

治疗白血病的方法

技术领域

5 本发明属于医药领域，具体涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物在治疗慢性期和/或加速期和/或急变期的慢性粒细胞白血病和/或急性淋巴细胞白血病的用途和方法。本发明还涉及用于治疗野生型和/或突变型 BCR-ABL1 激酶调节的疾病

10 背景技术

慢性粒细胞白血病(chronic myelogenous leukemia, CML)和一些成人急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)是由于染色体易位(9;22)(q34; q11)引起的，导致 BCR 和 ABL1 基因在费城染色体上融合成为 BCR-ABL1 融合基因。BCR-ABL1 融合基因翻译了 BCR-ABL1 融合蛋白，从而使 BCR-ABL1 酪氨酸激酶活性异常升高，产生了促进
15 细胞增殖、抑制凋亡和减弱细胞黏附的作用。CML 起病缓慢，其自然病程包括慢性期 (Chronic phase, CP)、加速期 (Accelerated phase, AP) 以及急变期 (Blast phase, BP)，大多数患者初诊时为慢性期。BCR-ABL1 酪氨酸激酶抑制剂(Tyrosine Kinase Inhibitors, TKIs)的出现彻底的改变了 CML 的治疗，其抑制 BCR-ABL1 通路，显著降低了表达 BCR-ABL1 的 CML 细胞的增殖。目前治疗 CML 的 ATP 竞争性 BCR-ABL1 抑制剂有结合于
20 DFG-out 构象的 II 型酪氨酸激酶抑制剂伊马替尼(imatinib, Gleevec®)和尼洛替尼(nilotinib, Tasisign®)，以及结合于 DFG-in 构象的 I 型抑制剂达沙替尼(dasatinib, Sprycel®)和博舒替尼(bosutinib, Bosulif®)。然而，持续的药物治疗都因发生 BCR-ABL1^{T315I} 的突变而失效。虽然 II 型抑制剂帕纳替尼(ponatinib, Iclusing®)能显著地抑制 T315I 突变，但其对其他激酶发生脱靶效应而有不良反应。因此，在费城染色体阳性的 CML 患者中，ATP 竞争性
25 TKIs 治疗失败的原因可能是对 TKIs 耐药或发生不可接受的副作用，或两者兼有。

2003 年 Kuriyan 和 Superti-Furga 课题组报告，肉豆蔻酰基参与了 ABL 激酶的自动调节，诱导 SH3-SH2-Kinase 结构发生交联，发挥负向调控 ABL 激酶活性的关键作用，使得细胞正常增殖。但是当形成 BCR-ABL1 融合蛋白时，BCR 占据了 ABL 的 N 端帽区肉豆蔻酰结合位点，无法诱导 SH3-SH2-Kinase 结构域交联，导致 BCR-ABL1 的结构活化，
30 致使细胞发生持续性分化增殖而恶性变。

阿思尼布(asiciminib, Scemblix®)是结合到 ABL 的肉豆蔻酰口袋的变构抑制剂。阿思

尼布在低纳摩尔范围内对 BCR-ABL1 中所有催化 ATP 位点突变都具有活性, 包括 T315I 突变。肉豆蔻酰结合位点的一些突变 (例如 P465S, V468F, I502L, A337V, A424T) 对阿思尼布产生抗性。

- 因此有必要进一步开发 BCR-ABL1 变构抑制剂用于治疗 CML, 并且有必要进一步
5 开发 BCR-ABL1 变构抑制剂和 ATP 竞争性抑制剂的联合用药。

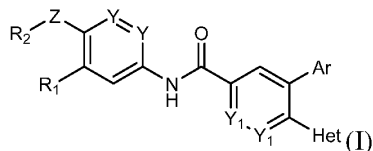
发明概述

- 本发明提供了式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗慢性
10 性期和/或加速期和/或急变期 CML 和/或 ALL 的用途和方法, 其中所述式(I)化合物或其
药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物如下文所述。

本发明还提供了一种药物组合, 其包含 BCR-ABL1 变构抑制剂(例如, 式(I)化合物或其
药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物)和 ATP 竞争性抑制剂。该组合显著地抑制
BCR-ABL1 的突变, 特别是难治性的复合突变, 可用于治疗野生型和/或突变型 BCR-
ABL1 激酶调节的疾病。

- 15 对此, 本发明采用以下技术方案:

技术方案 1. 式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物在制备
用于治疗慢性粒细胞白血病(CML)或急性淋巴细胞性白血病(ALL)的药物中的用途, 其中
式(I)化合物具有如下结构:



- 20 其中:

Y_1 独立地选自 CR_a 或 N;

Y 独立地选自 CR_a 或 N;

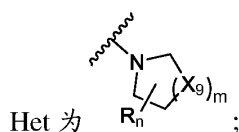
R_1 选自氢、卤素、腈基、硝基、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基, 其中所述 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基任选被 R_{1a} 基团取代;

- 25 R_2 选自氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基, 其中所述 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基任选被 R_{2a} 基团取代;

Z 为化学键、O、 $S(O)_{0-2}$ 或 NR_b ;

或者 -Z- R_2 一起表示 - SF_5 ;

Ar 为至少含有一个 N 原子的六元杂芳基, 其任选地被 R 基团取代;



其中 X_9 选自 O、S、 NR_b 或 $\text{C}(\text{R})_2$;

m 为 0、1 或 2;

n 为 0、1、2、3、4、5 或 6;

- 5 R_a 独立地选自氢、卤素、腈基、硝基、羟基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{1-6} 烷氧基;

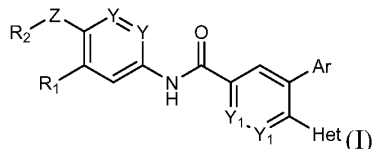
R_b 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

R_{1a} 、 R_{2a} 和 R 独立地选自氢、卤素、羟基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{3-7} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基或 C_{5-10} 杂芳基;

或者相同原子或相邻原子上的两个 R 基团可以一起形成 C_{3-7} 环烷基、 C_{3-7} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基或 C_{5-10} 杂芳基。

技术方案 2. 一种在患者中治疗慢性粒细胞白血病(CML)或急性淋巴细胞性白血病(ALL)的方法, 其包括向所述患者给药治疗有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐、

- 15 晶型、溶剂合物或水合物, 其中式(I)化合物具有如下结构:



其中:

Y_1 选自 CR_a 或 N ;

Y 独立地选自 CR_a 或 N ;

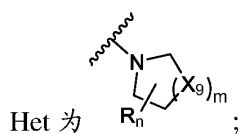
- 20 R_1 选自氢、卤素、腈基、硝基、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基, 其中所述 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基任选被 R_{1a} 基团取代;

R_2 选自氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基, 其中所述 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基任选被 R_{2a} 基团取代;

Z 为化学键、O、 $\text{S}(\text{O})_{0-2}$ 或 NR_b ;

- 25 或者 $-\text{Z}-\text{R}_2$ 一起表示 $-\text{SF}_5$;

Ar 为至少含有一个 N 原子的六元杂芳基, 其任选地被 R 基团取代;



其中 X_9 选自 O、S、 NR_b 或 $\text{C}(\text{R})_2$;

m 为 0、1 或 2;

n 为 0、1、2、3、4、5 或 6;

- 5 R_a 独立地选自氢、卤素、腈基、硝基、羟基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{1-6} 烷氧基;

R_b 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

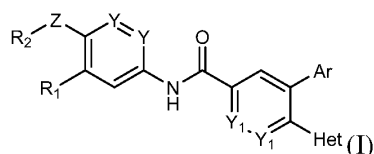
R_{1a} 、 R_{2a} 和 R 独立地选自氢、卤素、羟基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{3-7} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基或 C_{5-10} 杂芳基;

10 基;

或者相同原子或相邻原子上的两个 R 基团可以一起形成 C_{3-7} 环烷基、 C_{3-7} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基或 C_{5-10} 杂芳基。

技术方案 3. 式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物, 其用于治疗慢性粒细胞白血病(CML)或急性淋巴细胞性白血病(ALL), 其中式(I)化合物具有如下结构:

15 下结构:



其中:

Y_1 独立地选自 CR_a 或 N ;

Y 独立地选自 CR_a 或 N ;

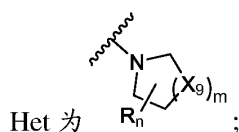
- 20 R_1 选自氢、卤素、腈基、硝基、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基, 其中所述 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基任选被 R_{1a} 基团取代;

R_2 选自氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基, 其中所述 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基任选被 R_{2a} 基团取代;

Z 为化学键、O、 $\text{S}(\text{O})_{0-2}$ 或 NR_b ;

- 25 或者 $-\text{Z}-\text{R}_2$ 一起表示 $-\text{SF}_5$;

Ar 为至少含有一个 N 原子的六元杂芳基, 其任选地被 R 基团取代;



其中 X_9 选自 O、S、 NR_b 或 $C(R)_2$;

m 为 0、1 或 2;

n 为 0、1、2、3、4、5 或 6;

- 5 R_a 独立地选自氢、卤素、腈基、硝基、羟基、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-6}$ 烷基、 $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{1-6} 烷氧基;

R_b 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

R_{1a} 、 R_{2a} 和 R 独立地选自氢、卤素、羟基、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-6}$ 烷基、 $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{3-7} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基或 C_{5-10} 杂芳基;

或者相同原子或相邻原子上的两个 R 基团可以一起形成 C_{3-7} 环烷基、 C_{3-7} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基或 C_{5-10} 杂芳基。

技术方案 4. 根据技术方案 1 的用途或技术方案 2 的方法或技术方案 3 的化合物的用途, 其中式(I)化合物是(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)-5-(吡嗪-2-基)烟酰胺(化合物 A)或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物。

技术方案 5. 根据技术方案 1-4 中任一项的用途、方法或化合物的用途, 其中所述慢性粒细胞白血病为慢性期慢性粒细胞白血病, 优选其中枢神经系统白血病复发, 例如脑转移。

技术方案 6. 根据技术方案 1-4 中任一项的用途、方法或化合物的用途, 其中所述慢性粒细胞白血病为加速期慢性粒细胞白血病, 优选其中枢神经系统白血病复发, 例如脑转移。

技术方案 7. 根据技术方案 1-4 中任一项的用途、方法或化合物的用途, 其中所述慢性粒细胞白血病为急变期慢性粒细胞白血病, 优选其中枢神经系统白血病复发, 例如脑转移。

技术方案 8. 根据技术方案 1-7 中任一项的用途、方法或化合物的用途, 其中所述慢性粒细胞白血病具有费城染色体阳性(Ph+).

技术方案 9. 根据技术方案 1-4 中任一项的用途、方法或化合物的用途, 其中所述急性淋巴细胞性白血病具有费城染色体阳性(Ph+), 优选为其中枢神经系统白血病复发, 例如脑转移。

技术方案 10. 根据技术方案 1-9 中任一项的用途、方法或化合物的用途, 其中所述慢性粒细胞白血病具有 BCR-ABL1 融合基因阳性;

优选地, 所述 BCR-ABL1 融合基因为野生型;

优选地, 所述 BCR-ABL1 融合基因为突变型; 优选地, 所述突变选自 G250E、Q252H、

- 5 Y253H、E255K/V、M244V、H396P、F317L、E459K、E355G、V299L、T315I、M351T、F359V、P223S 和 I502L, 优选 G250E、Q252H、Y253H、E255K/V、E459K、T315I 和 M351T, 优选 T315I。

技术方案 11. 根据技术方案 1-10 中任一项的用途、方法或化合物的用途, 其中所述慢性粒细胞白血病经另一种疗法治疗后疾病进展;

- 10 优选地, 其中所述另一种疗法选自放射疗法、药物治疗或手术疗法; 优选地, 其中所述药物治疗为化疗、靶向治疗或免疫治疗;

优选地, 其中所述药物治疗为化疗;

优选地, 其中所述药物治疗为靶向治疗;

- 15 优选地, 其中所述药物治疗的药物选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、BCR-ABL 酪氨酸激酶抑制剂、奥雷巴替尼、羟基脲、帕纳替尼、阿思尼布、干扰素、阿糖胞苷、阿扎胞苷、干扰素 ALFA-1B、高三尖杉酯碱、地西他滨、聚乙二醇干扰素 A-2A、沙利度胺、西达本胺或重组干扰素 A-2B 中的一种或多种。

技术方案 12. 根据技术方案 1-11 中任一项的用途、方法或化合物的用途, 其中所述慢性粒细胞白血病经 BCR-ABL 酪氨酸激酶抑制剂治疗后疾病进展; 优选地, 其中所述

- 20 BCR-ABL 酪氨酸激酶抑制剂选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、奥雷巴替尼、帕纳替尼或阿思尼布。

技术方案 13. 根据技术方案 1-12 中任一项的用途、方法或化合物的用途, 其中所述患者为成人患者。

- 25 技术方案 14. 根据技术方案 1-13 中任一项的用途、方法或化合物的用途, 其中所述患者为儿科患者。

技术方案 15. 根据技术方案 1-14 中任一项的用途、方法或化合物的用途, 其中所述患者接受过一线或一线以上治疗; 优选地, 其中所述患者接受过二线或二线以上治疗; 优选地, 其中所述患者接受过三线或三线以上治疗; 优选地, 所述患者接受过一线、二线、三线、四线或五线治疗。

- 30 技术方案 16. 根据技术方案 1-15 中任一项的用途、方法或化合物的用途, 其中所述患者既往接受过 ≥ 1 个不同的 BCR-ABL1 酪氨酸激酶抑制剂治疗后疾病进展至加速期或

急变期、治疗评价结果为失败或警告或不耐受；

优选地，其中所述患者既往接受过 ≥ 2 个不同的 BCR-ABL1 酪氨酸激酶抑制剂治疗后疾病进展至加速期或急变期、治疗评价结果为失败或警告或不耐受；

5 优选地，其中所述患者既往接受过 ≥ 3 个不同的 BCR-ABL1 酪氨酸激酶抑制剂治疗后疾病进展至加速期或急变期、治疗评价结果为失败或警告或不耐受；

优选地，其中所述患者既往接受过 ≥ 4 个不同的 BCR-ABL1 酪氨酸激酶抑制剂治疗后疾病进展至加速期或急变期、治疗评价结果为失败或警告或不耐受；

优选地，其中所述患者既往接受过 ≥ 1 个不同的 BCR-ABL1 ATP 竞争性酪氨酸激酶抑制剂治疗后疾病进展至加速期或急变期、治疗评价结果为失败或警告或不耐受；

10 优选地，其中所述患者既往接受过 ≥ 2 个不同的 BCR-ABL1 ATP 竞争性酪氨酸激酶抑制剂治疗后疾病进展至加速期或急变期、治疗评价结果为失败或警告或不耐受；

优选地，其中所述患者既往接受过 ≥ 3 个不同的 BCR-ABL1 ATP 竞争性酪氨酸激酶抑制剂治疗后疾病进展至加速期或急变期、治疗评价结果为失败或警告或不耐受；

15 优选地，其中所述患者既往接受过 ≥ 4 个不同的 BCR-ABL1 ATP 竞争性酪氨酸激酶抑制剂治疗后疾病进展至加速期或急变期、治疗评价结果为失败或警告或不耐受。

技术方案 17. 根据技术方案 1-16 中任一项的用途、方法或化合物的用途，其中所述患者既往接受过 ≥ 1 个不同的 BCR-ABL1 酪氨酸激酶抑制剂治疗后复发或难治；

优选地，其中所述患者既往接受过 ≥ 2 个不同的 BCR-ABL1 酪氨酸激酶抑制剂治疗后复发或难治；

20 优选地，其中所述患者既往接受过 ≥ 3 个不同的 BCR-ABL1 酪氨酸激酶抑制剂治疗后复发或难治；

优选地，其中所述患者既往接受过 ≥ 4 个不同的 BCR-ABL1 酪氨酸激酶抑制剂治疗后复发或难治；

25 优选地，其中所述患者既往接受过 ≥ 1 个不同的 BCR-ABL1 ATP 竞争性酪氨酸激酶抑制剂治疗后复发或难治；

优选地，其中所述患者既往接受过 ≥ 2 个不同的 BCR-ABL1 ATP 竞争性酪氨酸激酶抑制剂治疗后复发或难治；

优选地，其中所述患者既往接受过 ≥ 3 个不同的 BCR-ABL1 ATP 竞争性酪氨酸激酶抑制剂治疗后复发或难治；

30 优选地，其中所述患者既往接受过 ≥ 4 个不同的 BCR-ABL1 ATP 竞争性酪氨酸激酶抑制剂治疗后复发或难治。

技术方案 18. 根据技术方案 16-17 中任一项的用途、方法或化合物的用途, 其中所述 BCR-ABL1 酪氨酸激酶抑制剂选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼、帕纳替尼、奥雷巴替尼、雷度替尼、巴非替尼、vodobatinib、CHMFL-ABL-039、CHMFL-ABL-053、CHMFL-ABL-KIT-155、PF-114、帕克替尼、rebasinib、达鲁舍替、陶扎色替、AT9283、KW-2449、XL228、阿思尼布或 HS-10382;

优选地, BCR-ABL1 酪氨酸激酶抑制剂选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼、帕纳替尼、奥雷巴替尼、雷度替尼或阿思尼布;

优选地, BCR-ABL1 酪氨酸激酶抑制剂选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、帕纳替尼、奥雷巴替尼或阿思尼布;

10 优选地, BCR-ABL1 酪氨酸激酶抑制剂选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼或雷度替尼;

优选地, BCR-ABL1 酪氨酸激酶抑制剂选自伊马替尼、达沙替尼或尼洛替尼;

优选地, BCR-ABL1 酪氨酸激酶抑制剂选自帕纳替尼、奥雷巴替尼、阿思尼布或 HS-10382;

15 优选地, BCR-ABL1 酪氨酸激酶抑制剂选自帕纳替尼或奥雷巴替尼;

优选地, BCR-ABL1 酪氨酸激酶抑制剂选自阿思尼布或 HS-10382;

优选地, BCR-ABL1 酪氨酸激酶抑制剂为一线、二线、三线、四线或五线治疗药物;

优选地, BCR-ABL1 酪氨酸激酶抑制剂为一线、二线或三线治疗药物。

技术方案 19. 根据技术方案 16-17 中任一项的用途、方法或化合物的用途, 其中 BCR-ABL1 ATP 竞争性酪氨酸激酶抑制剂选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼、帕纳替尼、奥雷巴替尼、雷度替尼、巴非替尼、vodobatinib、CHMFL-ABL-039、CHMFL-ABL-053、CHMFL-ABL-KIT-155、PF-114、帕克替尼、rebasinib、达鲁舍替、陶扎色替、AT9283、KW-2449 或 XL228;

25 优选地, BCR-ABL1 ATP 竞争性酪氨酸激酶抑制剂选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼、帕纳替尼、奥雷巴替尼或雷度替尼;

优选地, BCR-ABL1 ATP 竞争性酪氨酸激酶抑制剂选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、帕纳替尼或奥雷巴替尼;

优选地, BCR-ABL1 ATP 竞争性酪氨酸激酶抑制剂选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼或雷度替尼;

30 优选地, BCR-ABL1 ATP 竞争性酪氨酸激酶抑制剂选自伊马替尼、达沙替尼或尼洛替尼;

优选地，BCR-ABL1 ATP 竞争性酪氨酸激酶抑制剂选自帕纳替尼或奥雷巴替尼；

优选地，BCR-ABL1 ATP 竞争性酪氨酸激酶抑制剂为一线、二线、三线、四线或五线治疗药物；

优选地，BCR-ABL1 ATP 竞争性酪氨酸激酶抑制剂为一线、二线或三线治疗药物。

- 5 技术方案 20. 根据技术方案 1-19 中任一项的用途、方法或化合物的用途，其中所述患者既往接受过 ≥ 1 个不同的一代和/或二代和/或三代 BCR-ABL1 ATP 竞争性酪氨酸激酶抑制剂治疗后产生耐药或不耐受；

优选地，所述患者既往接受过 ≥ 2 个不同的一代和/或二代和/或三代 BCR-ABL1 ATP 竞争性酪氨酸激酶抑制剂治疗后产生耐药或不耐受；

- 10 优选地，所述患者既往接受过 ≥ 3 个不同的一代和/或二代和/或三代 BCR-ABL1 ATP 竞争性酪氨酸激酶抑制剂治疗后产生耐药或不耐受；

优选地，所述患者既往接受过 ≥ 4 个不同的一代和/或二代和/或三代 BCR-ABL1 ATP 竞争性酪氨酸激酶抑制剂治疗后产生耐药或不耐受。

- 15 技术方案 21. 根据技术方案 1-20 中任一项的用途、方法或化合物的用途，其中所述耐药来自 BCR-ABL1 激酶域点突变；

优选地，BCR-ABL1 激酶域点突变选自 T315I/A、Y253F/H、E255V/K、M351T、G250E、F359V/I/C、H396P/R、M244V、E355G、F317L/V/I/C、F311L、M237I、Q252H/R、D276G、L248V、V379I、L384M、L387M、E279K、F486S、E459K、P223S、I502L 或 V299L 突变中的一种或几种；

- 20 优选地，BCR-ABL1 激酶域点突变选自 T315I、Y253H、E255V/K、M351T、G250E、F359V/I、H396P、M244V、E355G、F317L、Q252H、E459K、P223S、I502L 或 V299L 突变中的一种或几种。

- 25 技术方案 22. 根据技术方案 1-21 中任一项的用途、方法或化合物的用途，其中所述患者既往接受过 ≥ 1 个不同的一代和/或二代和/或三代 BCR-ABL1 ATP 竞争性酪氨酸激酶抑制剂治疗后复发或难治；

优选地，所述患者既往接受过 ≥ 2 个不同的一代和/或二代和/或三代 BCR-ABL1 ATP 竞争性酪氨酸激酶抑制剂治疗后复发或难治；

优选地，所述患者既往接受过 ≥ 3 个不同的一代和/或二代和/或三代 BCR-ABL1 ATP 竞争性酪氨酸激酶抑制剂治疗后复发或难治；

- 30 优选地，所述患者既往接受过 ≥ 4 个不同的一代和/或二代和/或三代 BCR-ABL1 ATP 竞争性酪氨酸激酶抑制剂治疗后复发或难治。

技术方案 23. 根据技术方案 20-22 中任一项的用途、方法或化合物的用途, 其中所述一代和/或二代和/或三代 BCR-ABL1 ATP 竞争性酪氨酸激酶抑制剂选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼或雷度替尼;

5 优选地, 所述一代和/或二代和/或三代 BCR-ABL1 ATP 竞争性酪氨酸激酶抑制剂选自伊马替尼、达沙替尼或尼洛替尼;

优选地, 所述一代和/或二代和/或三代 BCR-ABL1 ATP 竞争性酪氨酸激酶抑制剂选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼、雷度替尼、帕纳替尼或奥雷巴替尼;

10 优选地, 所述一代和/或二代和/或三代 BCR-ABL1 ATP 竞争性酪氨酸激酶抑制剂选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、氟马替尼或、帕纳替尼或奥雷巴替尼;

优选地, 所述一代和/或二代和/或三代 BCR-ABL1 ATP 竞争性酪氨酸激酶抑制剂为一线、二线、三线、四线或五线治疗药物;

优选地, 所述一代和/或二代和/或三代 BCR-ABL1 ATP 竞争性酪氨酸激酶抑制剂为一线或二线治疗药物。

15 技术方案 24. 根据技术方案 1-23 中任一项的用途、方法或化合物的用途, 其中所述式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天至约 400 mg/天;

优选地, 所述式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天至约 240 mg/天;

20 优选地, 所述式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天、约 40 mg/天、约 60 mg/天、约 80 mg/天、约 100 mg/天、约 120 mg/天、约 160 mg/天或约 240 mg/天;

优选地, 所述式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天、约 40 mg/天、约 80 mg/天、约 160 mg/天或约 240 mg/天。

25 技术方案 25. 根据技术方案 1-24 中任一项的用途、方法或化合物的用途, 其中所述式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)经口服给药或鼻内给药; 优选地, 经口服给药; 优选地, 经空腹口服给药。

技术方案 26. 根据技术方案 1-25 中任一项的用途、方法或化合物的用途, 其中所述式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)每日一次给
30 药(QD)、每日两次给药(BID)或每日三次给药(TID)。

技术方案 27. 根据技术方案 1-26 中任一项的用途、方法或化合物的用途, 其中所述

式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的给药方式为约 10 mg BID、约 20 mg BID、约 40 mg QD、约 40 mg BID、约 80 mg QD、约 80 mg BID、约 160 mg QD 或约 240 mg QD。

技术方案 28. 根据技术方案 1-27 中任一项的用途、方法或化合物的用途，其中给药
5 式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)直至疾病进展、不可耐受毒性或死亡。

技术方案 29. 药物组合，其包含：

(a)技术方案 1 的式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物；和
10 (b) ATP 竞争性 BCR-ABL1 抑制剂或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物。

技术方案 30. 根据技术方案 29 的药物组合，其中所述式(I)化合物是(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)-5-(吡嗪-2-基)烟酰胺 (化合物 A) 或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物。

技术方案 31. 根据技术方案 29 或 30 的药物组合，其中所述 ATP 竞争性 BCR-ABL1
15 抑制剂选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼、帕纳替尼、奥雷巴替尼、雷度替尼、巴非替尼、vodobatinib、CHMFL-ABL-039、CHMFL-ABL-053、CHMFL-ABL-KIT-155、PF-114、帕克替尼、rebasinib、达鲁舍替、陶扎色替、AT9283、KW-2449 或 XL228；

优选地，ATP 竞争性的 BCR-ABL1 抑制剂选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博
20 舒替尼、氟马替尼、帕纳替尼、奥雷巴替尼或 PF-114；

优选地，ATP 竞争性的 BCR-ABL1 抑制剂选自伊马替尼、尼洛替尼、雷度替尼、氟马替尼、帕纳替尼、巴非替尼、CHMFL-ABL-039、CHMFL-ABL-053、CHMFL-ABL-KIT-155、vodobatinib、PF-114、奥雷巴替尼或 rebastinib；

优选地，ATP 竞争性的 BCR-ABL1 抑制剂选自帕纳替尼、PF-114、奥雷巴替尼或
25 rebastinib；

优选地，ATP 竞争性的 BCR-ABL1 抑制剂选自帕纳替尼、奥雷巴替尼或 PF-114；

优选地，ATP 竞争性的 BCR-ABL1 抑制剂选自帕纳替尼或奥雷巴替尼；

优选地，ATP 竞争性的 BCR-ABL1 抑制剂选自帕纳替尼。

技术方案 32. 根据技术方案 29-31 中任一项的药物组合，其中所述式(I)化合物或其
30 药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 1-500 mg；

优选地，其中所述式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优

选化合物 A)的剂量为约 1-250 mg;

优选地, 其中所述式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 1 mg、2 mg、3 mg、4 mg、5 mg、10 mg、15 mg、20 mg、25 mg、30 mg、35 mg、40 mg、45 mg、50 mg、55 mg、60 mg、65 mg、70 mg、75 mg、80 mg、
5 85 mg、90 mg、95 mg、100 mg、105 mg、110 mg、115 mg、120 mg、125 mg、130 mg、135 mg、140 mg、145 mg、150 mg、160 mg、165 mg、170 mg、175 mg、180 mg、185 mg、190 mg、195 mg、200 mg、205 mg、210 mg、215 mg、220 mg、225 mg、230 mg、235 mg、240 mg、245 mg 或 250 mg;

优选地, 其中所述式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 1 mg、2 mg、3 mg、4 mg、5 mg、10 mg、15 mg、20 mg、25 mg、
10 30 mg、35 mg、40 mg、45 mg、50 mg、55 mg、60 mg、80 mg、160 mg 或 240 mg;

优选地, 其中所述式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)每日一次或每日两次。

技术方案 33. 根据技术方案 29-32 中任一项的药物组合, 其中所述 ATP 竞争性的
15 BCR-ABL1 抑制剂的剂量为约 0.1-200 mg, 优选约 0.1-60 mg。

技术方案 34. 根据技术方案 32 的药物组合, 其中所述 ATP 竞争性的 BCR-ABL1 抑制剂为帕纳替尼, 其剂量为约 0.1-200 mg, 优选约 0.1-60 mg;

优选地, 所述帕纳替尼的剂量为 0.1 mg、0.5 mg、1 mg、1.5 mg、2 mg、2.5 mg、3 mg、3.5 mg、4 mg、4.5 mg、5 mg、5.5 mg、6 mg、6.5 mg、7 mg、7.5 mg、8 mg、8.5 mg、
20 9 mg、9.5 mg、10 mg、10.5 mg、11 mg、11.5 mg、12 mg、12.5 mg、13 mg、13.5 mg、14 mg、14.5 mg、15 mg、15.5 mg、16 mg、16.5 mg、17 mg、17.5 mg、18 mg、18.5 mg、19 mg、19.5 mg、20 mg、20.5 mg、21 mg、21.5 mg、22 mg、22.5 mg、23 mg、23.5 mg、24 mg、24.5 mg、25 mg、25.5 mg、26 mg、26.5 mg、27 mg、27.5 mg、28 mg、28.5 mg、29 mg、29.5 mg、30 mg、30.5 mg、31 mg、31.5 mg、32 mg、32.5 mg、33 mg、33.5 mg、34
25 mg、34.5 mg、35 mg、35.5 mg、36 mg、36.5 mg、37 mg、37.5 mg、38 mg、38.5 mg、39 mg、39.5 mg、40 mg、40.5 mg、41 mg、41.5 mg、42 mg、42.5 mg、43 mg、43.5 mg、44 mg、44.5 mg、45 mg、45.5 mg、46 mg、46.5 mg、47 mg、47.5 mg、48 mg、48.5 mg、49 mg、49.5 mg、50 mg、50.5 mg、51 mg、51.5 mg、52 mg、52.5 mg、53 mg、53.5 mg、54 mg、54.5 mg、55 mg、55.5 mg、56 mg、56.5 mg、57 mg、57.5 mg、58 mg、58.5 mg、59
30 mg、59.5 mg 或 60 mg;

优选地, 所述帕纳替尼的剂量为 2 mg、4 mg、8 mg、15 mg、30 mg、45 mg 或 60 mg;

优选地，帕纳替尼每日一次或每日两次。

技术方案 35. 根据技术方案 32 的药物组合，其中所述 ATP 竞争性的 BCR-ABL1 抑制剂为奥雷巴替尼，其剂量为约 0.1-200 mg，优选约 0.1-60 mg；

优选地，所述奥雷巴替尼的剂量为 0.1 mg、0.5 mg、1 mg、1.5 mg、2 mg、2.5 mg、
5 3 mg、3.5 mg、4 mg、4.5 mg、5 mg、5.5 mg、6 mg、6.5 mg、7 mg、7.5 mg、8 mg、8.5 mg、9 mg、9.5 mg、10 mg、10.5 mg、11 mg、11.5 mg、12 mg、12.5 mg、13 mg、13.5 mg、14 mg、14.5 mg、15 mg、15.5 mg、16 mg、16.5 mg、17 mg、17.5 mg、18 mg、18.5 mg、19 mg、19.5 mg、20 mg、20.5 mg、21 mg、21.5 mg、22 mg、22.5 mg、23 mg、23.5 mg、24 mg、24.5 mg、25 mg、25.5 mg、26 mg、26.5 mg、27 mg、27.5 mg、28 mg、28.5 mg、
10 29 mg、29.5 mg、30 mg、30.5 mg、31 mg、31.5 mg、32 mg、32.5 mg、33 mg、33.5 mg、34 mg、34.5 mg、35 mg、35.5 mg、36 mg、36.5 mg、37 mg、37.5 mg、38 mg、38.5 mg、39 mg、39.5 mg、40 mg、40.5 mg、41 mg、41.5 mg、42 mg、42.5 mg、43 mg、43.5 mg、44 mg、44.5 mg、45 mg、45.5 mg、46 mg、46.5 mg、47 mg、47.5 mg、48 mg、48.5 mg、49 mg、49.5 mg、50 mg、50.5 mg、51 mg、51.5 mg、52 mg、52.5 mg、53 mg、53.5 mg、
15 54 mg、54.5 mg、55 mg、55.5 mg、56 mg、56.5 mg、57 mg、57.5 mg、58 mg、58.5 mg、59 mg、59.5 mg 或 60 mg；

优选地，所述奥雷巴替尼的剂量为 1 mg、2 mg、4 mg、8 mg、12 mg、20 mg、30 mg、40 mg、45 mg、50 mg 或 60 mg；

优选地，奥雷巴替尼每日一次或每日两次。

20 技术方案 36. 根据技术方案 29-35 中任一项的药物组合，其中所述(a)式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物；和(b) ATP 竞争性 BCR-ABL1 抑制剂或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物存在于同一剂型中。

技术方案 37. 根据技术方案 29-35 中任一项的药物组合，其中所述(a)式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物；和(b) ATP 竞争性 BCR-ABL1 抑制剂
25 或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物存在于不同的剂型中。

技术方案 38. 药物组合物，其包含技术方案 29-35 中任一项的药物组合。

技术方案 39. (a)技术方案 1 的式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物和(b) ATP 竞争性 BCR-ABL1 抑制剂或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物在制备用于治疗野生型或突变型 BCR-ABL1 激酶调节的疾病的药物中的用途。

30 技术方案 40. (a)技术方案 1 的式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物在制备与(b) ATP 竞争性 BCR-ABL1 抑制剂或其药学上可接受的盐、晶型、溶

剂合物或水合物联合使用用于治疗野生型或突变型 BCR-ABL1 激酶调节的疾病的药物中的用途。

- 技术方案 41. (b) ATP 竞争性 BCR-ABL1 抑制剂或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物在制备与(a)技术方案 1 的式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物联合使用用于治疗野生型或突变型 BCR-ABL1 激酶调节的疾病的药物中的用途。

技术方案 42. (a)技术方案 1 的式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物和(b) ATP 竞争性 BCR-ABL1 抑制剂或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物的药物组合，其用于治疗野生型或突变型 BCR-ABL1 激酶调节的疾病。

- 10 技术方案 43. (a)技术方案 1 的式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物，其用于与(b) ATP 竞争性 BCR-ABL1 抑制剂或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物联合用于治疗野生型或突变型 BCR-ABL1 激酶调节的疾病。

- 15 技术方案 44. (b) ATP 竞争性 BCR-ABL1 抑制剂或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物，其用于与(a)技术方案 1 的式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物联合用于治疗野生型或突变型 BCR-ABL1 激酶调节的疾病。

技术方案 45. 一种治疗野生型或突变型 BCR-ABL1 激酶调节疾病的方法，其包括向有需要的患者给药(a)技术方案 1 的式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物，和(b) ATP 竞争性 BCR-ABL1 抑制剂或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物。

- 20 技术方案 46. 根据技术方案 45 的方法，其中，(a)和(b)同时、分别或连续给药。

技术方案 47. 根据技术方案 39-41 中任一项的用途或技术方案 42-44 中任一项的化合物和/或抑制剂的用途或技术方案 45 或 46 的方法，其中所述野生型和/或突变型 BCR-ABL1 激酶调节的疾病为血液系统恶性肿瘤或其中枢神经系统白血病复发，例如脑转移；

- 25 优选地，所述野生型和/或突变型 BCR-ABL1 激酶调节的疾病为白血病、神经退行性疾病、神经纤维瘤、黑色素瘤、乳腺癌、结肠癌、肺癌、前列腺癌、卡波西肉瘤、胃肠道间质肿瘤、间皮瘤、系统性肥大细胞病、嗜酸性细胞增多综合征、肝纤维变性、肾纤维变性、类风湿性关节炎、多关节炎、硬皮病、红斑狼疮、移植物抗宿主病、肺动脉高压、精原细胞瘤、无性细胞瘤和银屑病；

- 30 优选地，所述白血病为急性淋巴细胞白血病、急性粒细胞白血病、急性早幼粒细胞白血病、慢性粒细胞白血病、慢性粒单核细胞白血病、慢性中性粒细胞白血病、急性未分化型白血病、前淋巴细胞性白血病、青少年粒-单核细胞白血病、成人 T 细胞白血病、具有

三系骨髓增生异常病症急性粒细胞白血病和混合谱系白血病；

优选地，所述白血病为慢性粒细胞白血病和费城染色体阳性的急性淋巴细胞白血病；

优选地，所述神经退行性疾病为帕金森病、阿尔兹海默症、down 氏综合征、记忆和认知损害、痴呆、淀粉样蛋白神经病或脑炎症；

- 5 优选地，所述野生型和/或突变型 BCR-ABL1 激酶调节的疾病为慢性粒细胞白血病、费城染色体阳性的急性淋巴细胞白血病、帕金森病、阿尔兹海默症、神经纤维瘤、胃肠道间质肿瘤、系统性肥大细胞病、嗜酸性细胞增多综合征、肝纤维变性、肾纤维变性、硬皮病。

- 技术方案 48. 根据技术方案 39-47 中任一项的用途或化合物和/或抑制剂的用途或方法，其中所述突变型 BCR-ABL1 激酶的突变为 T315I、T315M、F317L、E355G、V299L、M244V、G250E、Q252H、Y253H、E255K、E255V、H396P、H396R、H396A、A397P、P223S、K294E、M351T、F359V、E459K、P465S、V468F、I502L、A337V 或 A424T 中的一种或几种；

- 15 优选地，所述突变型 BCR-ABL1 激酶的突变为 T315I、T315M、Y253H/T315I、E255V/T315I、Q252H/T315I、F317L/T315I、F359V/T315I、Y253H/E255K、Y253H/F359V 中的一种或几种；

优选地，所述突变型 BCR-ABL1 激酶的突变为 T315I、T315M、Y253H/T315I、E255V/T315I 或 Q252H/T315I；

- 20 优选地，所述突变型 BCR-ABL1 激酶的突变为 T315M、Y253H/T315I、E255V/T315I 或 Q252H/T315I。

技术方案 49. 根据技术方案 39-48 中任一项的用途或化合物和/或抑制剂的用途或方法，其中所述式(I)化合物是(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)-5-(吡嗪-2-基)烟酰胺（化合物 A）或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物。

- 25 技术方案 50. 根据技术方案 39-49 中任一项的用途或化合物和/或抑制剂的用途或方法，其中所述 ATP 竞争性 BCR-ABL1 抑制剂选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼、帕纳替尼、奥雷巴替尼、雷度替尼、巴非替尼、vodobatinib、CHMFL-ABL-039、CHMFL-ABL-053、CHMFL-ABL-KIT-155、PF-114、帕克替尼、rebasinib、达鲁舍替、陶扎色替、AT9283、KW-2449 或 XL228；

- 30 优选地，ATP 竞争性的 BCR-ABL1 抑制剂选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼、帕纳替尼、奥雷巴替尼或 PF-114；

优选地，ATP 竞争性的 BCR-ABL1 抑制剂选自伊马替尼、尼洛替尼、雷度替尼、氟

马替尼、帕纳替尼、巴非替尼、CHMFL-ABL-039、CHMFL-ABL-053、CHMFL-ABL-KIT-155、vodobatinib、PF-114、奥雷巴替尼或 rebastinib;

优选地, ATP 竞争性的 BCR-ABL1 抑制剂选自帕纳替尼、PF-114、奥雷巴替尼或 rebastinib;

5 优选地, ATP 竞争性的 BCR-ABL1 抑制剂选自帕纳替尼、奥雷巴替尼或 PF-114;

优选地, ATP 竞争性的 BCR-ABL1 抑制剂选自帕纳替尼或奥雷巴替尼;

优选地, ATP 竞争性的 BCR-ABL1 抑制剂选自帕纳替尼。

技术方案 51. 根据技术方案 39-50 中任一项的用途或化合物和/或抑制剂的用途或方法, 其中所述式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物

10 A)的剂量为约 1-500 mg;

优选地, 其中所述式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 1-250 mg;

优选地, 其中所述式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 1 mg、2 mg、3 mg、4 mg、5 mg、10 mg、15 mg、20 mg、25 mg、

15 30 mg、35 mg、40 mg、45 mg、50 mg、55 mg、60 mg、65 mg、70 mg、75 mg、80 mg、85 mg、90 mg、95 mg、100 mg、105 mg、110 mg、115 mg、120 mg、125 mg、130 mg、135 mg、140 mg、145 mg、150 mg、160 mg、165 mg、170 mg、175 mg、180 mg、185 mg、190 mg、195 mg、200 mg、205 mg、210 mg、215 mg、220 mg、225 mg、230 mg、235 mg、240 mg、245 mg 或 250 mg;

20 优选地, 其中所述式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 1 mg、2 mg、3 mg、4 mg、5 mg、10 mg、15 mg、20 mg、25 mg、30 mg、35 mg、40 mg、45 mg、50 mg、55 mg、60 mg、80 mg、160 mg 或 240 mg;

优选地, 其中所述式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)每日一次或每日两次。

25 技术方案 52. 根据技术方案 39-51 中任一项的用途或化合物和/或抑制剂的用途或方法, 其中所述 ATP 竞争性的 BCR-ABL1 抑制剂的剂量为约 0.1-200 mg, 优选约 0.1-60 mg。

技术方案 53. 根据技术方案 52 的用途或化合物和/或抑制剂的用途或方法, 其中所述 ATP 竞争性的 BCR-ABL1 抑制剂为帕纳替尼, 其剂量为约 0.1-200 mg, 优选约 0.1-60

30 mg;

优选地, 所述帕纳替尼的剂量为 0.1 mg、0.5 mg、1 mg、1.5 mg、2 mg、2.5 mg、3

mg、3.5 mg、4 mg、4.5 mg、5 mg、5.5 mg、6 mg、6.5 mg、7 mg、7.5 mg、8 mg、8.5 mg、
9 mg、9.5 mg、10 mg、10.5 mg、11 mg、11.5 mg、12 mg、12.5 mg、13 mg、13.5 mg、14
mg、14.5 mg、15 mg、15.5 mg、16 mg、16.5 mg、17 mg、17.5 mg、18 mg、18.5 mg、19
mg、19.5 mg、20 mg、20.5 mg、21 mg、21.5 mg、22 mg、22.5 mg、23 mg、23.5 mg、24
5 mg、24.5 mg、25 mg、25.5 mg、26 mg、26.5 mg、27 mg、27.5 mg、28 mg、28.5 mg、29
mg、29.5 mg、30 mg、30.5 mg、31 mg、31.5 mg、32 mg、32.5 mg、33 mg、33.5 mg、34
mg、34.5 mg、35 mg、35.5 mg、36 mg、36.5 mg、37 mg、37.5 mg、38 mg、38.5 mg、39
mg、39.5 mg、40 mg、40.5 mg、41 mg、41.5 mg、42 mg、42.5 mg、43 mg、43.5 mg、44
mg、44.5 mg、45 mg、45.5 mg、46 mg、46.5 mg、47 mg、47.5 mg、48 mg、48.5 mg、49
10 mg、49.5 mg、50 mg、50.5 mg、51 mg、51.5 mg、52 mg、52.5 mg、53 mg、53.5 mg、54
mg、54.5 mg、55 mg、55.5 mg、56 mg、56.5 mg、57 mg、57.5 mg、58 mg、58.5 mg、59
mg、59.5 mg 或 60 mg;

优选地，所述帕纳替尼的剂量为 2 mg、4 mg、8 mg、15 mg、30 mg、45 mg 或 60 mg;

优选地，帕纳替尼每日一次或每日两次。

15 技术方案 54. 根据技术方案 52 的用途或化合物和/或抑制剂的用途或方法，其中所
述 ATP 竞争性的 BCR-ABL1 抑制剂为奥雷巴替尼，其剂量为约 0.1-200 mg，优选约 0.1-
60 mg;

优选地，所述奥雷巴替尼的剂量为 0.1 mg、0.5 mg、1 mg、1.5 mg、2 mg、2.5 mg、
3 mg、3.5 mg、4 mg、4.5 mg、5 mg、5.5 mg、6 mg、6.5 mg、7 mg、7.5 mg、8 mg、8.5
20 mg、9 mg、9.5 mg、10 mg、10.5 mg、11 mg、11.5 mg、12 mg、12.5 mg、13 mg、13.5 mg、
14 mg、14.5 mg、15 mg、15.5 mg、16 mg、16.5 mg、17 mg、17.5 mg、18 mg、18.5 mg、
19 mg、19.5 mg、20 mg、20.5 mg、21 mg、21.5 mg、22 mg、22.5 mg、23 mg、23.5 mg、
24 mg、24.5 mg、25 mg、25.5 mg、26 mg、26.5 mg、27 mg、27.5 mg、28 mg、28.5 mg、
29 mg、29.5 mg、30 mg、30.5 mg、31 mg、31.5 mg、32 mg、32.5 mg、33 mg、33.5 mg、
25 34 mg、34.5 mg、35 mg、35.5 mg、36 mg、36.5 mg、37 mg、37.5 mg、38 mg、38.5 mg、
39 mg、39.5 mg、40 mg、40.5 mg、41 mg、41.5 mg、42 mg、42.5 mg、43 mg、43.5 mg、
44 mg、44.5 mg、45 mg、45.5 mg、46 mg、46.5 mg、47 mg、47.5 mg、48 mg、48.5 mg、
49 mg、49.5 mg、50 mg、50.5 mg、51 mg、51.5 mg、52 mg、52.5 mg、53 mg、53.5 mg、
54 mg、54.5 mg、55 mg、55.5 mg、56 mg、56.5 mg、57 mg、57.5 mg、58 mg、58.5 mg、
30 59 mg、59.5 mg 或 60 mg;

优选地，所述奥雷巴替尼的剂量为 1 mg、2 mg、4 mg、8 mg、12 mg、20 mg、30 mg、

40 mg、45 mg、50 mg 或 60 mg;

优选地, 奥雷巴替尼每日一次或每日两次。

技术方案 55. 根据技术方案 39-54 中任一项的用途或化合物和/或抑制剂的用途或方法, 其中所述(a)式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物; 和(b) ATP 竞争性 BCR-ABL1 抑制剂或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物存在于同一剂型中。

技术方案 56. 根据技术方案 39-54 中任一项的用途或化合物和/或抑制剂的用途或方法, 其中所述(a)式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物; 和(b) ATP 竞争性 BCR-ABL1 抑制剂或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物存在于不同的剂型中。

技术方案 57. 一种抑制突变型 BCR-ABL1 激酶的方法, 包括使用:

(a)技术方案 1 的式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物; 和
(b) ATP 竞争性 BCR-ABL1 抑制剂或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物。

技术方案 58. 根据技术方案 57 的方法, 其中所述突变型 BCR-ABL1 激酶为 T315I、T315M、F317L、E355G、V299L、M244V、G250E、Q252H、Y253H、E255K、E255V、H396P、H396R、H396A、A397P、P223S、K294E、M351T、F359V、E459K、P465S、V468F、I502L、A337V 或 A424T 中的一种或几种;

优选地, 突变型 BCR-ABL1 激酶为 T315I、T315M、Y253H/T315I、E255V/T315I、Q252H/T315I、F317L/T315I、F359V/T315I、Y253H/E255K 或 Y253H/F359V;

优选地, 突变型 BCR-ABL1 激酶为 T315I、T315M、Y253H/T315I、E255V/T315I 或 Q252H/T315I;

优选地, 突变型 BCR-ABL1 激酶为 T315M、Y253H/T315I、E255V/T315I 或 Q252H/T315I。

技术方案 59. 商业包装, 其包含:

(a)技术方案 4 的化合物 A 或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物; 和
(b) ATP 竞争性 BCR-ABL1 抑制剂或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物;

其中(a)和(b)以一种单位剂型或以两种单独的单位剂型存在。

技术方案 60. 商业包装, 其包含:

(a)技术方案 4 的化合物 A 或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物; 和

(b)帕纳替尼或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物；

其中(a)和(b)以一种单位剂型或以两种单独的单位剂型存在。

技术方案 61. 商业包装，其包含：

(a)技术方案 4 的化合物 A 或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物；和

5 (b)奥雷巴替尼或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物；

其中(a)和(b)以一种单位剂型或以两种单独的单位剂型存在。

技术方案 62. 商业包装，其包含：

(a)技术方案 4 的化合物 A 或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物；和

(b) PF-114 或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物；

10 其中(a)和(b)以一种单位剂型或以两种单独的单位剂型存在。

技术方案 63. 根据技术方案 59-62 中任一项的商业包装，其中所述单位剂型是固定组合。

技术方案 64. 根据技术方案 59-63 中任一项的商业包装，其用于治疗野生型或突变型 BCR-ABL1 激酶调节的疾病。

15

由随后的具体实施方式、实施例和权利要求，本发明的其他目的和优点将对于本领域技术人员显而易见。

附图说明

20

图 1 为化合物 A、帕纳替尼和奥雷巴替尼单药和组合对 BCR-ABL1 Y253H/T315I 细胞的抑制作用。其中，图 1a 和 1b 为化合物 A 和帕纳替尼单药和组合的作用，图 1c 和 1d 为化合物 A 和奥雷巴替尼单药和组合的作用，图 1e 和 1f 分别是上述两种组合的 CI 系数（均小于 0.3）。

25

图 2 为化合物 A 与帕纳替尼和奥雷巴替尼组合对 Ba/F3 BCR-ABL1 Y253H/T315I 细胞活力的抑制作用。其中，图 2a 为化合物 A 与帕纳替尼的组合，图 2b 为化合物 A 与奥雷巴替尼的组合。

图 3 为帕纳替尼单药或其与化合物 A 和阿思尼布（ABL001）的组合对 Ba/F3 BCR-ABL1 Y253H/T315I 细胞活力的抑制作用。

30

图 4 为帕纳替尼单药或其与化合物 A 和两种浓度的阿思尼布的组合同 Ba/F3 BCR-ABL11 E255V/T315I 细胞活力的抑制作用。

图 5 为帕纳替尼单药或其与化合物 A 和两种浓度的阿思尼布的组合同 Ba/F3 BCR-

ABL1 Q252H/T315I 细胞活力的抑制作用。

图 6 为帕纳替尼单药或其与化合物 A 和两种浓度的阿思尼布的组合对 Ba/F3 BCR-ABL1 T315M 细胞活力的抑制作用。

图 7 为帕纳替尼单药、化合物 A 单药，及其组合对 Ba/F3 BCR-ABL1 T315I、Y253H/F359V、Y253H/E255K 和 F359V 细胞活力的抑制作用。

