑制性的生长抑制效应是由调控 NF κ B 途径信号传导而介导。如上述在小鼠中植入 TMD8 细胞,且在肿瘤体积达到 $\sim 160 \text{mm}^3$ 时,给予单次剂量 80mg/kg 的 AEB071。在单次剂量的 AEB071 之后 1 小时或 8 小时,收获肿瘤样本,且在液氮中快速冷冻。组织样本经过均质化且采用组织裂解器 II(TissueLyser II, 恰根公司(Qiagen), 85300),藉由试剂 DX(恰根公司, 19088)在 RLT 缓冲液(恰根公司, #74104)中裂解细胞。根据制造商的指示,采用 RNeasy 试剂盒(恰根公司, #74104)收获全 RNA,并采用高容量 cDNA 试剂盒(ABI, #4368814),自 $1 \mu g$ 全 RNA 中得到 cDNA。采用 $\Delta - \Delta C_t$ 法,一起使用 IL-10Taqman 探针(ABI, Hs00174086_m1)与基因表达主混物(ABI, 4369510),相对于内源性对照组基因(ABI:TBP, 4326322E)及 DMSO 对照组,测定 IL-10 的 mRNA 表达量。AEB071 处理法在处理 8 小时导致异种移植肿瘤组织的 IL-10mRNA 表达减少。与 AEB071 下调 NF κ B 目标基因的体外动力学一致,在处理仅 1 小时之后,IL-10mRNA 表达不受影响(参见图 3A)。

[0067] PKC 抑制剂与 mTOR 抑制剂间的协同作用

[0068] 以组合形式使用泛 PKC 抑制剂(索他洛尔(sotrastaurin)(亦称为 AEB071))及 mTOR 选择性抑制剂 RAD001,来证实活体外 CD79 突变型 ABC DLBCL 株 TMD8 的增殖。使细胞涂覆于 96 孔板(康宁公司(Corning), #3358), $100 \mu L$,5000 个细胞/孔,且以各 $12 \mu L$ $10 \times$ 浓度(AEB071 的最终浓度为 63nM 至 $1 \mu M$,及 RAD001 为 3nM 至 50nM; $2 \times$ 稀释液)的

抑制剂或 DMSO, 依 6×6 矩阵的形式处理。在处理 5 天后, 藉由 CellTiter-Glo® 发光细胞存活率检测试剂 (普洛麦格公司 (Promega), G7573) 溶解细胞, 将溶胞物转移至不透明 96 孔板 (康宁公司, #3971) 中, 然后采用 Envision 读取发光信号。采用 Chalice 软件 (已自 CombinatoRx 取得使用权) 分析数据。相对于 DMSO 信号, 计算 AEB071 及 RAD001 的 6×6 剂量矩阵的抑制值 %。藉由比较组合剂量反应与单一剂量反应, 来确定其协同作用。在剂量矩阵的两面均包含相同化合物时, Loewe 加成性 (亦称为“剂量加成性”) 描述两种试剂间的折衷关系。AEB071 及 RAD001 的剂量矩阵的 ADD 超量抑制图 (ADD Excess Inhibition plot) 显示, 该抑制性超过该两种化合物组合时所期望的加成效应。采用 60% 抑制性的代表性等效线图绘图说明 AEB071 及 RAD001 的组合相对于 Loewe 加成性的协同作用。等效线图是将沿着等效轮廓到达 60% 抑制性时所需要的剂量与沿着基于剂量加成性模式 (由笔直对角线表示) 的预测轮廓所得到的剂量作比较 (参见图 4)。可依据组合指数 (CI) 测量协同作用, 该指数的定义为以组合形式达到指定抑制程度时所需的药物对对应的单一试剂浓度的总比率。AEB071 与 RAD001 的组合在 TMD8 细胞株中显示 $CI_{60}=.459(CI_{50}=.704)$ 的协同作用。此发现支持 PKC 抑制剂与 mTOR 选择性抑制剂的合理组合在慢性 BCR 路径活化作用中的效应 (包括 CD79A/B 突变的 DLBCL)。

[0069] 药物组合物

[0070] 就本发明的用途而言, PKC 抑制剂一般是调配成药物组合物之后才给药。因此, 本发明的另一方面为含 PKC 抑制剂及一或多种药学上可接受载体的药物的制法。该药物组合物是藉由习此相关技术者常规制程制得。