图 8 为在 K562-luc 脑转移模型中，化合物 A 治疗的各组小鼠的生物光学影像(BLI)荧光强度随给药时间变化。

发明详述

10 本发明发现了式(I)化合物可用于治疗慢性期和/或加速期 CML。因此，本文公开了式(I)化合物或其药学上可接受的盐治疗慢性期和/或加速期 CML 的用途和方法。

缩略语

缩写	英文全称	中文全称
AE 或 AEs	Adverse Effect(s)	不良反应
AP	Accelerated phase	加速期
ATP	Adenosine Triphosphate	腺苷三磷酸
BCR-ABL1+	Chimeric BCR-ABL1 oncogene positive	嵌合 BCR-ABL1 癌基因阳性
BID	bis in die/twice a day	每日两次
BP	Blast phase	急变期
CCyR	Complete cytogenetic response	完全细胞遗传学反应
	Cell viability (% of control)	细胞活力(相对于对照的百分比)
CHR	Complete Hematologic response	完全血液学反应
CML	Chronic myeloid leukemia/Chronic myelogenous leukemia	慢性粒细胞白血病/慢性髓系白血病
CML-AP	Chronic myeloid leukemia in accelerated phase	加速期慢性粒细胞白血病
CML-BP	Chronic myeloid leukemia in blast phase	急变期慢性粒细胞白血病
CML-CP	Chronic myeloid leukemia in chronic phase	慢性期慢性粒细胞白血病
Cmpd A	Compound A	化合物 A
Conc.	Concentration	浓度
CP	Chronic phase	慢性期
CyR	Cytogenetic response	细胞遗传学反应
DLT	Dose limited toxicity	剂量限制毒性
DOR	Duration of Overall Response	缓解持续时间
EFS	Event Free Survival	无事件生存期
FAS	Full Analysis Set	全分析集
HR	Hematologic response	血液学反应
	Inhibition %	抑制%
IMDM	Iscoe's Modified Dulbecco's Medium	Iscoe 改良杜氏培养基
MaHR	Major Hematological Reactions	主要血液学反应
MCyR	Major Cytogenetic Response	主要细胞遗传学反应
MMR	Major Molecular Response	主要分子学反应
MR	Molecular Response	分子学反应

MTD	Maximum tolerated dose	最大耐受剂量
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level	未见明显毒性反应剂量
Olv.	Olverembatinib	奥雷巴替尼
OS	Overall survival	总生存期
PBS	Phosphate Buffered Saline	磷酸盐缓冲盐水
PCyR	Partial Cytogenetic Response	部分细胞遗传学反应
PFS	Progression-Free-Survival	无进展生存期
Ph+	Philadelphia chromosome positive	费城染色体阳性
Ph+ CML	Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia	费城染色体阳性慢性粒细胞白血病
PK	Pharmacokinetic	药代动力学
Pona.	Ponatinib	帕纳替尼
QD	Quaque die/Once daily	每日一次
RES	Response Evaluation Set	疗效可评估集
RP2D	Recommended phase 2 dose	二期推荐剂量
SAE 或 SAEs	Severe Adverse Effect(s)	严重不良反应
SPF	Specific pathogen Free	无特定病原体
TID	ter in die/three times a day	每日三次
TKI	Tyrosine kinase inhibitor	酪氨酸激酶抑制剂
TTR	Time to Response	至起效时间

定义

通过参考本发明的实施方案的以下详细描述和本文包括的实施例，可以更容易地理解本发明。应理解的是，本文使用的术语仅仅是为了描述具体实施方案的目的，而不应图是限制性的。应进一步理解的是，除非文本具体定义，否则应赋予本文使用的术语在相关领域已知的普通含义。

化学定义

下面更详细地描述具体官能团和化学术语的定义。

当列出数值范围时，既定包括每个值和在该范围内的子范围。例如“C₁₋₆ 烷基”包括 C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₁₋₆、C₁₋₅、C₁₋₄、C₁₋₃、C₁₋₂、C₂₋₆、C₂₋₅、C₂₋₄、C₂₋₃、C₃₋₆、C₃₋₅、C₃₋₄、C₄₋₆、C₄₋₅ 和 C₅₋₆ 烷基。

应该理解，当本文描述时，任何下面所定义的部分可以被许多取代基取代，而且相应的定义在下面列出的它们的范围内，包括这种取代部分。除非另作说明，否则，术语“取代”如下面所定义。

“C₁₋₆ 烷基”是指具有 1 至 6 个碳原子的直链或支链饱和烃基团，本文也称为“低级烷基”。在一些实施方案中，C₁₋₄ 烷基是特别优选的。所述烷基的实例包括但不限于：甲基(C₁)、乙基(C₂)、正丙基(C₃)、异丙基(C₃)、正丁基(C₄)、叔丁基(C₄)、仲丁基(C₄)、异丁基(C₄)、正戊基(C₅)、3-戊基(C₅)、戊基(C₅)、新戊基(C₅)、3-甲基-2-丁基(C₅)、叔戊基(C₅)和

正己基(C₆)。除非另作说明,否则,烷基的每个独立地任选被取代,即,未取代的(“未取代的烷基”)或被一个或多个取代基取代(“取代的烷基”);例如,1至5个取代基、1至3个取代基或1个取代基。在一些实施方案中,烷基是未取代的C₁₋₆烷基(例如,-CH₃)。在一些实施方案中,烷基是取代的C₁₋₆烷基。

5 “C₁₋₆烷氧基”是指基团-OR,其中,R为取代或未取代的C₁₋₆烷基。在一些实施方案中,C₁₋₄烷氧基是特别优选的。具体的所述烷氧基包括但不限于:甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基、仲丁氧基、正戊氧基、正己氧基和1,2-二甲基丁氧基。

“卤代”或“卤素”是指氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)和碘(I)。在一些实施方案中,卤素基团是F、Cl或Br。在一些实施方案中,卤素基团是Cl。在一些实施方案中,卤素基团是F。在一些实施方案中,卤素基团是Br。

因此,“C₁₋₆卤代烷基”是指上述“C₁₋₆烷基”,其被一个或多个卤素基团取代。在一些实施方案中,C₁₋₄卤代烷基是特别优选的,更优选C₁₋₂卤代烷基。示例性的所述卤代烷基包括但不限于:-CF₃、-CH₂F、-CHF₂、-CClF₂、-CHFCH₂F、-CH₂CHF₂、-CF₂CF₃、-CF₂CClF₂、
15 -CF₂CH₃、-CCl₃、-CH₂Cl、-CHCl₂、2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基,等等。

“C₃₋₇环烷基”是指具有3至7个环碳原子和零个杂原子的非芳香环烷基团。在一些实施方案中,C₃₋₆环烷基是特别优选的,更优选C₅₋₆环烷基。环烷基还包括其中上述环烷基环与一个或多个芳基或杂芳基稠合的环体系,其中连接点在环烷基环上,且在这样的问题中,碳的数目继续表示环烷基体系中的碳的数目。示例性的所述环烷基包括但不限于:
20 环丙基(C₃)、环丙烯基(C₃)、环丁基(C₄)、环丁烯基(C₄)、环戊基(C₅)、环戊烯基(C₅)、环己基(C₆)、环己烯基(C₆)、环己二烯基(C₆)、环庚基(C₇)、环庚烯基(C₇)、环庚二烯基(C₇)、环庚三烯基(C₇),等等。除非另作说明,否则环烷基的每个独立地为任选取代的,即,未取代的(“未取代的环烷基”)或被一个或多个取代基取代(“取代的环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基是未取代的C₃₋₇环烷基。在一些实施方案中,碳环基是取代的C₃₋₇环烷基。

25 “C₃₋₇杂环烷基”或是指具有环碳原子和1至4个环杂原子的3至7元非芳香环系的基团,其中,每个杂原子独立地选自氮、氧、硫、硼、磷和硅。在包含一个或多个氮原子的杂环烷基中,只要化合价允许,连接点可为碳或氮原子。在一些实施方案中,C₃₋₆杂环烷基是特别优选的,其为具有环碳原子和1至3个环杂原子的3至6元非芳香环系;更优选C₅₋₆杂环烷基,其为具有环碳原子和1至3个环杂原子的5至6元非芳香环系。除非另作说明,否则,杂环烷基的每个独立地为任选取代的,即,未取代的(“未取代的杂环烷基”)或被一个或多个取代基取代(“取代的杂环烷基”)。在一些实施方案中,杂环烷基是
30

未取代的 C₃₋₇ 杂环烷基。在一些实施方案中，杂环烷基是取代的 C₃₋₇ 杂环烷基。杂环烷基还包括其中上述杂环烷基环与一个或多个环烷基稠合的环体系，其中连接点在环烷基环上，或其中上述杂环烷基环与一个或多个芳基或杂芳基稠合的环体系，其中连接点在杂环烷基环上；且在这样的情况下，环成员的数目继续表示在杂环烷基环体系中环成员的数目。示例性的包含一个杂原子的 3 元杂环烷基包括但不限于：氮杂环丙烷基、氧杂环丙烷基、硫杂环丙烷基(thiorenlyl)。示例性的含有一个杂原子的 4 元杂环烷基包括但不限于：氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基和硫杂环丁烷基。示例性的含有一个杂原子的 5 元杂环烷基包括但不限于：四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢噻吩基、二氢噻吩基、吡咯烷基、二氢吡咯基和吡咯基-2,5-二酮。示例性的包含两个杂原子的 5 元杂环烷基包括但不限于：二氧杂环戊烷基、氧硫杂环戊烷基(oxasulfuranyl)、二硫杂环戊烷基(disulfuranyl)和噁唑烷-2-酮。示例性的包含三个杂原子的 5 元杂环烷基包括但不限于：三唑啉基、噁二唑啉基和噻二唑啉基。示例性的包含一个杂原子的 6 元杂环烷基包括但不限于：哌啶基、四氢吡喃基、二氢吡啶基和硫杂环己烷基(thianlyl)。示例性的包含两个杂原子的 6 元杂环烷基包括但不限于：哌嗪基、吗啉基、二硫杂环己烷基、二噁烷基。示例性的包含三个杂原子的 6 元杂环烷基包括但不限于：六氢三嗪基(triazinanyl)。示例性的含有一个杂原子的 7 元杂环烷基包括但不限于：氮杂环庚烷基、氧杂环庚烷基和硫杂环庚烷基。示例性的与 C₆ 芳基环稠合的 5 元杂环烷基(在本文中也称作 5,6-双环杂环烷基)包括但不限于：二氢吲哚基、异二氢吲哚基、二氢苯并呋喃基、二氢苯并噻吩基、苯并噁唑啉酮基，等等。示例性的与 C₆ 芳基环稠合的 6 元杂环烷基(本文还指的是 6,6-双环杂环烷基)包括但不限于：四氢喹啉基、四氢异喹啉基，等等。

“C₆₋₁₀ 芳基”是指具有 6-10 个环碳原子和零个杂原子的单环或多环的(例如，双环 4n+2 芳族环体系(例如，具有以环状排列共享的 6 或 10 个 π 电子)的基团。在一些实施方案中，芳基具有六个环碳原子(“C₆ 芳基”；例如，苯基)。在一些实施方案中，芳基具有十个环碳原子(“C₁₀ 芳基”；例如，萘基，例如，1-萘基和 2-萘基)。芳基还包括其中上述芳基环与一个或多个环烷基或杂环烷基稠合的环系统，而且连接点在所述芳基环上，在这种情况下，碳原子的数目继续表示所述芳基环系统中的碳原子数目。除非另作说明，否则，芳基的每个独立地任选被取代，即，未取代(“未取代的芳基”)或被一个或多个取代基取代(“取代的芳基”)。在一些实施方案中，芳基是未取代的 C₆₋₁₀ 芳基。在一些实施方案中，芳基是取代的 C₆₋₁₀ 芳基。

“C₅₋₁₀ 杂芳基”是指具有环碳原子和 1-4 个环杂原子的 5-10 元单环或双环的 4n+2 芳族环体系(例如，具有以环状排列共享的 6 或 10 个 π 电子)的基团，其中每个杂原子独立

- 地选自氮、氧和硫。在含有一个或多个氮原子的杂芳基中，只要化合价允许，连接点可以是碳或氮原子。杂芳基双环系统在一个或两个环中可以包括一个或多个杂原子。杂芳基还包括其中上述杂芳基环与一个或多个环烷基或杂环烷基稠合的环系统，而且连接点在所述杂芳基环上，在这种情况下，碳原子的数目继续表示所述杂芳基环系统中的碳原子数目。在一些实施方案中，C₅₋₆杂芳基是特别优选的，其为具有环碳原子和1-4个环杂原子的5-6元单环或双环的4n+2芳族环体系。除非另作说明，否则，杂芳基的每个独立地任选被取代的，即，未取代(“未取代的杂芳基”)或被一个或多个取代基取代(“取代的杂芳基”)。在一些实施方案中，杂芳基是未取代的5-10元杂芳基。在一些实施方案中，杂芳基是取代的5-10元杂芳基。示例性的含有一个杂原子的5元杂芳基包括但不限于：吡咯基、呋喃基和噻吩基。示例性的含有两个杂原子的5元杂芳基包括但不限于：咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基和异噻唑基。示例性的含有三个杂原子的5元杂芳基包括但不限于：三唑基、噁二唑基和噻二唑基。示例性的含有四个杂原子的5元杂芳基包括但不限于：四唑基。示例性的含有一个杂原子的6元杂芳基包括但不限于：吡啶基。示例性的含有两个杂原子的6元杂芳基包括但不限于：哒嗪基、嘧啶基和吡嗪基。
- 15 示例性的含有三个或四个杂原子的6元杂芳基分别包括但不限于：三嗪基和四嗪基。示例性的含有一个杂原子的7元杂芳基包括但不限于：氮杂环庚三烯基、氧杂环庚三烯基和硫杂环庚三烯基。示例性的5,6-双环杂芳基包括但不限于：吲哚基、异吲哚基、吲唑基、苯并三唑基、苯并噻吩基、异苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并异呋喃基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噁二唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并噻二唑基、茚嗪基和嘌呤基。示例性的6,6-双环杂芳基包括但不限于：萘啶基、喹啶基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、喹喔啉基、酞嗪基和喹唑啉基。

“氰基”表示基团-CN。

“硝基”表示基团-NO₂。

25 其它定义

- 术语“药学上可接受的盐”是指，在可靠的医学判断范围内，适合与人和低等动物的组织接触而没有过度毒性、刺激性、变态反应等等，并且与合理的益处/危险比例相称的那些盐。药学上可接受的盐在本领域是众所周知的。例如，Berge 等人在 J.Pharmaceutical Sciences (1977) 66:1-19 中详细描述的药理学上可接受的盐。本发明化合物的药理学上可接受
- 30 的盐包括衍生自合适无机和有机酸和碱的盐。

本发明化合物的药理学上可接受的盐包括衍生自合适的无机和有机酸和无机和有机碱

的盐。药学上可接受的无毒的酸加成盐的实例是与无机酸形成的盐，例如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和高氯酸，或与有机酸形成的盐，例如乙酸、草酸、马来酸、酒石酸、枸橼酸、琥珀酸或丙二酸。也包括使用本领域常规方法形成的盐，例如，离子交换方法。其它药学上可接受的盐包括：已二酸盐、海藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸

5 盐、重硫酸盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡萄糖酸盐、甘油磷酸盐、葡萄糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘酸盐、2-羟基-乙磺酸盐、乳糖酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟

10 丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、特戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一烷酸盐、戊酸盐，等等。衍生自合适的碱的药学上可接受的盐包括碱金属、碱土金属、铵和 $N^+(C_{1-4} \text{烷基})_4$ 盐。代表性的碱金属或碱土金属盐包括钠、锂、钾、钙、镁盐，等等。如果合适的话，其它的药学上可接受的盐包括与反离子形成的无毒的铵盐、季铵盐和胺阳离子，反离子例如卤离子、氢氧根、羧酸根、硫酸

15 根、磷酸根、硝酸根、低级烷基磺酸根和芳基磺酸根。

本领域技术人员将理解，有机化合物可以与溶剂形成复合物，其在该溶剂中发生反应或从该溶剂中沉淀或结晶出来。这些复合物称为“溶剂合物”。当溶剂是水时，复合物称为“水合物”。本发明涵盖了本发明化合物的所有溶剂合物。

术语“溶剂合物”是指通常由溶剂分解反应形成的与溶剂相结合的化合物或其盐的形式。这个物理缔合可包括氢键键合。常规溶剂包括包括水、甲醇、乙醇、乙酸、DMSO、THF、乙醚等。本文所述的化合物可制备成，例如，结晶形式，且可被溶剂化。合适的溶剂合物包括药学上可接受的溶剂合物且进一步包括化学计量的溶剂合物和非化学计量的溶剂合物。在一些情况下，所述溶剂合物将能够分离，例如，当一或多个溶剂分子掺入结晶固体的晶格中时。“溶剂合物”包括溶液状态的溶剂合物和可分离的溶剂合物。代表性的

20 溶剂合物包括水合物、乙醇合物和甲醇合物。

术语“水合物”是指与水相结合的化合物。通常，包含在化合物的水合物中的水分子数与该水合物中该化合物分子数的比率确定。因此，化合物的水合物可用例如通式 $R \cdot x H_2O$ 代表，其中 R 是该化合物，和 x 是大于 0 的数。给定化合物可形成超过一种水合物类型，包括，例如，单水合物(x 为 1)、低级水合物(x 是大于 0 且小于 1 的数，例如，半水合物

30 $(R \cdot 0.5 H_2O)$)和多水合物(x 为大于 1 的数，例如，二水合物($R \cdot 2 H_2O$)和六水合物($R \cdot 6 H_2O$))。

本发明的各组分化合物可以是无定形或结晶形式(晶型或多晶型)。此外，本发明的各

组分化合物可以以一种或多种结晶形式存在。因此，本发明在其范围内包括本发明的各组分化合物的所有无定形或结晶形式。术语“多晶型物”是指特定晶体堆积排列的化合物的结晶形式(或其盐、水合物或溶剂合物)。所有的多晶型物具有相同的元素组成。不同的结晶形式通常具有不同的 X 射线衍射图、红外光谱、熔点、密度、硬度、晶体形状、光电性质、稳定性和溶解度。重结晶溶剂、结晶速率、贮存温度和其他因素可导致一种结晶形式占优。化合物的各种多晶型物可在不同的条件下通过结晶制备。

本发明药物组合的各组分化合物还包括同位素标记的化合物，它们等同于组分(a)和组分(b)活性成分的那些，但一个或多个原子被原子质量或质量数不同于自然界常见的原子质量或质量数的原子所代替。可以引入的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟和氯的同位素，分别例如 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{11}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 和 ^{36}Cl 。某些同位素标记的本发明各组分化合物、例如引入放射性同位素(例如 ^3H 和 ^{14}C)的那些可用于药物和/或底物组织分布测定。氚、即 ^3H 和碳-14、即 ^{14}C 同位素是特别优选的，因为它们容易制备和检测。进而，被更重的同位素取代，例如氘、即 ^2H ，由于代谢稳定性更高可以提供治疗上的益处，例如延长体内半衰期或减少剂量需求，因而在有些情况下可能是优选的。

如本文所使用的，除非另外指出，否则单数形式“一个”、“一种”和“所述”包括复数引用。例如，“一个”化合物包括一个或多个化合物。

如本文所使用的，除非另外指出，使用“或”意味着“和/或”。

术语“包括”以及其它形式的使用，例如“包含”、“含有”和“具有”，不是限制性的。

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

术语“大约”在本文中用于表示大约、在该范围内、大致或大约。当术语“约”与数值范围结合使用时，它通过扩展规定数值之上和之下的边界来修改该范围。通常，术语“约”在本文中用于将高于和低于规定值的数值修改为 10%。

术语“包括”是指“包括但不限于”。

“受试者”包括但不限于：人(即，任何年龄组的男性或女性，例如，儿科受试者(例如，婴儿、儿童、青少年)或成人受试者(例如，年轻的成人、中年的成人或年长的成人))和/或非人的动物，例如，哺乳动物，例如，灵长类(例如，食蟹猴、恒河猴)、牛、猪、马、绵羊、山羊、啮齿动物、猫和/或狗。在一些实施方案中，受试者是人。在一些实施方案中，受试者是非人动物。本文可互换使用术语“人”、“患者”和“受试者”。

“疾病”、“障碍”和“病症”在本文中可互换地使用。

“空腹”定义为服药前 30 min 至服药后 60 min 内不进餐。

术语“给药”包括使用任何合适的制剂或给药途径向受试者递送化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物，或含有它们的药物组合物。

5 “CML 的分期（即 CP、AP 和 BP）”见 Baccarani et.al., European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia:2013, Blood, 2013, Volume 122, Number 6 中表 1 公开的 ELN 标准，该文章以引用方式并入本文中，用于所有目的。

“BCR-ABL1 TKIs”包括“ATP 竞争性 BCR-ABL1 TKIs”和“BCR-ABL1 变构 TKIs”。

术语“ATP 竞争性 BCR-ABL1 TKIs”、“BCR-ABL1 正构 TKIs”和“BCR-ABL1 催化

10 TKIs”可互换地使用，定义为其与 ATP 结合位点“铰链区”结合，抑制 BCR-ABL1 激酶的自身磷酸化和底物磷酸化，从而抑制癌细胞的增殖和肿瘤形成。

术语“BCR-ABL1 变构 TKIs”通过与肉豆蔻酰口袋结合，以模拟豆蔻酰化的 ABL1 中 N-末端的作用，从而恢复 BCR-ABL1 激酶活性的负向调节功能。

在一个具体实施方案中，Y.-L Pan et. al., (The progress of small-molecules and degraders

15 againstBCR-ABL1 for the treatment of CML, European Journal of Medicine Chemistry 238(2022) 114442)公开了一些 BCR-ABL1 TKIs 的结构、细胞活性、体内活性和研发状态等信息，该文章以引用方式并入本文中，用于所有目的。

“一线 BCR-ABL1 TKIs”药物指 FDA、EMA 和 NMPA CDE 批准的一线治疗药物伊马替尼、尼洛替尼、达沙替尼、博舒替尼、氟马替尼(flumatinib)和雷度替尼(radotinib)。

20 “二线 BCR-ABL1 TKIs”药物指根据 ABL 突变类型选择的二线治疗药物，具体请见表 1:

表 1 根据 ABL 突变状态选择治疗方式

突变	治疗选择
T315I	帕纳替尼，造血干细胞移植，临床试验
V299L	帕纳替尼，尼洛替尼
T315A	帕纳替尼，尼洛替尼，伊马替尼*，博舒替尼
F317L/V/I/C	帕纳替尼，尼洛替尼，博舒替尼
Y253H, E225K/V, F359C/V/I	帕纳替尼，达沙替尼，博舒替尼
任意其他突变	帕纳替尼，达沙替尼，尼洛替尼，博舒替尼

备注：*，如果是在达沙替尼治疗中出现的。目前博舒替尼针对伊马替尼耐药突变的临床数据不多，部分体外数据显示 E255K/V 突变对博舒替尼敏感性不足

“TKIs 治疗后治疗评价结果为失败或警告”中“失败”和“警告”的定义请见中华人民共和国国家卫生健康委于 2018 年 12 月发布的《成人慢性粒细胞白血病诊疗规范（2018 年版）》，具体地请参考其中表 4 和表 7，摘录如下：

《成人慢性粒细胞白血病诊疗规范（2018 年版）》的表 4 一线 TKI 治疗 CML-CP 患者治疗反应评价标准

时间	最佳反应	警告	失败
3 月	达到 CHR 基础上 - 至少达到 PCyR (Ph+ ≤ 35%) -BCR-ABL ^{IS} ≤ 10%	达到 CHR 基础上 - 未达到 PCyR (Ph+ 36%-95%) - BCR-ABL ^{IS} > 10%	- 未达到 CHR - 无任何 CyR (Ph+ > 95%)
6 月	- 至少达到 CCyR (Ph+=0) -BCR-ABL ^{IS} <1%	- 达到 PCyR 但未达到 CCyR (Ph+ 1%-35%) - BCR-ABL ^{IS} 1-10%	- 未达到 PCyR (Ph+ >35%) - BCR-ABL ^{IS} > 10%
12 月	-BCR-ABL ^{IS} ≤ 0.1%	BCR-ABL ^{IS} > 0.1-1%	- 未达到 CCyR (Ph+ > 0) -BCR-ABL ^{IS} > 1%
任何时间	稳定或达到 MMR	Ph =0，出现 -7 或 7q- (CCA/Ph-)	丧失 CHR 或 CCy 或 MMR，出现伊马替尼或其他 TKI 耐药性突变，出现 Ph 染色体基础上其他克隆性染色体异常

附注：IS：国际标准化

《成人慢性粒细胞白血病诊疗规范（2018 年版）》的表 7 二线 TKI 治疗 CML-CP 患者治疗反应评价标准

时间	最佳反应	警告	失败
3 月	- 至少达到 mCyR (Ph+ ≤ 65%) -BCR-ABL ^{IS} ≤ 10%	- 未达到 mCyR (Ph+ 66%-95%) - BCR-ABL ^{IS} > 10%	- 无 CHR -无任何 CyR (Ph+ > 95%) -新发突变
6 月	- 至少达到 PCyR (Ph+ ≤ 35%) -BCR-ABL ^{IS} ≤ 10%	- 达到 mCyR 但未达到 PCyR (Ph+ 36%-65%)	- 未达到 mCyR (Ph+ >65%) - BCR-ABL ^{IS} > 10% -新发突变

12 月	- 达到 CCyR -BCR-ABL ^{IS} <1%	- BCR-ABL ^{IS} 1-10% - 达到 PCyR (Ph+ 1%-35%)	- 未达到 PCyR(Ph+ > 35%) -BCR-ABL ^{IS} > 10% -新发突变
任何时间	稳定或达到 MMR	-Ph =0, 出现-7 或 7q- (CCA/Ph-) -BCR-ABL ^{IS} > 0.1%	丧失 CHR 或 CcyR 或 PCyR 或 MMR,新发耐药性突变, 出现 Ph 染色体基础上其他克隆性染色体异常

根据《成人慢性粒细胞白血病诊疗规范（2018 年版）》的标准，评价 CML 患者的血液学反应(HR)、细胞遗传学反应(CyR)、分子学反应(MR)、无进展生存期（PFS）和总生存期（OS）等，其中血液学反应、细胞遗传学反应和分子学反应的治疗反应的定义参见表 3，摘录如下：

《成人慢性粒细胞白血病诊疗规范（2018 年版）》的表 3 治疗反应的定义

血液学反应（HR）		细胞遗传学反应（CyR）		分子学反应（MR）	
完全(CHR)	· 血小板计数: <450×10 ⁹ /L	完全 CCyR	Ph+ 0%	主要分子学反应 MMR	BCR-ABL1(IS) ≤ 0.1% (ABL1 转录本 >10000)
	· 白细胞计数: <10× 10 ⁹ /L				
	· 外周血中无髓性不成熟细胞，嗜碱性粒细胞 <5%	部分 PCyR	Ph+ 1%-35%	分子学反应 MR4	BCR-ABL1(IS) ≤ 0.01% (ABL1 转录本 >10000)
	· 无疾病的症状、体征，可触及的脾肿大已消失	次要 mCyR	Ph+ 36%-65%	分子学反应 MR4.5	BCR-ABL1(IS) ≤ 0.0032% (ABL1 转录本 >32000)
		微小 miniCyR	Ph+ 66%-95%	分子学反应 MR5	BCR-ABL1(IS) ≤ 0.001%(ABL1 转录本>100000)
		无	Ph+ >95%	分子学无法检测	在可扩增 ABL1 转录本水平下无法检

				UMRD	测到 BCR-ABL1 转 录本
--	--	--	--	------	---------------------

- “主要血液学反应（MaHR）”包括完全血液学反应（CHR）或无白血病证据（NEL）。
- “主要细胞遗传学反应（MCyR）”包括完全细胞遗传学反应（CCyR）或部分细胞遗传学反应（PCyR）。所有患者在给药前及给药后的结果均为 PCyR，则视为未达到主要
- 5 细胞遗传学反应。
- “主要分子学反应（MMR）”定义为 BCR-ABL1(IS)≤0.1%(ABL1 转录本>10000)。
- “分子学反应 MR4”定义为 BCR-ABL1(IS)≤0.01%(ABL1 转录本>10000)。
- “分子学反应 MR4.5”定义为 BCR-ABL1(IS)≤0.0032%(ABL1 转录本>32000)。
- “分子学反应 MR5”定义为 BCR-ABL1(IS)≤0.001%(ABL1 转录本>100000)。
- 10 “无进展生存期（PFS）”定义为首次试验药物给药至疾病进展（PD）或任何原因导致的死亡的时间，以先发生者为准。其中慢性期 CML 受试者 PD 定义为死亡、经研究者诊断为加速期或急变期 CML；加速期 CML 受试者 PD 定义为死亡或经研究者诊断为急变期 CML。
- “总生存期（OS）”定义为首次试验药物给药至任何原因导致的死亡的时间。
- 15 “无事件生存期（EFS）”定义为从随机分组当天至以下任何“事件”发生的时间点（以先发生者为准）：进展为 AP 或 BP；任何原因引起的死亡（包括但不限于白血病引起或治疗药物引起）；丢失了 MCyR 或 CCyR；治疗三周期不能获得完全血液学反应；丢失了原有的已获得的 CHR（并经过连续两次、间隔期至少 7 天的检查确认）；外周血 WBC 计数倍增超过 20,000/mm³，并且持续 ≥ 14 天（排除白血病以外的继发原因）；因为治疗
- 20 毒性而停用治疗药物（判断为治疗毒性而退出治疗的受试者，需经过研究者和申办者讨论并确认。
- 除非另作说明，否则，本文使用的术语“治疗”包括受试者患有具体疾病、障碍或病症时所发生的作用，它降低疾病、障碍或病症的严重程度，或延迟或减缓疾病、障碍或病症的发展(“治疗性治疗”)，还包括受试者开始患有具体疾病、障碍或病症之前发生的作用
- 25 (“预防性治疗”)。

治疗

慢性期慢性粒细胞白血病(CML-CP)

在一个实施方案中，本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物

或水合物治疗慢性期 CML 或其中枢神经系统白血病复发，例如脑转移的用途和方法。在另一个实施方案中，本发明涉及(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)-5-(吡嗪-2-基)烟酰胺（化合物 A）或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗慢性期 CML 或其中枢神经系统白血病复发，例如脑转移的用途和方法。

- 5 在另一个具体实施方案中，该 CML 为 Ph+ CML。在另一个具体实施方案中，该 CML 为 BCR-ABL1+ CML。在另一个具体实施方案中，该 CML 为伴有 T315I 突变的 CML。在另一个具体实施方案中，该 CML 为无 T315I 突变的 CML。在另一个更具体实施方案中，该 CML 为 Ph+ CML-CP。在另一个更具体实施方案中，该 CML 为伴有 T315I 突变的 Ph+ CML-CP。在另一个更具体实施方案中，该 CML 为伴有 T315I 突变的 Ph+和 BCR-
10 ABL1+ CML-CP。

在另一个具体实施方案中，该用途和方法用于成人受试者。在另一个具体实施方案中，该用途和方法用于儿科受试者。在另一个具体实施方案中，该用途和方法用于脑转移的受试者。

- 在另一个具体实施方案中，该受试者既往接受过 ≥ 1 个不同的 BCR-ABL1 TKIs 治疗后疾病进展至加速期或急变期、治疗评价结果为失败或警告或不耐受。在另一个具体实施方案中，该受试者既往接受过 ≥ 2 个不同的 BCR-ABL1 TKIs 治疗后疾病进展至加速期或急变期、治疗评价结果为失败或警告或不耐受。在另一个具体实施方案中，该受试者既往接受过 ≥ 3 个不同的 BCR-ABL1 TKIs 治疗后疾病进展至加速期或急变期、治疗评价结果为失败或警告或不耐受。在另一个具体实施方案中，该受试者既往接受过 ≥ 4 个不同的 BCR-ABL1 TKIs 治疗后疾病进展至加速期或急变期、治疗评价结果为失败或警告或不耐受。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 为一线、二线、三线、四线或五
15 线治疗药物。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 为一线、二线或三线治疗药物。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 为一线或二线治疗药物。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 为一线治疗药物。在另一个更具体实施方案中，
20 该 BCR-ABL1 TKIs 为二线治疗药物。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 为二线上治疗药物。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 至少包含三代 TKIs（例如，帕纳替尼或奥雷巴替尼(olverembatinib)）。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 至少包含三代 TKIs（例如，帕纳替尼或奥雷巴替尼）和/或四代 TKIs（例如，阿思尼布(asciminib)或 HS-10382）。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs
25 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼、帕纳替尼、奥雷巴替尼
30 (olverembatinib)、雷度替尼、巴非替尼(bafetinib)、vodobatinib、CHMFL-ABL-039、CHMFL-

ABL-053、CHMFL-ABL-KIT-155、PF-114、帕克替尼(pacritinib)、rebasinib、达鲁舍替(danuseritinib)、陶扎色替(tozasertib)、AT9283、KW-2449、XL228、阿思尼布(asciminib)或HS-10382。在另一个更具体实施方案中,该 BCR-ABL1 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼、帕纳替尼、奥雷巴替尼、雷度替尼或阿思尼布。在另一个更具体实施方案中,该 BCR-ABL1 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、帕纳替尼、奥雷巴替尼或阿思尼布。在另一个更具体实施方案中,该 BCR-ABL1 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼或雷度替尼。在另一个更具体实施方案中,该 BCR-ABL1 TKIs 选自帕纳替尼、奥雷巴替尼、阿思尼布或 HS-10382。在另一个更具体实施方案中,该 BCR-ABL1 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼或尼洛替尼。在另一个更具体实施方案中,该 BCR-ABL1 TKIs 选自帕纳替尼或奥雷巴替尼。在另一个更具体实施方案中,该 BCR-ABL1 TKIs 选自阿思尼布或 HS-10382。在另一个更具体实施方案中,该 BCR-ABL1 TKIs 选自阿思尼布。

在另一个具体实施方案中,该受试者既往接受 ≥ 1 个不同的 BCR-ABL1 TKIs 治疗后复发或难治。在另一个具体实施方案中,该受试者既往接受过 ≥ 2 个不同的 BCR-ABL1 TKIs 治疗后复发或难治。在另一个具体实施方案中,该受试者既往接受过 ≥ 3 个不同的 BCR-ABL1 TKIs 治疗后复发或难治。在另一个具体实施方案中,该受试者既往接受过 ≥ 4 个不同的 BCR-ABL1 TKIs 治疗后复发或难治。在另一个更具体实施方案中,该 BCR-ABL1 TKIs 为一线、二线、三线、四线或五线治疗药物。在另一个更具体实施方案中,该 BCR-ABL1 TKIs 为一线、二线或三线治疗药物。在另一个更具体实施方案中,该 BCR-ABL1 TKIs 为一线或二线治疗药物。在另一个更具体实施方案中,该 BCR-ABL1 TKIs 为二线治疗药物。在另一个更具体实施方案中,该 BCR-ABL1 TKIs 为二线以上治疗药物。在另一个更具体实施方案中,该 BCR-ABL1 TKIs 至少包含三代 TKIs (例如,帕纳替尼或奥雷巴替尼)。在另一个更具体实施方案中,该 BCR-ABL1 TKIs 至少包含三代 TKIs (例如,帕纳替尼或奥雷巴替尼)和/或四代 TKIs (例如,阿思尼布或 HS-10382)。在另一个更具体实施方案中,该 BCR-ABL1 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼、帕纳替尼、奥雷巴替尼、雷度替尼、巴非替尼、vodobatinib、CHMFL-ABL-039、CHMFL-ABL-053、CHMFL-ABL-KIT-155、PF-114、帕克替尼、rebasinib、达鲁舍替、陶扎色替、AT9283、KW-2449、XL228、阿思尼布或 HS-10382。在另一个更具体实施方案中,该 BCR-ABL1 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼、帕纳替尼、奥雷巴替尼、雷度替尼或阿思尼布。在另一个更具体实施方案中,该 BCR-ABL1 TKIs 选自伊

马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、帕纳替尼、奥雷巴替尼或阿思尼布。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼或雷度替尼。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 选自帕纳替尼、奥雷巴替尼、阿思尼布或 HS-10382。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼或尼洛替尼。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 选自帕纳替尼或奥雷巴替尼。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 选自阿思尼布或 HS-10382。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 选自阿思尼布。

在另一个具体实施方案中，该受试者既往接受过 ≥ 1 个不同的 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后疾病进展至加速期或急变期、治疗评价结果为失败或警告或不耐受。在另一个具体实施方案中，该受试者既往接受过 ≥ 2 个不同的 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后疾病进展至加速期或急变期、治疗评价结果为失败或警告或不耐受。在另一个具体实施方案中，该受试者既往接受过 ≥ 3 个不同的 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后疾病进展至加速期或急变期、治疗评价结果为失败或警告或不耐受。在另一个具体实施方案中，该受试者既往接受过 ≥ 4 个不同的 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后疾病进展至加速期或急变期、治疗评价结果为失败或警告或不耐受。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为一线、二线、三线、四线或五线治疗药物。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为一线、二线或三线治疗药物。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为一线或二线治疗药物。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为一线治疗药物。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为二线治疗药物。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为二线上治疗药物。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 至少包含三代 TKIs（例如，帕纳替尼或奥雷巴替尼）。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼、帕纳替尼、奥雷巴替尼、雷度替尼、巴非替尼、vodobatinib、CHMFL-ABL-039、CHMFL-ABL-053、CHMFL-ABL-KIT-155、PF-114、帕克替尼、rebasinib、达鲁舍替、陶扎色替、AT9283、KW-2449 或 XL228。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼、帕纳替尼、奥雷巴替尼或雷度替尼。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、帕纳替尼或奥雷巴替尼。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼或雷度替尼。在另一个更具体实施方案中，该

BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼或尼洛替尼。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自帕纳替尼或奥雷巴替尼。

- 在另一个具体实施方案中，该受试者既往接受过 ≥ 1 个不同的 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后复发或难治。在另一个具体实施方案中，该受试者既往接受过 ≥ 2 个不同的 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后复发或难治。在另一个具体实施方案中，该受试者既往接受过 ≥ 3 个不同的 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后复发或难治。在另一个具体实施方案中，该受试者既往接受过 ≥ 4 个不同的 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后复发或难治。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为一线、二线、三线、四线或五线治疗药物。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为一线、二线或三线治疗药物。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为一线或二线治疗药物。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为一线治疗药物。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为二线治疗药物。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为二线以上治疗药物。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 至少包含三代 TKIs (例如，帕纳替尼或奥雷巴替尼)。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼、帕纳替尼、奥雷巴替尼、雷度替尼、巴非替尼、vodobatinib、CHMFL-ABL-039、CHMFL-ABL-053、CHMFL-ABL-KIT-155、PF-114、帕克替尼、rebasinib、达鲁舍替、陶扎色替、AT9283、KW-2449 或 XL228。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼、帕纳替尼、奥雷巴替尼或雷度替尼。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、帕纳替尼或奥雷巴替尼。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼或雷度替尼。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼或尼洛替尼。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自帕纳替尼或奥雷巴替尼。

- 在另一个具体实施方案中，该受试者既往接受过 ≥ 1 个不同的一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后产生耐药或不耐受。在另一个具体实施方案中，该受试者既往接受过 ≥ 2 个不同的一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后产生耐药或不耐受。在另一个具体实施方案中，该受试者既往接受过 ≥ 3 个不同的一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后产生耐药或不耐受。在另一个具体实施方案中，该受试者

- 既往接受过 ≥ 4 个不同的一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后产生耐药或不耐受。在另一个更具体实施方案中,该耐药为 BCR-ABL1 激酶区点突变,例如 T315I/A、Y253F/H、E255V/K、M351T、G250E、F359V/I/C、H396P/R、M244V、E355G、F317L/V/I/C、F311L、M237I、Q252H/R、D276G、L248V、V379I、L384M、L387M、E279K、F486S、
- 5 E459K、P223S、I502L 或 V299L 中的一种或几种。在另一个更具体实施方案中,该耐药在 BCR-ABL1 激酶区点突变,其选自 T315I、Y253H、E255V/K、M351T、G250E、F359V/I、H396P、M244V、E355G、F317L、Q252H、E459K、P223S、I502L 或 V299L 突变中的一种或几种。在另一个更具体实施方案中,该耐药为 T315I。在另一个更具体实施方案中,该一代或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为一、二线、三线、四线或五线治疗药物。
- 10 在另一个更具体实施方案中,该一代或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为一、二线或三线治疗药物。在另一个更具体实施方案中,该一代或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为一或二线治疗药物。在另一个更具体实施方案中,该一代或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为一线治疗药物。在另一个更具体实施方案中,该一代或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为二线治疗药物。在另一个更具体实施方案中,该一代或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为二线上治疗药物。在另一个更具体实施方案中,该一代
- 15 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKI 为伊马替尼。在另一个更具体实施方案中,该二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼或雷度替尼。在另一个更具体实施方案中,该一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼或雷度替尼。在另一个更具体实施方案中,该一代
- 20 和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼或尼洛替尼。

- 在另一个具体实施方案中,该受试者既往接受过 ≥ 1 个不同的一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后复发或难治。在另一个具体实施方案中,该受试者既往接受过 ≥ 2 个不同的一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后复发或难治。在另一个具体实施方案中,该受试者既往接受过 ≥ 3 个不同的一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后复发或难治。在另一个具体实施方案中,该受试者既往接受过 ≥ 4 个不同的一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后复发或难治。在另一个更具体实施方案中,该一代或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为一、二线、三线、四线或五线治疗药物。在另一个更具体实施方案中,该一代或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为一、二线或三线治疗药物。在另一个更具体实施方案中,该一代或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为一或二线治疗药物。在另一个更具体实施方案中,该一代或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为一线治疗药物。在另一个更具体实施方案中,该一代或二
- 25
- 30

代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为二线治疗药物。在另一个更具体实施方案中，该一代或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为二线上治疗药物。在另一个更具体实施方案中，该一代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKI 为伊马替尼。在另一个更具体实施方案中，该二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼或雷度替尼。
5 在另一个更具体实施方案中，该一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼或雷度替尼。在另一个更具体实施方案中，该一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼或尼洛替尼。

在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天至约 400 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天至约 240 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天、约 40 mg/天、约 60 mg/天、约 80 mg/天、约 100 mg/天、约 120 mg/天、约 140 mg/天、约 160 mg/天、约 180 mg/天、约 200 mg/天、约 220 mg/天、约 240 mg/天、约 260 mg/天、约 270 mg/天、约 280 mg/天、约 300 mg/天、约 320 mg/天、约 340 mg/天、约 360 mg/天、约 380 mg/天或约 400 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天、约 40 mg/天、约 60 mg/天、约 80 mg/天、约 100 mg/天、约 120 mg/天、约 160 mg/天或约 240 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天、约 40 mg/天、约 80 mg/天、约 160 mg/天或约 240 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 40 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 60 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 80 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 100 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 120 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂

量为约 140 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 160 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 180 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 200 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 220 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 240 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 260 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 270 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 280 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 300 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 320 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 340 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 360 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 380 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 400 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)经口服给药或鼻内给药。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)经空腹口服给药。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的给药方式是 QD、BID 或 TID。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 10 mg BID、20 mg BID、40 mg QD、40 mg BID、80 mg QD、80 mg BID、160 mg QD 或 240 mg QD。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 10 mg BID。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)

的每日有效量为约 20 mg BID。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 40 mg QD。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 40 mg BID。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 80 mg QD。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 80 mg BID。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 160 mg QD。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 240 mg QD。

在另一个具体实施方案中，给药式(I)化合物或其药学上可接受的盐直至疾病进展、不可耐受毒性或死亡。在另一个具体实施方案中，给药化合物 A 或其药学上可接受的盐直至疾病进展、不可耐受毒性或死亡。

15 既往接受过 ≥ 1 个不同的 BCR-ABL1 TKIs 治疗后疾病进展至加速期或急变期、治疗评价结果为失败或警告或不耐受的慢性期慢性粒细胞白血病(CML-CP)

在一个实施方案中，本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗慢性期 CML 或其中枢神经系统白血病复发，例如脑转移的用途和方法，其中所述 CML 既往接受过 ≥ 1 个不同的 BCR-ABL1 TKIs 治疗后疾病进展至加速期或急变期、治疗评价结果为失败或警告或不耐受。在另一个实施方案中，本发明涉及(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)-5-(吡嗪-2-基)烟酰胺(化合物 A)或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗慢性期 CML 的用途和方法，其中所述 CML 既往接受过 ≥ 1 个不同的 BCR-ABL1 TKIs 治疗后疾病进展至加速期或急变期、治疗评价结果为失败或警告或不耐受。

25 在另一个实施方案中，本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗慢性期 CML 的用途和方法，其中所述 CML 既往接受过 ≥ 2 个不同的 BCR-ABL1 TKIs 治疗后疾病进展至加速期或急变期、治疗评价结果为失败或警告或不耐受。在另一个实施方案中，本发明涉及(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)-5-(吡嗪-2-基)烟酰胺(化合物 A)或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗慢性期 CML 的用途和方法，其中所述 CML 既往接受过 ≥ 2 个不同的 BCR-ABL1 TKIs 治疗后疾病进展至加速期或急变期、治疗评价结果为失败或警告或不耐受。

在另一个实施方案中，本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗慢性期CML的用途和方法，其中所述CML既往接受过 ≥ 3 个不同的BCR-ABL1 TKIs治疗后疾病进展至加速期或急变期、治疗评价结果为失败或警告或不耐受。

5 在另一个实施方案中，本发明涉及(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)-5-(吡嗪-2-基)烟酰胺(化合物A)或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗慢性期CML的用途和方法，其中所述CML既往接受过 ≥ 3 个不同的BCR-ABL1 TKIs治疗后疾病进展至加速期或急变期、治疗评价结果为失败或警告或不耐受。

10 在另一个实施方案中，本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗慢性期CML的用途和方法，其中所述CML既往接受过 ≥ 4 个不同的BCR-ABL1 TKIs治疗后疾病进展至加速期或急变期、治疗评价结果为失败或警告或不耐受。

在另一个实施方案中，本发明涉及(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)-5-(吡嗪-2-基)烟酰胺(化合物A)或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗慢性期CML的用途和方法，其中所述CML既往接受过 ≥ 4 个不同的BCR-ABL1 TKIs治疗后疾病进展至加速期或急变期、治疗评价结果为失败或警告或不耐受。

15 在一个具体实施方案中，该BCR-ABL1 TKIs为一、二线、三线、四线或五线治疗药物。在另一个具体实施方案中，该BCR-ABL1 TKIs为一、二线或三线治疗药物。在另一个具体实施方案中，该BCR-ABL1 TKIs为一或二线治疗药物。在另一个具体实施方案中，该BCR-ABL1 TKIs为一线治疗药物。在另一个具体实施方案中，该BCR-ABL1 TKIs为二线治疗药物。在另一个具体实施方案中，该BCR-ABL1 TKIs为二线上治疗

20 药物。在另一个更具体实施方案中，该BCR-ABL1 TKIs至少包含三代TKIs(例如，帕纳替尼或奥雷巴替尼)。在另一个更具体实施方案中，该BCR-ABL1 TKIs至少包含三代TKIs(例如，帕纳替尼或奥雷巴替尼)和/或四代TKIs(例如，阿思尼布或HS-10382)。

在另一个具体实施方案中，该BCR-ABL1 TKIs选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼、帕纳替尼、奥雷巴替尼、雷度替尼、巴非替尼、vodobatinib、CHMFL-ABL-039、CHMFL-ABL-053、CHMFL-ABL-KIT-155、PF-114、帕克替尼、rebasinib、达鲁舍替、陶扎色替、AT9283、KW-2449、XL228、阿思尼布或HS-10382。在另一个具体

25 实施方案中，该BCR-ABL1 TKIs选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼、帕纳替尼、奥雷巴替尼、雷度替尼或阿思尼布。在另一个具体实施方案中，该BCR-ABL1 TKIs选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、帕纳替尼、奥雷巴替尼或阿思尼布。

30 在另一个具体实施方案中，该BCR-ABL1 TKIs选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼或雷度替尼。在另一个更具体实施方案中，该BCR-ABL1 TKIs选自帕

纳替尼、奥雷巴替尼、阿思尼布或 HS-10382。在另一个具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 选自帕纳替尼、奥雷巴替尼、阿思尼布。在另一个具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼或尼洛替尼。在另一个具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 选自帕纳替尼或奥雷巴替尼。在另一个具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 选自阿思尼布或 HS-10382。在另一个具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 选自阿思尼布。

在另一个具体实施方案中，该 CML 为 Ph+CML。在另一个具体实施方案中，该 CML 为 BCR-ABL1+ CML。在另一个具体实施方案中，该 CML 为伴有 T315I 突变的 CML。在另一个具体实施方案中，该 CML 为无 T315I 突变的 CML。在另一个更具体实施方案中，该 CML 为 Ph+ CML-CP。在另一个更具体实施方案中，该 CML 为伴有 T315I 突变的 Ph+CML-CP。在另一个更具体实施方案中，该 CML 为伴有 T315I 突变的 Ph+和 BCR-ABL1+ CML-CP。

在另一个具体实施方案中，该用途和方法用于成人受试者。在另一个具体实施方案中，该用途和方法用于儿科受试者。在另一个具体实施方案中，该用途和方法用于脑转移的受试者。

在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天至约 400 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天至约 240 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天、约 40 mg/天、约 60 mg/天、约 80 mg/天、约 100 mg/天、约 120 mg/天、约 140 mg/天、约 160 mg/天、约 180 mg/天、约 200 mg/天、约 220 mg/天、约 240 mg/天、约 260 mg/天、约 270 mg/天、约 280 mg/天、约 300 mg/天、约 320 mg/天、约 340 mg/天、约 360 mg/天、约 380 mg/天或约 400 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天、约 40 mg/天、约 60 mg/天、约 80 mg/天、约 100 mg/天、约 120 mg/天、约 160 mg/天或约 240 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天、约 40 mg/天、约 80 mg/天、约 160 mg/天或约 240 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 40 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 40 mg/天。

[illegible]

水合物(优选化合物 A)的给药方式是 QD、BID 或 TID。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的给药方式为约 10 mg BID、20 mg BID、40 mg QD、40 mg BID、80 mg QD、80 mg BID、160 mg QD 或 240 mg QD。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 10 mg BID。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 20 mg BID。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 40 mg QD。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 40 mg BID。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 80 mg QD。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 80 mg BID。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 160 mg QD。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 240 mg QD。

在另一个具体实施方案中, 给药式(I)化合物或其药学上可接受的盐直至疾病进展、不可耐受毒性或死亡。在另一个具体实施方案中, 给药化合物 A 或其药学上可接受的盐直至疾病进展、不可耐受毒性或死亡。

20

既往接受过≥1 个不同的 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后疾病进展至加速期或急变期、治疗评价结果为失败或警告或不耐受的慢性期慢性粒细胞白血病(CML-CP)

在一个实施方案中, 本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗慢性期 CML 或其中枢神经系统白血病复发, 例如脑转移的用途和方法, 其中所述 CML 既往接受过≥1 个不同的 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后疾病进展至加速期或急变期、治疗评价结果为失败或警告或不耐受。在另一个实施方案中, 本发明涉及(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)-5-(吡嗪-2-基)烟酰胺(化合物 A)或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗慢性期 CML 的方法, 其中所述 CML 既往接受过≥1 个不同的 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后疾病进展至加速期或急变期、治疗评价结果为失败或警告或不耐受。

在另一个实施方案中, 本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合

物或水合物治疗慢性期 CML 的用途和方法,其中所述 CML 既往接受过 ≥ 2 个不同的 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后疾病进展至加速期或急变期、治疗评价结果为失败或警告或不耐受。在另一个实施方案中,本发明涉及(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)-5-(吡嗪-2-基)烟酰胺(化合物 A)或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗慢性期 CML 的用途和方法,其中所述 CML 既往接受过 ≥ 2 个不同的 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后疾病进展至加速期或急变期、治疗评价结果为失败或警告或不耐受。

在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗慢性期 CML 的用途和方法,其中所述 CML 既往接受过 ≥ 3 个不同的 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后疾病进展至加速期或急变期、治疗评价结果为失败或警告或不耐受。在另一个实施方案中,本发明涉及(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)-5-(吡嗪-2-基)烟酰胺(化合物 A)或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗慢性期 CML 的用途和方法,其中所述 CML 既往接受过 ≥ 3 个不同的 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后疾病进展至加速期或急变期、治疗评价结果为失败或警告或不耐受。

在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗慢性期 CML 的用途和方法,其中所述 CML 既往接受过 ≥ 4 个不同的 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后疾病进展至加速期或急变期、治疗评价结果为失败或警告或不耐受。在另一个实施方案中,本发明涉及(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)-5-(吡嗪-2-基)烟酰胺(化合物 A)或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗慢性期 CML 的用途和方法,其中所述 CML 既往接受过 ≥ 4 个不同的 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后疾病进展至加速期或急变期、治疗评价结果为失败或警告或不耐受。

在一个具体实施方案中,该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为一线、二线、三线、四线或五线治疗药物。在另一个具体实施方案中,该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为一线、二线或三线治疗药物。在另一个具体实施方案中,该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为一线或二线治疗药物。在另一个具体实施方案中,该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为一线治疗药物。在另一个具体实施方案中,该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为二线治疗药物。在另一个具体实施方案中,该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为二线上治疗药物。在另一个更具体实施方案中,该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 至少包含三代 TKIs(例如,帕纳替尼或奥雷巴替尼)。在另一个具体实施方案中,该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选

- 自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼、帕纳替尼、奥雷巴替尼、雷度替尼、巴非替尼、vodobatinib、CHMFL-ABL-039、CHMFL-ABL-053、CHMFL-ABL-KIT-155、PF-114、帕克替尼、HS-10382、rebasinib、达鲁舍替、陶扎色替、AT9283、KW-2449或XL228。在另一个具体实施方案中，该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自伊马替尼、
- 5 达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼、帕纳替尼、奥雷巴替尼或雷度替尼。在另一个具体实施方案中，该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、帕纳替尼或奥雷巴替尼。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼或雷度替尼。在另一个具体实施方案中，该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼或尼洛替尼。
- 10 在另一个具体实施方案中，该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自帕纳替尼或奥雷巴替尼。
- 在另一个具体实施方案中，该 CML 为 Ph+ CML。在另一个具体实施方案中，该 CML 为 BCR-ABL1+ CML。在另一个具体实施方案中，该 CML 为伴有 T315I 突变的 CML。在另一个具体实施方案中，该 CML 为无 T315I 突变的 CML。在另一个更具体实施方案中，该 CML 为 Ph+ CML-CP。在另一个更具体实施方案中，该 CML 为伴有 T315I 突变的
- 15 的 Ph+ CML-CP。在另一个更具体实施方案中，该 CML 为伴有 T315I 突变的 Ph+和 BCR-ABL1+ CML-CP。
- 在另一个具体实施方案中，该用途和方法用于成人受试者。在另一个具体实施方案中，该用途和方法用于儿科受试者。在另一个具体实施方案中，该用途和方法用于脑转移的受试者。
- 20 在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天至约 400 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天至约 240 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天、约 40 mg/天、约 60
- 25 mg/天、约 80 mg/天、约 100 mg/天、约 120 mg/天、约 140 mg/天、约 160 mg/天、约 180 mg/天、约 200 mg/天、约 220 mg/天、约 240 mg/天、约 260 mg/天、约 270 mg/天、约 280 mg/天、约 300 mg/天、约 320 mg/天、约 340 mg/天、约 360 mg/天、约 380 mg/天或约 400 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天、约 40 mg/天、约 60 mg/天、约 80 mg/
- 30 天、约 100 mg/天、约 120 mg/天、约 160 mg/天或约 240 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂

[illegible]

(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 400 mg/天。在另一个具体实施方案中,该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)经口服给药或鼻内给药。在另一个具体实施方案中,该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)经空腹口服给药。在另一个具体实施方案中,该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的给药方式是 QD、BID 或 TID。在另一个具体实施方案中,该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的给药方式为约 10 mg BID、20 mg BID、40 mg QD、40 mg BID、80 mg QD、80 mg BID、160 mg QD 或 240 mg QD。在另一个具体实施方案中,该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 10 mg BID。在另一个具体实施方案中,该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 20 mg BID。在另一个具体实施方案中,该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 40 mg QD。在另一个具体实施方案中,该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 40 mg BID。在另一个具体实施方案中,该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 80 mg QD。在另一个具体实施方案中,该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 80 mg BID。在另一个具体实施方案中,该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 160 mg QD。在另一个具体实施方案中,该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 240 mg QD。

在另一个具体实施方案中,给药式(I)化合物或其药学上可接受的盐直至疾病进展、不可耐受毒性或死亡。在另一个具体实施方案中,给药化合物 A 或其药学上可接受的盐直至疾病进展、不可耐受毒性或死亡。

25

既往接受过≥1 个不同的一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后产生耐药或不耐受的慢性期慢性粒细胞白血病(CML-CP)

在一个实施方案中,本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗慢性期 CML 或其中枢神经系统白血病复发,例如脑转移的用途和方法,其中所述 CML 既往接受过≥1 个不同的一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后产生耐药或不耐受。在另一个实施方案中,本发明涉及(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-

30

(3-氟吡咯烷-1-基)-5-(吡嗪-2-基)烟酰胺(化合物A)或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗慢性期 CML 的用途和方法,其中所述 CML 既往接受过 ≥ 1 个不同的一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后产生耐药或不耐受。

5 在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗慢性期 CML 的用途和方法,其中所述 CML 既往接受过 ≥ 2 个不同的一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后产生耐药或不耐受。在另一个实施方案中,本发明涉及(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)-5-(吡嗪-2-基)烟酰胺(化合物A)或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗慢性期 CML 的用途和方法,其中所述 CML 既往接受过 ≥ 2 个不同的一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后产生耐药或不耐受。

10 在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗慢性期 CML 的用途和方法,其中所述 CML 既往接受过 ≥ 3 个不同的一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后产生耐药或不耐受。在另一个实施方案中,本发明涉及(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)-5-(吡嗪-2-基)烟酰胺(化合物A)或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗慢性期 CML 的用途和方法,其中所述 CML 既往接受过 ≥ 3 个不同的一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后产生耐药或不耐受。

15 在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗慢性期 CML 的用途和方法,其中所述 CML 既往接受过 ≥ 4 个不同的一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后产生耐药或不耐受。在另一个实施方案中,本发明涉及(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)-5-(吡嗪-2-基)烟酰胺(化合物A)或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗慢性期 CML 的用途和方法,其中所述 CML 既往接受过 ≥ 4 个不同的一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后产生耐药或不耐受。

20 在一个具体实施方案中,该耐药为 BCR-ABL1 激酶区点突变,例如 T315I/A、Y253F/H、E255V/K、M351T、G250E、F359V/I/C、H396P/R、M244V、E355G、F317L/V/I/C、F311L、M237I、Q252H/R、D276G、L248V、V379I、L384M、L387M、E279K、F486S、E459K、P223S、I502L 或 V299L 中的一种或几种。在另一个具体实施方案中,该耐药在 BCR-ABL1 激酶区点突变,其选自 T315I、Y253H、E255V/K、M351T、G250E、F359V/I、H396P、M244V、E355G、F317L、Q252H、E459K、P223S、I502L 或 V299L 突变中的一种或几种。在另一个具体实施方案中,该耐药为 T315I。

在另一个具体实施方案中，该一代或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为一线、二线、三线、四线或五线治疗药物。在另一个具体实施方案中，该一代或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为一线、二线或三线治疗药物。在另一个具体实施方案中，该一代或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为一线或二线治疗药物。在另一个具体实施方案中，该一代或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为一线治疗药物。在另一个具体实施方案中，该一代或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为二线治疗药物。在另一个具体实施方案中，该一代或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为二线以上治疗药物。在另一个具体实施方案中，该一代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKI 为伊马替尼。在另一个具体实施方案中，该二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼或雷度替尼。在另一个具体实施方案中，该一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼或雷度替尼。在另一个具体实施方案中，该一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼或尼洛替尼。

在另一个具体实施方案中，该 CML 为 Ph+ CML。在另一个具体实施方案中，该 CML 为 BCR-ABL1+ CML。在另一个具体实施方案中，该 CML 为伴有 T315I 突变的 CML。在另一个具体实施方案中，该 CML 为无 T315I 突变的 CML。在另一个更具体实施方案中，该 CML 为 Ph+ CML-CP。在另一个更具体实施方案中，该 CML 为伴有 T315I 突变的 Ph+ CML-CP。在另一个更具体实施方案中，该 CML 为伴有 T315I 突变的 Ph+和 BCR-ABL1+ CML-CP。

在另一个具体实施方案中，该用途和方法用于成人受试者。在另一个具体实施方案中，该用途和方法用于儿科受试者。在另一个具体实施方案中，该用途和方法用于脑转移的受试者。

在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天至约 400 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天至约 240 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天、约 40 mg/天、约 60 mg/天、约 80 mg/天、约 100 mg/天、约 120 mg/天、约 140 mg/天、约 160 mg/天、约 180 mg/天、约 200 mg/天、约 220 mg/天、约 240 mg/天、约 260 mg/天、约 270 mg/天、约 280 mg/天、约 300 mg/天、约 320 mg/天、约 340 mg/天、约 360 mg/天、约 380 mg/天或约 400 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天、约 40 mg/天、约 60 mg/天、约 80 mg/

[illegible]

360 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 380 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 400 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)经口服给药或鼻内给药。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)经空腹口服给药。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的给药方式是 QD、BID 或 TID。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的给药方式为约 10 mg BID、20 mg BID、40 mg QD、40 mg BID、80 mg QD、80 mg BID、160 mg QD 或 240 mg QD。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 10 mg BID。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 20 mg BID。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 40 mg QD。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 40 mg BID。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 80 mg QD。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 80 mg BID。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 160 mg QD。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 240 mg QD。

在另一个具体实施方案中，给药式(I)化合物或其药学上可接受的盐直至疾病进展、不可耐受毒性或死亡。在另一个具体实施方案中，给药化合物 A 或其药学上可接受的盐直至疾病进展、不可耐受毒性或死亡。

既往接受过≥1 个不同的 BCR-ABL1 TKIs 治疗后复发或难治的慢性期慢性粒细胞白血病(CML-CP)

在一个实施方案中，本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗慢性期 CML 或其中枢神经系统白血病复发，例如脑转移的用途和方法，其

中所述 CML 既往接受过 ≥ 1 个不同 BCR-ABL1 TKIs 治疗后复发或难治。在另一个实施方案中,本发明涉及(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)-5-(吡嗪-2-基)烟酰胺(化合物 A)或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗慢性期 CML 的用途和方法,其中所述 CML 既往接受过 ≥ 1 个不同的 BCR-ABL1 TKIs 治疗后复发或难治。

- 5 在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗慢性期 CML 的用途和方法,其中所述 CML 既往接受过 ≥ 2 个不同的 BCR-ABL1 TKIs 治疗后复发或难治。在另一个实施方案中,本发明涉及(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)-5-(吡嗪-2-基)烟酰胺(化合物 A)或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗慢性期 CML 的用途和方法,其中所述 CML 既往接受过 ≥ 2
- 10 个不同的 BCR-ABL1 TKIs 治疗后复发或难治。

- 在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗慢性期 CML 的用途和方法,其中所述 CML 既往接受过 ≥ 3 个不同的 BCR-ABL1 TKIs 治疗后复发或难治。在另一个实施方案中,本发明涉及(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)-5-(吡嗪-2-基)烟酰胺(化合物 A)或其药学上可接受的盐、
- 15 晶型、溶剂合物或水合物治疗慢性期 CML 的用途和方法,其中所述 CML 既往接受过 ≥ 3 个不同的 BCR-ABL1 TKIs 治疗后复发或难治。

- 在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗慢性期 CML 的用途和方法,其中所述 CML 既往接受过 ≥ 4 个不同的 BCR-ABL1 TKIs 治疗后复发或难治。在另一个实施方案中,本发明涉及(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)-5-(吡嗪-2-基)烟酰胺(化合物 A)或其药学上可接受的盐、
- 20 晶型、溶剂合物或水合物治疗慢性期 CML 的用途和方法,其中所述 CML 既往接受过 ≥ 4 个不同的 BCR-ABL1 TKIs 治疗后复发或难治。

- 在一个具体实施方案中,该 BCR-ABL1 TKIs 为一线、二线、三线、四线或五线治疗药物。在另一个具体实施方案中,该 BCR-ABL1 TKIs 为一线、二线或三线治疗药
- 25 物。在另一个具体实施方案中,该 BCR-ABL1 TKIs 为一线或二线治疗药物。在另一个具体实施方案中,该 BCR-ABL1 TKIs 为一线治疗药物。在另一个具体实施方案中,该 BCR-ABL1 TKIs 为二线治疗药物。在另一个具体实施方案中,该 BCR-ABL1 TKIs 为二线以上治疗药物。在另一个更具体实施方案中,该 BCR-ABL1 TKIs 至少包含三代 TKIs (例如,帕纳替尼或奥雷巴替尼)。在另一个更具体实施方案中,该 BCR-ABL1 TKIs 至少包含三代 TKIs (例如,帕纳替尼或奥雷巴替尼)和/或四代 TKIs (例如,阿思尼布或 HS-10382)。
- 30 在另一个具体实施方案中,该 BCR-ABL1 TKIs 选自伊马替尼、达沙替

尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼、帕纳替尼、奥雷巴替尼、雷度替尼、巴非替尼、vodobatinib、CHMFL-ABL-039、CHMFL-ABL-053、CHMFL-ABL-KIT-155、PF-114、帕克替尼、rebasinib、达鲁舍替、陶扎色替、AT9283、KW-2449、XL228、阿思尼布或 HS-10382。在另一个具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、

5 尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼、帕纳替尼、奥雷巴替尼、雷度替尼或阿思尼布。在另一个具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、帕纳替尼、奥雷巴替尼或阿思尼布。在另一个具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼或雷度替尼。在另一个具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 选自帕纳替尼、奥雷巴替尼、阿思尼布或 HS-10382。在另一个具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼或尼洛替尼。在另一个具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 选自帕纳替尼或奥雷巴替尼。在另一个具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 选自阿思尼布或 HS-10382。在另一个具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 选自阿思尼布。

10

在另一个具体实施方案中，该 CML 为 Ph+ CML。在另一个具体实施方案中，该 CML

15 为 BCR-ABL1+ CML。在另一个具体实施方案中，该 CML 为伴有 T315I 突变的 CML。在另一个具体实施方案中，该 CML 为无 T315I 突变的 CML。在另一个更具体实施方案中，该 CML 为 Ph+ CML-CP。在另一个更具体实施方案中，该 CML 为伴有 T315I 突变的 Ph+ CML-CP。在另一个更具体实施方案中，该 CML 为伴有 T315I 突变的 Ph+和 BCR-ABL1+ CML-CP。

20 在另一个具体实施方案中，该用途和方法用于成人受试者。在另一个具体实施方案中，该用途和方法用于儿科受试者。在另一个具体实施方案中，该用途和方法用于脑转移的受试者。

在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天至约 400 mg/天。在另一个具体实施方案中，

25 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天至约 240 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天、约 40 mg/天、约 60 mg/天、约 80 mg/天、约 100 mg/天、约 120 mg/天、约 140 mg/天、约 160 mg/天、约 180 mg/天、约 200 mg/天、约 220 mg/天、约 240 mg/天、约 260 mg/天、约 270 mg/天、约 280

30 mg/天、约 300 mg/天、约 320 mg/天、约 340 mg/天、约 360 mg/天、约 380 mg/天或约 400 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合

物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天、约 40 mg/天、约 60 mg/天、约 80 mg/天、约 100 mg/天、约 120 mg/天、约 160 mg/天或约 240 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天、约 40 mg/天、约 80 mg/天、约 160 mg/天或约 240 mg/天。在另一个具

5 体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 40 mg/天。在另一个具体实

施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 60 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的

10 盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 80 mg/天。在另一个具体实

施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 100 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 120 mg/天。在另一个具体实

施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂

15 量为约 140 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶

型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 160 mg/天。在另一个具体实施方案中，

该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为

约 180 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶

20 剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 200 mg/天。在另一个具体实施方案中，该

式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约

220 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶

剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 240 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式

(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约

260 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶

25 剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 270 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式

(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约

280 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶

剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 300 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式

(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约

30 320 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶

剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 340 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式

- (I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 360 mg/天。在另一个具体实施方案中,该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 380 mg/天。在另一个具体实施方案中,该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 400 mg/天。在另一个具体实施方案中,该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)经口服给药或鼻内给药。在另一个具体实施方案中,该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)经空腹口服给药。在另一个具体实施方案中,该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的给药方式是 QD、BID 或 TID。在另一个具体实施方案中,该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的给药方式为约 10 mg BID、20 mg BID、40 mg QD、40 mg BID、80 mg QD、80 mg BID、160 mg QD 或 240 mg QD。在另一个具体实施方案中,该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 10 mg BID。在另一个具体实施方案中,该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 20 mg BID。在另一个具体实施方案中,该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 40 mg QD。在另一个具体实施方案中,该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 40 mg BID。在另一个具体实施方案中,该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 80 mg QD。在另一个具体实施方案中,该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 80 mg BID。在另一个具体实施方案中,该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 160 mg QD。在另一个具体实施方案中,该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 240 mg QD。
- 在另一个具体实施方案中,给药式(I)化合物或其药学上可接受的盐直至疾病进展、不可耐受毒性或死亡。在另一个具体实施方案中,给药化合物 A 或其药学上可接受的盐直至疾病进展、不可耐受毒性或死亡。

- 既往接受过≥1 个不同的 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后复发或难治的慢性期慢性粒细胞白血病(CML-CP)

在一个实施方案中,本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物

或水合物治疗慢性期 CML 或其中枢神经系统白血病复发,例如脑转移的用途和方法,其中所述 CML 既往接受过 ≥ 1 个不同的 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后复发或难治。

在另一个实施方案中,本发明涉及(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)-5-(吡嗪-2-基)烟酰胺(化合物 A)或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗慢性期 CML 的用途和方法,其中所述 CML 既往接受过 ≥ 1 个不同的 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后复发或难治。

在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗慢性期 CML 的用途和方法,其中所述 CML 既往接受过 ≥ 2 个不同的 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后复发或难治。在另一个实施方案中,本发明涉及(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)-5-(吡嗪-2-基)烟酰胺(化合物 A)或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗慢性期 CML 的用途和方法,其中所述 CML 既往接受过 ≥ 2 个不同的 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后复发或难治。

在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗慢性期 CML 的用途和方法,其中所述 CML 既往接受过 ≥ 3 个不同的 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后复发或难治。在另一个实施方案中,本发明涉及(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)-5-(吡嗪-2-基)烟酰胺(化合物 A)或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗慢性期 CML 的用途和方法,其中所述 CML 既往接受过 ≥ 3 个不同的 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后复发或难治。

在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗慢性期 CML 的用途和方法,其中所述 CML 既往接受过 ≥ 4 个不同的 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后复发或难治。在另一个实施方案中,本发明涉及(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)-5-(吡嗪-2-基)烟酰胺(化合物 A)或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗慢性期 CML 的用途和方法,其中所述 CML 既往接受过 ≥ 4 个不同的 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后复发或难治。

在一个具体实施方案中,该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为一线、二线、三线、四线或五线治疗药物。在一个具体实施方案中,该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为一线、二线或三线治疗药物。在另一个具体实施方案中,该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为一线或二线治疗药物。在另一个具体实施方案中,该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为一线治疗药物。在另一个具体实施方案中,该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为二线治疗药物。在另一个具体实施方案中,该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为二线上治疗药物。在另一个更具体实施方案中,该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 至少包含三代 TKIs (例如,帕

纳替尼或奥雷巴替尼)。在另一个具体实施方案中,该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼、帕纳替尼、奥雷巴替尼、雷度替尼、巴非替尼、vodobatinib、CHMFL-ABL-039、CHMFL-ABL-053、CHMFL-ABL-KIT-155、PF-114、帕克替尼、HS-10382、rebasinib、达鲁舍替、陶扎色替、AT9283、KW-2449 5 或 XL228。在另一个具体实施方案中,该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼、帕纳替尼、奥雷巴替尼或雷度替尼。在另一个具体实施方案中,该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、帕纳替尼或奥雷巴替尼。在另一个具体实施方案中,该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼或雷度替尼。在另一个具体实施方案中,该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼或尼洛替尼。在另一个具体实施方案中,该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自帕纳替尼或奥雷巴替尼。

在另一个具体实施方案中,该 CML 为 Ph+ CML。在另一个具体实施方案中,该 CML 为 BCR-ABL1+ CML。在另一个具体实施方案中,该 CML 为伴有 T315I 突变的 CML。在另一个具体实施方案中,该 CML 为无 T315I 突变的 CML。在另一个更具体实施方案 15 中,该 CML 为 Ph+ CML-CP。在另一个更具体实施方案中,该 CML 为伴有 T315I 突变的 Ph+ CML-CP。在另一个更具体实施方案中,该 CML 为伴有 T315I 突变的 Ph+和 BCR-ABL1+ CML-CP。

在另一个具体实施方案中,该用途和方法用于成人受试者。在另一个具体实施方案中,该用途和方法用于儿科受试者。在另一个具体实施方案中,该用途和方法用于脑转移的受试者。 20

在另一个具体实施方案中,该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天至约 400 mg/天。在另一个具体实施方案中,该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天至约 240 mg/天。在另一个具体实施方案中,该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天、约 40 mg/天、约 60 25 mg/天、约 80 mg/天、约 100 mg/天、约 120 mg/天、约 140 mg/天、约 160 mg/天、约 180 mg/天、约 200 mg/天、约 220 mg/天、约 240 mg/天、约 260 mg/天、约 270 mg/天、约 280 mg/天、约 300 mg/天、约 320 mg/天、约 340 mg/天、约 360 mg/天、约 380 mg/天或约 400 mg/天。在另一个具体实施方案中,该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天、约 40 mg/天、约 60 mg/天、约 80 mg/ 30 天、约 100 mg/天、约 120 mg/天、约 160 mg/天或约 240 mg/天。在另一个具体实施方案

[illegible]

剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 380 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 400 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)经口服给药或鼻内给药。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)经空腹口服给药。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的给药方式是 QD、BID 或 TID。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的给药方式为约 10 mg BID、20 mg BID、40 mg QD、40 mg BID、80 mg QD、80 mg BID、160 mg QD 或 240 mg QD。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 10 mg BID。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 20 mg BID。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 40 mg QD。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 40 mg BID。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 80 mg QD。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 80 mg BID。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 160 mg QD。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 240 mg QD。

在另一个具体实施方案中, 给药式(I)化合物或其药学上可接受的盐直至疾病进展、不可耐受毒性或死亡。在另一个具体实施方案中, 给药化合物 A 或其药学上可接受的盐直至疾病进展、不可耐受毒性或死亡。

既往接受过≥1 个不同的一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后复发或难治的慢性期慢性粒细胞白血病(CML-CP)

在一个实施方案中, 本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗慢性期 CML 或其中枢神经系统白血病复发, 例如脑转移的用途和方法, 其中所述 CML 既往接受过≥1 个不同的一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后

复发或难治。在另一个实施方案中，本发明涉及(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)-5-(吡嗪-2-基)烟酰胺（化合物 A）或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗慢性期 CML 的用途和方法，其中所述 CML 既往接受过 ≥ 1 个不同的一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后复发或难治。

- 5 在另一个实施方案中，本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗慢性期 CML 的用途和方法，其中所述 CML 既往接受过 ≥ 2 个不同的一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后复发或难治。在另一个实施方案中，本发明涉及(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)-5-(吡嗪-2-基)烟酰胺(化合物 A)或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗慢性期 CML 的用途和方法，其中
- 10 所述 CML 既往接受过 ≥ 2 个不同的一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后复发或难治。

- 在另一个实施方案中，本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗慢性期 CML 的用途和方法，其中所述 CML 既往接受过 ≥ 3 个不同的一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后复发或难治。在另一个实施方案中，本发
- 15 明涉及(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)-5-(吡嗪-2-基)烟酰胺(化合物 A)或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗慢性期 CML 的用途和方法，其中所述 CML 既往接受过 ≥ 3 个不同的一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后复发或难治。

- 在另一个实施方案中，本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗慢性期 CML 的用途和方法，其中所述 CML 既往接受过 ≥ 4 个不同的一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后复发或难治。在另一个实施方案中，本发
- 20 明涉及(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)-5-(吡嗪-2-基)烟酰胺(化合物 A)或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗慢性期 CML 的用途和方法，其中所述 CML 既往接受过 ≥ 4 个不同的一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后复
- 25 发或难治。

- 在一个具体实施方案中，该一代或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为一线、二线、三线、四线或五线治疗药物。在另一个更具体实施方案中，该一代或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为一线、二线或三线治疗药物。在另一个具体实施方案中，该一代或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为一线或二线治疗药物。在另一个具体实施方案中，该一代
- 30 或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为一线治疗药物。在另一个具体实施方案中，该一代或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为二线治疗药物。在另一个具体实施方案中，该

一代或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为二线以上治疗药物。在另一个具体实施方案中, 该一代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKI 为伊马替尼。在另一个具体实施方案中, 该二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼或雷度替尼。在另一个具体实施方案中, 该一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼或雷度替尼。在另一个具体实施方案中, 该一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼或尼洛替尼。

在另一个具体实施方案中, 该 CML 为 Ph+ CML。在另一个具体实施方案中, 该 CML 为 BCR-ABL1+ CML。在另一个具体实施方案中, 该 CML 为伴有 T315I 突变的 CML。在另一个具体实施方案中, 该 CML 为无 T315I 突变的 CML。在另一个更具体实施方案中, 该 CML 为 Ph+ CML-CP。在另一个更具体实施方案中, 该 CML 为伴有 T315I 突变的 Ph+ CML-CP。在另一个更具体实施方案中, 该 CML 为伴有 T315I 突变的 Ph+ 和 BCR-ABL1+ CML-CP。

在另一个具体实施方案中, 该用途和方法用于成人受试者。在另一个具体实施方案中, 该用途和方法用于儿科受试者。在另一个具体实施方案中, 该用途和方法用于脑转移的受试者。

在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天至约 400 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天至约 240 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天、约 40 mg/天、约 60 mg/天、约 80 mg/天、约 100 mg/天、约 120 mg/天、约 140 mg/天、约 160 mg/天、约 180 mg/天、约 200 mg/天、约 220 mg/天、约 240 mg/天、约 260 mg/天、约 270 mg/天、约 280 mg/天、约 300 mg/天、约 320 mg/天、约 340 mg/天、约 360 mg/天、约 380 mg/天或约 400 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天、约 40 mg/天、约 60 mg/天、约 80 mg/天、约 100 mg/天、约 120 mg/天、约 160 mg/天或约 240 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天、约 40 mg/天、约 80 mg/天、约 160 mg/天或约 240 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 40 mg/天。在另一个具体实

[illegible]

药。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的给药方式是 QD、BID 或 TID。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的给药方式为约 10 mg BID、20 mg BID、40 mg QD、40 mg BID、80 mg QD、80 mg BID、160 mg QD 或 240 mg QD。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 10 mg BID。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 20 mg BID。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 40 mg QD。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 40 mg BID。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 80 mg QD。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 80 mg BID。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 160 mg QD。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 240 mg QD。

在另一个具体实施方案中，给药式(I)化合物或其药学上可接受的盐直至疾病进展、不可耐受毒性或死亡。在另一个具体实施方案中，给药化合物 A 或其药学上可接受的盐直至疾病进展、不可耐受毒性或死亡。

既往接受过三代或三代以上 BCR-ABL1 TKIs 治疗后失败或不耐受的慢性期慢性粒细胞白血病(CML-CP)

在一个实施方案中，本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗慢性期 CML 或其中枢神经系统白血病复发，例如脑转移的用途和方法，其中所述 CML 既往接受过三代或三代以上 BCR-ABL1 TKIs 治疗后失败或不耐受。在另一个实施方案中，本发明涉及(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)-5-(吡嗪-2-基)烟酰胺(化合物 A)或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗慢性期 CML 的用途和方法，其中所述 CML 既往接受过三代或三代以上 BCR-ABL1 TKIs 治疗后失败或不耐受。

在一个具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 为一线、二线、三线、四线或五线治疗

药物。在另一个具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 为一二线或三治疗药物。在另一个具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 为一二线治疗药物。在另一个具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 为一线或一以上治疗药物。在另一个具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 为二线或二以上治疗药物。在另一个具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 为三线或三以上治疗药物。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 至少包含三代 TKIs (例如，帕纳替尼或奥雷巴替尼)。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 至少包含三代 TKIs (例如，帕纳替尼或奥雷巴替尼) 和/或四代 TKIs (例如，阿思尼布或 HS-10382)。在另一个具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 选自帕纳替尼、奥雷巴替尼、PF-114、rebasinib、达鲁舍替、陶扎色替、AT9283、KW-2449、XL228、阿思尼布或 HS-10382。在另一个具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 选自帕纳替尼、奥雷巴替尼、PF-114、阿思尼布或 HS-10382。在另一个具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 选自帕纳替尼、奥雷巴替尼或 PF-114。在另一个具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 选自帕纳替尼或奥雷巴替尼。在另一个具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 选自帕纳替尼。

在另一个具体实施方案中，该 CML 为 Ph+CML。在另一个具体实施方案中，该 CML 为 BCR-ABL1+ CML。在另一个具体实施方案中，该 CML 为伴有 T315I 突变的 CML。在另一个具体实施方案中，该 CML 为无 T315I 突变的 CML。在另一个更具体实施方案中，该 CML 为 Ph+ CML-CP。在另一个更具体实施方案中，该 CML 为伴有 T315I 突变的 Ph+ CML-CP。在另一个更具体实施方案中，该 CML 为伴有 T315I 突变的 Ph+和 BCR-ABL1+ CML-CP。

在另一个具体实施方案中，该用途和方法用于成人受试者。在另一个具体实施方案中，该用途和方法用于儿科受试者。在另一个具体实施方案中，该用途和方法用于脑转移的受试者。

在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天至约 400 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天至约 240 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天、约 40 mg/天、约 60 mg/天、约 80 mg/天、约 100 mg/天、约 120 mg/天、约 140 mg/天、约 160 mg/天、约 180 mg/天、约 200 mg/天、约 220 mg/天、约 240 mg/天、约 260 mg/天、约 270 mg/天、约 280 mg/天、约 300 mg/天、约 320 mg/天、约 340 mg/天、约 360 mg/天、约 380 mg/天或约 400 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合

物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天、约 40 mg/天、约 60 mg/天、约 80 mg/天、约 100 mg/天、约 120 mg/天、约 160 mg/天或约 240 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天、约 40 mg/天、约 80 mg/天、约 160 mg/天或约 240 mg/天。在另一个具
5 体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 40 mg/天。在另一个具体实
施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 60 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的
10 盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 80 mg/天。在另一个具体实施方
案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的
剂量为约 100 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、
晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 120 mg/天。在另一个具体实施方案
中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂
15 量为约 140 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶
型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 160 mg/天。在另一个具体实施方案中，
该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为
约 180 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、
溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 200 mg/天。在另一个具体实施方案中，该
20 式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约
220 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶
剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 240 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式
(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约
260 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶
25 剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 270 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式
(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约
280 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶
剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 300 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式
(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约
30 320 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶
剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 340 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式

- (I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 360 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 380 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 400 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)经口服给药或鼻内给药。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)经空腹口服给药。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的给药方式是 QD、BID 或 TID。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的给药方式为约 10 mg BID、20 mg BID、40 mg QD、40 mg BID、80 mg QD、80 mg BID、160 mg QD 或 240 mg QD。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 10 mg BID。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 20 mg BID。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 40 mg QD。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 40 mg BID。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 80 mg QD。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 80 mg BID。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 160 mg QD。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 240 mg QD。
- 在另一个具体实施方案中, 给药式(I)化合物或其药学上可接受的盐直至疾病进展、不可耐受毒性或死亡。在另一个具体实施方案中, 给药化合物 A 或其药学上可接受的盐直至疾病进展、不可耐受毒性或死亡。

既往接受过三代 BCR-ABL1 TKIs 治疗后耐药或不耐受的慢性期慢性粒细胞白血病
(CML-CP)

在一个实施方案中, 本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物

或水合物治疗慢性期 CML 或其中枢神经系统白血病复发,例如脑转移的用途和方法,其中所述 CML 既往接受过三代 BCR-ABL1 TKIs 治疗后耐药或不耐受。在另一个实施方案中,本发明涉及(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)-5-(吡嗪-2-基)烟酰胺(化合物 A)或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗慢性期 CML 的用途

5 和方法,其中所述 CML 既往接受过三代 BCR-ABL1 TKIs 治疗后耐药或不耐受。

在另一个具体实施方案中,CML-CP 的治疗耐药定义至少需要符合以下 1 条标准:

- a. 未能获得完全血液学反应(治疗 3 个月前);
- b. 未能获得微小细胞遗传学反应(治疗 6 个月前);
- c. 未能获得主要细胞遗传学反应(治疗 12 个月前);
- 10 d. 出现新的 BCR-ABL1 激酶域突变或新的克隆演变;
- e. CML-CP 患者如果接受 TKI 治疗的任何时间内出现反应的丢失或未达到完全细胞遗传学反应时出现激酶域突变或进展为 CML-AP 或 CML-BP,也被视为耐药。

在另一个具体实施方案中,CML-CP 的治疗不耐受定义为因毒性而无法耐受当前 TKI 治疗,或服用当前 TKI 后疾病进展,因毒性而无法接受更大剂量。

- 15 在另一个具体实施方案中,该 CML 既往还接受过一代和/或二代 BCR-ABL1 TKI 治疗后耐药或不耐受。在另一个具体实施方案中,该 CML 在接受三代 BCR-ABL1 TKI 治疗之前还接受过一代和/或二代 BCR-ABL1 TKI 治疗耐药或不耐受。在另一个具体实施方案中,该 CML 既往没有接受过一代和/或二代 BCR-ABL1 TKI 治疗耐药或不耐受。在另一个具体实施方案中,该 CML 既往还接受过四代 BCR-ABL1 TKIs 治疗后耐药或不耐受。
- 20 在另一个具体实施方案中,该 CML 既往没有接受过四代 BCR-ABL1 TKIs 治疗后耐药或不耐受。在另一个具体实施方案中,该 CML 既往还接受过一代和/或二代和/或四代 BCR-ABL1 TKIs 治疗后耐药或不耐受。

- 在另一个具体实施方案中,该一代或二代 BCR-ABL1 TKIs 为一线或二线治疗药物。在另一个更具体实施方案中,该一代或二代 BCR-ABL1 TKIs 为一线治疗药物。在另一个更具体实施方案中,该一代或二代 BCR-ABL1 TKIs 为二线治疗药物。在另一个更具体实施方案中,该一代或二代 BCR-ABL1 TKIs 为二线以上治疗药物。在另一个更具体实施方案中,该一代 BCR-ABL1 TKI 为伊马替尼。在另一个更具体实施方案中,该二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼或雷度替尼。在另一个更具体实施方案中,该一代和/或二代 BCR-ABL1 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼或雷度替尼。在另一个更具体实施方案中,该一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼或氟马替尼。在
- 25
- 30

另一个具体实施方案中，该三代 BCR-ABL1 TKIs 为帕纳替尼或奥雷巴替尼。在另一个具体实施方案中，该四代 BCR-ABL1 TKIs 为阿思尼布或 HS-10382。

在另一个具体实施方案中，该 CML 为 Ph+ CML。在另一个具体实施方案中，该 CML 为 BCR-ABL1+ CML。在另一个具体实施方案中，该 CML 为伴有 T315I 突变的 CML。

- 5 在另一个具体实施方案中，该 CML 为无 T315I 突变的 CML。在另一个更具体实施方案中，该 CML 为 Ph+ CML-CP。在另一个更具体实施方案中，该 CML 为伴有 T315I 突变的 Ph+ CML-CP。在另一个更具体实施方案中，该 CML 为伴有 T315I 突变的 Ph+ 和 BCR-ABL1+ CML-CP。

- 10 在另一个具体实施方案中，该用途和方法用于成人受试者。在另一个具体实施方案中，该用途和方法用于儿科受试者。在另一个具体实施方案中，该用途和方法用于脑转移的受试者。

- 在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天至约 400 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天至约 240 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天、约 40 mg/天、约 60 mg/天、约 80 mg/天、约 100 mg/天、约 120 mg/天、约 140 mg/天、约 160 mg/天、约 180 mg/天、约 200 mg/天、约 220 mg/天、约 240 mg/天、约 260 mg/天、约 270 mg/天、约 280 mg/天、约 300 mg/天、约 320 mg/天、约 340 mg/天、约 360 mg/天、约 380 mg/天或约 400 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天、约 40 mg/天、约 60 mg/天、约 80 mg/天、约 100 mg/天、约 120 mg/天、约 160 mg/天或约 240 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天、约 40 mg/天、约 80 mg/天、约 160 mg/天或约 240 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 40 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 60 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 80 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的

剂量为约 100 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 120 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 140 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 160 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 180 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 200 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 220 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 240 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 260 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 270 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 280 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 300 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 320 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 340 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 360 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 380 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 400 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)经口服给药或鼻内给药。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)经空腹口服给药。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的给药方式是 QD、BID 或 TID。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的给药方式为约 10 mg BID、20 mg BID、40 mg QD、40 mg BID、80 mg QD、80 mg BID、160 mg QD

或 240 mg QD。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 10 mg BID。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 20 mg BID。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 40 mg QD。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 40 mg BID。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 80 mg QD。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 80 mg BID。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 160 mg QD。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 240 mg QD。

在另一个具体实施方案中，给药式(I)化合物或其药学上可接受的盐直至疾病进展、不可耐受毒性或死亡。在另一个具体实施方案中，给药化合物 A 或其药学上可接受的盐直至疾病进展、不可耐受毒性或死亡。

加速期慢性粒细胞白血病(CML-AP)

在一个实施方案中，本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗加速期 CML 或其中枢神经系统白血病复发，例如脑转移的用途和方法。在另一个实施方案中，本发明涉及(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)-5-(吡嗪-2-基)烟酰胺 (化合物 A) 或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗加速期 CML 的用途和方法。

在另一个具体实施方案中，该 CML 为 Ph+ CML。在另一个具体实施方案中，该 CML 为 BCR-ABL1+ CML。在另一个具体实施方案中，该 CML 为伴有 T315I 突变的 CML。在另一个具体实施方案中，该 CML 为无 T315I 突变的 CML。在另一个更具体实施方案中，该 CML 为 Ph+ CML-AP。在另一个更具体实施方案中，该 CML 为伴有 T315I 突变的 Ph+ CML-AP。在另一个更具体实施方案中，该 CML 为伴有 T315I 突变的 Ph+和 BCR-ABL1+ CML-AP。

在另一个具体实施方案中，该用途和方法用于成人受试者。在另一个具体实施方案中，该用途和方法用于儿科受试者。在另一个具体实施方案中，该用途和方法用于脑转

移的受试者。

- 在另一个具体实施方案中，该 CML 既往接受过 ≥ 1 个不同的 BCR-ABL1 TKIs 治疗后疾病进展至急变期、治疗评价结果为失败或警告或不耐受。在另一个具体实施方案中，该 CML 既往接受过 ≥ 2 个不同的 BCR-ABL1 TKIs 治疗后疾病进展至急变期、治疗评价结果
- 5 结果为失败或警告或不耐受。在另一个具体实施方案中，该 CML 既往接受过 ≥ 3 个不同的 BCR-ABL1 TKIs 治疗后疾病进展至急变期、治疗评价结果为失败或警告或不耐受。在另一个具体实施方案中，该 CML 既往接受过 ≥ 4 个不同的 BCR-ABL1 TKIs 治疗后疾病进展至急变期、治疗评价结果为失败或警告或不耐受。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 为一线、二线、三线、四线或五线治疗药物。在另一个更具体实施方案中，
- 10 该 BCR-ABL1 TKIs 为一线、二线或三线治疗药物。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 为一线或二线治疗药物。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 为一线治疗药物。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 为二线治疗药物。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 为二线上治疗药物。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 至少包含三代 TKIs（例如，帕纳替尼或奥雷巴替尼）。在另
- 15 一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 至少包含三代 TKIs（例如，帕纳替尼或奥雷巴替尼）和/或四代 TKIs（例如，阿思尼布或 HS-10382）。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼、帕纳替尼、奥雷巴替尼、雷度替尼、巴非替尼、vodobatinib、CHMFL-ABL-039、CHMFL-ABL-053、CHMFL-ABL-KIT-155、PF-114、帕克替尼、rebasinib、达鲁舍替、陶扎色替、
- 20 AT9283、KW-2449、XL228、阿思尼布或 HS-10382。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼、帕纳替尼、奥雷巴替尼、雷度替尼或阿思尼布。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、帕纳替尼、奥雷巴替尼或阿思尼布。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼
- 25 或雷度替尼。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 选自帕纳替尼、奥雷巴替尼、阿思尼布或 HS-10382。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼或尼洛替尼。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 选自帕纳替尼或奥雷巴替尼。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 选自阿思尼布或 HS-10382。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 选自阿思尼布。
- 30 在另一个具体实施方案中，该 CML 既往接受 ≥ 1 个不同的 BCR-ABL1 TKIs 治疗后复发或难治。在另一个具体实施方案中，该 CML 既往接受过 ≥ 2 个不同的 BCR-ABL1 TKIs

- 治疗后复发或难治。在另一个具体实施方案中，该 CML 既往接受过 ≥ 3 个不同的 BCR-ABL1 TKIs 治疗后复发或难治。在另一个具体实施方案中，该 CML 既往接受过 ≥ 4 个不同的 BCR-ABL1 TKIs 治疗后复发或难治。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 为一线、二线、三线、四线或五线治疗药物。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 为一线、二线或三线治疗药物。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 为一线或二线治疗药物。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 为一线治疗药物。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 为二线治疗药物。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 为二线上治疗药物。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 至少包含三代 TKIs（例如，帕纳替尼或奥雷巴替尼）。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 至少包含三代 TKIs（例如，帕纳替尼或奥雷巴替尼）和/或四代 TKIs（例如，阿思尼布或 HS-10382）。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼、帕纳替尼、奥雷巴替尼、雷度替尼、巴非替尼、vodobatinib、CHMFL-ABL-039、CHMFL-ABL-053、CHMFL-ABL-KIT-155、PF-114、帕克替尼、rebasinib、达鲁舍替、陶扎色替、AT9283、KW-2449、XL228、阿思尼布或 HS-10382。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼、帕纳替尼、奥雷巴替尼、雷度替尼或阿思尼布。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、帕纳替尼、奥雷巴替尼或阿思尼布。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼或雷度替尼。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 选自帕纳替尼、奥雷巴替尼、阿思尼布或 HS-10382。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼或尼洛替尼。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 选自帕纳替尼或奥雷巴替尼。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 选自阿思尼布或 HS-10382。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 选自阿思尼布。
- 在另一个具体实施方案中，该 CML 既往接受过 ≥ 1 个不同的 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后疾病进展至急变期、治疗评价结果为失败或警告或不耐受。在另一个具体实施方案中，该 CML 既往接受过 ≥ 2 个不同的 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后疾病进展至急变期、治疗评价结果为失败或警告或不耐受。在另一个具体实施方案中，该 CML 既往接受过 ≥ 3 个不同的 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后疾病进展至急变期、治疗评价结果为失败或警告或不耐受。在另一个具体实施方案中，该 CML 既往接受过 ≥ 4 个不同的 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后疾病进展至急变期、治疗评价结果为

- 失败或警告或不耐受。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为一线、二线、三线、四线或五线治疗药物。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为一线、二线或三线治疗药物。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为一线或二线治疗药物。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为一线治疗药物。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为二线治疗药物。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为二线上治疗药物。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 至少包含三代 TKIs（例如，帕纳替尼或奥雷巴替尼）。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼、帕纳替尼、奥雷巴替尼、雷度替尼、巴非替尼、vodobatinib、CHMFL-ABL-039、CHMFL-ABL-053、CHMFL-ABL-KIT-155、PF-114、帕克替尼、rebasinib、达鲁舍替、陶扎色替、AT9283、KW-2449 或 XL228。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼、帕纳替尼、奥雷巴替尼或雷度替尼。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、帕纳替尼或奥雷巴替尼。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼或雷度替尼。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 选自帕纳替尼、奥雷巴替尼、阿思尼布或 HS-10382。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼或尼洛替尼。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自帕纳替尼或奥雷巴替尼。

- 在另一个具体实施方案中，该 CML 既往接受过 ≥ 1 个不同的 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后复发或难治。在另一个具体实施方案中，该 CML 既往接受过 ≥ 2 个不同的 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后复发或难治。在另一个具体实施方案中，该 CML 既往接受过 ≥ 3 个不同的 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后复发或难治。在另一个具体实施方案中，该 CML 既往接受过 ≥ 4 个不同的 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后复发或难治。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为一线、二线、三线、四线或五线治疗药物。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为一线、二线或三线治疗药物。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为一线或二线治疗药物。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为一线或二线治疗药物。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-

ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为一线治疗药物。在另一个更具体实施方案中, 该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为二线治疗药物。在另一个更具体实施方案中, 该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为二线以上治疗药物。在另一个更具体实施方案中, 该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 至少包含三代 TKIs (例如, 帕纳替尼或奥雷巴替尼)。在另一个更具体实施方案中, 该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼、帕纳替尼、奥雷巴替尼、雷度替尼、巴非替尼、vodobatinib、CHMFL-ABL-039、CHMFL-ABL-053、CHMFL-ABL-KIT-155、PF-114、帕克替尼、rebasinib、达鲁舍替、陶扎色替、AT9283、KW-2449 或 XL228。在另一个更具体实施方案中, 该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼、帕纳替尼、奥雷巴替尼或雷度替尼。在另一个更具体实施方案中, 该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、帕纳替尼或奥雷巴替尼。在另一个更具体实施方案中, 该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼或雷度替尼。在另一个更具体实施方案中, 该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自帕纳替尼、奥雷巴替尼、阿思尼布或 HS-10382。在另一个更具体实施方案中, 该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼或尼洛替尼。在另一个更具体实施方案中, 该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自帕纳替尼或奥雷巴替尼。

在另一个具体实施方案中, 该 CML 既往接受过 ≥ 1 个不同的一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后产生耐药或不耐受。在另一个具体实施方案中, 该 CML 既往接受过 ≥ 2 个不同的一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后产生耐药或不耐受。在另一个具体实施方案中, 该 CML 既往接受过 ≥ 3 个不同的一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后产生耐药或不耐受。在另一个具体实施方案中, 该 CML 既往接受过 ≥ 4 个不同的一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后产生耐药或不耐受。在另一个更具体实施方案中, 该耐药为 BCR-ABL1 激酶区点突变, 例如 T315I/A、Y253F/H、E255V/K、M351T、G250E、F359V/I/C、H396P/R、M244V、E355G、F317L/V/I/C、F311L、M237I、Q252H/R、D276G、L248V、V379I、L384M、L387M、E279K、F486S、E459K、P223S、I502L 或 V299L 中的一种或几种。在另一个更具体实施方案中, 该耐药在 BCR-ABL1 激酶区点突变, 其选自 T315I、Y253H、E255V/K、M351T、G250E、F359V/I、H396P、M244V、E355G、F317L、Q252H、E459K、P223S、I502L 或 V299L 突变中的一种或几种。在另一个更具体实施方案中, 该耐药为 T315I。在另一个更具体实施方案中, 该一代或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为一线、二线、三线、四线或五线治疗药物。