[0071] 如熟习此项相关技术者悉知, 文中所用术语“药学上可接受载体”包括任何及所有溶剂、分散介质、包衣、表面活性剂、抗氧化剂、防腐剂 (例如抗细菌剂、抗真菌剂)、等渗剂、吸收延迟剂、盐类、防腐剂、药物、药物稳定剂、粘合剂、赋形剂、崩解剂、润滑剂、增甜剂、矫味剂、染料及其类似物及组合 (参见, 例如 Remington's Pharmaceutical Sciences (雷明顿药物科学), 第 18 版马克印刷公司 (Mack Printing Company), 1990, 第 1289 至 1329 页)。除了任何公知与活性成分不兼容的载体外, 其均可用于治疗或药物组合物中。

[0072] 术语 PKC 抑制剂的“治疗有效量”是指可引起个体的生物或医学反应 (例如减小或抑制酶或蛋白质活性, 或改善症状、减轻病况、减慢或延迟疾病进展或预防疾病等) 的 PKC 抑制剂用量。在非限制性实施方式中, 术语“治疗有效量”是指当给予个体时, 可有效达成下列各项的 PKC 抑制剂用量: (1) 至少部分减轻、抑制、预防及 / 或改善 (i) 藉由抑制具有慢性活性 B 细胞受体信号传导的 B 细胞淋巴瘤 (较佳为 CD79 突变型弥漫性大 B 细胞淋巴瘤) 生长所介导的病况或症状或疾病, 或 (ii) 与此活性相关的病况或症状或疾病, 或 (iii) 特征为此抑制的活性 (正常或异常) 的病况或症状或疾病; 或 (2) 减少或抑制具有慢性活性 B 细胞受体信号传导的 B 细胞淋巴瘤 (较佳为 CD79 突变型弥漫性大 B 细胞淋巴瘤) 的生长。

[0073] 文中所用术语“治疗有效量”是指本发明化合物在给予细胞 (或组织) 或非细胞生物物质 (或介质) 时可有效至少部分减少或抑制具有慢性活性 B 细胞受体信号传导的 B 细胞淋巴瘤 (较佳为 CD79 突变型弥漫性大 B 细胞淋巴瘤) 生长时的用量。

[0074] 文中所用术语“个体”是指动物。一般, 此动物为哺乳动物。个体亦指例如灵长类 (例如人类 (男性或女性))、牛、羊、山羊、马、狗、猫、兔、大鼠、小鼠、鱼、鸟, 等等。在一些实

施方式中,个体为灵长类。在又一实施方式中,个体为人类。

[0075] 文中所用术语“抑制”或“抑制性”是指减缓或压制所指定的病况、症状、或病症或疾病,或明显降低生物活性或过程的基线活性。

[0076] 文中所用术语任何疾病或病症的“治疗”、“处理”或“疗法”是指 (i) 缓解疾病或病症 (即减缓或制止或减小疾病的进展或其中至少一种临床症状); (ii) 减轻或缓解至少一种身体检查参数,包括彼等可能无法从患者辨别的参数; (iii) 在身体上 (例如可辨别症状的稳定)、生理学上 (例如物理参数的稳定),或在两者上调控疾病或病症;或 (iv) 预防或延迟疾病或病症的发病或发展或进展。一般,术语“处理”或“治疗”描述患者的管理或照顾,以抗击疾病、病况、或病症,且包括给予 PKC 抑制剂,以防止症状或并发症的发病,减轻症状或并发症,或消除疾病、病况或病症。

[0077] 如文中所用的,若该个体可在生物学上,医学上或生活质量上从此治疗中获益,则该个体“需要”治疗 (较佳为人类)。

[0078] 本发明的另一方面提供一种以 PKC 抑制剂在制造药物上的用途,该药物用于治疗特征为抑制具有慢性活性 B 细胞受体信号传导的 B 细胞淋巴瘤 (较佳为 CD79 突变型弥漫性大 B 细胞淋巴瘤) 生长或抑制具有产生慢性活性 BCR 信号传导的分子损伤的癌生长的个体病症或疾病。