在另一个更具体实施方案中，该一代或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为一线、二线或三线治疗药物。在另一个更具体实施方案中，该一代或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为一线或二线治疗药物。在另一个更具体实施方案中，该一代或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为一线治疗药物。在另一个更具体实施方案中，该一代或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为二线治疗药物。在另一个更具体实施方案中，该一代或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为二线上治疗药物。在另一个更具体实施方案中，该一代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKI 为伊马替尼。在另一个更具体实施方案中，该二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼或雷度替尼。在另一个更具体实施方案中，该一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼或雷度替尼。在另一个更具体实施方案中，该一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼或尼洛替尼。

在另一个具体实施方案中，该 CML 既往接受过 ≥ 1 个不同的一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后复发或难治。在另一个具体实施方案中，该 CML 既往接受过 ≥ 2 个不同的一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后复发或难治。在另一个具体实施方案中，该 CML 既往接受过 ≥ 3 个不同的一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后复发或难治。在另一个具体实施方案中，该 CML 既往接受过 ≥ 4 个不同的一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后复发或难治。在另一个更具体实施方案中，该一代或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为一线、二线、三线、四线或五线治疗药物。在另一个更具体实施方案中，该一代或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为一线、二线或三线治疗药物。在另一个更具体实施方案中，该一代或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为一线或二线治疗药物。在另一个更具体实施方案中，该一代或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为一线治疗药物。在另一个更具体实施方案中，该一代或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为二线治疗药物。在另一个更具体实施方案中，该一代或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为二线上治疗药物。在另一个更具体实施方案中，该一代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKI 为伊马替尼。在另一个更具体实施方案中，该二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼或雷度替尼。在另一个更具体实施方案中，该一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼或雷度替尼。在另一个更具体实施方案中，该一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼或尼洛替尼。

在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天至约 400 mg/天。在另一个具体实施方案中，

该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天至约 240 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天、约 40 mg/天、约 60 mg/天、约 80 mg/天、约 100 mg/天、约 120 mg/天、约 140 mg/天、约 160 mg/天、约 180 mg/天、约 200 mg/天、约 220 mg/天、约 240 mg/天、约 260 mg/天、约 270 mg/天、约 280 mg/天、约 300 mg/天、约 320 mg/天、约 340 mg/天、约 360 mg/天、约 380 mg/天或约 400 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天、约 40 mg/天、约 60 mg/天、约 80 mg/天、约 100 mg/天、约 120 mg/天、约 160 mg/天或约 240 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 40 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 60 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 80 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 100 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 120 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 140 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 160 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 180 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 200 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 220 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 240 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 260 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶

剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 270 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 280 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 300 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式

5 (I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 320 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 340 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 360 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 380 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式

10 (I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 400 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)经口服给药或鼻内给药。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)经空腹口服给药。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的给药方式是 QD、BID 或 TID。在另一个具体实施方案中, 该式

15 (I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的给药方式为约 10 mg BID、20 mg BID、40 mg QD、40 mg BID、80 mg QD、80 mg BID、160 mg QD 或 240 mg QD。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 10 mg BID。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 20 mg BID。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 40 mg QD。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 40 mg BID。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 80 mg QD。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 80 mg BID。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 160 mg QD。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 240 mg QD。

25

30

在另一个具体实施方案中，给药式(I)化合物或其药学上可接受的盐直至疾病进展、不可耐受毒性或死亡。在另一个具体实施方案中，给药化合物 A 或其药学上可接受的盐直至疾病进展、不可耐受毒性或死亡。

5 既往接受过≥1 个不同的 BCR-ABL1 TKIs 治疗后疾病进展至急变期、治疗评价结果为失败或警告或不耐受的加速期慢性粒细胞白血病(CML-AP)

在一个实施方案中，本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗加速期 CML 或其中枢神经系统白血病复发，例如脑转移的用途和方法，其中所述 CML 既往接受过≥1 个不同的 BCR-ABL1 TKIs 治疗后疾病进展至急变期、治疗评价结果为失败或警告或不耐受。在另一个实施方案中，本发明涉及(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)-5-(吡嗪-2-基)烟酰胺（化合物 A）或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗加速期 CML 的用途和方法，其中所述 CML 既往接受过≥1 个不同的 BCR-ABL1 TKIs 治疗后疾病进展至急变期、治疗评价结果为失败或警告或不耐受。

15 在另一个实施方案中，本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗加速期 CML 的用途和方法，其中所述 CML 既往接受过≥2 个不同的 BCR-ABL1 TKIs 治疗后疾病进展至急变期、治疗评价结果为失败或警告或不耐受。在另一个实施方案中，本发明涉及(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)-5-(吡嗪-2-基)烟酰胺（化合物 A）或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗加速期 CML 的用途和方法，其中所述 CML 既往接受过≥2 个不同的 BCR-ABL1 TKIs 治疗后疾病进展至急变期、治疗评价结果为失败或警告或不耐受。

20 在另一个实施方案中，本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗加速期 CML 的用途和方法，其中所述 CML 既往接受过≥3 个不同的 BCR-ABL1 TKIs 治疗后疾病进展至急变期、治疗评价结果为失败或警告或不耐受。在另一个实施方案中，本发明涉及(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)-5-(吡嗪-2-基)烟酰胺（化合物 A）或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗加速期 CML 的用途和方法，其中所述 CML 既往接受过≥3 个不同的 BCR-ABL1 TKIs 治疗后疾病进展至急变期、治疗评价结果为失败或警告或不耐受。

25 在另一个实施方案中，本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗加速期 CML 的用途和方法，其中所述 CML 既往接受过≥4 个不同的 BCR-ABL1 TKIs 治疗后疾病进展至急变期、治疗评价结果为失败或警告或不耐受。在另一个

实施方案中,本发明涉及(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)-5-(吡嗪-2-基)烟酰胺(化合物A)或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗加速期 CML 的用途和方法,其中所述 CML 既往接受过 ≥ 4 个不同的 BCR-ABL1 TKIs 治疗后疾病进展至急变期、治疗评价结果为失败或警告或不耐受。

- 5 在一个具体实施方案中,该 BCR-ABL1 TKIs 为一线、二线、三线、四线或五线治疗药物。在另一个具体实施方案中,该 BCR-ABL1 TKIs 为一线、二线或三线治疗药物。在另一个具体实施方案中,该 BCR-ABL1 TKIs 为一线或二线治疗药物。在另一个具体实施方案中,该 BCR-ABL1 TKIs 为一线治疗药物。在另一个具体实施方案中,该 BCR-ABL1 TKIs 为二线治疗药物。在另一个具体实施方案中,该 BCR-ABL1 TKIs 为二
- 10 线以上治疗药物。在另一个更具体实施方案中,该 BCR-ABL1 TKIs 至少包含三代 TKIs (例如,帕纳替尼或奥雷巴替尼)。在另一个更具体实施方案中,该 BCR-ABL1 TKIs 至少包含三代 TKIs (例如,帕纳替尼或奥雷巴替尼)和/或四代 TKIs (例如,阿思尼布或 HS-10382)。在另一个具体实施方案中,该 BCR-ABL1 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼、帕纳替尼、奥雷巴替尼、雷度替尼、巴非替尼、
- 15 vodobatinib、CHMFL-ABL-039、CHMFL-ABL-053、CHMFL-ABL-KIT-155、PF-114、帕克替尼、rebasinib、达鲁舍替、陶扎色替、AT9283、KW-2449、XL228、阿思尼布或 HS-10382。在另一个更具体实施方案中,该 BCR-ABL1 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼、帕纳替尼、奥雷巴替尼、雷度替尼或阿思尼布。在另一个更具体实施方案中,该 BCR-ABL1 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替
- 20 尼、帕纳替尼、奥雷巴替尼或阿思尼布。在另一个更具体实施方案中,该 BCR-ABL1 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼或雷度替尼。在另一个更具体实施方案中,该 BCR-ABL1 TKIs 选自帕纳替尼、奥雷巴替尼、阿思尼布或 HS-10382。在另一个更具体实施方案中,该 BCR-ABL1 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼或尼洛替尼。在另一个更具体实施方案中,该 BCR-ABL1 TKIs 选自帕纳替尼或奥雷巴
- 25 替尼。在另一个更具体实施方案中,该 BCR-ABL1 TKIs 选自阿思尼布或 HS-10382。在另一个更具体实施方案中,该 BCR-ABL1 TKIs 选自阿思尼布。

- 在另一个具体实施方案中,该 CML 为 Ph+ CML。在另一个具体实施方案中,该 CML 为 BCR-ABL1+ CML。在另一个具体实施方案中,该 CML 为伴有 T315I 突变的 CML。在另一个具体实施方案中,该 CML 为无 T315I 突变的 CML。在另一个更具体实施方案
- 30 中,该 CML 为 Ph+ CML-AP。在另一个更具体实施方案中,该 CML 为伴有 T315I 突变的 Ph+ CML-AP。在另一个更具体实施方案中,该 CML 为伴有 T315I 突变的 Ph+和 BCR-

ABL1+ CML-AP.

在另一个具体实施方案中，该用途和方法用于成人受试者。在另一个具体实施方案中，该用途和方法用于儿科受试者。在另一个具体实施方案中，该用途和方法用于脑转移的受试者。

在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天至约 400 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天至约 240 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天、约 40 mg/天、约 60 mg/天、约 80 mg/天、约 100 mg/天、约 120 mg/天、约 140 mg/天、约 160 mg/天、约 180 mg/天、约 200 mg/天、约 220 mg/天、约 240 mg/天、约 260 mg/天、约 270 mg/天、约 280 mg/天、约 300 mg/天、约 320 mg/天、约 340 mg/天、约 360 mg/天、约 380 mg/天或约 400 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天、约 40 mg/天、约 60 mg/天、约 80 mg/天、约 100 mg/天、约 120 mg/天、约 160 mg/天或约 240 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天、约 40 mg/天、约 80 mg/天、约 160 mg/天或约 240 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 40 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 60 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 80 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 100 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 120 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 140 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 160 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 180 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为

溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 200 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 220 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 240 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式

5 (I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 260 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 270 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 280 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 300 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式

10 (I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 320 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 340 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 360 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 380 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式

15 (I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 400 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)经口服给药或鼻内给药。在另一个具体实施方案中, 该式

20 (I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)经空腹口服给药。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的给药方式是 QD、BID 或 TID。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的给药方式为约 10 mg BID、20 mg BID、40 mg QD、40 mg BID、80 mg QD、80 mg BID、160 mg QD

25 或 240 mg QD。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 10 mg BID。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 20 mg BID。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 40 mg QD。在另一个具体

30 体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 40 mg BID。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药

学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 80 mg QD。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 80 mg BID。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 160 mg QD。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 240 mg QD。

在另一个具体实施方案中, 给药式(I)化合物或其药学上可接受的盐直至疾病进展、不可耐受毒性或死亡。在另一个具体实施方案中, 给药化合物 A 或其药学上可接受的盐直至疾病进展、不可耐受毒性或死亡。

10

既往接受过 ≥ 1 个不同的 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后疾病进展至急变期、治疗评价结果为失败或警告或不耐受的加速期慢性粒细胞白血病(CML-AP)

在一个实施方案中, 本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗加速期 CML 或其中枢神经系统白血病复发, 例如脑转移的用途和方法, 其中所述 CML 既往接受过 ≥ 1 个不同的 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后疾病进展至急变期、治疗评价结果为失败或警告或不耐受。在另一个实施方案中, 本发明涉及(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)-5-(吡嗪-2-基)烟酰胺(化合物 A)或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗加速期 CML 的用途和方法, 其中所述 CML 既往接受过 ≥ 1 个不同的 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后疾病进展至急变期、治疗评价结果为失败或警告或不耐受。

在另一个实施方案中, 本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗加速期 CML 的用途和方法, 其中所述 CML 既往接受过 ≥ 2 个不同的 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后疾病进展至急变期、治疗评价结果为失败或警告或不耐受。在另一个实施方案中, 本发明涉及(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)-5-(吡嗪-2-基)烟酰胺(化合物 A)或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗加速期 CML 的用途和方法, 其中所述 CML 既往接受过 ≥ 2 个不同的 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后疾病进展至急变期、治疗评价结果为失败或警告或不耐受。

在另一个实施方案中, 本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗加速期 CML 的用途和方法, 其中所述 CML 既往接受过 ≥ 3 个不同的 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后疾病进展至急变期、治疗评价结果为失败或警告或不耐受。在另一个实施方案中, 本发明涉及(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)-5-

(吡嗪-2-基)烟酰胺(化合物A)或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗加速期CML的用途和方法,其中所述CML既往接受过 ≥ 3 个不同的BCR-ABL1 ATP竞争性TKIs治疗后疾病进展至急变期、治疗评价结果为失败或警告或不耐受。

在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗加速期CML的用途和方法,其中所述CML既往接受过 ≥ 4 个不同的BCR-ABL1 ATP竞争性TKIs治疗后疾病进展至急变期、治疗评价结果为失败或警告或不耐受。

在另一个实施方案中,本发明涉及(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)-5-(吡嗪-2-基)烟酰胺(化合物A)或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗加速期CML的用途和方法,其中所述CML既往接受过 ≥ 4 个不同的BCR-ABL1 ATP竞争性TKIs治疗后疾病进展至急变期、治疗评价结果为失败或警告或不耐受。

在另一个具体实施方案中,该BCR-ABL1 ATP竞争性TKIs为一、二线、三线、四线或五线治疗药物。在另一个具体实施方案中,该BCR-ABL1 ATP竞争性TKIs为一、二线或三线治疗药物。在另一个具体实施方案中,该BCR-ABL1 ATP竞争性TKIs为一或二线治疗药物。在另一个具体实施方案中,该BCR-ABL1 ATP竞争性TKIs为一线治疗药物。在另一个具体实施方案中,该BCR-ABL1 ATP竞争性TKIs为二线治疗药物。在另一个具体实施方案中,该BCR-ABL1 ATP竞争性TKIs为二线上治疗药物。在另一个更具体实施方案中,该BCR-ABL1 ATP竞争性TKIs至少包含三代TKIs(例如,帕纳替尼或奥雷巴替尼)。在另一个具体实施方案中,该BCR-ABL1 ATP竞争性TKIs选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼、帕纳替尼、奥雷巴替尼、雷度替尼、巴非替尼、vodobatinib、CHMFL-ABL-039、CHMFL-ABL-053、CHMFL-ABL-KIT-155、PF-114、帕克替尼、rebasinib、达鲁舍替、陶扎色替、AT9283、KW-2449或XL228。在另一个具体实施方案中,该BCR-ABL1 ATP竞争性TKIs选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼、帕纳替尼、奥雷巴替尼或雷度替尼。在另一个具体实施方案中,该BCR-ABL1 ATP竞争性TKIs选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、帕纳替尼或奥雷巴替尼。在另一个具体实施方案中,该BCR-ABL1 ATP竞争性TKIs选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼或雷度替尼。在另一个更具体实施方案中,该BCR-ABL1 ATP竞争性TKIs选自帕纳替尼、奥雷巴替尼、阿思尼布或HS-10382。在另一个具体实施方案中,该BCR-ABL1 ATP竞争性TKIs选自伊马替尼、达沙替尼或尼洛替尼。在另一个具体实施方案中,该BCR-ABL1 ATP竞争性TKIs选自帕纳替尼或奥雷巴替尼。

在另一个具体实施方案中,该CML为Ph+CML。在另一个具体实施方案中,该CML

为 BCR-ABL1+ CML。在另一个具体实施方案中，该 CML 为伴有 T315I 突变的 CML。在另一个具体实施方案中，该 CML 为无 T315I 突变的 CML。在另一个更具体实施方案中，该 CML 为 Ph+ CML-AP。在另一个更具体实施方案中，该 CML 为伴有 T315I 突变的 Ph+ CML-AP。在另一个更具体实施方案中，该 CML 为伴有 T315I 突变的 Ph+和 BCR-ABL1+ CML-AP。

在另一个具体实施方案中，该用途和方法用于成人受试者。在另一个具体实施方案中，该用途和方法用于儿科受试者。在另一个具体实施方案中，该用途和方法用于脑转移的受试者。

在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天至约 400 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天至约 240 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天、约 40 mg/天、约 60 mg/天、约 80 mg/天、约 100 mg/天、约 120 mg/天、约 140 mg/天、约 160 mg/天、约 180 mg/天、约 200 mg/天、约 220 mg/天、约 240 mg/天、约 260 mg/天、约 270 mg/天、约 280 mg/天、约 300 mg/天、约 320 mg/天、约 340 mg/天、约 360 mg/天、约 380 mg/天或约 400 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天、约 40 mg/天、约 60 mg/天、约 80 mg/天、约 100 mg/天、约 120 mg/天、约 160 mg/天或约 240 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天、约 40 mg/天、约 80 mg/天、约 160 mg/天或约 240 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 40 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 60 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 80 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 100 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 120 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂

量为约 140 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 160 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 180 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 200 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 220 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 240 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 260 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 270 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 280 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 300 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 320 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 340 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 360 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 380 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 400 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)经口服给药或鼻内给药。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)经空腹口服给药。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的给药方式是 QD、BID 或 TID。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的给药方式为约 10 mg BID、20 mg BID、40 mg QD、40 mg BID、80 mg QD、80 mg BID、160 mg QD 或 240 mg QD。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 10 mg BID。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每

- 日有效量为约 20 mg BID。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 40 mg QD。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 40 mg BID。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 80 mg QD。
- 5 在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 80 mg BID。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 160 mg QD。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 240 mg QD。
- 10

在另一个具体实施方案中，给药式(I)化合物或其药学上可接受的盐直至疾病进展、不可耐受毒性或死亡。在另一个具体实施方案中，给药化合物 A 或其药学上可接受的盐直至疾病进展、不可耐受毒性或死亡。

- 15 既往接受过 ≥ 1 个不同的一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后产生耐药或不耐受的加速期慢性粒细胞白血病(CML-AP)

- 在一个实施方案中，本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗加速期 CML 或其中枢神经系统白血病复发，例如脑转移的用途和方法，其中所述 CML 既往接受过 ≥ 1 个不同的一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后产生耐药或不耐受。
- 20 在另一个实施方案中，本发明涉及(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)-5-(吡嗪-2-基)烟酰胺(化合物 A)或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗加速期 CML 的用途和方法，其中所述 CML 既往接受过 ≥ 1 个不同的一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后产生耐药或不耐受。

- 在另一个实施方案中，本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗加速期 CML 的用途和方法，其中所述 CML 既往接受过 ≥ 2 个不同的一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后产生耐药或不耐受。在另一个实施方案中，
- 25 本发明涉及(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)-5-(吡嗪-2-基)烟酰胺(化合物 A)或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗加速期 CML 的用途和方法，其中所述 CML 既往接受过 ≥ 2 个不同的一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后产生耐药或不耐受。
- 30

在另一个实施方案中，本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合

物或水合物治疗加速期 CML 的用途和方法, 其中所述 CML 既往接受过 ≥ 3 个不同的一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后产生耐药或不耐受。在另一个实施方案中, 本发明涉及(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)-5-(吡嗪-2-基)烟酰胺(化合物 A)或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗加速期 CML 的用途和方法, 其中所述 CML 既往接受过 ≥ 3 个不同的一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后产生耐药或不耐受。

在另一个实施方案中, 本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗加速期 CML 的用途和方法, 其中所述 CML 既往接受过 ≥ 4 个不同的一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后产生耐药或不耐受。在另一个实施方案中, 本发明涉及(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)-5-(吡嗪-2-基)烟酰胺(化合物 A)或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗加速期 CML 的用途和方法, 其中所述 CML 既往接受过 ≥ 4 个不同的一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后产生耐药或不耐受。

在另一个具体实施方案中, 该耐药为 BCR-ABL1 激酶区点突变, 例如 T315I/A、Y253F/H、E255V/K、M351T、G250E、F359V/I/C、H396P/R、M244V、E355G、F317L/V/I/C、F311L、M237I、Q252H/R、D276G、L248V、V379I、L384M、L387M、E279K、F486S、E459K、P223S、I502L 或 V299L 中的一种或几种。在另一个具体实施方案中, 该耐药在 BCR-ABL1 激酶区点突变, 其选自 T315I、Y253H、E255V/K、M351T、G250E、F359V/I、H396P、M244V、E355G、F317L、Q252H、E459K、P223S、I502L 或 V299L 突变中的一种或几种。在另一个具体实施方案中, 该耐药为 T315I。在另一个具体实施方案中, 该一代或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为一线、二线、三线、四线或五线治疗药物。在另一个具体实施方案中, 该一代或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为一线、二线或三线治疗药物。在另一个具体实施方案中, 该一代或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为一线或二线治疗药物。在另一个具体实施方案中, 该一代或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为一线治疗药物。在另一个具体实施方案中, 该一代或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为二线治疗药物。在另一个具体实施方案中, 该一代或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为二线上治疗药物。在另一个具体实施方案中, 该一代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKI 为伊马替尼。在另一个具体实施方案中, 该二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼或雷度替尼。在另一个具体实施方案中, 该一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼或雷度替尼。在另一个具体实施方案中, 该一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP

竞争性 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼或尼洛替尼。

在另一个具体实施方案中，该 CML 为 Ph+ CML。在另一个具体实施方案中，该 CML 为 BCR-ABL1+ CML。在另一个具体实施方案中，该 CML 为伴有 T315I 突变的 CML。在另一个具体实施方案中，该 CML 为无 T315I 突变的 CML。在另一个更具体实施方案中，该 CML 为 Ph+ CML-AP。在另一个更具体实施方案中，该 CML 为伴有 T315I 突变的 Ph+ CML-AP。在另一个更具体实施方案中，该 CML 为伴有 T315I 突变的 Ph+ 和 BCR-ABL1+ CML-AP。

在另一个具体实施方案中，该用途和方法用于成人受试者。在另一个具体实施方案中，该用途和方法用于儿科受试者。在另一个具体实施方案中，该用途和方法用于脑转移的受试者。

在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天至约 400 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天至约 240 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天、约 40 mg/天、约 60 mg/天、约 80 mg/天、约 100 mg/天、约 120 mg/天、约 140 mg/天、约 160 mg/天、约 180 mg/天、约 200 mg/天、约 220 mg/天、约 240 mg/天、约 260 mg/天、约 270 mg/天、约 280 mg/天、约 300 mg/天、约 320 mg/天、约 340 mg/天、约 360 mg/天、约 380 mg/天或约 400 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天、约 40 mg/天、约 60 mg/天、约 80 mg/天、约 100 mg/天、约 120 mg/天、约 160 mg/天或约 240 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天、约 40 mg/天、约 80 mg/天、约 160 mg/天或约 240 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 40 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 60 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 80 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 100 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、

- 晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 120 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 140 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 160 mg/天。在另一个具体实施方案中,
- 5 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 180 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 200 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 220 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 240 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式
- 10 (I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 260 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 270 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 280 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 300 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式
- 15 (I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 320 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 340 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 360 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 380 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式
- 20 (I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 400 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)经口服给药或鼻内给药。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)经空腹口服给药。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的给药方式是 QD、BID 或 TID。在另一个具体实施方案中, 该式
- 25 (I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的给药方式为约 10 mg BID、20 mg BID、40 mg QD、40 mg BID、80 mg QD、80 mg BID、160 mg QD 或 240 mg QD。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、
- 30

溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 10 mg BID。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 20 mg BID。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 40 mg QD。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 40 mg BID。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 80 mg QD。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 80 mg BID。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 160 mg QD。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 240 mg QD。

在另一个具体实施方案中, 给药式(I)化合物或其药学上可接受的盐直至疾病进展、不可耐受毒性或死亡。在另一个具体实施方案中, 给药化合物 A 或其药学上可接受的盐直至疾病进展、不可耐受毒性或死亡。

既往接受过 ≥ 1 个不同的 BCR-ABL1 TKIs 治疗后复发或难治的加速期慢性粒细胞白血病(CML-AP)

在一个实施方案中, 本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗加速期 CML 或其中枢神经系统白血病复发, 例如脑转移的用途和方法, 其中所述 CML 既往接受过 ≥ 1 个不同的 BCR-ABL1 TKIs 治疗后复发或难治。在另一个实施方案中, 本发明涉及(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)-5-(吡嗪-2-基)烟酰胺(化合物 A)或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗加速期 CML 的用途和方法, 其中所述 CML 既往接受过 ≥ 1 个不同的 BCR-ABL1 TKIs 治疗后复发或难治。

在另一个实施方案中, 本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗加速期 CML 的用途和方法, 其中所述 CML 既往接受过 ≥ 2 个不同的 BCR-ABL1 TKIs 治疗后复发或难治。在另一个实施方案中, 本发明涉及(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)-5-(吡嗪-2-基)烟酰胺(化合物 A)或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗加速期 CML 的用途和方法, 其中所述 CML 既往接受过 ≥ 2 个不同的 BCR-ABL1 TKIs 治疗后复发或难治。

在另一个实施方案中, 本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合

物或水合物治疗加速期CML的用途和方法,其中所述CML既往接受过 ≥ 3 个不同的BCR-ABL1 TKIs治疗后复发或难治。在另一个实施方案中,本发明涉及(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)-5-(吡嗪-2-基)烟酰胺(化合物A)或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗加速期CML的用途和方法,其中所述CML既往接受过 ≥ 3 个不同的BCR-ABL1 TKIs治疗后复发或难治。

在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗加速期CML的用途和方法,其中所述CML既往接受过 ≥ 4 个不同的BCR-ABL1 TKIs治疗后复发或难治。在另一个实施方案中,本发明涉及(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)-5-(吡嗪-2-基)烟酰胺(化合物A)或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗加速期CML的用途和方法,其中所述CML既往接受过 ≥ 4 个不同的BCR-ABL1 TKIs治疗后复发或难治。

在另一个具体实施方案中,该BCR-ABL1 TKIs为一线、二线、三线、四线或五线治疗药物。在另一个具体实施方案中,该BCR-ABL1 TKIs为一线、二线或三线治疗药物。在另一个具体实施方案中,该BCR-ABL1 TKIs为一线或二线治疗药物。在另一个具体实施方案中,该BCR-ABL1 TKIs为一线治疗药物。在另一个具体实施方案中,该BCR-ABL1 TKIs为二线治疗药物。在另一个具体实施方案中,该BCR-ABL1 TKIs为二线上治疗药物。在另一个更具体实施方案中,该BCR-ABL1 TKIs至少包含三代TKIs(例如,帕纳替尼或奥雷巴替尼)。在另一个更具体实施方案中,该BCR-ABL1 TKIs至少包含三代TKIs(例如,帕纳替尼或奥雷巴替尼)和/或四代TKIs(例如,阿思尼布或HS-10382)。在另一个具体实施方案中,该BCR-ABL1 TKIs选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼、帕纳替尼、奥雷巴替尼、雷度替尼、巴非替尼、vodobatinib、CHMFL-ABL-039、CHMFL-ABL-053、CHMFL-ABL-KIT-155、PF-114、帕克替尼、rebasinib、达鲁舍替、陶扎色替、AT9283、KW-2449、XL228、阿思尼布或HS-10382。在另一个具体实施方案中,该BCR-ABL1 TKIs选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼、帕纳替尼、奥雷巴替尼、雷度替尼或阿思尼布。在另一个具体实施方案中,该BCR-ABL1 TKIs选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、帕纳替尼、奥雷巴替尼或阿思尼布。在另一个具体实施方案中,该BCR-ABL1 TKIs选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼或雷度替尼。在另一个具体实施方案中,该BCR-ABL1 TKIs选自帕纳替尼、奥雷巴替尼、阿思尼布或HS-10382。在另一个具体实施方案中,该BCR-ABL1 TKIs选自伊马替尼、达沙替尼或尼洛替尼。在另一个具体实施方案中,该BCR-ABL1 TKIs选自帕纳替尼或奥雷巴替尼。在另一个具体实

施方案中, 该 BCR-ABL1 TKIs 选自阿思尼布或 HS-10382。在另一个具体实施方案中, 该 BCR-ABL1 TKIs 选自阿思尼布。

在另一个具体实施方案中, 该 CML 为 Ph+ CML。在另一个具体实施方案中, 该 CML 为 BCR-ABL1+ CML。在另一个具体实施方案中, 该 CML 为伴有 T315I 突变的 CML。

- 5 在另一个具体实施方案中, 该 CML 为无 T315I 突变的 CML。在另一个更具体实施方案中, 该 CML 为 Ph+ CML-AP。在另一个更具体实施方案中, 该 CML 为伴有 T315I 突变的 Ph+ CML-AP。在另一个更具体实施方案中, 该 CML 为伴有 T315I 突变的 Ph+ 和 BCR-ABL1+ CML-AP。

- 10 在另一个具体实施方案中, 该用途和方法用于成人受试者。在另一个具体实施方案中, 该用途和方法用于儿科受试者。在另一个具体实施方案中, 该用途和方法用于脑转移的受试者。

- 在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天至约 400 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天至约 240 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天、约 40 mg/天、约 60 mg/天、约 80 mg/天、约 100 mg/天、约 120 mg/天、约 140 mg/天、约 160 mg/天、约 180 mg/天、约 200 mg/天、约 220 mg/天、约 240 mg/天、约 260 mg/天、约 270 mg/天、约 280 mg/天、约 300 mg/天、约 320 mg/天、约 340 mg/天、约 360 mg/天、约 380 mg/天或约 400 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天、约 40 mg/天、约 60 mg/天、约 80 mg/天、约 100 mg/天、约 120 mg/天、约 160 mg/天或约 240 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天、约 40 mg/天、约 80 mg/天、约 160 mg/天或约 240 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 40 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 60 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 80 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的

剂量为约 100 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 120 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 140 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 160 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 180 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 200 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 220 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 240 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 260 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 270 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 280 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 300 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 320 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 340 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 360 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 380 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 400 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)经口服给药或鼻内给药。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)经空腹口服给药。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的给药方式是 QD、BID 或 TID。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的给药方式为约 10 mg BID、20 mg BID、40 mg QD、40 mg BID、80 mg QD、80 mg BID、160 mg QD

或 240 mg QD。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 10 mg BID。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 20 mg BID。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 40 mg QD。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 40 mg BID。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 80 mg QD。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 80 mg BID。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 160 mg QD。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 240 mg QD。

在另一个具体实施方案中，给药式(I)化合物或其药学上可接受的盐直至疾病进展、不可耐受毒性或死亡。在另一个具体实施方案中，给药化合物 A 或其药学上可接受的盐直至疾病进展、不可耐受毒性或死亡。

既往接受过 ≥ 1 个不同的 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后复发或难治的加速期慢性粒细胞白血病(CML-AP)

在一个实施方案中，本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗加速期 CML 或其中枢神经系统白血病复发，例如脑转移的用途和方法，其中所述 CML 既往接受过 ≥ 1 个不同的 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后复发或难治。在另一个实施方案中，本发明涉及(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)-5-(吡嗪-2-基)烟酰胺(化合物 A)或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗加速期 CML 的用途和方法，其中所述 CML 既往接受过 ≥ 1 个不同的 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后复发或难治。

在另一个实施方案中，本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗加速期 CML 的用途和方法，其中所述 CML 既往接受过 ≥ 2 个不同的 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后复发或难治。在另一个实施方案中，本发明涉及(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)-5-(吡嗪-2-基)烟酰胺(化合物 A)或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗加速期 CML 的用途和方法，其中所述 CML 既

往接受过 ≥ 2 个不同的 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后复发或难治。

在另一个实施方案中，本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗加速期 CML 的用途和方法，其中所述 CML 既往接受过 ≥ 3 个不同的 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后复发或难治。在另一个实施方案中，本发明涉及(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)-5-(吡嗪-2-基)烟酰胺(化合物 A)或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗加速期 CML 的用途和方法，其中所述 CML 既往接受过 ≥ 3 个不同的 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后复发或难治。

在另一个实施方案中，本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗加速期 CML 的用途和方法，其中所述 CML 既往接受过 ≥ 4 个不同的 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后复发或难治。在另一个实施方案中，本发明涉及(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)-5-(吡嗪-2-基)烟酰胺(化合物 A)或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗加速期 CML 的用途和方法，其中所述 CML 既往接受过 ≥ 4 个不同的 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后复发或难治。

在另一个具体实施方案中，该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为一线、二线、三
15 线、四线或五线治疗药物。在另一个具体实施方案中，该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为一线、二线或三线治疗药物。在另一个具体实施方案中，该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为一线或二线治疗药物。在另一个具体实施方案中，该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为一线治疗药物。在另一个具体实施方案中，该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为二线治疗药物。在另一个具体实施方案中，该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为二线上
20 治疗药物。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 至少包含三代 TKIs (例如，帕纳替尼或奥雷巴替尼)。在另一个具体实施方案中，该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼、帕纳替尼、奥雷巴替尼、雷度替尼、巴非替尼、vodobatinib、CHMFL-ABL-039、CHMFL-ABL-053、CHMFL-ABL-KIT-155、PF-114、帕克替尼、HS-10382、rebasinib、达鲁舍
25 替、陶扎色替、AT9283、KW-2449 或 XL228。在另一个具体实施方案中，该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼、帕纳替尼、奥雷巴替尼或雷度替尼。在另一个具体实施方案中，该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、帕纳替尼或奥雷巴替尼。在另一个具体实施方案中，该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼或雷度替尼。在另一个具体实施方案中，该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自帕纳替尼、奥雷巴替尼、阿思尼布或 HS-10382。在另一个具体实施方案

中，该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼或尼洛替尼。在另一个具体实施方案中，该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自帕纳替尼或奥雷巴替尼。

在另一个具体实施方案中，该 CML 为 Ph+ CML。在另一个具体实施方案中，该 CML 为 BCR-ABL1+ CML。在另一个具体实施方案中，该 CML 为伴有 T315I 突变的 CML。

- 5 在另一个具体实施方案中，该 CML 为无 T315I 突变的 CML。在另一个更具体实施方案中，该 CML 为 Ph+ CML-AP。在另一个更具体实施方案中，该 CML 为伴有 T315I 突变的 Ph+ CML-AP。在另一个更具体实施方案中，该 CML 为伴有 T315I 突变的 Ph+ 和 BCR-ABL1+ CML-AP。

- 10 在另一个具体实施方案中，该用途和方法用于成人受试者。在另一个具体实施方案中，该用途和方法用于儿科受试者。在另一个具体实施方案中，该用途和方法用于脑转移的受试者。

- 在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天至约 400 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天至约 240 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天、约 40 mg/天、约 60 mg/天、约 80 mg/天、约 100 mg/天、约 120 mg/天、约 140 mg/天、约 160 mg/天、约 180 mg/天、约 200 mg/天、约 220 mg/天、约 240 mg/天、约 260 mg/天、约 270 mg/天、约 280 mg/天、约 300 mg/天、约 320 mg/天、约 340 mg/天、约 360 mg/天、约 380 mg/天或约 400 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天、约 40 mg/天、约 60 mg/天、约 80 mg/天、约 100 mg/天、约 120 mg/天、约 160 mg/天或约 240 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天、约 40 mg/天、约 80 mg/天、约 160 mg/天或约 240 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 40 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 60 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 80 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的

- 剂量为约 100 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 120 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 140 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 160 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 180 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 200 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 220 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 240 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 260 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 270 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 280 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 300 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 320 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 340 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 360 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 380 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 400 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)经口服给药或鼻内给药。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)经空腹口服给药。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的给药方式是 QD、BID 或 TID。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的给药方式为约 10 mg BID、20 mg BID、40 mg QD、40 mg BID、80 mg QD、80 mg BID、160 mg QD

或 240 mg QD。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 10 mg BID。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 20 mg BID。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 40 mg QD。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 40 mg BID。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 80 mg QD。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 80 mg BID。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 160 mg QD。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 240 mg QD。

在另一个具体实施方案中，给药式(I)化合物或其药学上可接受的盐直至疾病进展、不可耐受毒性或死亡。在另一个具体实施方案中，给药化合物 A 或其药学上可接受的盐直至疾病进展、不可耐受毒性或死亡。

既往接受过≥1 个不同的一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后复发或难治的加速期慢性粒细胞白血病(CML-AP)

在一个实施方案中，本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗加速期 CML 或其中枢神经系统白血病复发，例如脑转移的用途和方法，其中所述 CML 既往接受过≥1 个不同的一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后复发或难治。在另一个实施方案中，本发明涉及(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)-5-(吡嗪-2-基)烟酰胺 (化合物 A) 或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗加速期 CML 的用途和方法，其中所述 CML 既往接受过≥1 个不同的一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后复发或难治。

在另一个实施方案中，本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗加速期 CML 的用途和方法，其中所述 CML 既往接受过≥2 个不同的一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后复发或难治。在另一个实施方案中，本发明涉及(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)-5-(吡嗪-2-基)烟酰胺 (化合物 A) 或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗加速期 CML 的用途和方法，其中

所述 CML 既往接受过 ≥ 2 个不同的一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后复发或难治。

在另一个实施方案中，本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗加速期 CML 的用途和方法，其中所述 CML 既往接受过 ≥ 3 个不同的一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后复发或难治。在另一个实施方案中，本发明涉及(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)-5-(吡嗪-2-基)烟酰胺(化合物 A)或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗加速期 CML 的用途和方法，其中所述 CML 既往接受过 ≥ 3 个不同的一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后复发或难治。

在另一个实施方案中，本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗加速期 CML 的用途和方法，其中所述 CML 既往接受过 ≥ 4 个不同的一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后复发或难治。在另一个实施方案中，本发明涉及(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)-5-(吡嗪-2-基)烟酰胺(化合物 A)或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗加速期 CML 的用途和方法，其中所述 CML 既往接受过 ≥ 4 个不同的一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后复发或难治。

在另一个具体实施方案中，该一代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKI 为一线、二线、三线、四线或五线治疗药物。在另一个具体实施方案中，该一代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKI 为一线、二线或三线治疗药物。在另一个具体实施方案中，该一代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKI 为一线或二线治疗药物。在另一个具体实施方案中，该一代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKI 为伊马替尼。在另一个具体实施方案中，该二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼或雷度替尼。在另一个具体实施方案中，该一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼或雷度替尼。在另一个具体实施方案中，该一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼或尼洛替尼。

在另一个具体实施方案中，该 CML 为 Ph+ CML。在另一个具体实施方案中，该 CML 为 BCR-ABL1+ CML。在另一个具体实施方案中，该 CML 为伴有 T315I 突变的 CML。在另一个具体实施方案中，该 CML 为无 T315I 突变的 CML。在另一个更具体实施方案中，该 CML 为 Ph+ CML-AP。在另一个更具体实施方案中，该 CML 为伴有 T315I 突变的 Ph+ CML-AP。在另一个更具体实施方案中，该 CML 为伴有 T315I 突变的 Ph+和 BCR-ABL1+ CML-AP。

在另一个具体实施方案中，该用途和方法用于成人受试者。在另一个具体实施方案中，该用途和方法用于儿科受试者。在另一个具体实施方案中，该用途和方法用于脑转移的受试者。

在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天至约 400 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天至约 240 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天、约 40 mg/天、约 60 mg/天、约 80 mg/天、约 100 mg/天、约 120 mg/天、约 140 mg/天、约 160 mg/天、约 180 mg/天、约 200 mg/天、约 220 mg/天、约 240 mg/天、约 260 mg/天、约 270 mg/天、约 280 mg/天、约 300 mg/天、约 320 mg/天、约 340 mg/天、约 360 mg/天、约 380 mg/天或约 400 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天、约 40 mg/天、约 60 mg/天、约 80 mg/天、约 100 mg/天、约 120 mg/天、约 160 mg/天或约 240 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天、约 40 mg/天、约 80 mg/天、约 160 mg/天或约 240 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 40 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 60 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 80 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 100 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 120 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 140 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 160 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 180 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 200 mg/天。在另一个具体实施方案中，该

式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 220 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 240 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 260 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 270 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 280 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 300 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 320 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 340 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 360 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 380 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 400 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)经口服给药或鼻内给药。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)经空腹口服给药。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的给药方式是 QD、BID 或 TID。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的给药方式为约 10 mg BID、20 mg BID、40 mg QD、40 mg BID、80 mg QD、80 mg BID、160 mg QD 或 240 mg QD。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 10 mg BID。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 20 mg BID。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 40 mg QD。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 40 mg BID。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 80 mg QD。

在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 80 mg BID。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 160 mg QD。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 240 mg QD。

在另一个具体实施方案中，给药式(I)化合物或其药学上可接受的盐直至疾病进展、不可耐受毒性或死亡。在另一个具体实施方案中，给药化合物 A 或其药学上可接受的盐直至疾病进展、不可耐受毒性或死亡。

10 既往接受过三代或三代以上 BCR-ABL1 TKIs 治疗后失败或不耐受的加速期慢性粒细胞白血病(CML-AP)

在一个实施方案中，本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗加速期 CML 或其中枢神经系统白血病复发，例如脑转移的用途和方法，其中所述 CML 既往接受过三代或三代以上 BCR-ABL1 TKIs 治疗后失败或不耐受。在另一个实施方案中，本发明涉及(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)-5-(吡嗪-2-基)烟酰胺(化合物 A)或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗加速期 CML 的用途和方法，其中所述 CML 既往接受过三代或三代以上 BCR-ABL1 TKIs 治疗后失败或不耐受。

在另一个具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 为一线、二线、三线、四线或五线治疗药物。在另一个具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 为一线、二线或三线治疗药物。在另一个具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 为一线或二线治疗药物。在另一个具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 为一线治疗药物。在另一个具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 为二线治疗药物。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 至少包含三代 TKIs (例如，帕纳替尼或奥雷巴替尼)。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 至少包含三代 TKIs (例如，帕纳替尼或奥雷巴替尼)和/或四代 TKIs (例如，阿思尼布或 HS-10382)。在另一个具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 为三线治疗药物。在另一个具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 选自帕纳替尼、奥雷巴替尼、PF-114、rebasinib、达鲁舍替、陶扎色替、AT9283、KW-2449、XL228、阿思尼布或 HS-10382。在另一个具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 选自帕纳替尼、奥雷巴替尼、PF-114、阿思尼布或 HS-10382。在另一个具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 选自帕纳替尼、奥雷巴替尼或 PF-114。在另一个具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 选自帕纳替尼或奥雷巴替尼。在另

一个具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 选自帕纳替尼。

在另一个具体实施方案中，该 CML 为 Ph+ CML。在另一个具体实施方案中，该 CML 为 BCR-ABL1+ CML。在另一个具体实施方案中，该 CML 为伴有 T315I 突变的 CML。在另一个具体实施方案中，该 CML 为无 T315I 突变的 CML。在另一个更具体实施方案中，该 CML 为 Ph+ CML-AP。在另一个更具体实施方案中，该 CML 为伴有 T315I 突变的 Ph+ CML-AP。在另一个更具体实施方案中，该 CML 为伴有 T315I 突变的 Ph+和 BCR-ABL1+ CML-AP。

在另一个具体实施方案中，该用途和方法用于成人受试者。在另一个具体实施方案中，该用途和方法用于儿科受试者。在另一个具体实施方案中，该用途和方法用于脑转移的受试者。

在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天至约 400 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天至约 240 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天、约 40 mg/天、约 60 mg/天、约 80 mg/天、约 100 mg/天、约 120 mg/天、约 140 mg/天、约 160 mg/天、约 180 mg/天、约 200 mg/天、约 220 mg/天、约 240 mg/天、约 260 mg/天、约 270 mg/天、约 280 mg/天、约 300 mg/天、约 320 mg/天、约 340 mg/天、约 360 mg/天、约 380 mg/天或约 400 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天、约 40 mg/天、约 60 mg/天、约 80 mg/天、约 100 mg/天、约 120 mg/天、约 160 mg/天或约 240 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天、约 40 mg/天、约 80 mg/天、约 160 mg/天或约 240 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 40 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 60 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 80 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 100 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、

- 晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 120 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 140 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 160 mg/天。在另一个具体实施方案中,
- 5 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 180 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 200 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 220 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 240 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式
- 10 (I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 260 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 270 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 280 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 300 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式
- 15 (I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 320 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 340 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 360 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 380 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式
- 20 (I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 400 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)经口服给药或鼻内给药。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)经空腹口服给药。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的给药方式是 QD、BID 或 TID。在另一个具体实施方案中, 该式
- 25 (I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的给药方式为约 10 mg BID、20 mg BID、40 mg QD、40 mg BID、80 mg QD、80 mg BID、160 mg QD 或 240 mg QD。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、
- 30

溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 10 mg BID。在另一个具体实施方案中,该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 20 mg BID。在另一个具体实施方案中,该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 40 mg QD。在另一个具体实施方案中,该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 40 mg BID。在另一个具体实施方案中,该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 80 mg QD。在另一个具体实施方案中,该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 80 mg BID。在另一个具体实施方案中,该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 160 mg QD。在另一个具体实施方案中,该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 240 mg QD。

在另一个具体实施方案中,给药式(I)化合物或其药学上可接受的盐直至疾病进展、不可耐受毒性或死亡。在另一个具体实施方案中,给药化合物 A 或其药学上可接受的盐直至疾病进展、不可耐受毒性或死亡。

既往接受过三代 BCR-ABL1 TKIs 治疗后耐药或不耐受的加速期慢性粒细胞白血病 (CML-AP)

在一个实施方案中,本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗加速期 CML 或其中枢神经系统白血病复发,例如脑转移的用途和方法,其中所述 CML 既往接受过三代 BCR-ABL1 TKIs 治疗后耐药或不耐受。在另一个实施方案中,本发明涉及(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)-5-(吡嗪-2-基)烟酰胺(化合物 A)或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗加速期 CML 的用途和方法,其中所述 CML 既往接受过三代 BCR-ABL1 TKIs 治疗后耐药或不耐受。

在另一个具体实施方案中,CML-AP 的治疗耐药定义至少需要符合以下 1 条标准:

- a. 治疗开始后 3 个月: 未能获得 MaHR;
- b. 治疗开始后任意时间,失去 MaHR;
- c. 治疗开始后任意时间,在无 MaHR 的情况下,出现新的 BCR::ABL 激酶区突变。

在另一个具体实施方案中,CML-AP 的治疗不耐受定义至少需要符合以下 1 条标准:

a. 非血液学不耐受: 无 MaHR 的 CML-AP 受试者,出现与治疗相关的 3 或 4 级非血液毒性;或者持续存在 2 级毒性,对包括剂量调整(因优先考虑受试者的最大受益而

不进行降低剂量的情况除外)在内的最佳治疗无反应的受试者;

b. 血液学不耐受: 无 MaHR 的 CML-AP 受试者, 出现与治疗相关的 4 级血液毒性超过 7 天; 或治疗中将剂量减至最低有效剂量后, 复发 3 或 4 级毒性 (ANC 或血小板) 的受试者。

- 5 在另一个具体实施方案中, 该 CML 既往还接受过一代和/或二代 BCR-ABL1 TKI 治疗后耐药或不耐受。在另一个具体实施方案中, 该 CML 在接受三代 BCR-ABL1 TKI 治疗之前还接受过一代和/或二代 BCR-ABL1 TKI 治疗后耐药或不耐受。在另一个具体实施方案中, 该 CML 既往没有接受过一代和/或二代 BCR-ABL1 TKI 治疗后耐药或不耐受。在另一个具体实施方案中, 该 CML 既往还接受过四代 BCR-ABL1 TKIs 治疗后耐药或不耐受。
- 10 在另一个具体实施方案中, 该 CML 既往没有接受过四代 BCR-ABL1 TKIs 治疗后耐药或不耐受。在另一个具体实施方案中, 该 CML 既往还接受过一代和/或二代和/或四代 BCR-ABL1 TKIs 治疗后耐药或不耐受。

- 在另一个具体实施方案中, 该一代或二代 BCR-ABL1 TKIs 为一线或二线治疗药物。在另一个更具体实施方案中, 该一代或二代 BCR-ABL1 TKIs 为一线治疗药物。在另一个更具体实施方案中, 该一代或二代 BCR-ABL1 TKIs 为二线治疗药物。在另一个更具体实施方案中, 该一代或二代 BCR-ABL1 TKIs 为二线以上治疗药物。在另一个更具体实施方案中, 该一代 BCR-ABL1 TKI 为伊马替尼。在另一个更具体实施方案中, 该二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼或雷度替尼。在另一个更具体实施方案中, 该一代和/或二代 BCR-ABL1 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼或雷度替尼。在另一个更具体实施方案中, 该一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼或氟马替尼。在另一个具体实施方案中, 该三代 BCR-ABL1 TKIs 为帕纳替尼或奥雷巴替尼。在另一个具体实施方案中, 该四代 BCR-ABL1 TKIs 为阿思尼布或 HS-10382。
- 15 在另一个更具体实施方案中, 该一代或二代 BCR-ABL1 TKIs 为二线治疗药物。在另一个更具体实施方案中, 该一代或二代 BCR-ABL1 TKIs 为二线以上治疗药物。在另一个更具体实施方案中, 该一代 BCR-ABL1 TKI 为伊马替尼。在另一个更具体实施方案中, 该二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼或雷度替尼。在另一个更具体实施方案中, 该一代和/或二代 BCR-ABL1 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼或雷度替尼。在另一个更具体实施方案中, 该一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼或氟马替尼。在另一个具体实施方案中, 该三代 BCR-ABL1 TKIs 为帕纳替尼或奥雷巴替尼。在另一个具体实施方案中, 该四代 BCR-ABL1 TKIs 为阿思尼布或 HS-10382。
- 20 在另一个更具体实施方案中, 该一代或二代 BCR-ABL1 TKIs 为二线治疗药物。在另一个更具体实施方案中, 该一代或二代 BCR-ABL1 TKIs 为二线以上治疗药物。在另一个更具体实施方案中, 该一代 BCR-ABL1 TKI 为伊马替尼。在另一个更具体实施方案中, 该二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼或雷度替尼。在另一个更具体实施方案中, 该一代和/或二代 BCR-ABL1 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼或雷度替尼。在另一个更具体实施方案中, 该一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼或氟马替尼。在另一个具体实施方案中, 该三代 BCR-ABL1 TKIs 为帕纳替尼或奥雷巴替尼。在另一个具体实施方案中, 该四代 BCR-ABL1 TKIs 为阿思尼布或 HS-10382。

- 在另一个具体实施方案中, 该 CML 为 Ph+ CML。在另一个具体实施方案中, 该 CML 为 BCR-ABL1+ CML。在另一个具体实施方案中, 该 CML 为伴有 T315I 突变的 CML。在另一个具体实施方案中, 该 CML 为无 T315I 突变的 CML。在另一个更具体实施方案中, 该 CML 为 Ph+ CML-AP。在另一个更具体实施方案中, 该 CML 为伴有 T315I 突变的 Ph+ CML-AP。在另一个更具体实施方案中, 该 CML 为伴有 T315I 突变的 Ph+和 BCR-ABL1+ CML-AP。
- 25 在另一个具体实施方案中, 该 CML 为 Ph+ CML。在另一个具体实施方案中, 该 CML 为 BCR-ABL1+ CML。在另一个具体实施方案中, 该 CML 为伴有 T315I 突变的 CML。在另一个具体实施方案中, 该 CML 为无 T315I 突变的 CML。在另一个更具体实施方案中, 该 CML 为 Ph+ CML-AP。在另一个更具体实施方案中, 该 CML 为伴有 T315I 突变的 Ph+ CML-AP。在另一个更具体实施方案中, 该 CML 为伴有 T315I 突变的 Ph+和 BCR-ABL1+ CML-AP。

- 30 在另一个具体实施方案中, 该用途和方法用于成人受试者。在另一个具体实施方案中, 该用途和方法用于儿科受试者。在另一个具体实施方案中, 该用途和方法用于脑转

移的受试者。

在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天至约 400 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天至约 240 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天、约 40 mg/天、约 60 mg/天、约 80 mg/天、约 100 mg/天、约 120 mg/天、约 140 mg/天、约 160 mg/天、约 180 mg/天、约 200 mg/天、约 220 mg/天、约 240 mg/天、约 260 mg/天、约 270 mg/天、约 280 mg/天、约 300 mg/天、约 320 mg/天、约 340 mg/天、约 360 mg/天、约 380 mg/天或约 400 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天、约 40 mg/天、约 60 mg/天、约 80 mg/天、约 100 mg/天、约 120 mg/天、约 160 mg/天或约 240 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天、约 40 mg/天、约 80 mg/天、约 160 mg/天或约 240 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 40 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 60 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 80 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 100 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 120 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 140 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 160 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 180 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 200 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 220 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶

- 剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 240 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 260 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 270 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式
- 5 (I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 280 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 300 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 320 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶
- 10 剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 340 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 360 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 380 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约
- 15 400 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)经口服给药或鼻内给药。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)经空腹口服给药。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的给药方式是 QD、BID 或 TID。在另一个具体实施方案中, 该式
- 20 (I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的给药方式为约 10 mg BID、20 mg BID、40 mg QD、40 mg BID、80 mg QD、80 mg BID、160 mg QD 或 240 mg QD。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 10 mg BID。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 20 mg BID。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 40 mg QD。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 40 mg BID。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 80 mg QD。
- 25 在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 80 mg BID。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化
- 30

合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 160 mg QD。在另一个具体实施方案中,该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 240 mg QD。

- 在另一个具体实施方案中,给药式(I)化合物或其药学上可接受的盐直至疾病进展、
5 不可耐受毒性或死亡。在另一个具体实施方案中,给药化合物 A 或其药学上可接受的盐直至疾病进展、不可耐受毒性或死亡。

急变期慢性粒细胞白血病(CML-BP)

- 在一个实施方案中,本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物
10 或水合物治疗急变期 CML 或其中枢神经系统白血病复发,例如脑转移的用途和方法。在另一个实施方案中,本发明涉及(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)-5-(吡嗪-2-基)烟酰胺(化合物 A)或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗急变期 CML 或其中枢神经系统白血病复发,例如脑转移的用途和方法。

- 在另一个具体实施方案中,该 CML 为 Ph+ CML。在另一个具体实施方案中,该 CML
15 为 BCR-ABL1+ CML。在另一个具体实施方案中,该 CML 为伴有 T315I 突变的 CML。在另一个具体实施方案中,该 CML 为无 T315I 突变的 CML。在另一个更具体实施方案中,该 CML 为 Ph+ CML-BP。在另一个更具体实施方案中,该 CML 为伴有 T315I 突变的 Ph+ CML-BP。在另一个更具体实施方案中,该 CML 为伴有 T315I 突变的 Ph+和 BCR-ABL1+ CML-BP。

- 20 在另一个具体实施方案中,该用途和方法用于成人受试者。在另一个具体实施方案中,该用途和方法用于儿科受试者。在另一个具体实施方案中,该用途和方法用于脑转移的受试者。

- 在另一个具体实施方案中,该受试者既往接受过 ≥ 1 个不同的 BCR-ABL1 TKIs 治疗后疾病进展、治疗评价结果为失败或警告或不耐受。在另一个具体实施方案中,该受试
25 者既往接受过 ≥ 2 个不同的 BCR-ABL1 TKIs 治疗后疾病进展、治疗评价结果为失败或警告或不耐受。在另一个具体实施方案中,该受试者既往接受过 ≥ 3 个不同的 BCR-ABL1 TKIs 治疗后疾病进展、治疗评价结果为失败或警告或不耐受。在另一个具体实施方案中,该受试者既往接受过 ≥ 4 个不同的 BCR-ABL1 TKIs 治疗后疾病进展、治疗评价结果为失败或警告或不耐受。在另一个更具体实施方案中,该 BCR-ABL1 TKIs 为一线、二线、三
30 线、四线或五线治疗药物。在另一个更具体实施方案中,该 BCR-ABL1 TKIs 为一线、二线或三线治疗药物。在另一个更具体实施方案中,该 BCR-ABL1 TKIs 为一线或二线治疗

药物。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 为一线治疗药物。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 为二线治疗药物。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 为二线上治疗药物。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 至少包含三代 TKIs（例如，帕纳替尼或奥雷巴替尼(olverembatinib)）。在另一个更具体
5 实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 至少包含三代 TKIs（例如，帕纳替尼或奥雷巴替尼）和/或四代 TKIs（例如，阿思尼布(asciminib)或 HS-10382）。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼、帕纳替尼、奥雷巴替尼(olverembatinib)、雷度替尼、巴非替尼(bafetinib)、vodobatinib、CHMFL-ABL-039、CHMFL-ABL-053、CHMFL-ABL-KIT-155、PF-114、帕克替尼(pacritinib)、
10 rebasinib、达鲁舍替(danuserib)、陶扎色替(tozasertib)、AT9283、KW-2449、XL228、阿思尼布(asciminib)或 HS-10382。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼、帕纳替尼、奥雷巴替尼、雷度替尼或阿思尼布。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、帕纳替尼、奥雷巴替尼或阿思尼布。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1
15 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼或雷度替尼。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 选自帕纳替尼、奥雷巴替尼、阿思尼布或 HS-10382。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼或尼洛替尼。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 选自帕纳替尼或奥雷巴替尼。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 选自阿思尼布或 HS-10382。在另一个
20 更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 选自阿思尼布。

在另一个具体实施方案中，该受试者既往接受 ≥ 1 个不同的 BCR-ABL1 TKIs 治疗后复发或难治。在另一个具体实施方案中，该受试者既往接受过 ≥ 2 个不同的 BCR-ABL1 TKIs 治疗后复发或难治。在另一个具体实施方案中，该受试者既往接受过 ≥ 3 个不同的 BCR-ABL1 TKIs 治疗后复发或难治。在另一个具体实施方案中，该受试者既往接受过 ≥ 4
25 个不同的 BCR-ABL1 TKIs 治疗后复发或难治。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 为一线、二线、三线、四线或五线治疗药物。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 为一线、二线或三线治疗药物。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 为一线或二线治疗药物。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 为一线治疗药物。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 为二线治疗药物。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 为二线上治疗药物。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 至少包含三代 TKIs（例如，帕纳替尼或奥雷巴替尼
30

(olverembatinib))。在另一个更具体实施方案中,该 BCR-ABL1 TKIs 至少包含三代 TKIs (例如,帕纳替尼或奥雷巴替尼)和/或四代 TKIs(例如,阿思尼布(asciminib)或 HS-10382)。

在另一个更具体实施方案中,该 BCR-ABL1 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼、帕纳替尼、奥雷巴替尼、雷度替尼、巴非替尼、vodobatinib、CHMFL-ABL-039、CHMFL-ABL-053、CHMFL-ABL-KIT-155、PF-114、帕克替尼、rebasinib、达鲁舍替、陶扎色替、AT9283、KW-2449、XL228、阿思尼布或 HS-10382。在另一个更具体实施方案中,该 BCR-ABL1 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼、帕纳替尼、奥雷巴替尼、雷度替尼或阿思尼布。在另一个更具体实施方案中,该 BCR-ABL1 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、帕纳替尼、奥雷巴替尼或阿思尼布。在另一个更具体实施方案中,该 BCR-ABL1 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼或雷度替尼。在另一个更具体实施方案中,该 BCR-ABL1 TKIs 选自帕纳替尼、奥雷巴替尼、阿思尼布或 HS-10382。在另一个更具体实施方案中,该 BCR-ABL1 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼或尼洛替尼。在另一个更具体实施方案中,该 BCR-ABL1 TKIs 选自帕纳替尼或奥雷巴替尼。在另一个更具体实施方案中,该 BCR-ABL1 TKIs 选自阿思尼布或 HS-10382。在另一个更具体实施方案中,该 BCR-ABL1 TKIs 选自阿思尼布。

在另一个具体实施方案中,该受试者既往接受过 ≥ 1 个不同的 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后疾病进展、治疗评价结果为失败或警告或不耐受。在另一个具体实施方案中,该受试者既往接受过 ≥ 2 个不同的 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后疾病进展、治疗评价结果为失败或警告或不耐受。在另一个具体实施方案中,该受试者既往接受过 ≥ 3 个不同的 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后疾病进展、治疗评价结果为失败或警告或不耐受。在另一个具体实施方案中,该受试者既往接受过 ≥ 4 个不同的 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后疾病进展、治疗评价结果为失败或警告或不耐受。在另一个更具体实施方案中,该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为一线、二线、三线、四线或五线治疗药物。

在另一个更具体实施方案中,该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为一线、二线或三线治疗药物。在另一个更具体实施方案中,该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为一线或二线治疗药物。在另一个更具体实施方案中,该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为一线治疗药物。在另一个更具体实施方案中,该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为二线治疗药物。在另一个更具体实施方案中,该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为二线上治疗药物。在另一个更具体实施方案中,该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 至少包含三代 TKIs (例如,帕纳替尼或奥雷巴替尼)。在另一个更具体实施方案中,该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自

- 伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼、帕纳替尼、奥雷巴替尼、雷度替尼、巴非替尼、vodobatinib、CHMFL-ABL-039、CHMFL-ABL-053、CHMFL-ABL-KIT-155、PF-114、帕克替尼、rebasinib、达鲁舍替、陶扎色替、AT9283、KW-2449 或 XL228。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼、帕纳替尼、奥雷巴替尼或雷度替尼。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、帕纳替尼或奥雷巴替尼。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼或雷度替尼。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼或尼洛替尼。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自帕纳替尼或奥雷巴替尼。

- 在另一个具体实施方案中，该受试者既往接受过 ≥ 1 个不同的 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后复发或难治。在另一个具体实施方案中，该受试者既往接受过 ≥ 2 个不同的 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后复发或难治。在另一个具体实施方案中，该受试者既往接受过 ≥ 3 个不同的 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后复发或难治。在另一个具体实施方案中，该受试者既往接受过 ≥ 4 个不同的 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后复发或难治。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为一线、二线、三线、四线或五线治疗药物。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为一线、二线或三线治疗药物。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为一线或二线治疗药物。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为一线治疗药物。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为二线治疗药物。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为二线上治疗药物。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 至少包含三代 TKIs (例如，帕纳替尼或奥雷巴替尼)。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼、帕纳替尼、奥雷巴替尼、雷度替尼、巴非替尼、vodobatinib、CHMFL-ABL-039、CHMFL-ABL-053、CHMFL-ABL-KIT-155、PF-114、帕克替尼、rebasinib、达鲁舍替、陶扎色替、AT9283、KW-2449 或 XL228。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼、帕纳替尼、奥雷巴替尼或雷度替尼。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、帕纳替尼或奥雷巴替尼。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼或雷度替尼。

在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼或尼洛替尼。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自帕纳替尼或奥雷巴替尼。

- 在另一个具体实施方案中，该受试者既往接受过 ≥ 1 个不同的一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后产生耐药或不耐受。在另一个具体实施方案中，该受试者既往接受过 ≥ 2 个不同的一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后产生耐药或不耐受。在另一个具体实施方案中，该受试者既往接受过 ≥ 3 个不同的一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后产生耐药或不耐受。在另一个具体实施方案中，该受试者既往接受过 ≥ 4 个不同的一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后产生耐药或不耐受。在另一个更具体实施方案中，该耐药为 BCR-ABL1 激酶区点突变，例如 T315I/A、Y253F/H、E255V/K、M351T、G250E、F359V/I/C、H396P/R、M244V、E355G、F317L/V/I/C、F311L、M237I、Q252H/R、D276G、L248V、V379I、L384M、L387M、E279K、F486S、E459K、P223S、I502L 或 V299L 中的一种或几种。在另一个更具体实施方案中，该耐药在 BCR-ABL1 激酶区点突变，其选自 T315I、Y253H、E255V/K、M351T、G250E、F359V/I、H396P、M244V、E355G、F317L、Q252H、E459K、P223S、I502L 或 V299L 突变中的一种或几种。在另一个更具体实施方案中，该耐药为 T315I。在另一个更具体实施方案中，该一代或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为一线、二线、三线、四线或五线治疗药物。在另一个更具体实施方案中，该一代或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为一线、二线或三线治疗药物。在另一个更具体实施方案中，该一代或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为一线或二线治疗药物。在另一个更具体实施方案中，该一代或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为一线治疗药物。在另一个更具体实施方案中，该一代或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为二线治疗药物。在另一个更具体实施方案中，该一代或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为二线上治疗药物。在另一个更具体实施方案中，该一代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKI 为伊马替尼。在另一个更具体实施方案中，该二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼或雷度替尼。在另一个更具体实施方案中，该一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼或雷度替尼。在另一个更具体实施方案中，该一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼或尼洛替尼。

- 在另一个具体实施方案中，该受试者既往接受过 ≥ 1 个不同的一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后复发或难治。在另一个具体实施方案中，该受试者既往接受过 ≥ 2 个不同的一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后复发或难治。在另一

个具体实施方案中, 该受试者既往接受过 ≥ 3 个不同的一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后复发或难治。在另一个具体实施方案中, 该受试者既往接受过 ≥ 4 个不同的一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后复发或难治。在另一个更具体实施方案中, 该一代或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为一线、二线、三线、四线或五线治疗药物。在另一个更具体实施方案中, 该一代或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为一线、二线或三线治疗药物。在另一个更具体实施方案中, 该一代或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为一线或二线治疗药物。在另一个更具体实施方案中, 该一代或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为一线治疗药物。在另一个更具体实施方案中, 该一代或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为二线治疗药物。在另一个更具体实施方案中, 该一代或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为二线上治疗药物。在另一个更具体实施方案中, 该一代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKI 为伊马替尼。在另一个更具体实施方案中, 该二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼或雷度替尼。在另一个更具体实施方案中, 该一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼或雷度替尼。在另一个更具体实施方案中, 该一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼或尼洛替尼。

在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天至约 400 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天至约 240 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天、约 40 mg/天、约 60 mg/天、约 80 mg/天、约 100 mg/天、约 120 mg/天、约 140 mg/天、约 160 mg/天、约 180 mg/天、约 200 mg/天、约 220 mg/天、约 240 mg/天、约 260 mg/天、约 270 mg/天、约 280 mg/天、约 300 mg/天、约 320 mg/天、约 340 mg/天、约 360 mg/天、约 380 mg/天或约 400 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天、约 40 mg/天、约 60 mg/天、约 80 mg/天、约 100 mg/天、约 120 mg/天、约 160 mg/天或约 240 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天、约 40 mg/天、约 80 mg/天、约 160 mg/天或约 240 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接

[illegible]

(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)经空腹口服给药。在另一个具体实施方案中,该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的给药方式是 QD、BID 或 TID。在另一个具体实施方案中,该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 10 mg BID、20 mg BID、40 mg QD、40 mg BID、80 mg QD、80 mg BID、160 mg QD 或 240 mg QD。在另一个具体实施方案中,该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 10 mg BID。在另一个具体实施方案中,该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 20 mg BID。在另一个具体实施方案中,该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 40 mg QD。在另一个具体实施方案中,该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 40 mg BID。在另一个具体实施方案中,该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 80 mg QD。在另一个具体实施方案中,该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 80 mg BID。在另一个具体实施方案中,该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 160 mg QD。在另一个具体实施方案中,该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 240 mg QD。

在另一个具体实施方案中,给药式(I)化合物或其药学上可接受的盐直至疾病进展、不可耐受毒性或死亡。在另一个具体实施方案中,给药化合物 A 或其药学上可接受的盐直至疾病进展、不可耐受毒性或死亡。

既往接受过 ≥ 1 个不同的 BCR-ABL1 TKIs 治疗后疾病进展、治疗评价结果为失败或警告或不耐受的急变期慢性粒细胞白血病(CML-BP)

在一个实施方案中,本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗急变期 CML 或其中枢神经系统白血病复发,例如脑转移的用途和方法,其中所述 CML 既往接受过 ≥ 1 个不同的 BCR-ABL1 TKIs 治疗后疾病进展、治疗评价结果为失败或警告或不耐受。在另一个实施方案中,本发明涉及(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)-5-(吡嗪-2-基)烟酰胺(化合物 A)或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗急变期 CML 的用途和方法,其中所述 CML 既往接受过 ≥ 1 个不同的 BCR-ABL1 TKIs 治疗后疾病进展、治疗评价结果为失败或警告或不耐受。

在另一个实施方案中，本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗急变期CML的用途和方法，其中所述CML既往接受过 ≥ 2 个不同的BCR-ABL1 TKIs治疗后疾病进展、治疗评价结果为失败或警告或不耐受。在另一个实施方案中，本发明涉及(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)-5-(吡嗪-2-基)烟酰胺
5 (化合物A)或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗急变期CML的用途和方法，其中所述CML既往接受过 ≥ 2 个不同的BCR-ABL1 TKIs治疗后疾病进展、治疗评价结果为失败或警告或不耐受。

在另一个实施方案中，本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗急变期CML的用途和方法，其中所述CML既往接受过 ≥ 3 个不同的BCR-ABL1 TKIs治疗后疾病进展、治疗评价结果为失败或警告或不耐受。在另一个实施方案中，本发明涉及(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)-5-(吡嗪-2-基)烟酰胺
10 (化合物A)或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗急变期CML的用途和方法，其中所述CML既往接受过 ≥ 3 个不同的BCR-ABL1 TKIs治疗后疾病进展、治疗评价结果为失败或警告或不耐受。

在另一个实施方案中，本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗急变期CML的用途和方法，其中所述CML既往接受过 ≥ 4 个不同的BCR-ABL1 TKIs治疗后疾病进展、治疗评价结果为失败或警告或不耐受。在另一个实施方案中，本发明涉及(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)-5-(吡嗪-2-基)烟酰胺
15 (化合物A)或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗急变期CML的用途和方法，其中所述CML既往接受过 ≥ 4 个不同的BCR-ABL1 TKIs治疗后疾病进展、治疗评价结果为失败或警告或不耐受。
20

在一个具体实施方案中，该BCR-ABL1 TKIs为一线、二线、三线、四线或五线治疗药物。在另一个具体实施方案中，该BCR-ABL1 TKIs为一线、二线或三线治疗药物。在另一个具体实施方案中，该BCR-ABL1 TKIs为一线或二线治疗药物。在另一个具体实施方案中，该BCR-ABL1 TKIs为一线治疗药物。在另一个具体实施方案中，该BCR-ABL1 TKIs为二线治疗药物。在另一个具体实施方案中，该BCR-ABL1 TKIs为二线上治疗药物。在另一个具体实施方案中，该BCR-ABL1 TKIs选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼、帕纳替尼、奥雷巴替尼、雷度替尼、巴非替尼、vodobatinib、CHMFL-ABL-039、CHMFL-ABL-053、CHMFL-ABL-KIT-155、PF-114、帕克替尼、rebasinib、
25 达鲁舍替、陶扎色替、AT9283、KW-2449、XL228、阿思尼布或HS-10382。在另一个具体实施方案中，该BCR-ABL1 TKIs选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟
30

- 马替尼、帕纳替尼、奥雷巴替尼、雷度替尼或阿思尼布。在另一个具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、帕纳替尼、奥雷巴替尼或阿思尼布。在另一个具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼或雷度替尼。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 选自帕纳替尼、奥雷巴替尼、阿思尼布或 HS-10382。在另一个具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 选自帕纳替尼、奥雷巴替尼、阿思尼布。在另一个具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼或尼洛替尼。在另一个具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 选自帕纳替尼或奥雷巴替尼。在另一个具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 选自阿思尼布或 HS-10382。在另一个具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 选自阿思尼布。
- 10 在另一个具体实施方案中，该 CML 为 Ph+ CML。在另一个具体实施方案中，该 CML 为 BCR-ABL1+ CML。在另一个具体实施方案中，该 CML 为伴有 T315I 突变的 CML。在另一个具体实施方案中，该 CML 为无 T315I 突变的 CML。在另一个更具体实施方案中，该 CML 为 Ph+ CML-BP。在另一个更具体实施方案中，该 CML 为伴有 T315I 突变的 Ph+ CML-BP。在另一个更具体实施方案中，该 CML 为伴有 T315I 突变的 Ph+和 BCR-ABL1+ CML-BP。
- 15 在另一个具体实施方案中，该用途和方法用于成人受试者。在另一个具体实施方案中，该用途和方法用于儿科受试者。在另一个具体实施方案中，该用途和方法用于脑转移的受试者。
- 在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天至约 400 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天至约 240 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天、约 40 mg/天、约 60 mg/天、约 80 mg/天、约 100 mg/天、约 120 mg/天、约 140 mg/天、约 160 mg/天、约 180 mg/天、约 200 mg/天、约 220 mg/天、约 240 mg/天、约 260 mg/天、约 270 mg/天、约 280 mg/天、约 300 mg/天、约 320 mg/天、约 340 mg/天、约 360 mg/天、约 380 mg/天或约 400 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天、约 40 mg/天、约 60 mg/天、约 80 mg/天、约 100 mg/天、约 120 mg/天、约 160 mg/天或约 240 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天、约 40 mg/天、约 80 mg/天、约 160 mg/天或约 240 mg/天。在另一个具
- 20
- 25
- 30

[illegible]

400 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)经口服给药或鼻内给药。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)经空腹口服给药。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的给药方式是 QD、BID 或 TID。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的给药方式为约 10 mg BID、20 mg BID、40 mg QD、40 mg BID、80 mg QD、80 mg BID、160 mg QD 或 240 mg QD。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 10 mg BID。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 20 mg BID。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 40 mg QD。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 40 mg BID。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 80 mg QD。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 80 mg BID。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 160 mg QD。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 240 mg QD。

在另一个具体实施方案中，给药式(I)化合物或其药学上可接受的盐直至疾病进展、不可耐受毒性或死亡。在另一个具体实施方案中，给药化合物 A 或其药学上可接受的盐直至疾病进展、不可耐受毒性或死亡。

既往接受过 ≥ 1 个不同的 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后疾病进展、治疗评价结果为失败或警告或不耐受的急变期慢性粒细胞白血病(CML-BP)

在一个实施方案中，本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗急变期 CML 或其中枢神经系统白血病复发，例如脑转移的用途和方法，其中所述 CML 既往接受过 ≥ 1 个不同的 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后疾病进展、治疗评价结果为失败或警告或不耐受。在另一个实施方案中，本发明涉及(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)-5-(吡嗪-2-基)烟酰胺(化合物 A)或其药学上可接受的

盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗急变期 CML 的方法, 其中所述 CML 既往接受过 ≥ 1 个不同的 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后疾病进展、治疗评价结果为失败或警告或不耐受。

在另一个实施方案中, 本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗急变期 CML 的用途和方法, 其中所述 CML 既往接受过 ≥ 2 个不同的 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后疾病进展、治疗评价结果为失败或警告或不耐受。在另一个实施方案中, 本发明涉及(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)-5-(吡嗪-2-基)烟酰胺(化合物 A)或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗急变期 CML 的用途和方法, 其中所述 CML 既往接受过 ≥ 2 个不同的 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后疾病进展、治疗评价结果为失败或警告或不耐受。

在另一个实施方案中, 本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗急变期 CML 的用途和方法, 其中所述 CML 既往接受过 ≥ 3 个不同的 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后疾病进展、治疗评价结果为失败或警告或不耐受。在另一个实施方案中, 本发明涉及(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)-5-(吡嗪-2-基)烟酰胺(化合物 A)或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗急变期 CML 的用途和方法, 其中所述 CML 既往接受过 ≥ 3 个不同的 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后疾病进展、治疗评价结果为失败或警告或不耐受。

在另一个实施方案中, 本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗急变期 CML 的用途和方法, 其中所述 CML 既往接受过 ≥ 4 个不同的 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后疾病进展、治疗评价结果为失败或警告或不耐受。在另一个实施方案中, 本发明涉及(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)-5-(吡嗪-2-基)烟酰胺(化合物 A)或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗急变期 CML 的用途和方法, 其中所述 CML 既往接受过 ≥ 4 个不同的 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后疾病进展、治疗评价结果为失败或警告或不耐受。

在一个具体实施方案中, 该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为一线、二线、三线、四线或五线治疗药物。在另一个具体实施方案中, 该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为一线、二线或三线治疗药物。在另一个具体实施方案中, 该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为一线或二线治疗药物。在另一个具体实施方案中, 该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为一线治疗药物。在另一个具体实施方案中, 该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为二线治疗药物。在另一个具体实施方案中, 该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为二线以上治疗药物。在另一个具体实施方案中, 该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛

替尼、博舒替尼、氟马替尼、帕纳替尼、奥雷巴替尼、雷度替尼、巴非替尼、vodobatinib、CHMFL-ABL-039、CHMFL-ABL-053、CHMFL-ABL-KIT-155、PF-114、帕克替尼、HS-10382、rebasinib、达鲁舍替、陶扎色替、AT9283、KW-2449 或 XL228。在另一个具体实施方案中，该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼、帕纳替尼、奥雷巴替尼或雷度替尼。在另一个具体实施方案中，该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、帕纳替尼或奥雷巴替尼。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼或雷度替尼。在另一个具体实施方案中，该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼或尼洛替尼。在另一个具体实施方案中，该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自帕纳替尼或奥雷巴替尼。

在另一个具体实施方案中，该 CML 为 Ph+ CML。在另一个具体实施方案中，该 CML 为 BCR-ABL1+ CML。在另一个具体实施方案中，该 CML 为伴有 T315I 突变的 CML。在另一个具体实施方案中，该 CML 为无 T315I 突变的 CML。在另一个更具体实施方案中，该 CML 为 Ph+ CML-BP。在另一个更具体实施方案中，该 CML 为伴有 T315I 突变的 Ph+ CML-BP。在另一个更具体实施方案中，该 CML 为伴有 T315I 突变的 Ph+和 BCR-ABL1+ CML-BP。

在另一个具体实施方案中，该用途和方法用于成人受试者。在另一个具体实施方案中，该用途和方法用于儿科受试者。在另一个具体实施方案中，该用途和方法用于脑转移的受试者。

在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天至约 400 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天至约 240 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天、约 40 mg/天、约 60 mg/天、约 80 mg/天、约 100 mg/天、约 120 mg/天、约 140 mg/天、约 160 mg/天、约 180 mg/天、约 200 mg/天、约 220 mg/天、约 240 mg/天、约 260 mg/天、约 270 mg/天、约 280 mg/天、约 300 mg/天、约 320 mg/天、约 340 mg/天、约 360 mg/天、约 380 mg/天或约 400 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天、约 40 mg/天、约 60 mg/天、约 80 mg/天、约 100 mg/天、约 120 mg/天、约 160 mg/天或约 240 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂

[illegible]

(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 400 mg/天。在另一个具体实施方案中,该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)经口服给药或鼻内给药。在另一个具体实施方案中,该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)经空腹口服给药。在另一个具体实施方案中,该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的给药方式是 QD、BID 或 TID。在另一个具体实施方案中,该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的给药方式为约 10 mg BID、20 mg BID、40 mg QD、40 mg BID、80 mg QD、80 mg BID、160 mg QD 或 240 mg QD。在另一个具体实施方案中,该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 10 mg BID。在另一个具体实施方案中,该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 20 mg BID。在另一个具体实施方案中,该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 40 mg QD。在另一个具体实施方案中,该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 40 mg BID。在另一个具体实施方案中,该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 80 mg QD。在另一个具体实施方案中,该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 80 mg BID。在另一个具体实施方案中,该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 160 mg QD。在另一个具体实施方案中,该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 240 mg QD。

在另一个具体实施方案中,给药式(I)化合物或其药学上可接受的盐直至疾病进展、不可耐受毒性或死亡。在另一个具体实施方案中,给药化合物 A 或其药学上可接受的盐直至疾病进展、不可耐受毒性或死亡。

25

既往接受过 ≥ 1 个不同的一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后产生耐药或不耐受的急变期慢性粒细胞白血病(CML-BP)

在一个实施方案中,本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗急变期 CML 或其中枢神经系统白血病复发,例如脑转移的用途和方法,其中所述 CML 既往接受过 ≥ 1 个不同的一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后产生耐药或不耐受。在另一个实施方案中,本发明涉及(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-

30

(3-氟吡咯烷-1-基)-5-(吡嗪-2-基)烟酰胺(化合物A)或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗急变期 CML 的用途和方法,其中所述 CML 既往接受过 ≥ 1 个不同的一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后产生耐药或不耐受。

在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗急变期 CML 的用途和方法,其中所述 CML 既往接受过 ≥ 2 个不同的一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后产生耐药或不耐受。在另一个实施方案中,本发明涉及(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)-5-(吡嗪-2-基)烟酰胺(化合物A)或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗急变期 CML 的用途和方法,其中所述 CML 既往接受过 ≥ 2 个不同的一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后产生耐药或不耐受。

在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗急变期 CML 的用途和方法,其中所述 CML 既往接受过 ≥ 3 个不同的一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后产生耐药或不耐受。在另一个实施方案中,本发明涉及(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)-5-(吡嗪-2-基)烟酰胺(化合物A)或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗急变期 CML 的用途和方法,其中所述 CML 既往接受过 ≥ 3 个不同的一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后产生耐药或不耐受。

在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗急变期 CML 的用途和方法,其中所述 CML 既往接受过 ≥ 4 个不同的一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后产生耐药或不耐受。在另一个实施方案中,本发明涉及(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)-5-(吡嗪-2-基)烟酰胺(化合物A)或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗急变期 CML 的用途和方法,其中所述 CML 既往接受过 ≥ 4 个不同的一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后产生耐药或不耐受。

在一个具体实施方案中,该耐药为 BCR-ABL1 激酶区点突变,例如 T315I/A、Y253F/H、E255V/K、M351T、G250E、F359V/I/C、H396P/R、M244V、E355G、F317L/V/I/C、F311L、M237I、Q252H/R、D276G、L248V、V379I、L384M、L387M、E279K、F486S、E459K、P223S、I502L 或 V299L 中的一种或几种。在另一个具体实施方案中,该耐药在 BCR-ABL1 激酶区点突变,其选自 T315I、Y253H、E255V/K、M351T、G250E、F359V/I、H396P、M244V、E355G、F317L、Q252H、E459K、P223S、I502L 或 V299L 突变中的一种或几种。在另一个具体实施方案中,该耐药为 T315I。

在另一个具体实施方案中，该一代或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为一、二、三、四或五线治疗药物。在另一个具体实施方案中，该一代或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为一、二或三线治疗药物。在另一个具体实施方案中，该一代或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为一或二线治疗药物。在另一个具体实施方案中，该一代或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为一、二或三线治疗药物。在另一个具体实施方案中，该一代或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为一或二线治疗药物。在另一个具体实施方案中，该一代或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为二线以上治疗药物。在另一个具体实施方案中，该一代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKI 为伊马替尼。在另一个具体实施方案中，该二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼或雷度替尼。在另一个具体实施方案中，该一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼或雷度替尼。在另一个具体实施方案中，该一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼或尼洛替尼。

在另一个具体实施方案中，该 CML 为 Ph+ CML。在另一个具体实施方案中，该 CML 为 BCR-ABL1+ CML。在另一个具体实施方案中，该 CML 为伴有 T315I 突变的 CML。在另一个具体实施方案中，该 CML 为无 T315I 突变的 CML。在另一个更具体实施方案中，该 CML 为 Ph+ CML-BP。在另一个更具体实施方案中，该 CML 为伴有 T315I 突变的 Ph+ CML-BP。在另一个更具体实施方案中，该 CML 为伴有 T315I 突变的 Ph+ 和 BCR-ABL1+ CML-BP。

在另一个具体实施方案中，该用途和方法用于成人受试者。在另一个具体实施方案中，该用途和方法用于儿科受试者。在另一个具体实施方案中，该用途和方法用于脑转移的受试者。

在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天至约 400 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天至约 240 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天、约 40 mg/天、约 60 mg/天、约 80 mg/天、约 100 mg/天、约 120 mg/天、约 140 mg/天、约 160 mg/天、约 180 mg/天、约 200 mg/天、约 220 mg/天、约 240 mg/天、约 260 mg/天、约 270 mg/天、约 280 mg/天、约 300 mg/天、约 320 mg/天、约 340 mg/天、约 360 mg/天、约 380 mg/天或约 400 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天、约 40 mg/天、约 60 mg/天、约 80 mg/

[illegible]

360 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 380 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 400 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)经口服给药或鼻内给药。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)经空腹口服给药。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的给药方式是 QD、BID 或 TID。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的给药方式为约 10 mg BID、20 mg BID、40 mg QD、40 mg BID、80 mg QD、80 mg BID、160 mg QD 或 240 mg QD。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 10 mg BID。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 20 mg BID。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 40 mg QD。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 40 mg BID。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 80 mg QD。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 80 mg BID。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 160 mg QD。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 240 mg QD。

在另一个具体实施方案中，给药式(I)化合物或其药学上可接受的盐直至疾病进展、不可耐受毒性或死亡。在另一个具体实施方案中，给药化合物 A 或其药学上可接受的盐直至疾病进展、不可耐受毒性或死亡。

既往接受过 ≥ 1 个不同的 BCR-ABL1 TKIs 治疗后复发或难治的急变期慢性粒细胞白血病(CML-BP)

在一个实施方案中，本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗急变期 CML 或其中枢神经系统白血病复发，例如脑转移的用途和方法，其

中所述 CML 既往接受过 ≥ 1 个不同 BCR-ABL1 TKIs 治疗后复发或难治。在另一个实施方案中, 本发明涉及(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)-5-(吡嗪-2-基)烟酰胺(化合物 A) 或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗急变期 CML 的用途和方法, 其中所述 CML 既往接受过 ≥ 1 个不同的 BCR-ABL1 TKIs 治疗后复发或难治。

- 5 在另一个实施方案中, 本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗急变期 CML 的用途和方法, 其中所述 CML 既往接受过 ≥ 2 个不同的 BCR-ABL1 TKIs 治疗后复发或难治。在另一个实施方案中, 本发明涉及(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)-5-(吡嗪-2-基)烟酰胺(化合物 A) 或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗急变期 CML 的用途和方法, 其中所述 CML 既往接受过 ≥ 2
- 10 个不同的 BCR-ABL1 TKIs 治疗后复发或难治。

- 在另一个实施方案中, 本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗急变期 CML 的用途和方法, 其中所述 CML 既往接受过 ≥ 3 个不同的 BCR-ABL1 TKIs 治疗后复发或难治。在另一个实施方案中, 本发明涉及(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)-5-(吡嗪-2-基)烟酰胺(化合物 A) 或其药学上可接受的盐、
- 15 晶型、溶剂合物或水合物治疗急变期 CML 的用途和方法, 其中所述 CML 既往接受过 ≥ 3 个不同的 BCR-ABL1 TKIs 治疗后复发或难治。

- 在另一个实施方案中, 本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗急变期 CML 的用途和方法, 其中所述 CML 既往接受过 ≥ 4 个不同的 BCR-ABL1 TKIs 治疗后复发或难治。在另一个实施方案中, 本发明涉及(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)-5-(吡嗪-2-基)烟酰胺(化合物 A) 或其药学上可接受的盐、
- 20 晶型、溶剂合物或水合物治疗急变期 CML 的用途和方法, 其中所述 CML 既往接受过 ≥ 4 个不同的 BCR-ABL1 TKIs 治疗后复发或难治。

- 在一个具体实施方案中, 该 BCR-ABL1 TKIs 为一线、二线、三线、四线或五线治疗药物。在另一个具体实施方案中, 该 BCR-ABL1 TKIs 为一线、二线或三线治疗药物。在
- 25 另一个具体实施方案中, 该 BCR-ABL1 TKIs 为一线或二线治疗药物。在另一个具体实施方案中, 该 BCR-ABL1 TKIs 为一线治疗药物。在另一个具体实施方案中, 该 BCR-ABL1 TKIs 为二线治疗药物。在另一个具体实施方案中, 该 BCR-ABL1 TKIs 为二线上治疗药物。在另一个具体实施方案中, 该 BCR-ABL1 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼、帕纳替尼、奥雷巴替尼、雷度替尼、巴非替尼、vodobatinib、
- 30 CHMFL-ABL-039、CHMFL-ABL-053、CHMFL-ABL-KIT-155、PF-114、帕克替尼、rebasinib、达鲁舍替、陶扎色替、AT9283、KW-2449、XL228、阿思尼布或 HS-10382。在另一个具

- 体实施方案中, 该 BCR-ABL1 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼、帕纳替尼、奥雷巴替尼、雷度替尼或阿思尼布。在另一个具体实施方案中, 该 BCR-ABL1 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、帕纳替尼、奥雷巴替尼或阿思尼布。在另一个具体实施方案中, 该 BCR-ABL1 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼或雷度替尼。在另一个具体实施方案中, 该 BCR-ABL1 TKIs 选自帕纳替尼、奥雷巴替尼、阿思尼布或 HS-10382。在另一个具体实施方案中, 该 BCR-ABL1 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼或尼洛替尼。在另一个具体实施方案中, 该 BCR-ABL1 TKIs 选自帕纳替尼或奥雷巴替尼。在另一个具体实施方案中, 该 BCR-ABL1 TKIs 选自阿思尼布或 HS-10382。在另一个具体实施方案中, 该 BCR-ABL1 TKIs 选自阿思尼布。
- 10 在另一个具体实施方案中, 该 CML 为 Ph+ CML。在另一个具体实施方案中, 该 CML 为 BCR-ABL1+ CML。在另一个具体实施方案中, 该 CML 为伴有 T315I 突变的 CML。在另一个具体实施方案中, 该 CML 为无 T315I 突变的 CML。在另一个更具体实施方案中, 该 CML 为 Ph+ CML-BP。在另一个更具体实施方案中, 该 CML 为伴有 T315I 突变的 Ph+ CML-BP。在另一个更具体实施方案中, 该 CML 为伴有 T315I 突变的 Ph+和 BCR-ABL1+ CML-BP。
- 15 在另一个具体实施方案中, 该用途和方法用于成人受试者。在另一个具体实施方案中, 该用途和方法用于儿科受试者。在另一个具体实施方案中, 该用途和方法用于脑转移的受试者。
- 在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天至约 400 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天至约 240 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天、约 40 mg/天、约 60 mg/天、约 80 mg/天、约 100 mg/天、约 120 mg/天、约 140 mg/天、约 160 mg/天、约 180 mg/天、约 200 mg/天、约 220 mg/天、约 240 mg/天、约 260 mg/天、约 270 mg/天、约 280 mg/天、约 300 mg/天、约 320 mg/天、约 340 mg/天、约 360 mg/天、约 380 mg/天或约 400 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天、约 40 mg/天、约 60 mg/天、约 80 mg/天、约 100 mg/天、约 120 mg/天、约 160 mg/天或约 240 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天、约 40 mg/天、约 80 mg/天、约 160 mg/天或约 240 mg/天。在另一个具
- 20
- 25
- 30

[illegible]

- 400 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)经口服给药或鼻内给药。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)经空腹口服给药。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的给药方式是 QD、BID 或 TID。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的给药方式为约 10 mg BID、20 mg BID、40 mg QD、40 mg BID、80 mg QD、80 mg BID、160 mg QD 或 240 mg QD。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 10 mg BID。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 20 mg BID。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 40 mg QD。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 40 mg BID。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 80 mg QD。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 80 mg BID。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 160 mg QD。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 240 mg QD。

在另一个具体实施方案中，给药式(I)化合物或其药学上可接受的盐直至疾病进展、不可耐受毒性或死亡。在另一个具体实施方案中，给药化合物 A 或其药学上可接受的盐直至疾病进展、不可耐受毒性或死亡。

- 既往接受过 ≥ 1 个不同的 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后复发或难治的急变期慢性粒细胞白血病(CML-BP)

- 在一个实施方案中，本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗急变期 CML 或其中枢神经系统白血病复发，例如脑转移的用途和方法，其中所述 CML 既往接受过 ≥ 1 个不同的 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后复发或难治。
- 在另一个实施方案中，本发明涉及(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)-5-(吡嗪-2-基)烟酰胺(化合物 A)或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗急

变期 CML 的用途和方法, 其中所述 CML 既往接受过 ≥ 1 个不同的 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后复发或难治。

在另一个实施方案中, 本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗急变期 CML 的用途和方法, 其中所述 CML 既往接受过 ≥ 2 个不同的 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后复发或难治。在另一个实施方案中, 本发明涉及(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)-5-(吡嗪-2-基)烟酰胺(化合物 A)或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗急变期 CML 的用途和方法, 其中所述 CML 既往接受过 ≥ 2 个不同的 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后复发或难治。

在另一个实施方案中, 本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗急变期 CML 的用途和方法, 其中所述 CML 既往接受过 ≥ 3 个不同的 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后复发或难治。在另一个实施方案中, 本发明涉及(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)-5-(吡嗪-2-基)烟酰胺(化合物 A)或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗急变期 CML 的用途和方法, 其中所述 CML 既往接受过 ≥ 3 个不同的 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后复发或难治。

在另一个实施方案中, 本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗急变期 CML 的用途和方法, 其中所述 CML 既往接受过 ≥ 4 个不同的 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后复发或难治。在另一个实施方案中, 本发明涉及(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)-5-(吡嗪-2-基)烟酰胺(化合物 A)或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗急变期 CML 的用途和方法, 其中所述 CML 既往接受过 ≥ 4 个不同的 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后复发或难治。

在一个具体实施方案中, 该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为一线、二线、三线、四线或五线治疗药物。在一个具体实施方案中, 该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为一线、二线或三线治疗药物。在另一个具体实施方案中, 该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为一线或二线治疗药物。在另一个具体实施方案中, 该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为一线治疗药物。在另一个具体实施方案中, 该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为二线治疗药物。在另一个具体实施方案中, 该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为二线以上治疗药物。在另一个具体实施方案中, 该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼、帕纳替尼、奥雷巴替尼、雷度替尼、巴非替尼、vodobatinib、CHMFL-ABL-039、CHMFL-ABL-053、CHMFL-ABL-KIT-155、PF-114、帕克替尼、HS-10382、rebasinib、达鲁舍替、陶扎色替、AT9283、KW-2449 或 XL228。在另一个具体实施方案中, 该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒

替尼、氟马替尼、帕纳替尼、奥雷巴替尼或雷度替尼。在另一个具体实施方案中，该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、帕纳替尼或奥雷巴替尼。在另一个具体实施方案中，该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼或雷度替尼。在另一个具体实施方案中，该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼或尼洛替尼。在另一个具体实施方案中，该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自帕纳替尼或奥雷巴替尼。

在另一个具体实施方案中，该 CML 为 Ph+ CML。在另一个具体实施方案中，该 CML 为 BCR-ABL1+ CML。在另一个具体实施方案中，该 CML 为伴有 T315I 突变的 CML。在另一个具体实施方案中，该 CML 为无 T315I 突变的 CML。在另一个更具体实施方案中，该 CML 为 Ph+ CML-BP。在另一个更具体实施方案中，该 CML 为伴有 T315I 突变的 Ph+ CML-BP。在另一个更具体实施方案中，该 CML 为伴有 T315I 突变的 Ph+和 BCR-ABL1+ CML-BP。

在另一个具体实施方案中，该用途和方法用于成人受试者。在另一个具体实施方案中，该用途和方法用于儿科受试者。在另一个具体实施方案中，该用途和方法用于脑转移的受试者。

在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天至约 400 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天至约 240 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天、约 40 mg/天、约 60 mg/天、约 80 mg/天、约 100 mg/天、约 120 mg/天、约 140 mg/天、约 160 mg/天、约 180 mg/天、约 200 mg/天、约 220 mg/天、约 240 mg/天、约 260 mg/天、约 270 mg/天、约 280 mg/天、约 300 mg/天、约 320 mg/天、约 340 mg/天、约 360 mg/天、约 380 mg/天或约 400 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天、约 40 mg/天、约 60 mg/天、约 80 mg/天、约 100 mg/天、约 120 mg/天、约 160 mg/天或约 240 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天、约 40 mg/天、约 80 mg/天、约 160 mg/天或约 240 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 40 mg/天。在另一个具体实

[illegible]

药。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的给药方式是 QD、BID 或 TID。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的给药方式为约 10 mg BID、20 mg BID、40 mg QD、40 mg BID、80 mg QD、80 mg BID、160 mg QD 或 240 mg QD。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 10 mg BID。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 20 mg BID。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 40 mg QD。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 40 mg BID。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 80 mg QD。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 80 mg BID。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 160 mg QD。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 240 mg QD。

在另一个具体实施方案中，给药式(I)化合物或其药学上可接受的盐直至疾病进展、不可耐受毒性或死亡。在另一个具体实施方案中，给药化合物 A 或其药学上可接受的盐直至疾病进展、不可耐受毒性或死亡。

既往接受过 ≥ 1 个不同的一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后复发或难治的急变期慢性粒细胞白血病(CML-BP)

在一个实施方案中，本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗急变期 CML 或其中枢神经系统白血病复发，例如脑转移的用途和方法，其中所述 CML 既往接受过 ≥ 1 个不同的一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后复发或难治。在另一个实施方案中，本发明涉及(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)-5-(吡嗪-2-基)烟酰胺(化合物 A)或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗急变期 CML 的用途和方法，其中所述 CML 既往接受过 ≥ 1 个不同的一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后复发或难治。

在另一个实施方案中，本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合

物或水合物治疗急变期 CML 的用途和方法,其中所述 CML 既往接受过 ≥ 2 个不同的一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后复发或难治。在另一个实施方案中,本发明涉及(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)-5-(吡嗪-2-基)烟酰胺(化合物 A)或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗急变期 CML 的用途和方法,其中

5 所述 CML 既往接受过 ≥ 2 个不同的一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后复发或难治。

在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗急变期 CML 的用途和方法,其中所述 CML 既往接受过 ≥ 3 个不同的一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后复发或难治。在另一个实施方案中,本

10 发明涉及(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)-5-(吡嗪-2-基)烟酰胺(化合物 A)或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗急变期 CML 的用途和方法,其中所述 CML 既往接受过 ≥ 3 个不同的一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后复发或难治。

在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗急变期 CML 的用途和方法,其中所述 CML 既往接受过 ≥ 4 个不同的一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后复发或难治。在另一个实施方案中,本

15 发明涉及(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)-5-(吡嗪-2-基)烟酰胺(化合物 A)或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗急变期 CML 的用途和方法,其中所述 CML 既往接受过 ≥ 4 个不同的一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后复

20 发或难治。

在一个具体实施方案中,该一代或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为一、二、三、四或五线治疗药物。在另一个更具体实施方案中,该一代或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为一、二或三线治疗药物。在另一个具体实施方案中,该一代或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为一或二线治疗药物。在另一个具体实施方案中,该一代

25 或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为一线治疗药物。在另一个具体实施方案中,该一代或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为二线治疗药物。在另一个具体实施方案中,该一代或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为二线上治疗药物。在另一个具体实施方案中,该一代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKI 为伊马替尼。在另一个具体实施方案中,该二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼或雷度替

30 尼。在另一个具体实施方案中,该一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼或雷度替尼。在另一个具体实施方案

中,该一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼或尼洛替尼。

在另一个具体实施方案中,该 CML 为 Ph+ CML。在另一个具体实施方案中,该 CML 为 BCR-ABL1+ CML。在另一个具体实施方案中,该 CML 为伴有 T315I 突变的 CML。

在另一个具体实施方案中,该 CML 为无 T315I 突变的 CML。在另一个更具体实施方案中,该 CML 为 Ph+ CML-BP。在另一个更具体实施方案中,该 CML 为伴有 T315I 突变的 Ph+ CML-BP。在另一个更具体实施方案中,该 CML 为伴有 T315I 突变的 Ph+和 BCR-ABL1+ CML-BP。

在另一个具体实施方案中,该用途和方法用于成人受试者。在另一个具体实施方案中,该用途和方法用于儿科受试者。在另一个具体实施方案中,该用途和方法用于脑转移的受试者。

在另一个具体实施方案中,该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天至约 400 mg/天。在另一个具体实施方案中,该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天至约 240 mg/天。在另一个具体实施方案中,该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天、约 40 mg/天、约 60 mg/天、约 80 mg/天、约 100 mg/天、约 120 mg/天、约 140 mg/天、约 160 mg/天、约 180 mg/天、约 200 mg/天、约 220 mg/天、约 240 mg/天、约 260 mg/天、约 270 mg/天、约 280 mg/天、约 300 mg/天、约 320 mg/天、约 340 mg/天、约 360 mg/天、约 380 mg/天或约 400 mg/天。在另一个具体实施方案中,该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天、约 40 mg/天、约 60 mg/天、约 80 mg/天、约 100 mg/天、约 120 mg/天、约 160 mg/天或约 240 mg/天。在另一个具体实施方案中,该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天、约 40 mg/天、约 80 mg/天、约 160 mg/天或约 240 mg/天。在另一个具体实施方案中,该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天。在另一个具体实施方案中,该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 40 mg/天。在另一个具体实施方案中,该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 60 mg/天。在另一个具体实施方案中,该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 80 mg/天。在另一个具体实施方案中,该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 100 mg/天。在另一个具体实施方案中,该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、