[0079] 可针对诸如口服、非经肠给予及经直肠给予等特定给药方式调配药物组合物。此外,本发明药物组合物可制成固体形式 (包括 (但不限于) 胶囊、锭剂、丸剂、颗粒、粉剂或栓剂) 或液体形式 (包括 (但不限于) 溶液、混悬液或乳液)。该等药物组合物可经历常规医药操作 (诸如灭菌) 且 / 或可包含常规惰性稀释剂、润滑剂 (或缓冲剂),以及佐剂 (诸如防腐剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂及缓冲液,等)。

[0080] 一般,药物组合物为锭剂或明胶胶囊,其中包含活性成分及以下成份:

[0081] a) 稀释剂,例如乳糖、葡萄糖、蔗糖、甘露醇、山梨醇、纤维素及 / 或甘氨酸;

[0082] b) 润滑剂,例如二氧化硅、滑石、硬脂酸、其镁或钙盐及 / 或聚乙二醇;针对锭剂而言,亦包含

[0083] c) 粘合剂,例如硅酸镁铝、淀粉糊、明胶、黄耆胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠及 / 或聚乙烯吡咯烷酮;若需要可包含

[0084] d) 崩解剂,例如淀粉、琼脂、藻酸或其钠盐,或发泡混合物;及 / 或

[0085] e) 吸收剂、着色剂、香料及增甜剂。

[0086] 锭剂可为依据文献悉知方法的膜衣型或肠溶衣型中的任一者。

[0087] 适用于口服的合适组合物包括呈锭剂、糖锭、水性或油性混悬液、可分散粉末或颗粒、乳液、硬或软胶囊或糖浆或酞剂形式的有效量 PKC 抑制剂。计划供口服用的组合物是根据适用于制造药物组合物的任何文献中所悉知方法制得,且该等组合物可包含一或多种选自增甜剂、矫味剂、着色剂及防腐剂的试剂,以提供医药上美观且适口的制剂。锭剂可包含与适用于制造锭剂的无毒的药学上可接受赋形剂混合的活性成分。该等赋形剂为例如惰性稀释剂,诸如碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙或磷酸钠;粒化及崩解剂,例如玉米淀粉或藻酸;粘合剂,例如淀粉、明胶或阿拉伯胶;及润滑剂,例如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石。该等锭剂是未经包衣或藉由已知技术包衣,以延迟胃肠道中的崩解及吸收,且由此提供长时间的持续作用。例如,可采用延时物质,诸如甘油单硬脂酸酯或甘油二硬脂酸酯。口服用调配物可呈

硬明胶胶囊形式存在,其中活性成分是与惰性固体稀释剂(例如碳酸钙、磷酸钙或高岭土)混合,或呈软明胶胶囊形式存在,其中活性成分是与水或油介质(例如花生油、液体石蜡或橄榄油)混合。

[0088] 一些可注射组合物为水性等渗溶液或混悬液,且栓剂宜由脂肪性乳液或混悬液制得。该等组合物可经灭菌且/或包含佐剂,诸如防腐剂、稳定剂、润湿剂或乳化剂、助溶剂、调节渗透压的盐及/或缓冲液。此外,其等亦可包含其他具治疗价值的物质。该等组合物分别是根据常规混合、粒化或包衣方法制得,且包含约 0.1 至 75% 或约 1 至 50% 的活性成分。

[0089] 适用于经皮施用的合适组合物包括有效量的 PKC 抑制剂与合适载体。适用于经皮递送的载体包括帮助输送通过主体皮肤的可吸收的药学上可接受溶剂。例如,经皮装置是呈绷带的形式,其包括衬底构件、含有化合物与视需要选用的载体的储槽、可视需要选用的速率控制屏障供长期依控制及预定速率递送化合物至主体皮肤、及将装置紧固在皮肤上的构件。

[0090] 适于局部应用于例如皮肤及眼部的合适组合物包括例如适于呈气雾剂或类似形式递送的水溶液、混悬液、油膏、乳霜、凝胶或可喷洒调配物。该等局部递送是统特别适用于皮肤施用,例如,用于治疗皮肤癌,例如呈防晒霜、乳液、喷雾及类似形式的防护用途。因此,其等特别适用于局部用途,包括文献中常规化妆品、调配物。其等可包含增溶剂、稳定剂、增渗剂、缓冲剂及防腐剂。

[0091] 如文中所用的局部施用法亦可与吸入或鼻内施用法相关。其等可呈干粉(单独、混合物(例如与乳糖的干掺合物)形式或(例如与磷脂)混合组成的颗粒形式中的任一者)的形式,从干粉吸入器递送,或呈气溶胶喷雾形式,在有或没有使用合适的推进剂下,藉由加压容器、泵、喷洒器、喷雾器或雾化器递送。