- 晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 120 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 140 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 160 mg/天。在另一个具体实施方案中,
- 5 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 180 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 200 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 220 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 240 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式
- 10 (I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 260 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 270 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 280 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 300 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式
- 15 (I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 320 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 340 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 360 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 380 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式
- 20 (I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 400 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)经口服给药或鼻内给药。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)经空腹口服给药。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的给药方式是 QD、BID 或 TID。在另一个具体实施方案中, 该式
- 25 (I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的给药方式为约 10 mg BID、20 mg BID、40 mg QD、40 mg BID、80 mg QD、80 mg BID、160 mg QD 或 240 mg QD。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、
- 30

溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 10 mg BID。在另一个具体实施方案中,该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 20 mg BID。在另一个具体实施方案中,该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 40 mg QD。在另一个具体实施方案中,该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 40 mg BID。在另一个具体实施方案中,该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 80 mg QD。在另一个具体实施方案中,该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 80 mg BID。在另一个具体实施方案中,该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 160 mg QD。在另一个具体实施方案中,该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 240 mg QD。

在另一个具体实施方案中,给药式(I)化合物或其药学上可接受的盐直至疾病进展、不可耐受毒性或死亡。在另一个具体实施方案中,给药化合物 A 或其药学上可接受的盐直至疾病进展、不可耐受毒性或死亡。

既往接受过三代或三代以上 BCR-ABL1 TKIs 治疗后失败或不耐受的急变期慢性粒细胞白血病(CML-BP)

在一个实施方案中,本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗急变期 CML 或其中枢神经系统白血病复发,例如脑转移的用途和方法,其中所述 CML 既往接受过三代或三代以上 BCR-ABL1 TKIs 治疗后失败或不耐受。在另一个实施方案中,本发明涉及(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)-5-(吡嗪-2-基)烟酰胺(化合物 A)或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗急变期 CML 的用途和方法,其中所述 CML 既往接受过三代或三代以上 BCR-ABL1 TKIs 治疗后失败或不耐受。

在一个具体实施方案中,该 BCR-ABL1 TKIs 为一线、二线、三线、四线或五线治疗药物。在另一个具体实施方案中,该 BCR-ABL1 TKIs 为一线、二线或三线治疗药物。在另一个具体实施方案中,该 BCR-ABL1 TKIs 为一线或二线治疗药物。在另一个具体实施方案中,该 BCR-ABL1 TKIs 为一线或一线以上治疗药物。在另一个具体实施方案中,该 BCR-ABL1 TKIs 为二线或二线以上治疗药物。在另一个具体实施方案中,该 BCR-ABL1 TKIs 为三线或三线以上治疗药物。在另一个具体实施方案中,该 BCR-ABL1 TKIs 选自

帕纳替尼、奥雷巴替尼、PF-114、rebasinib、达鲁舍替、陶扎色替、AT9283、KW-2449、XL228、阿思尼布或 HS-10382。在另一个具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 选自帕纳替尼、奥雷巴替尼、PF-114、阿思尼布或 HS-10382。在另一个具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 选自帕纳替尼、奥雷巴替尼或 PF-114。在另一个具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 选自帕纳替尼或奥雷巴替尼。在另一个具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 选自帕纳替尼。

在另一个具体实施方案中，该 CML 为 Ph+ CML。在另一个具体实施方案中，该 CML 为 BCR-ABL1+ CML。在另一个具体实施方案中，该 CML 为伴有 T315I 突变的 CML。在另一个具体实施方案中，该 CML 为无 T315I 突变的 CML。在另一个更具体实施方案中，该 CML 为 Ph+ CML-BP。在另一个更具体实施方案中，该 CML 为伴有 T315I 突变的 Ph+ CML-BP。在另一个更具体实施方案中，该 CML 为伴有 T315I 突变的 Ph+和 BCR-ABL1+ CML-BP。

在另一个具体实施方案中，该用途和方法用于成人受试者。在另一个具体实施方案中，该用途和方法用于儿科受试者。在另一个具体实施方案中，该用途和方法用于脑转移的受试者。

在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天至约 400 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天至约 240 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天、约 40 mg/天、约 60 mg/天、约 80 mg/天、约 100 mg/天、约 120 mg/天、约 140 mg/天、约 160 mg/天、约 180 mg/天、约 200 mg/天、约 220 mg/天、约 240 mg/天、约 260 mg/天、约 270 mg/天、约 280 mg/天、约 300 mg/天、约 320 mg/天、约 340 mg/天、约 360 mg/天、约 380 mg/天或约 400 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天、约 40 mg/天、约 60 mg/天、约 80 mg/天、约 100 mg/天、约 120 mg/天、约 160 mg/天或约 240 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天、约 40 mg/天、约 80 mg/天、约 160 mg/天或约 240 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 40 mg/天。在另一个具体实

[illegible]

药。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的给药方式是 QD、BID 或 TID。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的给药方式为约 10 mg BID、20 mg BID、40 mg QD、40 mg BID、80 mg QD、80 mg BID、160 mg QD 5 或 240 mg QD。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 10 mg BID。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 20 mg BID。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 40 mg QD。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 40 mg BID。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 80 mg QD。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 80 mg BID。在另一个具体实施方案中，该式(I)化 15 合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 160 mg QD。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 240 mg QD。

在另一个具体实施方案中，给药式(I)化合物或其药学上可接受的盐直至疾病进展、不可耐受毒性或死亡。在另一个具体实施方案中，给药化合物 A 或其药学上可接受的盐 20 直至疾病进展、不可耐受毒性或死亡。

费城染色体阳性的急性淋巴细胞性白血病(Ph+ ALL)

在一个实施方案中，本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗 Ph+ ALL 或其中枢神经系统白血病复发，例如脑转移的用途和方法。在另一个实施方案中，本发明涉及(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)-5-(吡嗪-2-基)烟酰胺(化合物 A)或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗 Ph+ ALL 25 的用途和方法。

在另一个具体实施方案中，该 Ph+ ALL 具有 BCR-ABL1+。在另一个具体实施方案中，该 Ph+ ALL 为伴有 T315I 突变的 Ph+ ALL。在另一个具体实施方案中，该 Ph+ ALL 30 为无 T315I 突变的 Ph+ ALL。

在另一个具体实施方案中，该用途和方法用于成人受试者。在另一个具体实施方案

中，该用途和方法用于儿科受试者。在另一个具体实施方案中，该用途和方法用于脑转移的受试者。

在另一个具体实施方案中，该 Ph+ ALL 既往接受过 ≥ 1 个不同的 BCR-ABL1 TKIs 治疗后疾病进展、治疗评价结果为失败或警告或不耐受。在另一个具体实施方案中，该 Ph+ ALL 既往接受过 ≥ 2 个不同的 BCR-ABL1 TKIs 治疗后疾病进展、治疗评价结果为失败或警告或不耐受。在另一个具体实施方案中，该 Ph+ ALL 既往接受过 ≥ 3 个不同的 BCR-ABL1 TKIs 治疗后疾病进展、治疗评价结果为失败或警告或不耐受。在另一个具体实施方案中，该 Ph+ ALL 既往接受过 ≥ 4 个不同的 BCR-ABL1 TKIs 治疗后疾病进展、治疗评价结果为失败或警告或不耐受。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 为一线、二线、三线、四线或五线治疗药物。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 为一线、二线或三线治疗药物。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 为一线或二线治疗药物。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 为一线治疗药物。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 为二线治疗药物。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 为二线上治疗药物。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 至少包含三代 TKIs（例如，帕纳替尼或奥雷巴替尼(olverembatinib)）。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 至少包含三代 TKIs（例如，帕纳替尼或奥雷巴替尼）和/或四代 TKIs（例如，阿思尼布(asciminib)或 HS-10382）。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼、帕纳替尼、奥雷巴替尼、雷度替尼、巴非替尼、vodobatinib、CHMFL-ABL-039、CHMFL-ABL-053、CHMFL-ABL-KIT-155、PF-114、帕克替尼、rebasinib、达鲁舍替、陶扎色替、AT9283、KW-2449、XL228、阿思尼布或 HS-10382。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼、帕纳替尼、奥雷巴替尼、雷度替尼或阿思尼布。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、帕纳替尼、奥雷巴替尼或阿思尼布。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼或雷度替尼。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 选自帕纳替尼、奥雷巴替尼、阿思尼布或 HS-10382。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼或尼洛替尼。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 选自帕纳替尼或奥雷巴替尼。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 选自阿思尼布或 HS-10382。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 选自阿思尼布。

在另一个具体实施方案中，该 Ph+ ALL 既往接受过 ≥ 1 个不同的 BCR-ABL1 TKIs 治疗

后复发或难治。在另一个具体实施方案中，该 Ph+ ALL 既往接受过 ≥ 2 个不同的 BCR-ABL1 TKIs 治疗后复发或难治。在另一个具体实施方案中，该 Ph+ ALL 既往接受过 ≥ 3 个不同的 BCR-ABL1 TKIs 治疗后复发或难治。在另一个具体实施方案中，该 Ph+ ALL 既往接受过 ≥ 4 个不同的 BCR-ABL1 TKIs 治疗后复发或难治。在另一个更具体实施方案中，

5 该 BCR-ABL1 TKIs 为一线、二线、三线、四线或五线治疗药物。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 为一线、二线或三线治疗药物。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 为一线或二线治疗药物。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 为一线治疗药物。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 为二线治疗药物。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 为二线以上治疗药物。在另一个更

10 具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 至少包含三代 TKIs (例如，帕纳替尼或奥雷巴替尼(olverembatinib))。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 至少包含三代 TKIs (例如，帕纳替尼或奥雷巴替尼)和/或四代 TKIs(例如，阿思尼布(asciminib)或 HS-10382)。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼、帕纳替尼、奥雷巴替尼、雷度替尼、巴非替尼、vodobatinib、CHMFL-

15 ABL-039、CHMFL-ABL-053、CHMFL-ABL-KIT-155、PF-114、帕克替尼、rebasinib、达鲁舍替、陶扎色替、AT9283、KW-2449、XL228、阿思尼布或 HS-10382。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼、帕纳替尼、奥雷巴替尼、雷度替尼或阿思尼布。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、帕纳替尼、奥雷巴替尼或阿思尼布。

20 布。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼或雷度替尼。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 选自帕纳替尼、奥雷巴替尼、阿思尼布或 HS-10382。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼或尼洛替尼。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 选自帕纳替尼或奥雷巴替尼。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 选自阿思尼布或 HS-10382。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 选自阿思尼布。

25

在另一个具体实施方案中，该 Ph+ ALL 既往接受过 ≥ 1 个不同的 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后疾病进展、治疗评价结果为失败或警告或不耐受。在另一个具体实施方案中，该 Ph+ ALL 既往接受过 ≥ 2 个不同的 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后疾病进展、治疗评价结果为失败或警告或不耐受。在另一个具体实施方案中，该 Ph+ ALL 既往接受过 ≥ 3 个不同的 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后疾病进展、治疗评价结果为失败

30

或警告或不耐受。在另一个具体实施方案中，该 Ph+ ALL 既往接受过 ≥ 4 个不同的 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后疾病进展、治疗评价结果为失败或警告或不耐受。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为一线、二线、三线、四线或五线治疗药物。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为一线、二线或三线治疗药物。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为一线或二线治疗药物。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为一线治疗药物。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为二线治疗药物。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为二线上治疗药物。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 至少包含三代 TKIs (例如，帕纳替尼或奥雷巴替尼)。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼、帕纳替尼、奥雷巴替尼、雷度替尼、巴非替尼、vodobatinib、CHMFL-ABL-039、CHMFL-ABL-053、CHMFL-ABL-KIT-155、PF-114、帕克替尼、rebasinib、达鲁舍替、陶扎色替、AT9283、KW-2449 或 XL228。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼、帕纳替尼、奥雷巴替尼或雷度替尼。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、帕纳替尼或奥雷巴替尼。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼或雷度替尼。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 选自帕纳替尼、奥雷巴替尼、阿思尼布或 HS-10382。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼或尼洛替尼。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自帕纳替尼或奥雷巴替尼。

在另一个具体实施方案中，该 Ph+ ALL 既往接受过 ≥ 1 个不同的 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后复发或难治。在另一个具体实施方案中，该 Ph+ ALL 既往接受过 ≥ 2 个不同的 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后复发或难治。在另一个具体实施方案中，该 Ph+ ALL 既往接受过 ≥ 3 个不同的 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后复发或难治。在另一个具体实施方案中，该 Ph+ ALL 既往接受过 ≥ 4 个不同的 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后复发或难治。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为一线、二线、三线、四线或五线治疗药物。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为一线、二线或三线治疗药物。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为一线或二线治疗药物。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1

ATP 竞争性 TKIs 为一线或二线治疗药物。在另一个更具体实施方案中, 该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为一线治疗药物。在另一个更具体实施方案中, 该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为二线治疗药物。在另一个更具体实施方案中, 该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为二线上治疗药物。在另一个更具体实施方案中, 该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 至少包含三代 TKIs (例如, 帕纳替尼或奥雷巴替尼)。在另一个更具体实施方案中, 该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼、帕纳替尼、奥雷巴替尼、雷度替尼、巴非替尼、vodobatinib、CHMFL-ABL-039、CHMFL-ABL-053、CHMFL-ABL-KIT-155、PF-114、帕克替尼、rebasinib、达鲁舍替、陶扎色替、AT9283、KW-2449 或 XL228。在另一个更具体实施方案中, 该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼、帕纳替尼、奥雷巴替尼或雷度替尼。在另一个更具体实施方案中, 该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、帕纳替尼或奥雷巴替尼。在另一个更具体实施方案中, 该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼或雷度替尼。在另一个更具体实施方案中, 该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自帕纳替尼、奥雷巴替尼、阿思尼布或 HS-10382。在另一个更具体实施方案中, 该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼或尼洛替尼。在另一个更具体实施方案中, 该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自帕纳替尼或奥雷巴替尼。

在另一个具体实施方案中, 该 Ph+ ALL 既往接受过 ≥ 1 个不同的一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后产生耐药或不耐受。在另一个具体实施方案中, 该 Ph+ ALL 既往接受过 ≥ 2 个不同的一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后产生耐药或不耐受。在另一个具体实施方案中, 该 Ph+ ALL 既往接受过 ≥ 3 个不同的一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后产生耐药或不耐受。在另一个具体实施方案中, 该 Ph+ ALL 既往接受过 ≥ 4 个不同的一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后产生耐药或不耐受。在另一个更具体实施方案中, 该耐药为 BCR-ABL1 激酶区点突变, 例如 T315I/A、Y253F/H、E255V/K、M351T、G250E、F359V/I/C、H396P/R、M244V、E355G、F317L/V/I/C、F311L、M237I、Q252H/R、D276G、L248V、V379I、L384M、L387M、E279K、F486S、E459K、P223S、I502L 或 V299L 中的一种或几种。在另一个更具体实施方案中, 该耐药在 BCR-ABL1 激酶区点突变, 其选自 T315I、Y253H、E255V/K、M351T、G250E、F359V/I、H396P、M244V、E355G、F317L、Q252H、E459K、P223S、I502L 或 V299L 突变中的一种或几种。在另一个更具体实施方案中, 该耐药为 T315I。在另一个更具体实施方案中, 该一代或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为一、二、三、四

线或五线治疗药物。在另一个更具体实施方案中，该一代或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为一线、二线或三线治疗药物。在另一个更具体实施方案中，该一代或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为一线或二线治疗药物。在另一个更具体实施方案中，该一代或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为一线治疗药物。在另一个更具体实施方案中，该一代或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为二线治疗药物。在另一个更具体实施方案中，该一代或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为二线上治疗药物。在另一个更具体实施方案中，该一代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKI 为伊马替尼。在另一个更具体实施方案中，该二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼或雷度替尼。在另一个更具体实施方案中，该一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼或雷度替尼。在另一个更具体实施方案中，该一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼或尼洛替尼。

在另一个具体实施方案中，该 Ph+ ALL 既往接受过 ≥ 1 个不同的一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后复发或难治。在另一个具体实施方案中，该 Ph+ ALL 既往接受过 ≥ 2 个不同的一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后复发或难治。在另一个具体实施方案中，该 Ph+ ALL 既往接受过 ≥ 3 个不同的一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后复发或难治。在另一个具体实施方案中，该 Ph+ ALL 既往接受过 ≥ 4 个不同的一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后复发或难治。在另一个更具体实施方案中，该一代或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为一线、二线、三线、四线或五线治疗药物。在另一个更具体实施方案中，该一代或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为一线、二线或三线治疗药物。在另一个更具体实施方案中，该一代或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为一线或二线治疗药物。在另一个更具体实施方案中，该一代或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为一线治疗药物。在另一个更具体实施方案中，该一代或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为二线治疗药物。在另一个更具体实施方案中，该一代或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为二线上治疗药物。在另一个更具体实施方案中，该一代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKI 为伊马替尼。在另一个更具体实施方案中，该二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼或雷度替尼。在另一个更具体实施方案中，该一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼或雷度替尼。在另一个更具体实施方案中，该一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼或尼洛替尼。

在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天至约 400 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天至约 240 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天、约 40 mg/天、约 60 mg/天、约 80 mg/天、约 100 mg/天、约 120 mg/天、约 140 mg/天、约 160 mg/天、约 180 mg/天、约 200 mg/天、约 220 mg/天、约 240 mg/天、约 260 mg/天、约 270 mg/天、约 280 mg/天、约 300 mg/天、约 320 mg/天、约 340 mg/天、约 360 mg/天、约 380 mg/天或约 400 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天、约 40 mg/天、约 60 mg/天、约 80 mg/天、约 100 mg/天、约 120 mg/天、约 160 mg/天或约 240 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天、约 40 mg/天、约 80 mg/天、约 160 mg/天或约 240 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 40 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 60 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 80 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 100 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 120 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 140 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 160 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 180 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 200 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 220 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 240 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式

(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 260 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 270 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 280 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 300 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 320 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 340 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 360 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 380 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 400 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)经口服给药或鼻内给药。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)经空腹口服给药。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的给药方式是 QD、BID 或 TID。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的给药方式为约 10 mg BID、20 mg BID、40 mg QD、40 mg BID、80 mg QD、80 mg BID、160 mg QD 或 240 mg QD。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 10 mg BID。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 20 mg BID。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 40 mg QD。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 40 mg BID。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 80 mg QD。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 80 mg BID。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约

160 mg QD。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 240 mg QD。

在另一个具体实施方案中，给药式(I)化合物或其药学上可接受的盐直至疾病进展、不可耐受毒性或死亡。在另一个具体实施方案中，给药化合物 A 或其药学上可接受的盐
5 直至疾病进展、不可耐受毒性或死亡。

既往接受过 ≥ 1 个不同的 BCR-ABL1 TKIs 治疗后疾病进展、治疗评价结果为失败或警告或不耐受的费城染色体阳性的急性淋巴细胞性白血病(Ph+ ALL)

在一个实施方案中，本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物
10 或水合物治疗 Ph+ ALL 或其中枢神经系统白血病复发，例如脑转移的用途和方法，其中所述 Ph+ ALL 既往接受过 ≥ 1 个不同的 BCR-ABL1 TKIs 治疗后疾病进展、治疗评价结果为失败或警告或不耐受。在另一个实施方案中，本发明涉及(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)-5-(吡嗪-2-基)烟酰胺(化合物 A)或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗 Ph+ ALL 的用途和方法，其中所述 Ph+ ALL 既往接受过 ≥ 1 个不同的
15 的 BCR-ABL1 TKIs 治疗后疾病进展、治疗评价结果为失败或警告或不耐受。

在另一个实施方案中，本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗 Ph+ ALL 的用途和方法，其中所述 Ph+ ALL 既往接受过 ≥ 2 个不同的 BCR-ABL1 TKIs 治疗后疾病进展、治疗评价结果为失败或警告或不耐受。在另一个实施方案中，本发明涉及(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)-5-(吡嗪-2-基)烟酰胺(化合物 A)或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗 Ph+ ALL 的用途
20 和方法，其中所述 Ph+ ALL 既往接受过 ≥ 2 个不同的 BCR-ABL1 TKIs 治疗后疾病进展、治疗评价结果为失败或警告或不耐受。

在另一个实施方案中，本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗 Ph+ ALL 的用途和方法，其中所述 Ph+ ALL 既往接受过 ≥ 3 个不同的
25 BCR-ABL1 TKIs 治疗后疾病进展、治疗评价结果为失败或警告或不耐受。在另一个实施方案中，本发明涉及(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)-5-(吡嗪-2-基)烟酰胺(化合物 A)或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗 Ph+ ALL 的用途和方法，其中所述 Ph+ ALL 既往接受过 ≥ 3 个不同的 BCR-ABL1 TKIs 治疗后疾病进展、治疗评价结果为失败或警告或不耐受。

30 在另一个实施方案中，本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗 Ph+ ALL 的用途和方法，其中所述 Ph+ ALL 既往接受过 ≥ 4 个不同的

BCR-ABL1 TKIs 治疗后疾病进展、治疗评价结果为失败或警告或不耐受。在另一个实施方案中,本发明涉及(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)-5-(吡嗪-2-基)烟酰胺(化合物 A)或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗 Ph+ ALL 的用途和方法,其中所述 Ph+ ALL 既往接受过 ≥ 4 个不同的 BCR-ABL1 TKIs 治疗后疾病进展、

5 治疗评价结果为失败或警告或不耐受。

在一个具体实施方案中,该 BCR-ABL1 TKIs 为一线、二线、三线、四线或五线治疗药物。在另一个具体实施方案中,该 BCR-ABL1 TKIs 为一线、二线或三线治疗药物。在另一个具体实施方案中,该 BCR-ABL1 TKIs 为一线或二线治疗药物。在另一个具体实施方案中,该 BCR-ABL1 TKIs 为一线治疗药物。在另一个具体实施方案中,该 BCR-ABL1 TKIs 为二线治疗药物。在另一个具体实施方案中,该 BCR-ABL1 TKIs 为二线上治疗药物。在另一个具体实施方案中,该 BCR-ABL1 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼、帕纳替尼、奥雷巴替尼、雷度替尼、巴非替尼、vodobatinib、CHMFL-ABL-039、CHMFL-ABL-053、CHMFL-ABL-KIT-155、PF-114、帕克替尼、rebasinib、达鲁舍替、陶扎色替、AT9283、KW-2449、XL228、阿思尼布或 HS-10382。在另一个更

10 具体实施方案中,该 BCR-ABL1 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼、帕纳替尼、奥雷巴替尼、雷度替尼或阿思尼布。在另一个更具体实施方案中,该 BCR-ABL1 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、帕纳替尼、奥雷巴替尼或阿思尼布。在另一个更具体实施方案中,该 BCR-ABL1 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼或雷度替尼。在另一个更具体实施方案中,该 BCR-ABL1 TKIs 选自帕纳替尼、奥雷巴替尼、阿思尼布或 HS-10382。在另一个更具体实施方案中,该 BCR-ABL1 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼或尼洛替尼。在另一个更具体实施方案中,该 BCR-ABL1 TKIs 选自帕纳替尼或奥雷巴替尼。在另一个更具体实施方案中,该 BCR-ABL1 TKIs 选自阿思尼布或 HS-10382。在另一个更具体实施方案中,该 BCR-ABL1 TKIs 选自阿思尼布。

25 在另一个具体实施方案中,该 Ph+ ALL 具有 BCR-ABL1+。在另一个具体实施方案中,该 Ph+ ALL 为伴有 T315I 突变的 Ph+ ALL。在另一个具体实施方案中,该 Ph+ ALL 为无 T315I 突变的 Ph+ ALL。在另一个具体实施方案中,该用途和方法用于成人受试者。在另一个具体实施方案中,该用途和方法用于儿科受试者。在另一个具体实施方案中,该用途和方法用于脑转移的受试者。

30 在另一个具体实施方案中,该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天至约 400 mg/天。在另一个具体实施方案中,

该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天至约 240 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天、约 40 mg/天、约 60 mg/天、约 80 mg/天、约 100 mg/天、约 120 mg/天、约 140 mg/天、约 160 mg/天、约 180 mg/天、约 200 mg/天、约 220 mg/天、约 240 mg/天、约 260 mg/天、约 270 mg/天、约 280 mg/天、约 300 mg/天、约 320 mg/天、约 340 mg/天、约 360 mg/天、约 380 mg/天或约 400 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天、约 40 mg/天、约 60 mg/天、约 80 mg/天、约 100 mg/天、约 120 mg/天、约 160 mg/天或约 240 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天、约 40 mg/天、约 80 mg/天、约 160 mg/天或约 240 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 40 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 60 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 80 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 100 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 120 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 140 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 160 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 180 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 200 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 220 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 240 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 260 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶

剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 270 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 280 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 300 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式

5 (I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 320 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 340 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 360 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 380 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式

10 (I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 400 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)经口服给药或鼻内给药。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)经空腹口服给药。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的给药方式是 QD、BID 或 TID。在另一个具体实施方案中, 该式

15 (I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的给药方式为约 10 mg BID、20 mg BID、40 mg QD、40 mg BID、80 mg QD、80 mg BID、160 mg QD 或 240 mg QD。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 10 mg BID。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 20 mg BID。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 40 mg QD。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 40 mg BID。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 80 mg QD。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 80 mg BID。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 160 mg QD。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 240 mg QD。

25

30

在另一个具体实施方案中，给药式(I)化合物或其药学上可接受的盐直至疾病进展、不可耐受毒性或死亡。在另一个具体实施方案中，给药化合物 A 或其药学上可接受的盐直至疾病进展、不可耐受毒性或死亡。

- 5 既往接受过 ≥ 1 个不同的 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后疾病进展、治疗评价结果为失败或警告或不耐受的费城染色体阳性的急性淋巴细胞性白血病(Ph+ ALL)

在一个实施方案中，本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗 Ph+ ALL 或其中枢神经系统白血病复发，例如脑转移的用途和方法，其中所述 Ph+ ALL 既往接受过 ≥ 1 个不同的 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后疾病进展、治疗评价结果为失败或警告或不耐受。在另一个实施方案中，本发明涉及(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)-5-(吡嗪-2-基)烟酰胺（化合物 A）或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗 Ph+ ALL 的用途和方法，其中所述 Ph+ ALL 既往接受过 ≥ 1 个不同的 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后疾病进展、治疗评价结果为失败或警告或不耐受。

- 15 在另一个实施方案中，本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗 Ph+ ALL 的用途和方法，其中所述 Ph+ ALL 既往接受过 ≥ 2 个不同的 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后疾病进展、治疗评价结果为失败或警告或不耐受。在另一个实施方案中，本发明涉及(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)-5-(吡嗪-2-基)烟酰胺（化合物 A）或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗 Ph+ ALL 的用途和方法，其中所述 Ph+ ALL 既往接受过 ≥ 2 个不同的 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后疾病进展、治疗评价结果为失败或警告或不耐受。

- 20 在另一个实施方案中，本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗 Ph+ ALL 的用途和方法，其中所述 Ph+ ALL 既往接受过 ≥ 3 个不同的 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后疾病进展、治疗评价结果为失败或警告或不耐受。在另一个实施方案中，本发明涉及(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)-5-(吡嗪-2-基)烟酰胺（化合物 A）或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗 Ph+ ALL 的用途和方法，其中所述 Ph+ ALL 既往接受过 ≥ 3 个不同的 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后疾病进展、治疗评价结果为失败或警告或不耐受。

- 25 在另一个实施方案中，本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗 Ph+ ALL 的用途和方法，其中所述 Ph+ ALL 既往接受过 ≥ 4 个不同的 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后疾病进展、治疗评价结果为失败或警告或不耐受。在

另一个实施方案中，本发明涉及(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)-5-(吡嗪-2-基)烟酰胺（化合物 A）或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗 Ph+ ALL 的用途和方法，其中所述 Ph+ ALL 既往接受过 ≥ 4 个不同的 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后疾病进展、治疗评价结果为失败或警告或不耐受。

5 在另一个具体实施方案中，该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为一、二线、三线、四线或五线治疗药物。在另一个具体实施方案中，该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为一、二线或三线治疗药物。在另一个具体实施方案中，该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为一、二线或三线治疗药物。在另一个具体实施方案中，该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为一、二线或三线治疗药物。在另一个具体实施方案中，该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为二线治疗药物。在另一个具体实施方案中，该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为二、三线治疗药物。在另一个具体实施方案中，该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼、帕纳替尼、奥雷巴替尼、雷度替尼、巴非替尼、vodobatinib、CHMFL-ABL-039、CHMFL-ABL-053、CHMFL-ABL-KIT-155、PF-114、帕克替尼、rebasinib、达鲁舍替、陶扎色替、AT9283、KW-2449 或 XL228。在另一个具体实施方案中，该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼、帕纳替尼、奥雷巴替尼或雷度替尼。在另一个具体实施方案中，该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、帕纳替尼或奥雷巴替尼。在另一个具体实施方案中，该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼或雷度替尼。在另一个更具体实施方案中，该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自帕纳替尼、奥雷巴替尼、阿思尼布或 HS-10382。在另一个具体实施方案中，该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼或尼洛替尼。在另一个具体实施方案中，该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自帕纳替尼或奥雷巴替尼。

在另一个具体实施方案中，该 Ph+ ALL 具有 BCR-ABL1+。在另一个具体实施方案中，该 Ph+ ALL 为伴有 T315I 突变的 Ph+ ALL。在另一个具体实施方案中，该 Ph+ ALL 为无 T315I 突变的 Ph+ ALL。

在另一个具体实施方案中，该用途和方法用于成人受试者。在另一个具体实施方案中，该用途和方法用于儿科受试者。在另一个具体实施方案中，该用途和方法用于脑转移的受试者。

在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天至约 400 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为

约 20 mg/天至约 240 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天、约 40 mg/天、约 60 mg/天、约 80 mg/天、约 100 mg/天、约 120 mg/天、约 140 mg/天、约 160 mg/天、约 180 mg/天、约 200 mg/天、约 220 mg/天、约 240 mg/天、约 260 mg/天、约 270 mg/天、约 280 mg/天、约 300 mg/天、约 320 mg/天、约 340 mg/天、约 360 mg/天、约 380 mg/天或约 400 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天、约 40 mg/天、约 60 mg/天、约 80 mg/天、约 100 mg/天、约 120 mg/天、约 160 mg/天或约 240 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天、约 40 mg/天、约 80 mg/天、约 160 mg/天或约 240 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 40 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 60 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 80 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 100 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 120 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 140 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 160 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 180 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 200 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 220 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 240 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 260 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 270 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式

(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 280 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 300 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 320 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 340 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 360 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 380 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 400 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)经口服给药或鼻内给药。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)经空腹口服给药。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的给药方式是 QD、BID 或 TID。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的给药方式为约 10 mg BID、20 mg BID、40 mg QD、40 mg BID、80 mg QD、80 mg BID、160 mg QD 或 240 mg QD。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 10 mg BID。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 20 mg BID。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 40 mg QD。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 40 mg BID。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 80 mg QD。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 80 mg BID。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 160 mg QD。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 240 mg QD。

在另一个具体实施方案中, 给药式(I)化合物或其药学上可接受的盐直至疾病进展、

不可耐受毒性或死亡。在另一个具体实施方案中，给药化合物 A 或其药学上可接受的盐直至疾病进展、不可耐受毒性或死亡。

既往接受过 ≥ 1 个不同的一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后产生耐药或不耐受的费城染色体阳性的急性淋巴细胞性白血病(Ph+ ALL)

在一个实施方案中，本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗 Ph+ ALL 或其中枢神经系统白血病复发，例如脑转移的用途和方法，其中所述 Ph+ ALL 既往接受过 ≥ 1 个不同的一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后产生耐药或不耐受。在另一个实施方案中，本发明涉及(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)-5-(吡嗪-2-基)烟酰胺（化合物 A）或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗 Ph+ ALL 的用途和方法，其中所述 Ph+ ALL 既往接受过 ≥ 1 个不同的一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后产生耐药或不耐受。

在另一个实施方案中，本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗 Ph+ ALL 的用途和方法，其中所述 Ph+ ALL 既往接受过 ≥ 2 个不同的一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后产生耐药或不耐受。在另一个实施方案中，本发明涉及(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)-5-(吡嗪-2-基)烟酰胺（化合物 A）或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗 Ph+ ALL 的用途和方法，其中所述 Ph+ ALL 既往接受过 ≥ 2 个不同的一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后产生耐药或不耐受。

在另一个实施方案中，本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗 Ph+ ALL 的用途和方法，其中所述 Ph+ ALL 既往接受过 ≥ 3 个不同的一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后产生耐药或不耐受。在另一个实施方案中，本发明涉及(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)-5-(吡嗪-2-基)烟酰胺（化合物 A）或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗 Ph+ ALL 的用途和方法，其中所述 Ph+ ALL 既往接受过 ≥ 3 个不同的一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后产生耐药或不耐受。

在另一个实施方案中，本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗 Ph+ ALL 的用途和方法，其中所述 Ph+ ALL 既往接受过 ≥ 4 个不同的一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后产生耐药或不耐受。在另一个实施方案中，本发明涉及(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)-5-(吡嗪-2-基)烟酰胺（化合物 A）或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗 Ph+ ALL 的用途和方

法, 其中所述 Ph+ ALL 既往接受过 ≥ 4 个不同的一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后产生耐药或不耐受。

- 在另一个具体实施方案中, 该耐药为 BCR-ABL1 激酶区点突变, 例如 T315I/A、Y253F/H、E255V/K、M351T、G250E、F359V/I/C、H396P/R、M244V、E355G、F317L/V/I/C、
- 5 F311L、M237I、Q252H/R、D276G、L248V、V379I、L384M、L387M、E279K、F486S、E459K、P223S、I502L 或 V299L 中的一种或几种。在另一个具体实施方案中, 该耐药在 BCR-ABL1 激酶区点突变, 其选自 T315I、Y253H、E255V/K、M351T、G250E、F359V/I、H396P、M244V、E355G、F317L、Q252H、E459K、P223S、I502L 或 V299L 突变中的一种或几种。在另一个具体实施方案中, 该耐药为 T315I。在另一个具体实施方案中, 该一代或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为一线、二线、三线、四线或五线治疗药物。在另一个具体实施方案中, 该一代或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为一线、二线或三线治疗药物。在另一个具体实施方案中, 该一代或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为一线或二线治疗药物。在另一个具体实施方案中, 该一代或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为一线治疗药物。在另一个具体实施方案中, 该一代或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为二线治疗药物。在另一个具体实施方案中, 该一代或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为二线以上治疗药物。在另一个具体实施方案中, 该一代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKI 为伊马替尼。在另一个具体实施方案中, 该二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼或雷度替尼。在另一个具体实施方案中, 该一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼或雷度替尼。在另一个具体实施方案中, 该一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼或尼洛替尼。
- 10 15 20

在另一个具体实施方案中, 该 Ph+ ALL 具有 BCR-ABL1+。在另一个具体实施方案中, 该 Ph+ ALL 为伴有 T315I 突变的 Ph+ ALL。在另一个具体实施方案中, 该 Ph+ ALL 为无 T315I 突变的 Ph+ ALL。

- 25 在另一个具体实施方案中, 该用途和方法用于成人受试者。在另一个具体实施方案中, 该用途和方法用于儿科受试者。在另一个具体实施方案中, 该用途和方法用于脑转移的受试者。

- 在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天至约 400 mg/天。在另一个具体实施方案中,
- 30 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天至约 240 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受

的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天、约 40 mg/天、约 60 mg/天、约 80 mg/天、约 100 mg/天、约 120 mg/天、约 140 mg/天、约 160 mg/天、约 180 mg/天、约 200 mg/天、约 220 mg/天、约 240 mg/天、约 260 mg/天、约 270 mg/天、约 280 mg/天、约 300 mg/天、约 320 mg/天、约 340 mg/天、约 360 mg/天、约 380 mg/天或约 400 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天、约 40 mg/天、约 60 mg/天、约 80 mg/天、约 100 mg/天、约 120 mg/天、约 160 mg/天或约 240 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天、约 40 mg/天、约 80 mg/天、约 160 mg/天或约 240 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 60 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 80 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 100 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 120 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 140 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 160 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 180 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 200 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 220 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 240 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 260 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 270 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约

- 280 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 300 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 320 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 340 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 360 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 380 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 400 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)经口服给药或鼻内给药。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)经空腹口服给药。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的给药方式是 QD、BID 或 TID。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的给药方式为约 10 mg BID、20 mg BID、40 mg QD、40 mg BID、80 mg QD、80 mg BID、160 mg QD 或 240 mg QD。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 10 mg BID。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 20 mg BID。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 40 mg QD。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 40 mg BID。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 80 mg QD。
- 在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 80 mg BID。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 160 mg QD。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 240 mg QD。
- 在另一个具体实施方案中, 给药式(I)化合物或其药学上可接受的盐直至疾病进展、不可耐受毒性或死亡。在另一个具体实施方案中, 给药化合物 A 或其药学上可接受的盐

直至疾病进展、不可耐受毒性或死亡。

既往接受过 ≥ 1 个不同的 BCR-ABL1 TKIs 治疗后复发或难治的费城染色体阳性的急性淋巴细胞性白血病(Ph+ ALL)

- 5 在一个实施方案中,本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗 Ph+ ALL 或其中中枢神经系统白血病复发,例如脑转移的用途和方法,其中所述 Ph+ ALL 既往接受过 ≥ 1 个不同的 BCR-ABL1 TKIs 治疗后复发或难治。在另一个实施方案中,本发明涉及(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)-5-(吡嗪-2-基)烟酰胺(化合物 A)或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗 Ph+ ALL 的用途和方法,其中所述 Ph+ ALL 既往接受过 ≥ 1 个不同的 BCR-ABL1 TKIs 治疗后复发或难治。

- 在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗 Ph+ ALL 的用途和方法,其中所述 Ph+ ALL 既往接受过 ≥ 2 个不同的 BCR-ABL1 TKIs 治疗后复发或难治。在另一个实施方案中,本发明涉及(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)-5-(吡嗪-2-基)烟酰胺(化合物 A)或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗 Ph+ ALL 的用途和方法,其中所述 Ph+ ALL 既往接受过 ≥ 2 个不同的 BCR-ABL1 TKIs 治疗后复发或难治。

- 在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗 Ph+ ALL 的用途和方法,其中所述 Ph+ ALL 既往接受过 ≥ 3 个不同的 BCR-ABL1 TKIs 治疗后复发或难治。在另一个实施方案中,本发明涉及(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)-5-(吡嗪-2-基)烟酰胺(化合物 A)或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗 Ph+ ALL 的用途和方法,其中所述 Ph+ ALL 既往接受过 ≥ 3 个不同的 BCR-ABL1 TKIs 治疗后复发或难治。

- 在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗 Ph+ ALL 的用途和方法,其中所述 Ph+ ALL 既往接受过 ≥ 4 个不同的 BCR-ABL1 TKIs 治疗后复发或难治。在另一个实施方案中,本发明涉及(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)-5-(吡嗪-2-基)烟酰胺(化合物 A)或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗 Ph+ ALL 的用途和方法,其中所述 Ph+ ALL 既往接受过 ≥ 4 个不同的 BCR-ABL1 TKIs 治疗后复发或难治。

- 30 在另一个具体实施方案中,该 BCR-ABL1 TKIs 为一线、二线、三线、四线或五线治疗药物。在另一个具体实施方案中,该 BCR-ABL1 TKIs 为一线、二线或三线治疗药物。

- 在另一个具体实施方案中,该 BCR-ABL1 TKIs 为一线或二线治疗药物。在另一个具体实施方案中,该 BCR-ABL1 TKIs 为一线治疗药物。在另一个具体实施方案中,该 BCR-ABL1 TKIs 为二线治疗药物。在另一个具体实施方案中,该 BCR-ABL1 TKIs 为二线上治疗药物。在另一个具体实施方案中,该 BCR-ABL1 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼、帕纳替尼、奥雷巴替尼、雷度替尼、巴非替尼、vodobatinib、CHMFL-ABL-039、CHMFL-ABL-053、CHMFL-ABL-KIT-155、PF-114、帕克替尼、rebasinib、达鲁舍替、陶扎色替、AT9283、KW-2449、XL228、阿思尼布或 HS-10382。在另一个具体实施方案中,该 BCR-ABL1 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼、帕纳替尼、奥雷巴替尼、雷度替尼或阿思尼布。在另一个具体实施方案中,该 BCR-ABL1 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、帕纳替尼、奥雷巴替尼或阿思尼布。在另一个具体实施方案中,该 BCR-ABL1 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼或雷度替尼。在另一个具体实施方案中,该 BCR-ABL1 TKIs 选自帕纳替尼、奥雷巴替尼、阿思尼布或 HS-10382。在另一个具体实施方案中,该 BCR-ABL1 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼或尼洛替尼。在另一个具体实施方案中,该 BCR-ABL1 TKIs 选自帕纳替尼或奥雷巴替尼。在另一个具体实施方案中,该 BCR-ABL1 TKIs 选自阿思尼布或 HS-10382。在另一个具体实施方案中,该 BCR-ABL1 TKIs 选自阿思尼布。

在另一个具体实施方案中,该 Ph+ ALL 具有 BCR-ABL1+。在另一个具体实施方案中,该 Ph+ ALL 为伴有 T315I 突变的 Ph+ ALL。在另一个具体实施方案中,该 Ph+ ALL 为无 T315I 突变的 Ph+ ALL。

- 在另一个具体实施方案中,该用途和方法用于成人受试者。在另一个具体实施方案中,该用途和方法用于儿科受试者。在另一个具体实施方案中,该用途和方法用于脑转移的受试者。

- 在另一个具体实施方案中,该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天至约 400 mg/天。在另一个具体实施方案中,该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天至约 240 mg/天。在另一个具体实施方案中,该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天、约 40 mg/天、约 60 mg/天、约 80 mg/天、约 100 mg/天、约 120 mg/天、约 140 mg/天、约 160 mg/天、约 180 mg/天、约 200 mg/天、约 220 mg/天、约 240 mg/天、约 260 mg/天、约 270 mg/天、约 280 mg/天、约 300 mg/天、约 320 mg/天、约 340 mg/天、约 360 mg/天、约 380 mg/天或约 400 mg/天。在另一个具体实施方案中,该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合

物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天、约 40 mg/天、约 60 mg/天、约 80 mg/天、约 100 mg/天、约 120 mg/天、约 160 mg/天或约 240 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天、约 40 mg/天、约 80 mg/天、约 160 mg/天或约 240 mg/天。在另一个具

体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受

的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 40 mg/天。在另一个具体实

施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 60 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的

盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 80 mg/天。在另一个具体实施方

案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的

剂量为约 100 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、

晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 120 mg/天。在另一个具体实施方案

中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂

量为约 140 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶

型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 160 mg/天。在另一个具体实施方案中，

该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为

约 180 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、

溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 200 mg/天。在另一个具体实施方案中，该

式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约

220 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶

剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 240 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式

(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约

260 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶

剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 270 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式

(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约

280 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶

剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 300 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式

(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约

320 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶

剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 340 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式

- (I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 360 mg/天。在另一个具体实施方案中,该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 380 mg/天。在另一个具体实施方案中,该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 400 mg/天。在另一个具体实施方案中,该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)经口服给药或鼻内给药。在另一个具体实施方案中,该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)经空腹口服给药。在另一个具体实施方案中,该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的给药方式是 QD、BID 或 TID。在另一个具体实施方案中,该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的给药方式为约 10 mg BID、20 mg BID、40 mg QD、40 mg BID、80 mg QD、80 mg BID、160 mg QD 或 240 mg QD。在另一个具体实施方案中,该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 10 mg BID。在另一个具体实施方案中,该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 20 mg BID。在另一个具体实施方案中,该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 40 mg QD。在另一个具体实施方案中,该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 40 mg BID。在另一个具体实施方案中,该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 80 mg QD。在另一个具体实施方案中,该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 80 mg BID。在另一个具体实施方案中,该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 160 mg QD。在另一个具体实施方案中,该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 240 mg QD。
- 在另一个具体实施方案中,给药式(I)化合物或其药学上可接受的盐直至疾病进展、不可耐受毒性或死亡。在另一个具体实施方案中,给药化合物 A 或其药学上可接受的盐直至疾病进展、不可耐受毒性或死亡。

既往接受过 ≥ 1 个不同的 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后复发或难治的费城染色体阳性的急性淋巴细胞性白血病(Ph+ ALL)

在一个实施方案中,本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物

5 Ph+ ALL 的用途和方法，其中所述 Ph+ ALL 既往接受过 ≥ 1 个不同的 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后复发或难治。

10 N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)-5-(吡嗪-2-基)烟酰胺 (化合物 A) 或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗 Ph+ ALL 的用途和方法, 其中所述 Ph+ ALL 既往接受过 ≥ 2 个不同的 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后复发或难治。

15 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后复发或难治。在另一个实施方案中,本发明涉及(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)-5-(吡嗪-2-基)烟酰胺(化合物 A)或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗 Ph+ ALL 的用途和方法,其中所述 Ph+ ALL 既往接受过≥3 个不同的 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后复发或难治。

20 物或水合物治疗 Ph+ ALL 的用途和方法，其中所述 Ph+ ALL 既往接受过 ≥ 4 个不同的 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后复发或难治。在另一个实施方案中，本发明涉及(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)-5-(吡嗪-2-基)烟酰胺（化合物 A）或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗 Ph+ ALL 的用途和方法，其中所述 Ph+ ALL 既往接受过 ≥ 4 个不同的 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后复发或难治。

25 在另一个具体实施方案中，该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为一、二线、三线、四线或五线治疗药物。在另一个具体实施方案中，该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为一、二线或三线治疗药物。在另一个具体实施方案中，该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为一、二线或三线治疗药物。在另一个具体实施方案中，该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为一、二线或三线治疗药物。在另一个具体实施方案中，该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为二线治疗药物。在另一个具体实施方案中，该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 为二线以上治疗药物。在另一个具体实施方案中，该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、

尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼、帕纳替尼、奥雷巴替尼、雷度替尼、巴非替尼、vodobatinib、CHMFL-ABL-039、CHMFL-ABL-053、CHMFL-ABL-KIT-155、PF-114、帕克替尼、HS-10382、rebasinib、达鲁舍替、陶扎色替、AT9283、KW-2449 或 XL228。在另一个具体实施方案中，该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼、帕纳替尼、奥雷巴替尼或雷度替尼。在另一个具体实施方案中，该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、帕纳替尼或奥雷巴替尼。在另一个具体实施方案中，该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼或雷度替尼。在另一个具体实施方案中，该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自帕纳替尼、奥雷巴替尼、阿思尼布或 HS-10382。在另一个具体实施方案中，该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼或尼洛替尼。在另一个具体实施方案中，该 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自帕纳替尼或奥雷巴替尼。

在另一个具体实施方案中，该 Ph+ ALL 具有 BCR-ABL1+。在另一个具体实施方案中，该 Ph+ ALL 为伴有 T315I 突变的 Ph+ ALL。在另一个具体实施方案中，该 Ph+ ALL 为无 T315I 突变的 Ph+ ALL。

在另一个具体实施方案中，该用途和方法用于成人受试者。在另一个具体实施方案中，该用途和方法用于儿科受试者。在另一个具体实施方案中，该用途和方法用于脑转移的受试者。

在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天至约 400 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天至约 240 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天、约 40 mg/天、约 60 mg/天、约 80 mg/天、约 100 mg/天、约 120 mg/天、约 140 mg/天、约 160 mg/天、约 180 mg/天、约 200 mg/天、约 220 mg/天、约 240 mg/天、约 260 mg/天、约 270 mg/天、约 280 mg/天、约 300 mg/天、约 320 mg/天、约 340 mg/天、约 360 mg/天、约 380 mg/天或约 400 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天、约 40 mg/天、约 60 mg/天、约 80 mg/天、约 100 mg/天、约 120 mg/天、约 160 mg/天或约 240 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天、约 40 mg/天、约 80 mg/天、约 160 mg/天或约 240 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化

[illegible]

- 剂合物或水合物(优选化合物 A)经口服给药或鼻内给药。在另一个具体实施方案中,该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)经空腹口服给药。在另一个具体实施方案中,该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的给药方式是 QD、BID 或 TID。在另一个具体实施方案中,该式
- 5 (I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的给药方式为约 10 mg BID、20 mg BID、40 mg QD、40 mg BID、80 mg QD、80 mg BID、160 mg QD 或 240 mg QD。在另一个具体实施方案中,该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 10 mg BID。在另一个具体实施方案中,该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 20 mg BID。在另一个具体实施方案中,该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 40 mg QD。在另一个具体实施方案中,该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 40 mg BID。在另一个具体实施方案中,该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 80 mg QD。
- 15 在另一个具体实施方案中,该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 80 mg BID。在另一个具体实施方案中,该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 160 mg QD。在另一个具体实施方案中,该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 240 mg QD。
- 20 在另一个具体实施方案中,给药式(I)化合物或其药学上可接受的盐直至疾病进展、不可耐受毒性或死亡。在另一个具体实施方案中,给药化合物 A 或其药学上可接受的盐直至疾病进展、不可耐受毒性或死亡。

- 既往接受过 ≥ 1 个不同的一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后复发或
- 25 难治的费城染色体阳性的急性淋巴细胞性白血病(Ph+ ALL)

- 在一个实施方案中,本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗 Ph+ ALL 或其中中枢神经系统白血病复发,例如脑转移的用途和方法,其中所述 Ph+ ALL 既往接受过 ≥ 1 个不同的一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后复发或难治。在另一个实施方案中,本发明涉及(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-氟
- 30 吡咯烷-1-基)-5-(吡嗪-2-基)烟酰胺(化合物 A)或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗 Ph+ ALL 的用途和方法,其中所述 Ph+ ALL 既往接受过 ≥ 1 个不同的一代

和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后复发或难治。

在另一个实施方案中，本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗 Ph+ ALL 的用途和方法，其中所述 Ph+ ALL 既往接受过 ≥ 2 个不同的一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后复发或难治。在另一个实施方案中，本
5 发明涉及(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)-5-(吡嗪-2-基)烟酰胺(化合物 A)或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗 Ph+ ALL 的用途和方法，其中所述 Ph+ ALL 既往接受过 ≥ 2 个不同的一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后复发或难治。

在另一个实施方案中，本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗 Ph+ ALL 的用途和方法，其中所述 Ph+ ALL 既往接受过 ≥ 3 个不同的一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后复发或难治。在另一个实施方案中，本
10 发明涉及(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)-5-(吡嗪-2-基)烟酰胺(化合物 A)或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗 Ph+ ALL 的用途和方法，其中所述 Ph+ ALL 既往接受过 ≥ 3 个不同的一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治
15 疗后复发或难治。

在另一个实施方案中，本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗 Ph+ ALL 的用途和方法，其中所述 Ph+ ALL 既往接受过 ≥ 4 个不同的一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后复发或难治。在另一个实施方案中，本
20 发明涉及(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)-5-(吡嗪-2-基)烟酰胺(化合物 A)或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗 Ph+ ALL 的用途和方法，其中所述 Ph+ ALL 既往接受过 ≥ 4 个不同的一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 治疗后复发或难治。

在另一个具体实施方案中，该一代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKI 为一线、二线、三线、四线或五线治疗药物。在另一个具体实施方案中，该一代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKI
25 为一线、二线或三线治疗药物。在另一个具体实施方案中，该一代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKI 为一线或二线治疗药物。在另一个具体实施方案中，该一代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKI 为伊马替尼。在另一个具体实施方案中，该二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼或雷度替尼。在另一个具体实施方案中，该一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒
30 替尼、氟马替尼或雷度替尼。在另一个具体实施方案中，该一代和/或二代 BCR-ABL1 ATP 竞争性 TKIs 选自伊马替尼、达沙替尼或尼洛替尼。

在另一个具体实施方案中，该 Ph+ ALL 具有 BCR-ABL1+。在另一个具体实施方案中，该 Ph+ ALL 为伴有 T315I 突变的 Ph+ ALL。在另一个具体实施方案中，该 Ph+ ALL 为无 T315I 突变的 Ph+ ALL。

5 在另一个具体实施方案中，该用途和方法用于成人受试者。在另一个具体实施方案中，该用途和方法用于儿科受试者。在另一个具体实施方案中，该用途和方法用于脑转移的受试者。

在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天至约 400 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天至约 240 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天、约 40 mg/天、约 60 mg/天、约 80 mg/天、约 100 mg/天、约 120 mg/天、约 140 mg/天、约 160 mg/天、约 180 mg/天、约 200 mg/天、约 220 mg/天、约 240 mg/天、约 260 mg/天、约 270 mg/天、约 280 mg/天、约 300 mg/天、约 320 mg/天、约 340 mg/天、约 360 mg/天、约 380 mg/天或约 400 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天、约 40 mg/天、约 60 mg/天、约 80 mg/天、约 100 mg/天、约 120 mg/天、约 160 mg/天或约 240 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天、约 40 mg/天、约 80 mg/天、约 160 mg/天或约 240 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 40 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 60 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 80 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 100 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 120 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 140 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 160 mg/天。在另一个具体实施方案中，

该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 180 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 200 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 220 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 240 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 260 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 270 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 280 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 300 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 320 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 340 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 360 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 380 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 400 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)经口服给药或鼻内给药。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)经空腹口服给药。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的给药方式是 QD、BID 或 TID。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的给药方式为约 10 mg BID、20 mg BID、40 mg QD、40 mg BID、80 mg QD、80 mg BID、160 mg QD 或 240 mg QD。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 10 mg BID。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 20 mg BID。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 40 mg QD。在另一个具

体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 40 mg BID。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 80 mg QD。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 80 mg BID。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 160 mg QD。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 240 mg QD。

- 在另一个具体实施方案中, 给药式(I)化合物或其药学上可接受的盐直至疾病进展、不可耐受毒性或死亡。在另一个具体实施方案中, 给药化合物 A 或其药学上可接受的盐直至疾病进展、不可耐受毒性或死亡。

既往接受过三代或三代以上 BCR-ABL1 TKIs 治疗后失败或不耐受的费城染色体阳性的急性淋巴细胞性白血病(Ph+ ALL)

- 15 在一个实施方案中, 本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗 Ph+ ALL 或其中枢神经系统白血病复发, 例如脑转移的用途和方法, 其中所述 Ph+ ALL 既往接受过三代或三代以上 BCR-ABL1 TKIs 治疗后失败或不耐受。在另一个实施方案中, 本发明涉及(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)-5-(吡嗪-2-基)烟酰胺(化合物 A)或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物治疗 Ph+ ALL 的用途和方法, 其中所述 Ph+ ALL 既往接受过三代或三代以上 BCR-ABL1 TKIs 治疗后失败或不耐受。

- 25 在另一个具体实施方案中, 该 BCR-ABL1 TKIs 为一线、二线、三线、四线或五线治疗药物。在另一个具体实施方案中, 该 BCR-ABL1 TKIs 为一线、二线或三线治疗药物。在另一个具体实施方案中, 该 BCR-ABL1 TKIs 为一线或二线治疗药物。在另一个具体实施方案中, 该 BCR-ABL1 TKIs 为一线治疗药物。在另一个具体实施方案中, 该 BCR-ABL1 TKIs 为二线治疗药物。在另一个具体实施方案中, 该 BCR-ABL1 TKIs 为三线治疗药物。在另一个具体实施方案中, 该 BCR-ABL1 TKIs 选自帕纳替尼、奥雷巴替尼、PF-114、rebasinib、达鲁舍替、陶扎色替、AT9283、KW-2449、XL228、阿思尼布或 HS-10382。在另一个具体实施方案中, 该 BCR-ABL1 TKIs 选自帕纳替尼、奥雷巴替尼、PF-114、阿思尼布或 HS-10382。在另一个具体实施方案中, 该 BCR-ABL1 TKIs 选自帕纳替尼、奥雷巴替尼或 PF-114。在另一个具体实施方案中, 该 BCR-ABL1 TKIs 选自帕纳替尼或奥

雷巴替尼。在另一个具体实施方案中，该 BCR-ABL1 TKIs 选自帕纳替尼。

在另一个具体实施方案中，该 Ph+ ALL 具有 BCR-ABL1+。在另一个具体实施方案中，该 Ph+ ALL 为伴有 T315I 突变的 Ph+ ALL。在另一个具体实施方案中，该 Ph+ ALL 为无 T315I 突变的 Ph+ ALL。

- 5 在另一个具体实施方案中，该用途和方法用于成人受试者。在另一个具体实施方案中，该用途和方法用于儿科受试者。在另一个具体实施方案中，该用途和方法用于脑转移的受试者。

- 在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天至约 400 mg/天。在另一个具体实施方案中，
- 10 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天至约 240 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天、约 40 mg/天、约 60 mg/天、约 80 mg/天、约 100 mg/天、约 120 mg/天、约 140 mg/天、约 160 mg/天、约 180 mg/天、约 200 mg/天、约 220 mg/天、约 240 mg/天、约 260 mg/天、约 270 mg/天、约 280
- 15 mg/天、约 300 mg/天、约 320 mg/天、约 340 mg/天、约 360 mg/天、约 380 mg/天或约 400 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天、约 40 mg/天、约 60 mg/天、约 80 mg/天、约 100 mg/天、约 120 mg/天、约 160 mg/天或约 240 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天、约 40 mg/天、约 80 mg/天、约 160 mg/天或约 240 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 40 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 60 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 80 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 100 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 120 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 140 mg/天。在另一个具体实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶
- 20
- 25
- 30

型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 160 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 180 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 200 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 220 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 240 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 260 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 270 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 280 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 300 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 320 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 340 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 360 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 380 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 400 mg/天。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)经口服给药或鼻内给药。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)经空腹口服给药。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的给药方式是 QD、BID 或 TID。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的给药方式为约 10 mg BID、20 mg BID、40 mg QD、40 mg BID、80 mg QD、80 mg BID、160 mg QD 或 240 mg QD。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 10 mg BID。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 20 mg BID。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的

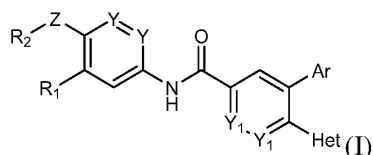
- 盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 40 mg QD。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 40 mg BID。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 80 mg QD。
- 5 在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 80 mg BID。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 160 mg QD。在另一个具体实施方案中, 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的每日有效量为约 240 mg QD。
- 10 在另一个具体实施方案中, 给药式(I)化合物或其药学上可接受的盐直至疾病进展、不可耐受毒性或死亡。在另一个具体实施方案中, 给药化合物 A 或其药学上可接受的盐直至疾病进展、不可耐受毒性或死亡。

式(I)化合物(BCR-ABL1 变构抑制剂)

- 15 本发明涉及的式(I)化合物是一种强效特异性 BCR-ABL1 TKI, 其可选择性与 BCR-ABL1 的肉豆蔻酰基口袋结合以模拟豆蔻酰化的 ABL1 中 N-末端的作用, 从而恢复 BCR-ABL1 激酶活性的负向调节功能。由于豆蔻酰口袋的独特构象, 本发明涉及的式(I)化合物仅对 ABL1 具有高选择性, 并且对未突变的 BCR-ABL1 和临床观察到的所有 ATP 位点突变(包括 T315I)具有纳摩尔范围的活性。对于已批准的多种 TKIs 治疗失败的 CML 受试者,
- 20 式(I)化合物可使受试者达到临床意义的缓解。

在一些实施方案中, 用于本发明的式(I)化合物还具有任何式(Ia)、(Ia')、(Ib)、(Ib')、(Ic)、(Ic')、(Id)和(Id')的结构。本文还描述此类化合物的药学上可接受的盐、立体异构体、晶型、溶剂合物或水合物。还提供药学上可接受的组合物, 其包括至少一种所述化合物或所述化合物的药学上可接受的盐、立体异构体、晶型、溶剂合物或水合物。

- 25 在一个实施方案中, 本发明涉及式(I)化合物, 或其药学上可接受的盐、立体异构体、晶型、溶剂合物或水合物:



其中:

Y₁独立地选自 CR_a 或 N;

Y 独立地选自 CR_a 或 N;

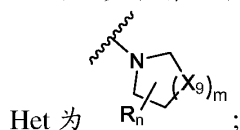
R_1 选自氢、卤素、腈基、硝基、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基, 其中所述 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基任选被 R_{1a} 基团取代;

R_2 选自氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基, 其中所述 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基任选被 R_{2a} 基团取代;

Z 为化学键、O、 $\text{S}(\text{O})_{0-2}$ 或 NR_b ;

或者 -Z- R_2 一起表示 - SF_5 ;

Ar 为至少含有一个 N 原子的六元杂芳基, 其任选地被 R 基团取代;



其中 X_9 选自 O、S、 NR_b 或 $\text{C}(\text{R})_2$;

m 为 0、1 或 2;

n 为 0、1、2、3、4、5 或 6;

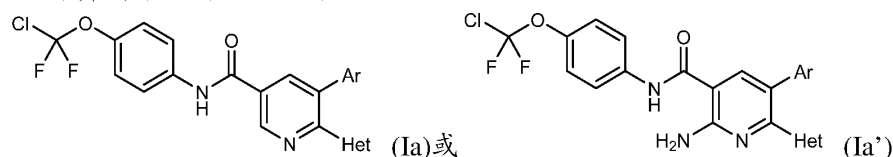
R_a 独立地选自氢、卤素、腈基、硝基、羟基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{1-6} 烷氧基;

R_b 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

R_{1a} 、 R_{2a} 和 R 独立地选自氢、卤素、羟基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{3-7} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基或 C_{5-10} 杂芳基;

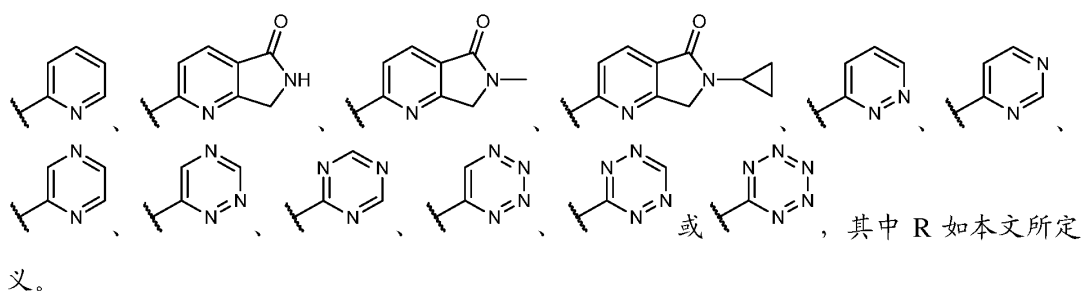
或者相同原子或相邻原子上的两个 R 基团可以一起形成 C_{3-7} 环烷基、 C_{3-7} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基或 C_{5-10} 杂芳基。

在另一个实施方案中, 本发明涉及上述化合物, 其为式(Ia)和式(Ia'), 或其药学上可接受的盐、立体异构体、晶型、溶剂合物或水合物:

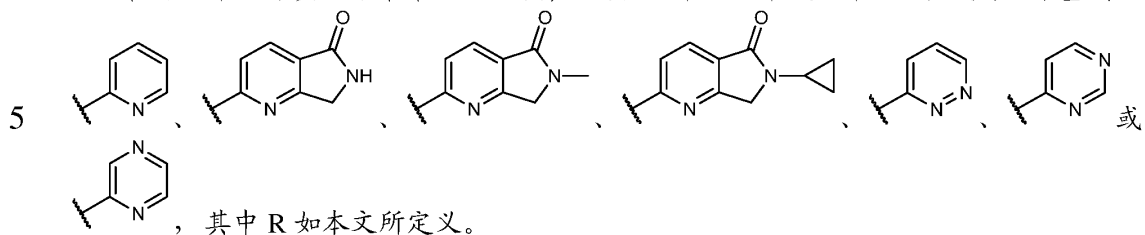


其中, Ar 和 Het 如本文所定义。

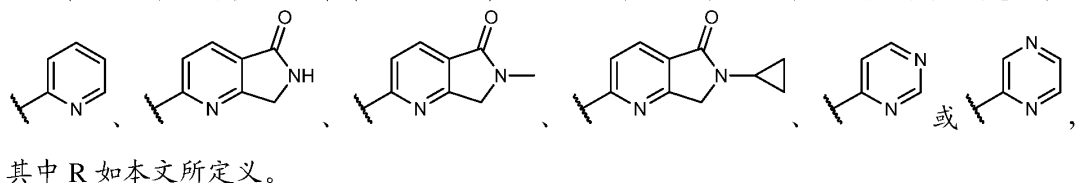
在另一个具体实施方案中, Ar 选自任选被一个、两个或三个 R 取代的以下基团:



在另一个具体实施方案中, Ar 选自任选被一个、两个或三个 R 取代的以下基团:



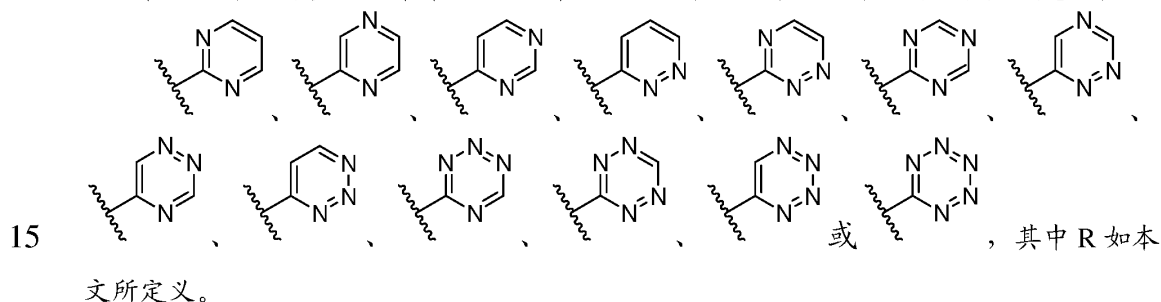
在另一个具体实施方案中, Ar 选自任选被一个、两个或三个 R 取代的以下基团:



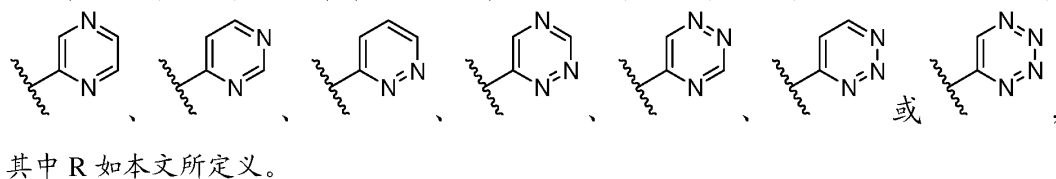
10 在另一个具体实施方案中, Ar 为 ;

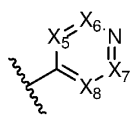
其中 X₁ 为 CR, X₂ 至 X₄ 独立地选自 CR 或 N, 且 X₂、X₃ 和 X₄ 中至少一个为 N, 并且 R 如本文所定义。

在另一个具体实施方案中, Ar 选自任选被一个、两个或三个 R 取代的以下基团:



在另一个具体实施方案中, Ar 选自任选被一个、两个或三个 R 取代的以下基团:



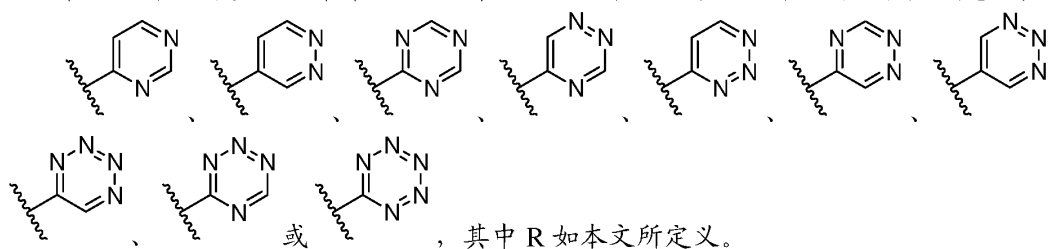


在另一个具体实施方案中，Ar 为

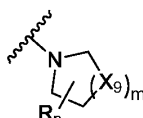
其中 X_5 至 X_8 独立地选自 CR 或 N，并且 X_5 至 X_8 中至少一个为 N，并且 R 如本文所定义。

在另一个具体实施方案中，Ar 选自任选被一个、两个或三个 R 取代的以下基团：

5



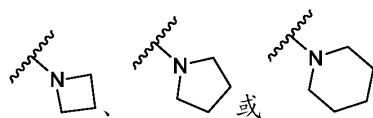
，其中 R 如本文所定义。



在另一个具体实施方案中，Het 为 R_n ；其中， X_9 为 $C(R)_2$ ，并且 m、n 和 R 如本文所定义；

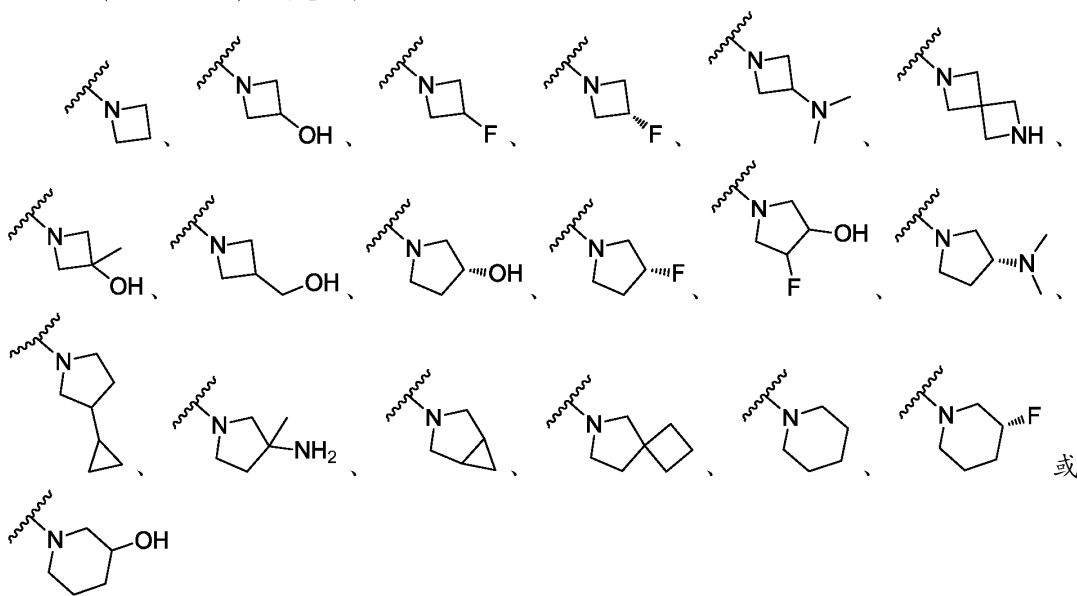
或者，Het 选自任选被一个、两个、三个或更多个 R 取代的以下基团：

10

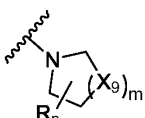


，其中 R 如本文所定义；

或者，Het 选自以下基团：



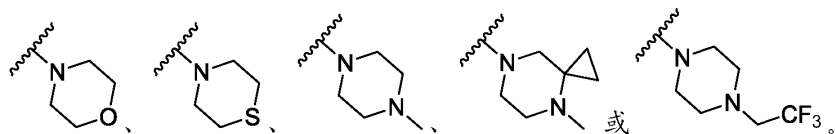
15



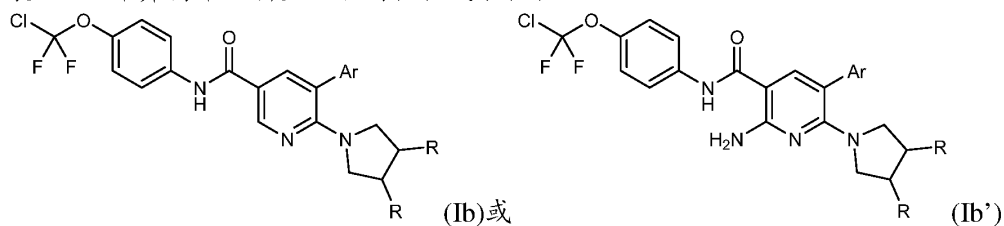
在另一个具体实施方案中，Het 为 R_n ，其中，其中一个 X_9 选自 O、S 或 NR_b ，

任选存在的其他 X_9 为 $C(R)_2$, 并且 m 、 n 、 R 和 R_b 如本文所定义;

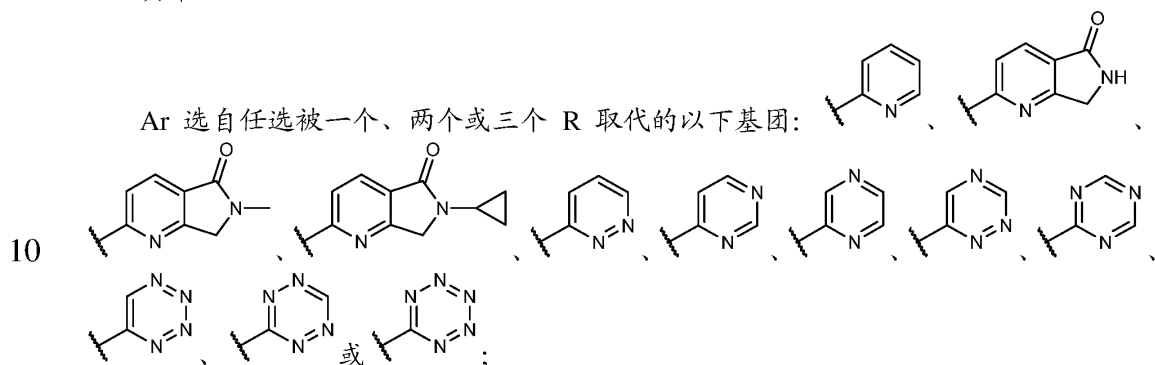
或者, Het 选自以下基团:



- 5 在另一个实施方案中, 本发明涉及上述化合物, 其为式(Ib)或式(Ib'), 或其药学上可接受的盐、立体异构体、晶型、溶剂合物或水合物:

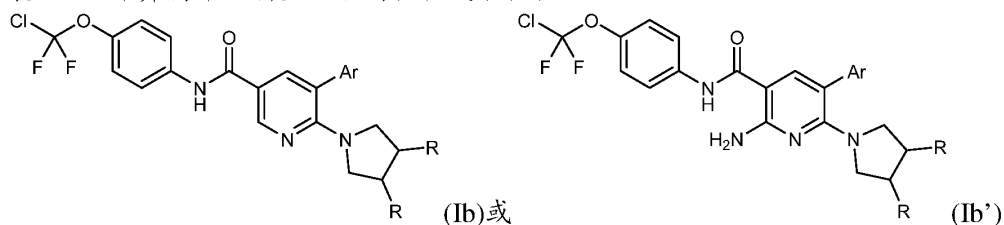


其中:



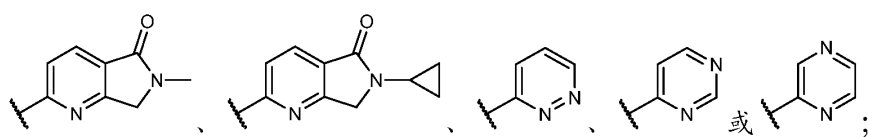
R 选自氢、卤素、羟基、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-6}$ 烷基或 $-N(C_{1-6}$ 烷基) $_2$ 。

- 15 在另一个实施方案中, 本发明涉及上述化合物, 其为式(Ib)或式(Ib'), 或其药学上可接受的盐、立体异构体、晶型、溶剂合物或水合物:



其中:

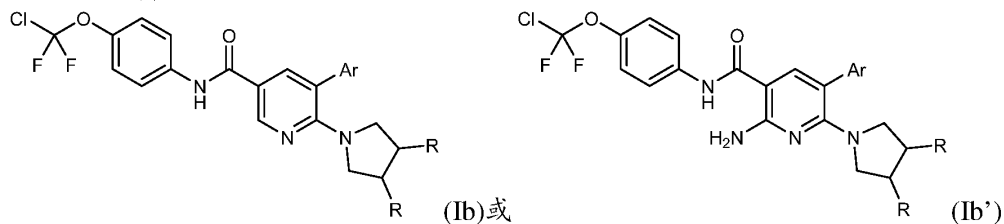




R 选自氢、卤素、羟基、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-6}$ 烷基或 $-N(C_{1-6}$ 烷基) $_2$ 。

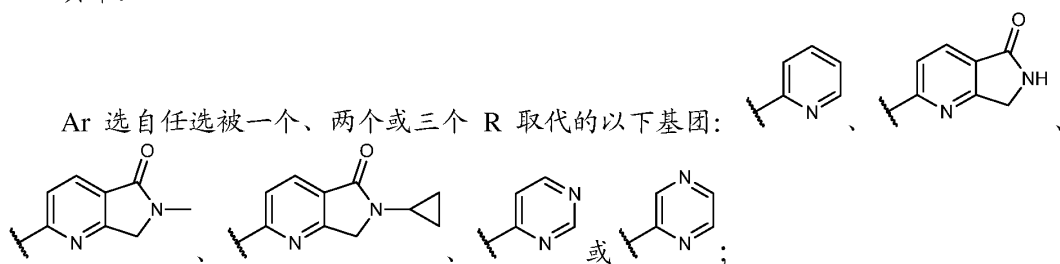
在另一个实施方案中，本发明涉及上述化合物，其为式(Ib)或式(Ib')，或其药学上可

5 接受的盐、立体异构体、晶型、溶剂合物或水合物：



其中：

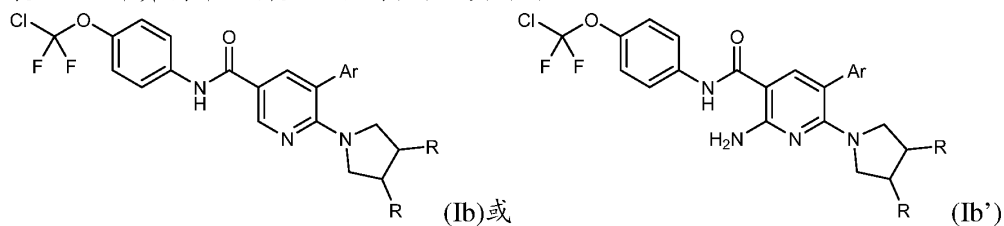
Ar 选自任选被一个、两个或三个 R 取代的以下基团：



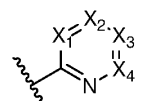
10 R 选自氢、卤素、羟基、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-6}$ 烷基或 $-N(C_{1-6}$ 烷基) $_2$ 。

在另一个实施方案中，本发明涉及上述化合物，其为式(Ib)或式(Ib')，或其药学上可

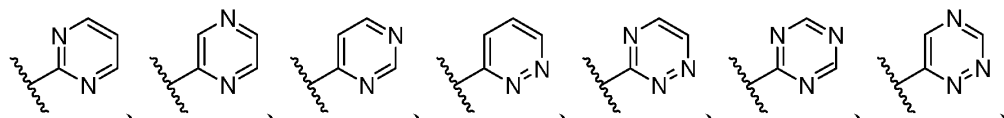
接受的盐、立体异构体、晶型、溶剂合物或水合物：

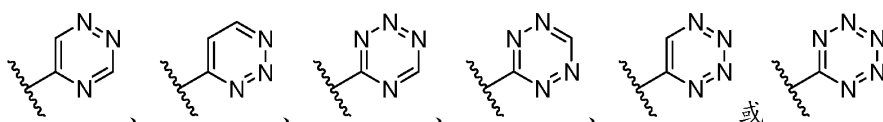


15 其中：

Ar 为 ， X_1 至 X_4 如本文所定义；

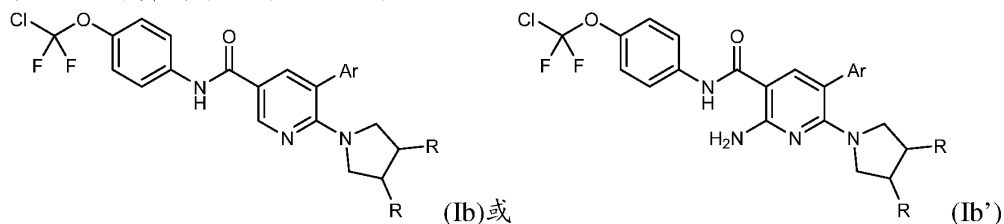
或者，Ar 选自任选被一个、两个或三个 R 取代的以下基团：





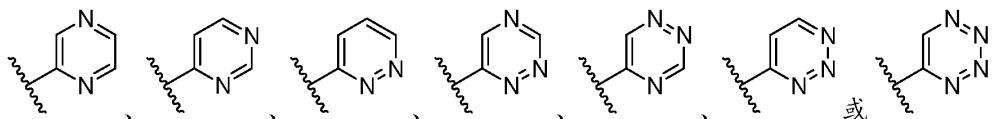
R 选自氢、卤素、羟基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}_{1-6}$ 烷基或 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 。

在另一个实施方案中，本发明涉及上述化合物，其为式(Ib)或式(Ib')，或其药学上可接受的盐、立体异构体、晶型、溶剂合物或水合物：



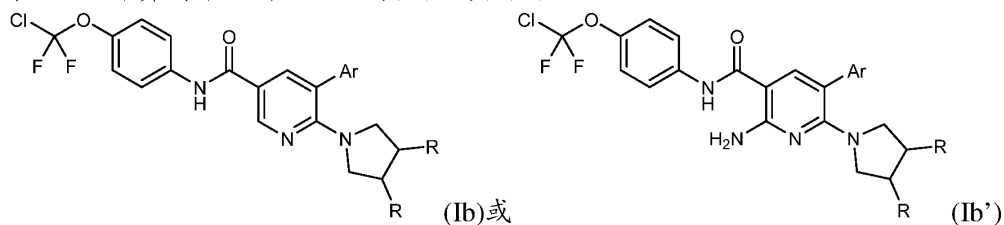
其中：

Ar 选自任选被一个、两个或三个 R 取代的以下基团：



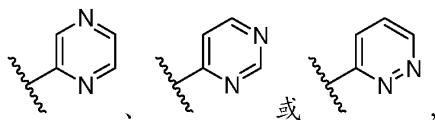
R 选自氢、卤素、羟基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}_{1-6}$ 烷基或 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 。

在另一个实施方案中，本发明涉及上述化合物，其为式(Ib)或式(Ib')，或其药学上可接受的盐、立体异构体、晶型、溶剂合物或水合物：



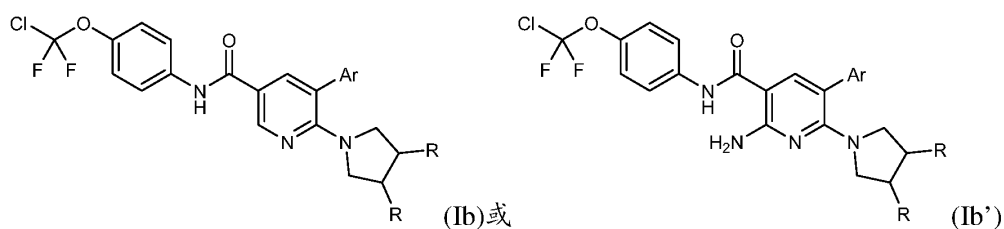
其中：

Ar 选自以下基团：



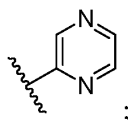
R 选自氢、卤素、羟基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}_{1-6}$ 烷基或 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 。

在另一个实施方案中，本发明涉及上述化合物，其为式(Ib)或式(Ib')，或其药学上可接受的盐、立体异构体、晶型、溶剂合物或水合物：



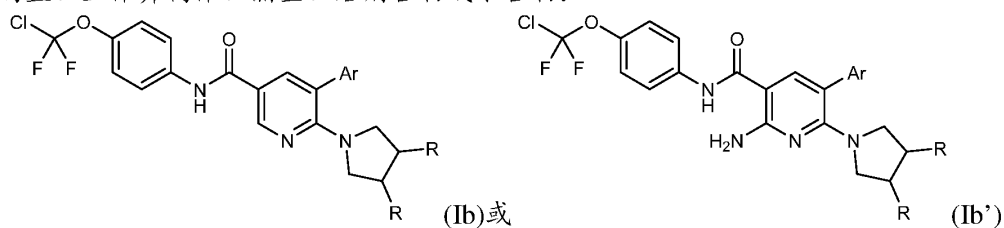
其中:

Ar 选自以下基团:

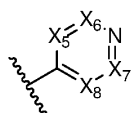


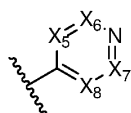
5 R 选自氢、卤素或羟基。

在另一个实施方案中, 本发明涉及上述化合物, 其为式(Ib)或式(Ib'), 或其药学上可接受的盐、立体异构体、晶型、溶剂合物或水合物:

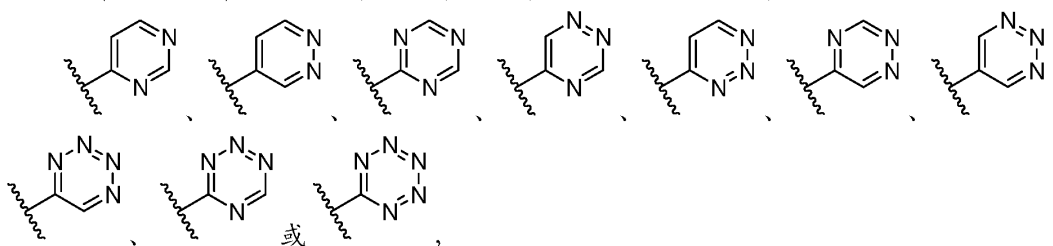


10 其中:



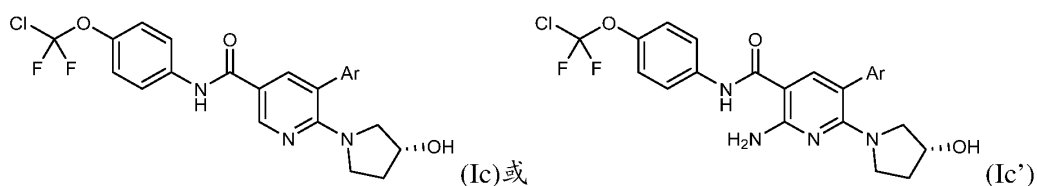
Ar 为 , 其中, X_5 至 X_8 如本文所定义;

或者, Ar 选自任选被一个、两个或三个 R 取代的以下基团:

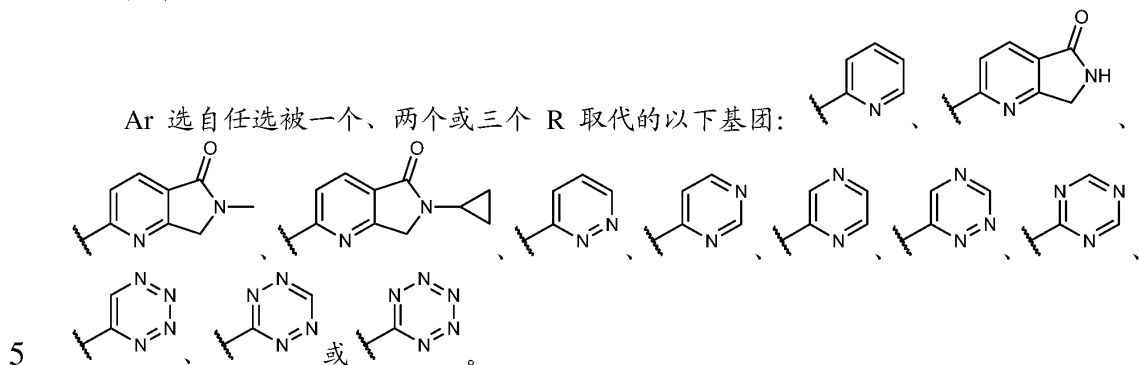


15 R 选自氢、卤素、羟基、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-6}$ 烷基或 $-N(C_{1-6}$ 烷基) $_2$ 。

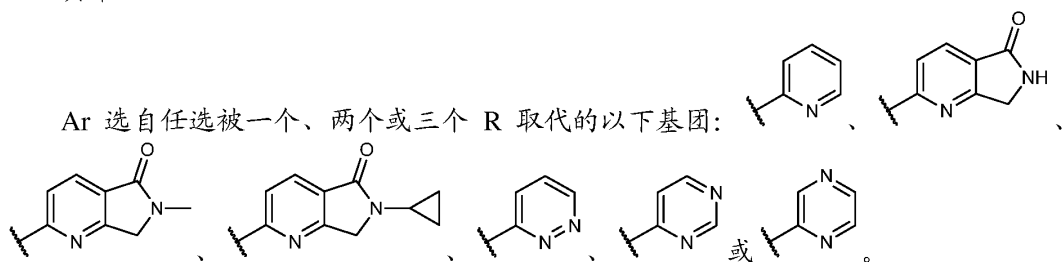
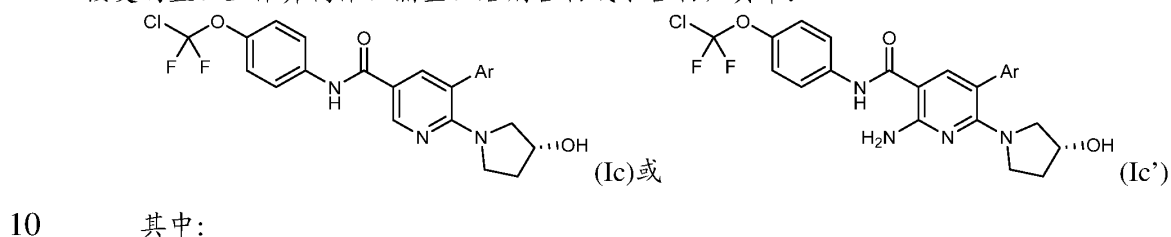
在另一个实施方案中, 本发明涉及上述化合物, 其为式(Ic)或式(Ic'), 或其药学上可接受的盐、立体异构体、晶型、溶剂合物或水合物, 其中:



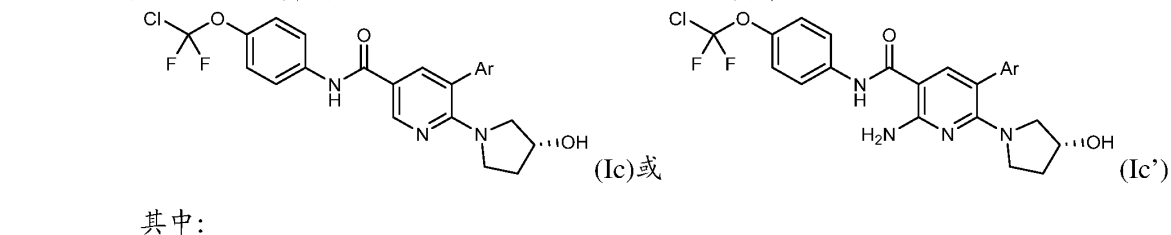
其中:

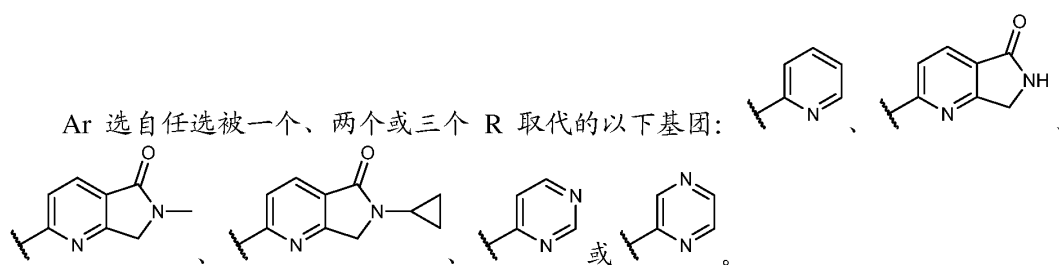


在另一个实施方案中, 本发明涉及上述化合物, 其为式(Ic)或式(Ic'), 或其药学上可接受的盐、立体异构体、晶型、溶剂合物或水合物, 其中:

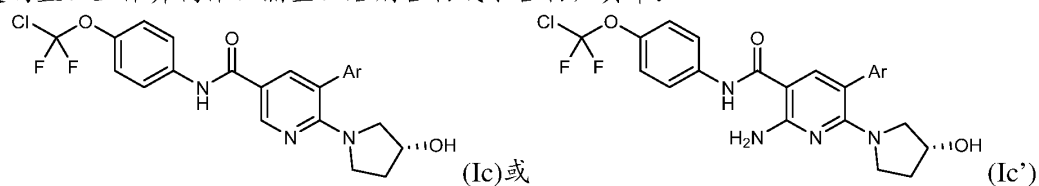


在另一个实施方案中, 本发明涉及上述化合物, 其为式(Ic)或式(Ic'), 或其药学上可接受的盐、立体异构体、晶型、溶剂合物或水合物, 其中:



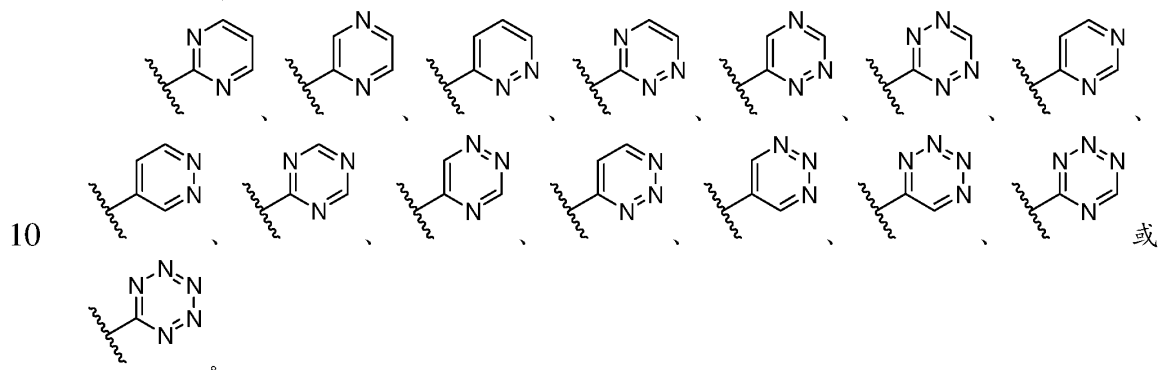


在另一个实施方案中，本发明涉及上述化合物，其为式(Ic)或式(Ic')，或其药学上可接受的盐、立体异构体、晶型、溶剂合物或水合物，其中：

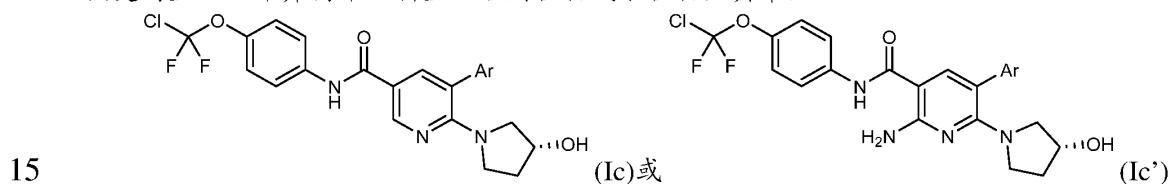


其中：

Ar 选自以下基团：

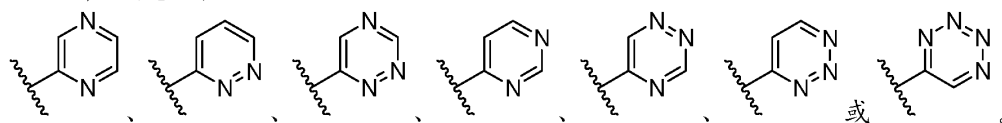


在另一个实施方案中，本发明涉及上述化合物，其为式(Ic)或式(Ic')，或其药学上可接受的盐、立体异构体、晶型、溶剂合物或水合物，其中：

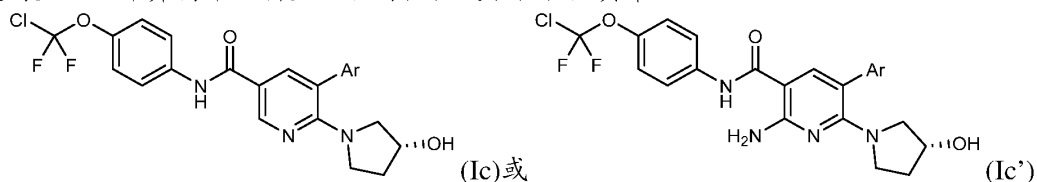


其中：

Ar 选自以下基团：

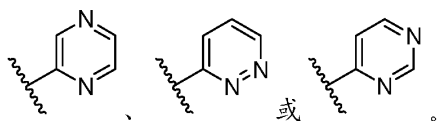


在另一个实施方案中，本发明涉及上述化合物，其为式(Ic)或式(Ic')，或其药学上可接受的盐、立体异构体、晶型、溶剂合物或水合物，其中：

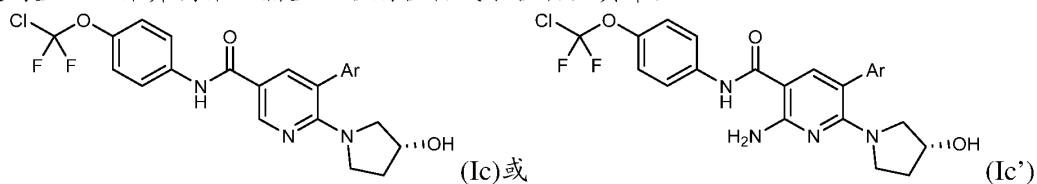


5 其中：

Ar 选自以下基团：

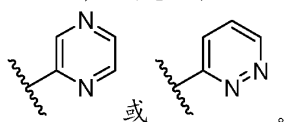


10 在另一个实施方案中，本发明涉及上述化合物，其为式(Ic)或式(Ic')，或其药学上可接受的盐、立体异构体、晶型、溶剂合物或水合物，其中：



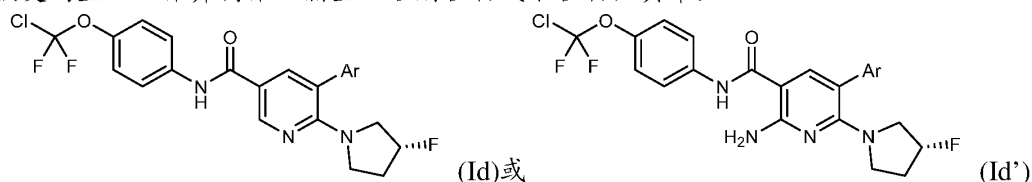
其中：

Ar 选自以下基团：



15

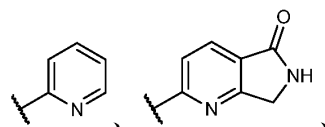
在另一个实施方案中，本发明涉及上述化合物，其为式(Id)或式(Id')，或其药学上可接受的盐、立体异构体、晶型、溶剂合物或水合物，其中：