[0092] 对于约 50 至 70kg 的个体,本发明药物组合物或组合物可呈约 1 至 1000mg 的活性成分,或约 1 至 500mg 或约 1 至 250mg 或约 1 至 150mg 或约 0.5 至 100mg,或约 1 至 50mg 的活性成分的单位剂量。化合物、药物组合物或其组合物的治疗有效剂量是取决于个体的物种、体重、年龄及所治疗的个别病况、病症或疾病或其严重程度。医师(熟习相关技术的临床医师或兽医)很容易即可决定预防、治疗或抑制病症或疾病进展时所需要的各活性成分的有效量。

[0093] 以上所引用的剂量特性已在采用有利的哺乳动物(例如小鼠、大鼠、狗、猴)或其离体器官、组织及标本的体外及体内试验中证实。本发明化合物可呈溶液(例如水溶液)形式在活体外施用,及可例如呈混悬液或水溶液形式,在活体内经肠、非经肠(宜经静脉内)施用。活体外剂量可介于约 10^{-3} 莫耳浓度至 10^{-9} 莫耳浓度的范围内。活体内治疗有效量可根据给予路径改变,在约 0.1 至 500mg/kg 之间(或约 1 至 100mg/kg 之间)。

[0094] 在一些实施例中,可能宜由 PKC 抑制剂与额外抗癌药剂或一般用于化学疗法中的附加疗法组合给予。PKC 抑制剂可能与一或多种其他治疗剂同时给药,或在给予一或多种其他治疗剂之前或之后给药。PKC 抑制剂与其他一或多种药剂可藉由相同或不同给药途径分开给予,或形成相同药物组合物一起给药。例如,可将 PKC 抑制剂加至现行标准照护法中,其包括用于治疗非霍奇金淋巴瘤(亦称为 R-CHOP)的与抗-CD20 抗体利妥昔(rituximab)及化学疗法的联合疗法。其他合适的额外抗癌试剂包括 mTOR 抑制剂、PI3K 抑制剂及 JAK 抑制剂。

[0095] 合适的 mTOR 抑制剂包括西罗莫司脂化物 (Temsirolimus) (由 Pfizer 以商标名称 **Torisel**® 出售)、地磷莫司 (ridaforolimus) (正式名称为狄弗利斯 (deferolimus), 二甲基次膦酸 (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 [30.3.1.0^{4,9}]三十六烷-16, 24, 26, 28-四烯-12-基]丙基]-2-甲氧基环己酯 (亦称为 AP23573 及 MK8669), 且描述于 PCT 公开案第 WO 03/064383 号中)、依维莫司 (everolimus) (由诺华公司以商品名 **Afinitor**® 出售且亦称为 “RAD001”)、雷帕霉素 (Rapamycin) (西罗莫司 (sirolimus))、OSI-027 (OSI 药品) 及 WO 06/090167; WO 06/090169; WO 07/080382; WO 07/060404; 及 WO 08/023161 中所述的化合物。特别有用的 mTOR 抑制剂为依维莫司 (everolimus) (RAD001)。

[0096] 合适的 PI3K 抑制剂包括渥曼青霉素 (wortmannin)、WO 06/044453 中所述的 17-羟基渥曼青霉素类似物、4-[2-(1H-吡啶-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 (亦称为 GDC 0941 且描述于 PCT 公开案号 WO 09/036082 及 WO 09/055730 中)、2-甲基-2-[4-[3-甲基-2-氧代-8-(喹啉-3-基)-2, 3-二氢咪唑并 [4, 5-c] 喹啉-1-基]苯基]丙腈 (亦称为 BEZ 235 或 NVP-BEZ 235, 且描述于 PCT 公开案第 WO 06/122806 号中)、(S)-1-(4-((2-(2-氨基嘧啶-5-基)-7-甲基-4-吗啉基噻吩并 [3, 2-d] 嘧啶-6-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-羟基丙-1-酮 (描述于 PCT 公开案第 WO 2008/070740 号中)、LY294002 (获自埃克森药化 (Axon Medchem) 的 2-(4-吗啉基)-8-苯基-4H-1-苯并哌喃-4-酮)、PI 103 盐酸盐 (获自埃克森药化的盐酸 3-[4-(4-吗啉基吡啶并-[3', 2':4, 5]呋喃并 [3, 2-d] 嘧啶-2-基]苯酚)、PIK 75 (获自埃克森药化的盐酸 N'-[(1E)-(6-溴咪唑并 [1, 2-a] 吡啶-3-基)亚甲基]-N, 2-二甲基-5-硝基苯磺酰肼)、PIK 90 (获自埃克森药化的 N-(7, 8-二甲氧基-2, 3-二氢-咪唑并 [1, 2-c] 喹啉-5-基)-烟碱酰胺)、GDC-0941 双甲磺酸盐 (获自埃克森药化的双甲磺酸 2-(1H-吡啶-4-基)-6-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基甲基)-4-吗啉-4-基-噻吩并 [3, 2-d] 嘧啶)、AS-252424 (获自埃克森药化的 5-[1-[5-(4-氟-2-羟基-苯基)-呋喃-2-基]-亚甲-(Z)-基]-四氢噻唑-2, 4-二酮), 及 TGX-221 (获自埃克森药化的 7-甲基-2-(4-吗啉基)-9-[1-(苯基氨基)乙基]-4H-吡啶并-[1, 2-a] 嘧啶-4-酮)、XL-765 及 XL-147。

[0097] 合适的 janus 相关激酶 (JAK) 抑制剂 (例如 JAK1、JAK2 或 JAK3 抑制剂) 包括 (R)-3-(4-(7H-吡咯并 [2, 3-d] 嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)-3-环戊基丙腈 (亦称为 INCB018424 且由 Lin, Z. 等人描述于 Organic Letters “Enantioselective Synthesis of Janus Kinase Inhibitor IN CB018424 via an Organocatalytic Aza-Michael Reaction” (通过有机催化的氮杂麦克反应对映体选择性合成 Janus 激酶抑制剂 INCB018424), 11(9), 1999-2002(2009) 中), 及 N-(1, 1-二甲基乙基)-3-[[5-甲基-2-[[4-[2-(1-吡咯烷基)乙氧基]苯基]胺基]-4-嘧啶基]胺基]-苯磺酰胺 (亦称为 TG101348 且描述于 PCT 公开案第 WO 2007/053452 号中)、N-[4-[[4-(4-甲基哌嗪-1-基)-6-(5-甲基-2H-吡啶-3-基氨基)嘧啶-2-基]硫烷基]苯基]酰胺环丙烷羧酸 (亦称为 MK 0457、妥色替 (Tozasertib) 及 VX 680)、2, 3, 9, 10, 11, 12-六氢-10-羟基-10-(羟甲基)-9-甲基-[9S-(9 α , 10 β , 12 α)]-9, 12-环氧-1H-二吡

哌并 [1, 2, 3-fg:3', 2', 1' -k1] 吡咯并 [3, 4-i][1, 6] 苯并二氮芳辛 -1- 酮 (亦称为 CEP 701 及乐替尼 (Lestaurtinib))、3-((3R, 4R)-4- 甲基 -3-(甲基 (7H- 吡咯并 [2, 3-d] 嘧啶 -4- 基) 胺基) 哌啶 -1- 基)-3- 氧代丙腈 (亦称为 CP-690550)、(N-(氰基甲基)-4-[2-[[4-(4- 吗啉基) 苯基] 胺基]-4- 嘧啶基]- 苯甲酰胺 (亦称为 CYT387 且描述于 Burns, C. J. 等人, Bioorg Med Chem Lett 19, 5887-5892(2009) 中)、XL-019(CAS#1123889-86-0)、SB-1518(CAS#1138325-13-0) 及 PCT 公开案号 WO 08/148867 及 WO 07/071393 中所述的化合物。较佳地, JAK 抑制剂为选择性 JAK2 抑制剂、选择性 JAK1 及 / 或 JAK2 抑制剂、选择性 JAK1 及 / 或 JAK3 抑制剂或选择性 JAK2 及 / 或 TYK2 抑制剂。

[0098] 本发明的另一方面为含有 PKC 抑制剂及至少一种其他治疗剂 (或药剂) 的产品, 其等是以组合制剂形式, 供同时、分别或依次用于疗法用途中, 以抑制具有慢性活性 B 细胞受体信号传导的 B 细胞淋巴瘤 (较佳为 CD79 突变型弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (例如非霍奇金淋巴瘤)) 的生长或抑制具有导致慢性活性 BCR 信号传导的分子损伤的癌生长。

[0099] 在本发明的联合治疗中, PKC 抑制剂及其他治疗剂可由相同或不同的制造商制造及 / 或调配。此外, 例如, 在依次给予本发明化合物及其他治疗剂期间, PKC 抑制剂及其他治疗剂 (或药剂) 可: (i) 在将组合产品让与医师的前先合并成联合疗法 (例如, 若呈包括本发明化合物及其他治疗剂的试剂盒); (ii) 在即将给药前才由医师自己 (或在医师的指导下) 合并成联合疗法; (iii) 由患者自己合并成联合疗法。

[0100] 因此, 本发明提供一种以 PKC 抑制剂在治疗藉由抑制具有慢性活性 B 细胞受体信号传导 (较佳为 CD79 突变型弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (例如非霍奇金淋巴瘤)) 介导的疾病或病况或在抑制具有导致慢性活性 BCR 信号传导的分子损伤的癌生长上的用途, 其中制备此药物, 供与另一种治疗剂一起给药。本发明亦提供一种以另一种治疗剂在治疗藉由抑制具有慢性活性 B 细胞受体信号传导 (较佳为 CD79 突变型弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (例如非霍奇金淋巴瘤)) 所介导的疾病或病况或用于抑制具有导致慢性活性 BCR 信号传导的分子损伤的癌生长上的用途, 其中此药物是与 PKC 抑制剂一起给予。

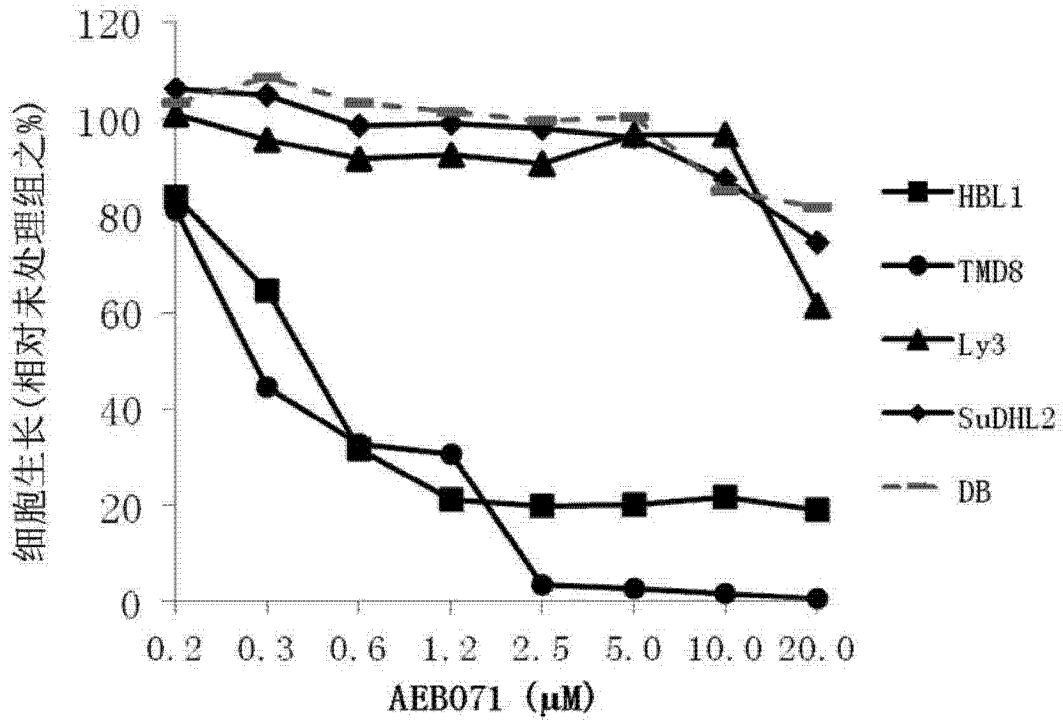


图 1

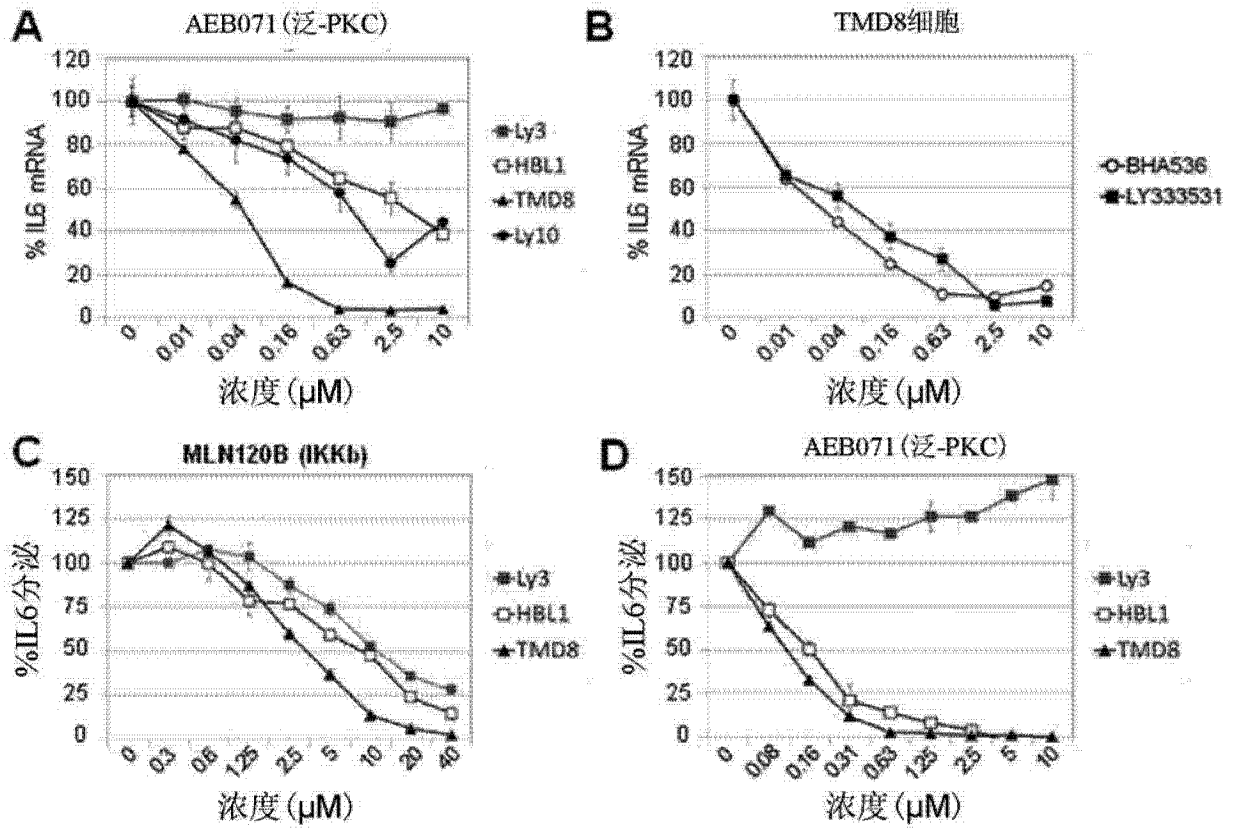


图 2

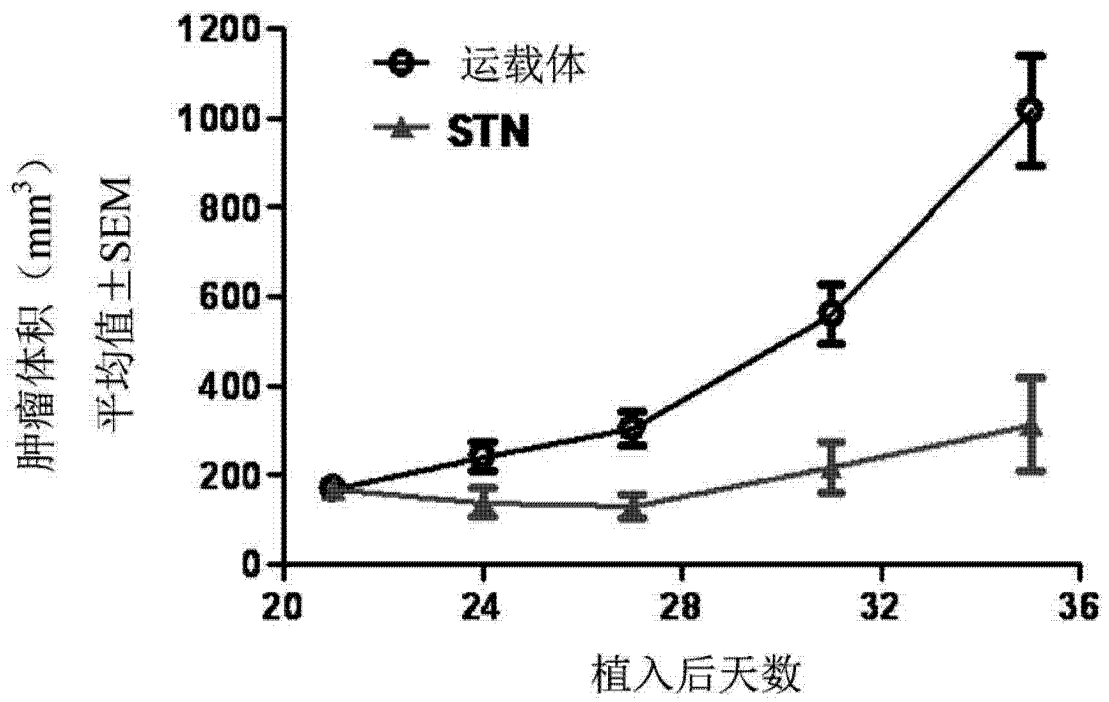


图 3A

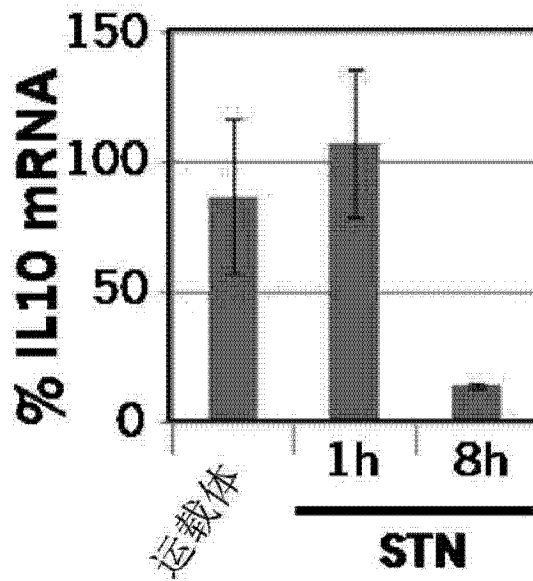


图 3B

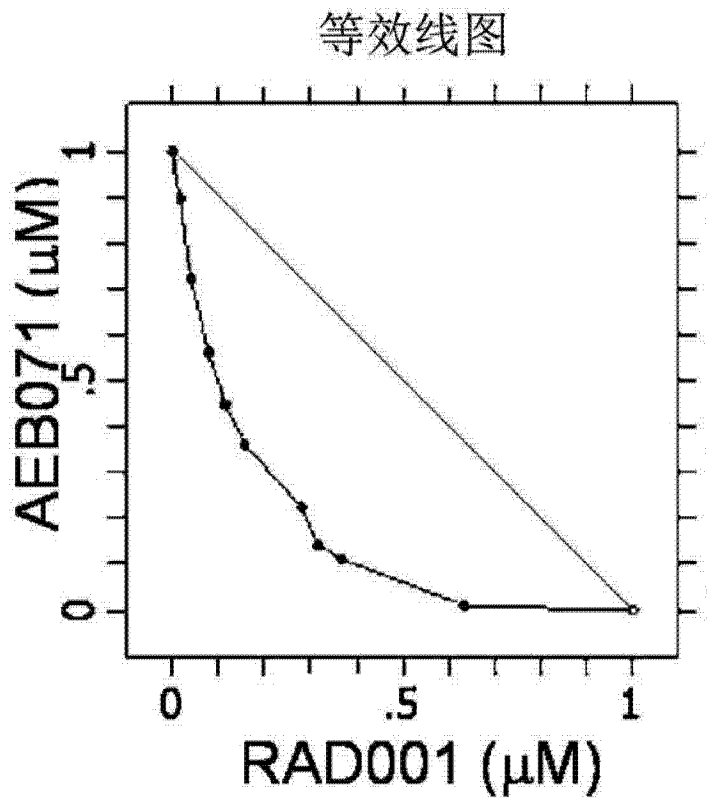


图 4