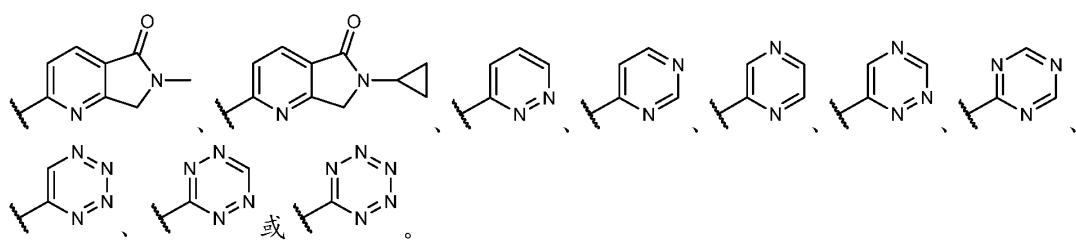


其中：

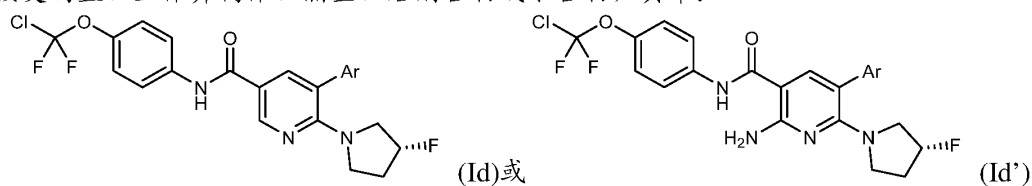
20

Ar 选自任选被一个、两个或三个 R 取代的以下基团：

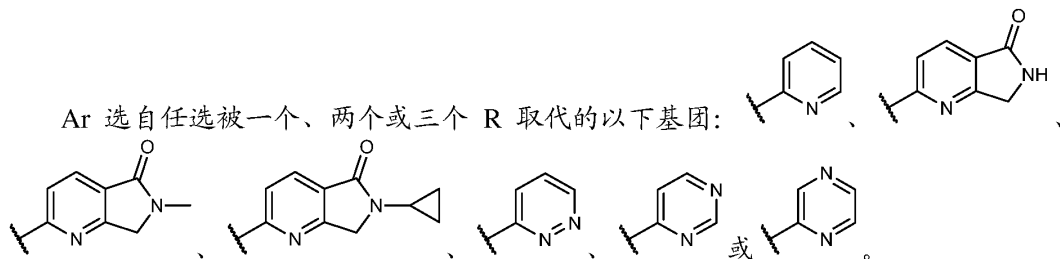




- 5 在另一个实施方案中，本发明涉及上述化合物，其为式(Id)或式(Id')，或其药学上可接受的盐、立体异构体、晶型、溶剂合物或水合物，其中：

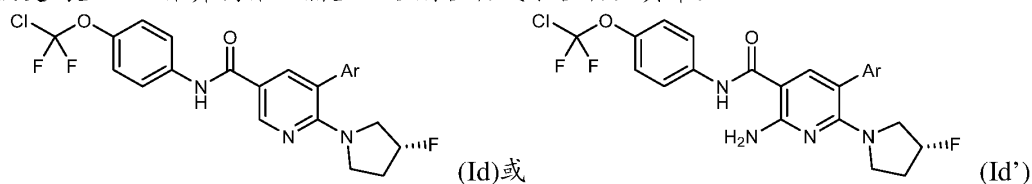


其中：



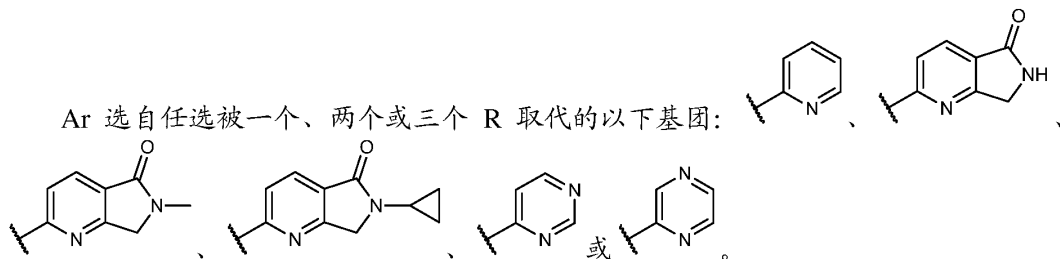
10

- 在另一个实施方案中，本发明涉及上述化合物，其为式(Id)或式(Id')，或其药学上可接受的盐、立体异构体、晶型、溶剂合物或水合物，其中：



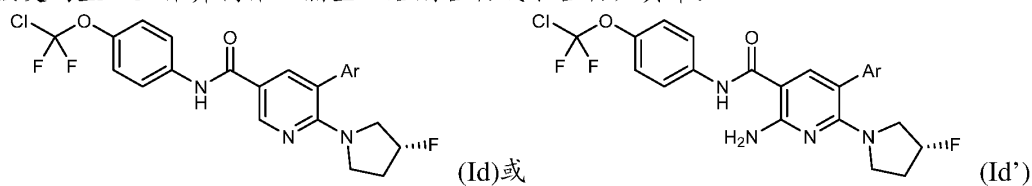
其中：

15



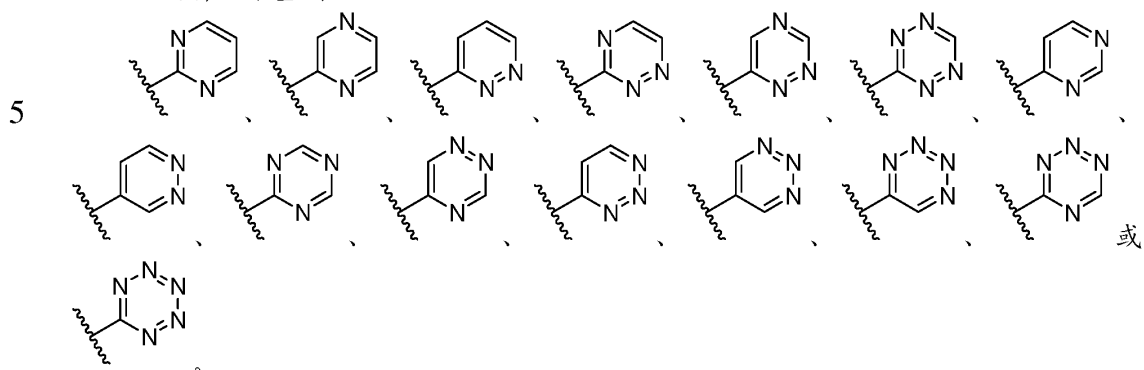
- 在另一个实施方案中，本发明涉及上述化合物，其为式(Id)或式(Id')，或其药学上可

接受的盐、立体异构体、晶型、溶剂合物或水合物，其中：



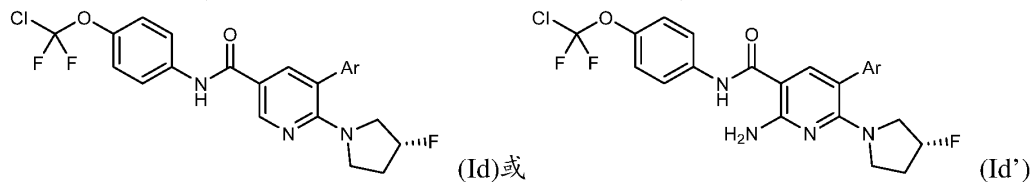
其中：

Ar 选自以下基团：



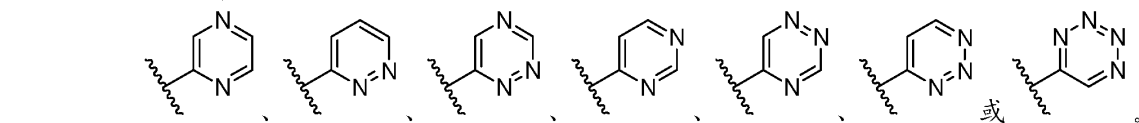
在另一个实施方案中，本发明涉及上述化合物，其为式(Id)或式(Id')，或其药学上可

10 接受的盐、立体异构体、晶型、溶剂合物或水合物，其中：



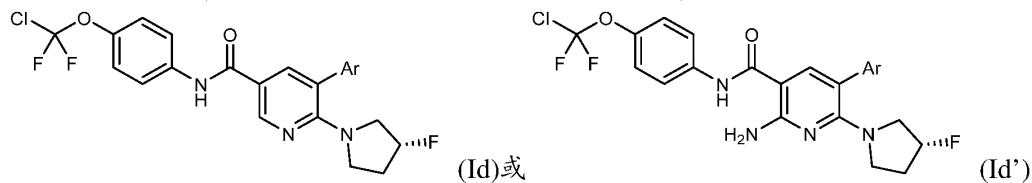
其中：

Ar 选自以下基团：



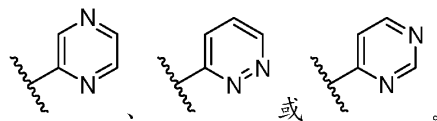
在另一个实施方案中，本发明涉及上述化合物，其为式(Id)或式(Id')，或其药学上可

接受的盐、立体异构体、晶型、溶剂合物或水合物，其中：



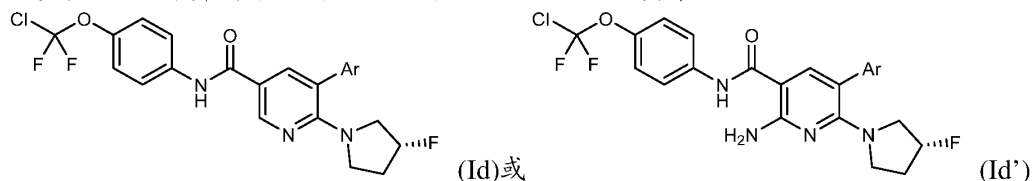
其中：

Ar 选自以下基团:



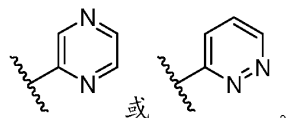
在另一个实施方案中, 本发明涉及上述化合物, 其为式(Id)或式(Id'), 或其药学上可

5 接受的盐、立体异构体、晶型、溶剂合物或水合物, 其中:



其中:

Ar 选自以下基团:



10

Y_1 和 Y

在一个具体实施方案中, 一个或两个 Y_1 为 N; 在另一个具体实施方案中, 一个或两个 Y_1 为 CR_a ; 在另一个具体实施方案中, 一个或两个 Y_1 为 CH; 在另一个具体实施方案中, 一个 Y_1 为 N 且另一个 Y_1 为 CH。

15 在一个具体实施方案中, 一个或两个 Y 为 CR_a ; 在另一个具体实施方案中, 一个或两个 Y 为 N; 在另一个具体实施方案中, 一个或两个 Y 为 CH; 在另一个具体实施方案中, 一个 Y 为 N 且另一个 Y 为 CH。

R_1

20 在一个具体实施方案中, R_1 选自氢、卤素、腈基、硝基、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基; 在另一个具体实施方案中, R_1 选自氢、卤素、腈基、硝基或 C_{1-6} 烷基; 在另一个具体实施方案中, R_1 选自氢或卤素; 在另一个具体实施方案中, R_1 为氢; 在另一个具体实施方案中, R_1 为卤素(F、Cl、Br 或 I); 在另一个具体实施方案中, R_1 为腈基; 在另一个具体实施方案中, R_1 为硝基; 在另一个具体实施方案中, R_1 为 C_{1-6} 烷基(甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、异戊基、己基, 等); 在另一个具体实施方案中, R_1 为 C_{1-6} 卤代烷基($-CF_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CClF_2$ 、 $-CHFCH_2F$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CF_2CF_3$ 、-

25

CF_2CClF_2 、 $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CHCl}_2$ 、2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基, 等)。

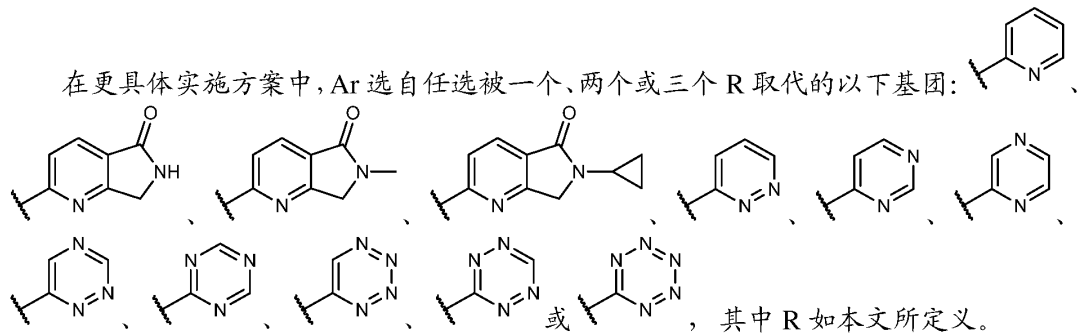
R_2 和 Z

- 5 在一个具体实施方案中, R_2 选自氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基; 在另一个具体实施方案中, R_2 选自 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基; 在另一个具体实施方案中, R_2 为氢; 在另一个具体实施方案中, R_2 为 C_{1-6} 烷基(甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、异戊基、己基, 等); 在另一个具体实施方案中, R_2 为 C_{1-6} 卤代烷基($-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CClF}_2$ 、 $-\text{CHFCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CClF}_2$ 、 $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CHCl}_2$ 、2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基, 等)。
- 10 在一个具体实施方案中, Z 为化学键; 在另一个具体实施方案中, Z 为 O; 在另一个具体实施方案中, Z 为 $\text{S}(\text{O})_{0-2}$; 在另一个具体实施方案中, Z 为 NR_b ; 在另一个具体实施方案中, Z 为 NH。

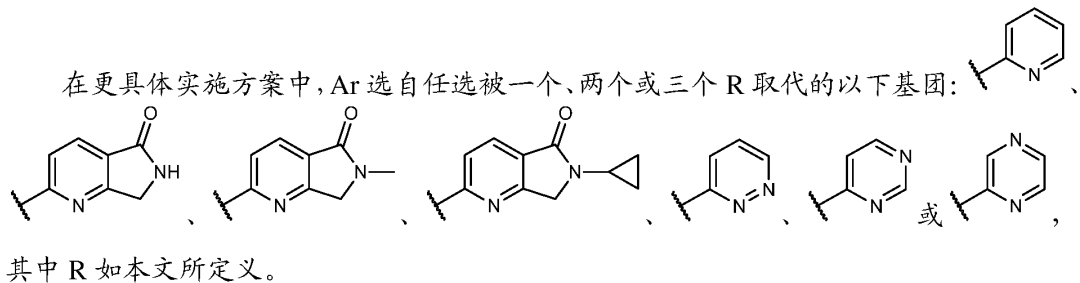
在一个具体实施方案中, $-\text{Z}-\text{R}_2$ 一起表示 $-\text{SF}_5$ 。

15 Ar、 X_1 至 X_8

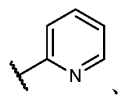
在一个具体实施方案中, Ar 为至少含有一个 N 原子的六元杂芳基, 其任选地被 R 基团取代。

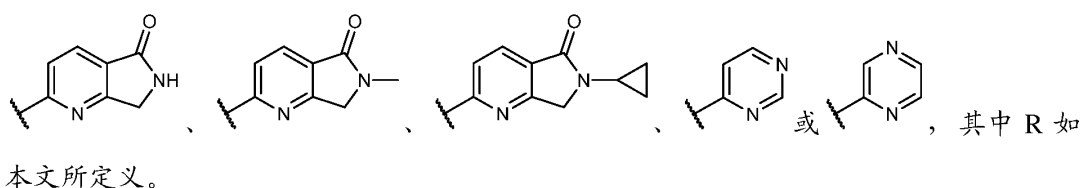
- 在更具体实施方案中, Ar 选自任选被一个、两个或三个 R 取代的以下基团:
- 20  , 其中 R 如本文所定义。

在更具体实施方案中, Ar 选自任选被一个、两个或三个 R 取代的以下基团:

 , 其中 R 如本文所定义。

在更具体实施方案中, Ar 选自任选被一个、两个或三个 R 取代的以下基团:

 ,

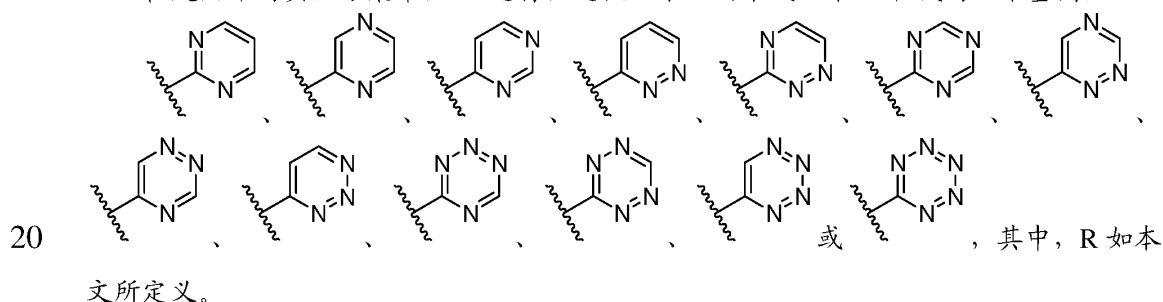


在一个具体实施方案中, Ar 为 , 其中 X₁ 至 X₄ 独立地选自 CR 或 N, 并

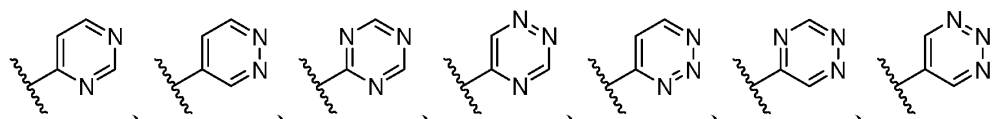
且 X₁、X₂、X₃ 和 X₄ 中至少一个为 N; 在另一个具体实施方案中, Ar 为 , 其中 X₅ 至 X₈ 独立地选自 CR 或 N, 并且 X₅、X₆、X₇ 和 X₈ 中至少一个为 N。

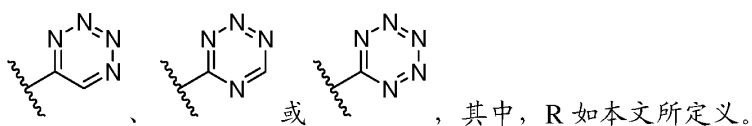
在上述关于 Ar 的具体实施方案中, X₁ 为 CR; 在另一个具体实施方案中, X₁ 为 CH; 在另一个具体实施方案中, X₁ 为 N。在上述关于 Ar 的具体实施方案中, X₂ 为 CR; 在另一个具体实施方案中, X₂ 为 CH; 在另一个具体实施方案中, X₂ 为 N。在上述关于 Ar 的具体实施方案中, X₃ 为 CR; 在另一个具体实施方案中, X₃ 为 CH; 在另一个具体实施方案中, X₃ 为 N。在上述关于 Ar 的具体实施方案中, X₄ 为 CR; 在另一个具体实施方案中, X₄ 为 CH; 在另一个具体实施方案中, X₄ 为 N。在上述关于 Ar 的具体实施方案中, X₅ 为 CR; 在另一个具体实施方案中, X₅ 为 CH; 在另一个具体实施方案中, X₅ 为 N。在上述关于 Ar 的具体实施方案中, X₆ 为 CR; 在另一个具体实施方案中, X₆ 为 CH; 在另一个具体实施方案中, X₆ 为 N。在上述关于 Ar 的具体实施方案中, X₇ 为 CR; 在另一个具体实施方案中, X₇ 为 CH; 在另一个具体实施方案中, X₇ 为 N。在上述关于 Ar 的具体实施方案中, X₈ 为 CR; 在另一个具体实施方案中, X₈ 为 CH; 在另一个具体实施方案中, X₈ 为 N。

在更具体的实施方案中, Ar 选自任选被一个、两个或三个 R 取代的以下基团:

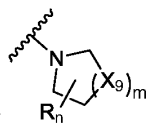


在更具体的实施方案中, Ar 选自任选被一个、两个或三个 R 取代的以下基团:



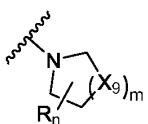


Het、 X_9 、m 和 n

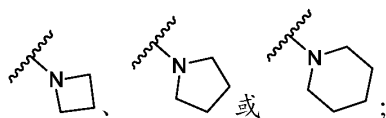


在一个具体实施方案中，Het 为

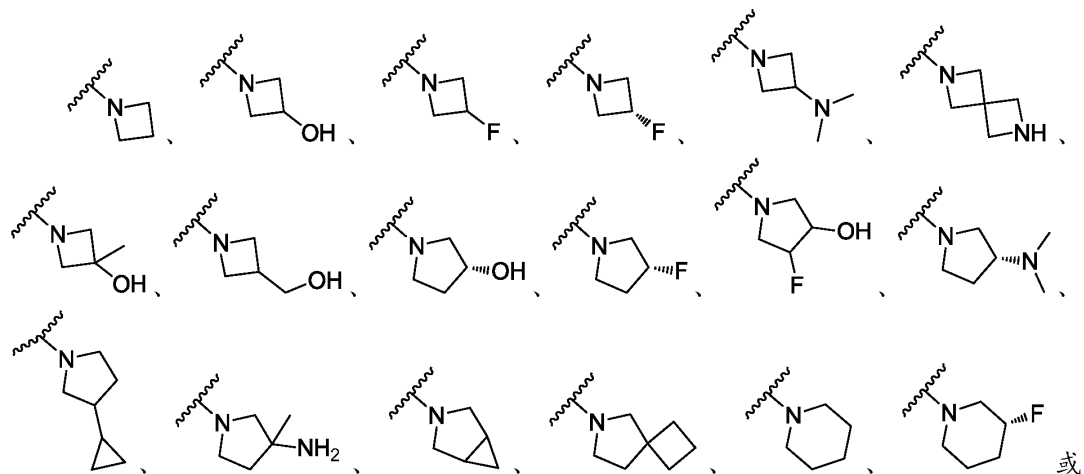
- 5 在上述关于 Het 的具体实施方案中， X_9 为 O；在另一个具体实施方案中， X_9 为 S；在另一个具体实施方案中， X_9 为 NR_b ；在另一个具体实施方案中， X_9 为 $C(R)_2$ 。在上述关于 Het 的具体实施方案中，m 为 0；在另一个具体实施方案中，m 为 1；在另一个具体实施方案中，m 为 2。在上述关于 Het 的具体实施方案中，n 为 0；在另一个具体实施方案中，n 为 1；在另一个具体实施方案中，n 为 2；在另一个具体实施方案中，n 为 3；在另一个具体实施方案中，n 为 4；在另一个具体实施方案中，n 为 5；在另一个具体实施方案中，n 为 6。

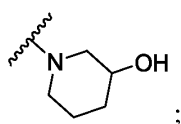


在更具体的实施方案中，Het 为，其中， X_9 为 $C(R)_2$ 。在更具体的实施方案中，Het 选自任选被一个、两个、三个或更多个 R 取代的以下基团：

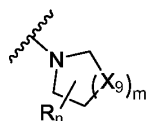


- 15 在更具体的实施方案中，Het 选自以下基团：

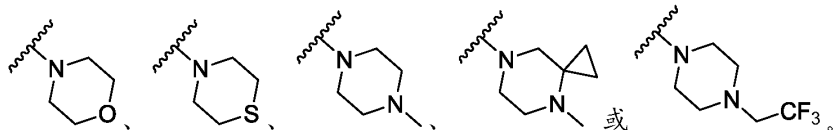




;



在更具体的实施方案中，Het 为 R_n ，其中，其中一个 X_9 选自 O、S 或 NR_b ，任选存在的其他 X_9 为 $C(R)_2$ ；在更具体的实施方案中，Het 选自以下基团：



5

R_a 、 R_b 、 R_{1a} 、 R_{2a} 和 R

在一个具体实施方案中， R_a 独立地选自氢、卤素、腈基、硝基、羟基、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-6}$ 烷基、 $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{1-6} 烷氧基；在另一个具体实施方案中， R_a 为氢；在另一个具体实施方案中， R_a 为卤素；在另一个具体实施方案中， R_a 为腈基；在另一个具体实施方案中， R_a 为硝基；在另一个具体实施方案中， R_a 为羟基；在另一个具体实施方案中， R_a 为 $-NH_2$ ；在另一个具体实施方案中， R_a 为 $-NHC_{1-6}$ 烷基；在另一个具体实施方案中， R_a 为 $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ ；在另一个具体实施方案中， R_a 为 C_{1-6} 烷基；在另一个具体实施方案中， R_a 为 C_{1-6} 卤代烷基；在另一个具体实施方案中， R_a 为 C_{1-6} 烷氧基。

15 在一个具体实施方案中， R_b 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；在另一个具体实施方案中， R_b 为氢；在另一个具体实施方案中， R_b 为 C_{1-6} 烷基；在另一个具体实施方案中， R_b 为 C_{1-6} 卤代烷基。

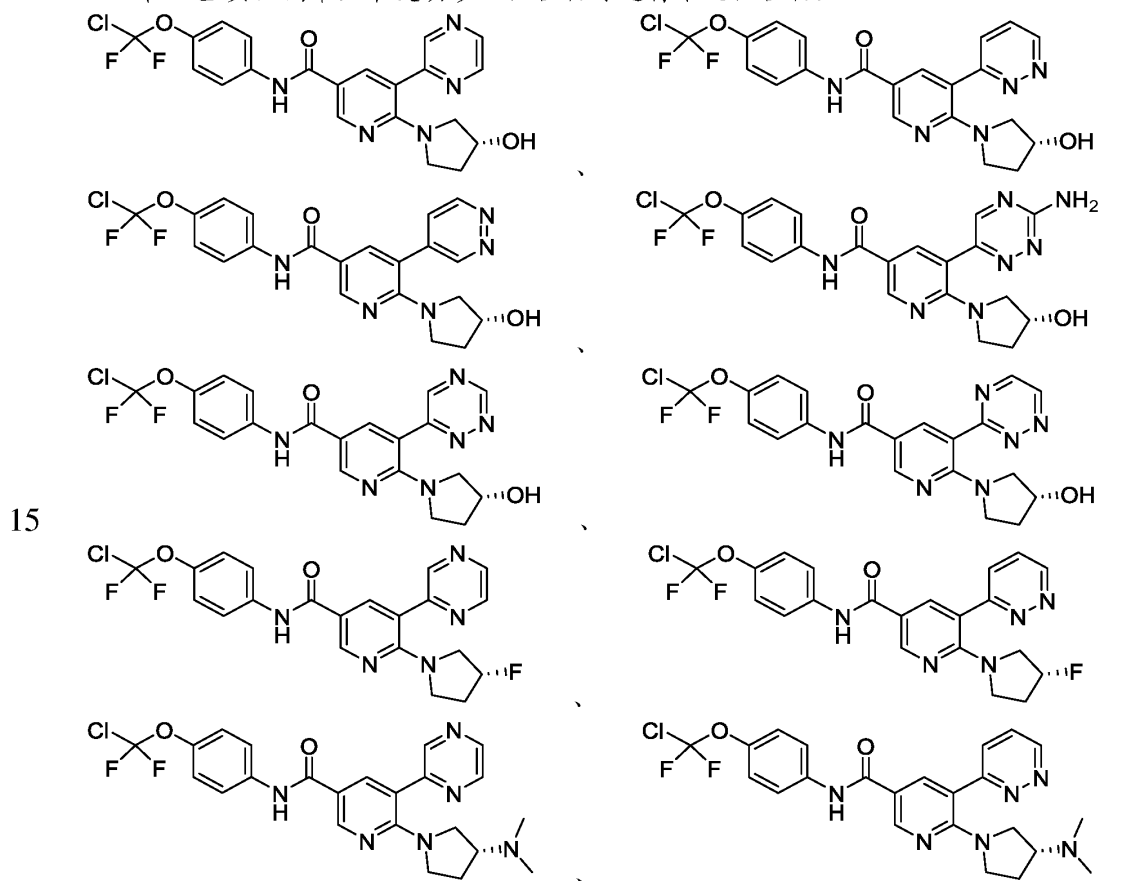
在一个具体实施方案中， R_{1a} 、 R_{2a} 和 R 独立地选自氢、卤素、羟基、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-6}$ 烷基、 $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{3-7} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基或 C_{5-10} 杂芳基；在另一个具体实施方案中， R_{1a} 、 R_{2a} 和 R 为氢；在另一个具体实施方案中， R_{1a} 、 R_{2a} 和 R 为卤素；在另一个具体实施方案中， R_{1a} 、 R_{2a} 和 R 为羟基；在另一个具体实施方案中， R_{1a} 、 R_{2a} 和 R 为 $-NH_2$ ；在另一个具体实施方案中， R_{1a} 、 R_{2a} 和 R 为 $-NHC_{1-6}$ 烷基；在另一个具体实施方案中， R_{1a} 、 R_{2a} 和 R 为 $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ ；在另一个具体实施方案中， R_{1a} 、 R_{2a} 和 R 为 C_{1-6} 烷基；在另一个具体实施方案中， R_{1a} 、 R_{2a} 和 R 为 C_{1-6} 卤代烷基；在另一个具体实施方案中， R_{1a} 、 R_{2a} 和 R 为 C_{1-6} 烷氧基；在另一个具体实施方案中， R_{1a} 、 R_{2a} 和 R 为 C_{3-7} 环烷基；在另一个具体实施方案中， R_{1a} 、 R_{2a} 和 R 为 C_{3-7} 杂环烷基；在另一个具体实施方案中， R_{1a} 、 R_{2a} 和 R 为 C_{6-10} 芳基；在另一个具体实施方案中， R_{1a} 、 R_{2a} 和 R 为 C_{5-10} 杂芳基。

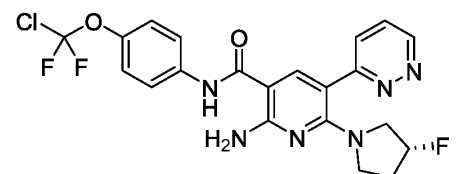
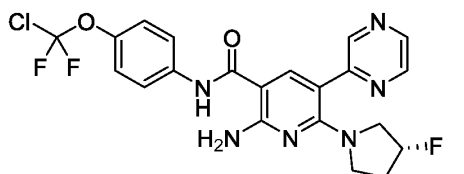
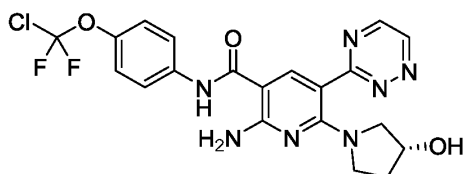
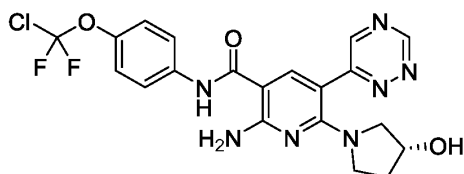
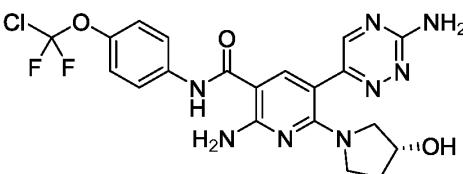
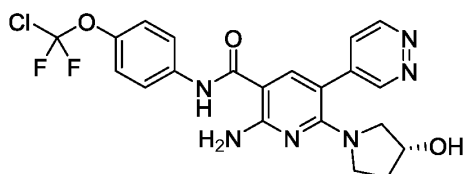
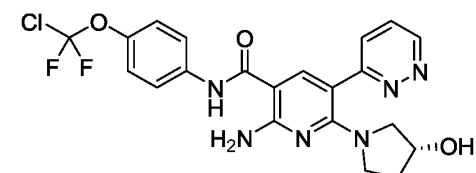
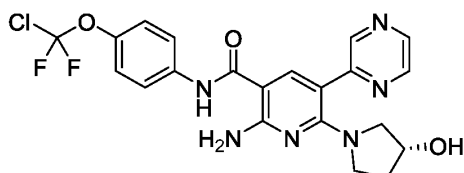
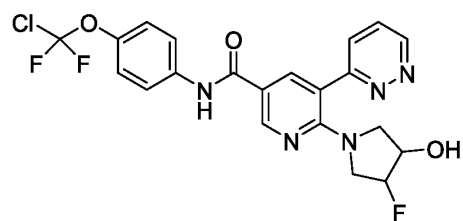
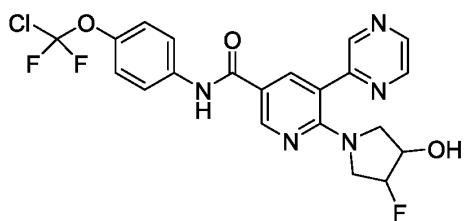
案中， R_{1a} 、 R_{2a} 和 R 为 C_{5-10} 杂芳基。

在一个具体实施方案中，相同原子或相邻原子上的两个 R 基团可以一起形成 C_{3-7} 环烷基或 C_{3-7} 杂环烷基；在另一个具体实施方案中，相同原子或相邻原子上的两个 R 基团可以一起形成 C_{3-7} 环烷基；在另一个具体实施方案中，相同原子或相邻原子上的两个 R 基团可以一起形成 C_{3-7} 杂环烷基。

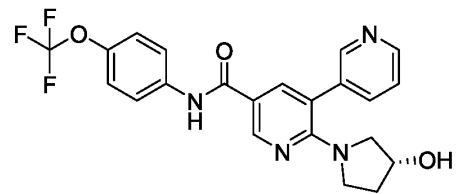
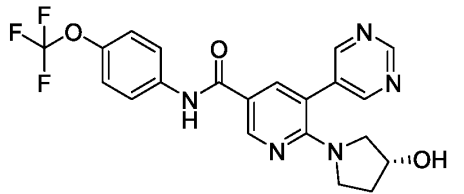
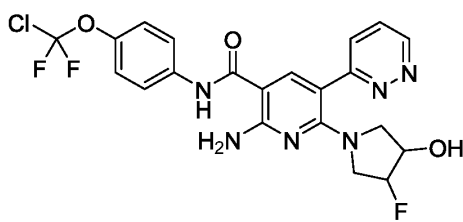
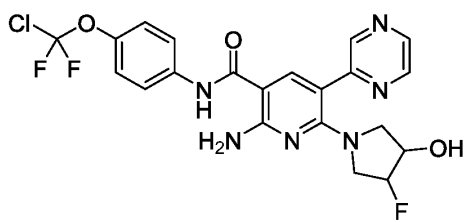
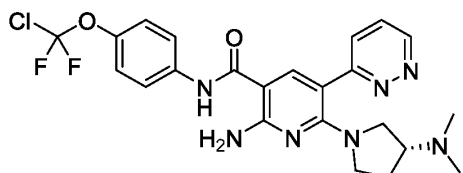
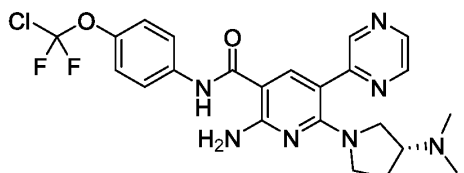
以上任一具体实施方案中的任一技术方案或其任意组合，可以与其它具体实施方案中的任一技术方案或其任意组合进行组合。例如， Y_1 的任一技术方案或其任意组合，可以与 Y 、 Y_1 、 R_1 、 R_2 、 Z 、 Ar 、 X_1 至 X_8 、 Het 、 m 、 n 、 R_a 、 R_b 、 R_{1a} 、 R_{2a} 和 R 的任一技术方案或其任意组合进行组合。本发明旨在包括所有这些技术方案的组合，限于篇幅，不再一一列出。

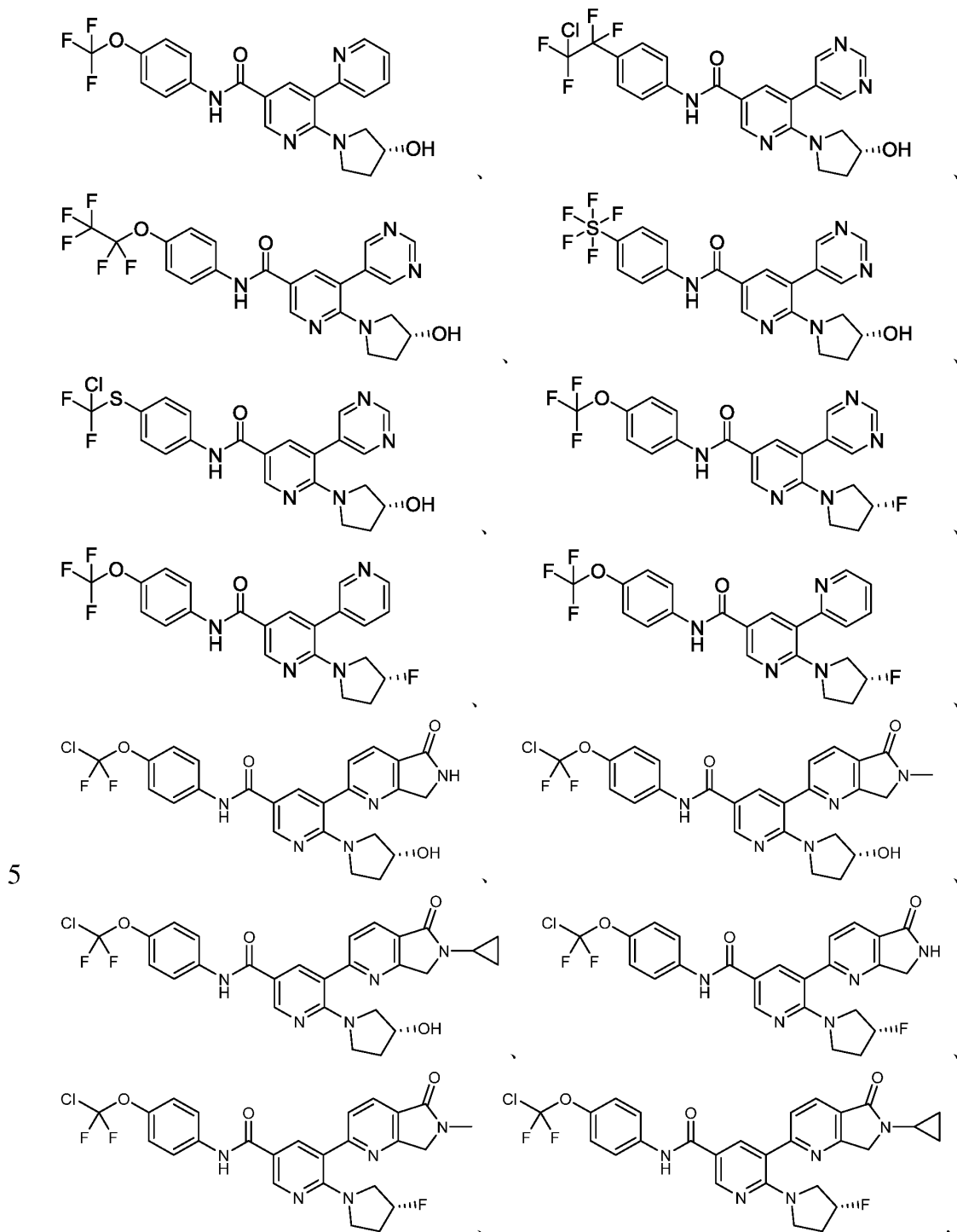
在一些实施例中，本发明涉及化合物可选自下述化合物：





5





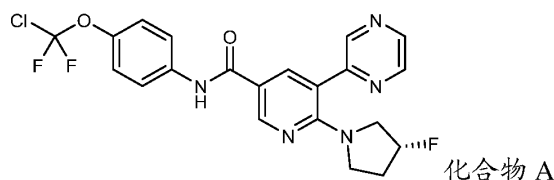
或其药学上可接受的盐、立体异构体、晶型、溶剂合物或水合物；

其中，部分化合物的制备参见 WO2021/213380A1、WO2013/171640A1、
10 WO2021/143927A1 和申请号为 202311337298.0 的中国发明专利申请，这四篇专利全文以引用的方式并入本文中，用于所有目的。

本发明涉及的化合物可包括一个或多个不对称中心，且因此可以存在多种立体异构体形式，例如，对映异构体和/或非对映异构体形式。例如，本发明涉及的化合物可为单独的对映异构体、非对映异构体或几何异构体(例如顺式和反式异构体)，或者可为立体异构体的混合物的形式，包括外消旋混合物和富含一种或多种立体异构体的混合物。异构体可通过本领域技术人员已知的方法从混合物中分离，所述方法包括：手性高压液相色谱法(HPLC)以及手性盐的形成和结晶；或者优选的异构体可通过不对称合成来制备。

本领域技术人员将理解，许多有机化合物可以与溶剂形成复合物，其在该溶剂中发生反应或从该溶剂中沉淀或结晶出来。这些复合物称为“溶剂合物”。当溶剂是水时，复合物称为“水合物”。本发明涵盖了本发明涉及的化合物的所有溶剂合物。

10 在另一些实施例中，本发明涉及的化合物为(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)-5-(吡嗪-2-基)烟酰胺(化合物A)或其药学上可接受的盐、立体异构体、晶型、溶剂合物或水合物：



最早在 WO/2018/133827A1 中公开化合物 A 及其制备，之后在 WO2021/213380A1 公开其盐型、晶型、制备和药物组合物，这两篇专利全文以引用的方式并入本文中，用于所有目的。

20 在一个实施方案中，化合物 A 在使用 CuK α 辐射得到的 X 射线粉末衍射图谱中至少包括位于以下 $^{\circ}2\theta$ 表示的特征峰：11.9 $\pm$ 0.2、20.5 $\pm$ 0.2、23.1 $\pm$ 0.2、23.9 $\pm$ 0.2 和 24.8 $\pm$ 0.2。在一个具体实施方案中，在所述 X 射线粉末衍射图中，化合物 A 还包括位于以下 $^{\circ}2\theta$ 表示的特征峰：9.7 $\pm$ 0.2、16.1 $\pm$ 0.2、19.3 $\pm$ 0.2 和 21.2 $\pm$ 0.2。在具体实施方案中，在所述 X 射线粉末衍射图中，化合物 A 还包括位于以下 $^{\circ}2\theta$ 表示的特征峰：5.9 $\pm$ 0.2、11.0 $\pm$ 0.2、12.8 $\pm$ 0.2、14.7 $\pm$ 0.2、16.6 $\pm$ 0.2、17.8 $\pm$ 0.2、18.2 $\pm$ 0.2、18.6 $\pm$ 0.2、20.1 $\pm$ 0.2、22.0 $\pm$ 0.2、22.6 $\pm$ 0.2、26.2 $\pm$ 0.2 和 29.0 $\pm$ 0.2。

25 ATP 竞争性 BCR-ABL1 抑制剂

术语“ATP 竞争性 BCR-ABL1 抑制剂”、“BCR-ABL1 正构抑制剂”和“BCR-ABL1 催化抑制剂”可互换地使用，定义为其与 ATP 结合位点“铰链区”结合，抑制 BCR-ABL1 激酶的自身磷酸化和底物磷酸化，从而抑制癌细胞的增殖和肿瘤形成。

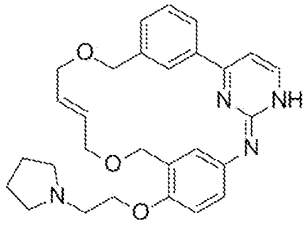
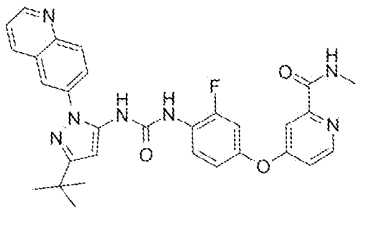
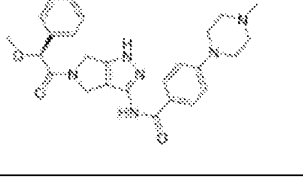
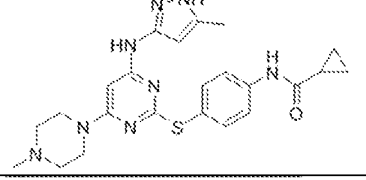
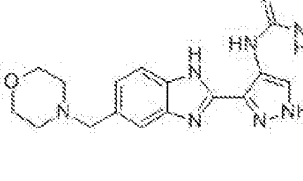
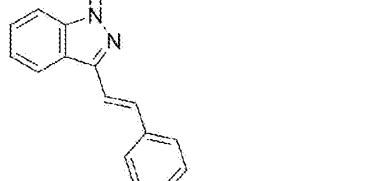
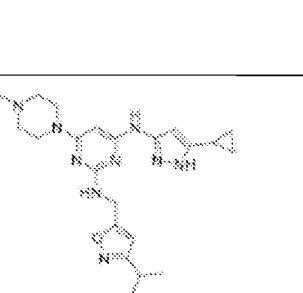
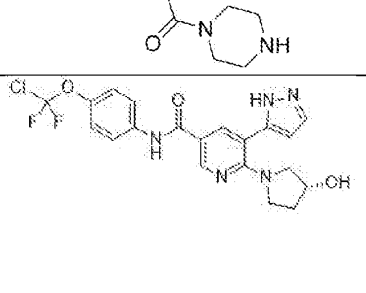
在一个具体实施方案中，ATP 竞争性 BCR-ABL1 抑制剂选自伊马替尼、达沙替尼、

尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼、帕纳替尼、奥雷巴替尼、雷度替尼、巴非替尼、vodobatinib、CHMFL-ABL-039、CHMFL-ABL-053、CHMFL-ABL-KIT-155、PF-114、帕克替尼、rebasinib、达鲁舍替、陶扎色替、AT9283、KW-2449 或 XL228。在另一个具体实施方案中，ATP 竞争性 BCR-ABL1 抑制剂为伊马替尼。在另一个具体实施方案中，ATP 竞争性 BCR-ABL1 抑制剂为达沙替尼。在另一个具体实施方案中，ATP 竞争性 BCR-ABL1 抑制剂为尼洛替尼。在另一个具体实施方案中，ATP 竞争性 BCR-ABL1 抑制剂为博舒替尼。在另一个具体实施方案中，ATP 竞争性 BCR-ABL1 抑制剂为氟马替尼。在另一个具体实施方案中，ATP 竞争性 BCR-ABL1 抑制剂为帕纳替尼。在另一个具体实施方案中，ATP 竞争性 BCR-ABL1 抑制剂为奥雷巴替尼。在另一个具体实施方案中，ATP 竞争性 BCR-ABL1 抑制剂为雷度替尼。在另一个具体实施方案中，ATP 竞争性 BCR-ABL1 抑制剂为巴非替尼。在另一个具体实施方案中，ATP 竞争性 BCR-ABL1 抑制剂为 vodobatinib。在另一个具体实施方案中，ATP 竞争性 BCR-ABL1 抑制剂为 CHMFL-ABL-039。在另一个具体实施方案中，ATP 竞争性 BCR-ABL1 抑制剂为 CHMFL-ABL-053。在另一个具体实施方案中，ATP 竞争性 BCR-ABL1 抑制剂为 CHMFL-ABL-KIT-155。在另一个具体实施方案中，ATP 竞争性 BCR-ABL1 抑制剂为 PF-114。在另一个具体实施方案中，ATP 竞争性 BCR-ABL1 抑制剂为帕克替尼。在另一个具体实施方案中，ATP 竞争性 BCR-ABL1 抑制剂为 rebasinib。在另一个具体实施方案中，ATP 竞争性 BCR-ABL1 抑制剂为达鲁舍替。在另一个具体实施方案中，ATP 竞争性 BCR-ABL1 抑制剂为陶扎色替。在另一个具体实施方案中，ATP 竞争性 BCR-ABL1 抑制剂为 AT9283。在另一个具体实施方案中，ATP 竞争性 BCR-ABL1 抑制剂为 KW-2449。在另一个具体实施方案中，ATP 竞争性的 BCR-ABL1 抑制剂选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼、帕纳替尼、奥雷巴替尼或 PF-114。在另一个具体实施方案中，ATP 竞争性的 BCR-ABL1 抑制剂选自伊马替尼、尼洛替尼、雷度替尼、氟马替尼、帕纳替尼、巴非替尼、CHMFL-ABL-039、CHMFL-ABL-053、CHMFL-ABL-KIT-155、vodobatinib、PF-114、奥雷巴替尼或 rebastinib。在另一个具体实施方案中，ATP 竞争性的 BCR-ABL1 抑制剂选自帕纳替尼、PF-114、奥雷巴替尼或 rebastinib。在另一个具体实施方案中，ATP 竞争性的 BCR-ABL1 抑制剂选自帕纳替尼、奥雷巴替尼或 PF-114。在另一个具体实施方案中，ATP 竞争性的 BCR-ABL1 抑制剂选自帕纳替尼或奥雷巴替尼。

具体而言，上述 ATP 竞争性 BCR-ABL1 抑制剂的结构如下所示：

抑制剂	结构	抑制剂	结构
-----	----	-----	----

伊马替尼		达沙替尼	
尼洛替尼		博舒替尼	
氟马替尼		帕纳替尼	
奥雷巴替尼		雷度替尼	
巴非替尼		vodobatinib	
CHMFL-ABL-039		CHMFL-ABL-053	
CHMFL-ABL-KIT-155		PF-114	

帕克替尼		rebasinib	
达鲁舍替		陶扎色替	
AT9283		KW-2449	
XL228		阿思尼布	

HS-10382 又称 TERN-701，是 Terns pharmaceuticals 公司开发的一种变构 BCR-ABL 酪氨酸激酶抑制剂。

应理解，对组分(a)和组分(b)的提及是指也包括任何活性物质的药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物。

5

药物组合物

在一方面，本发明提供了药物组合物治疗慢性期 CML 的用途和方法，该药物组合物包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、晶型、溶剂合物或水合物以及药学上可接受的赋形剂。

10

在另一方面，本发明提供了药物组合物治疗加速期 CML 的用途和方法，该药物组合物包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、晶型、溶剂合物或水合物以及药学上可接受的赋形剂。

在一些实施方案中，本发明的药物组合物包含(i) 药物活性成分：式(I)化合物或其药

学上可接受的盐、立体异构体、溶剂合物或水合物, (ii) 稀释剂, (iii) 崩解剂, (iv) 助流剂, 和(v) 润滑剂。

5 在一个具体实施方案中, 本发明的药物组合物包含(i) 药物活性成分: 化合物 A 游离碱的晶型或其药学上可接受盐的晶型, (ii) 稀释剂, (iii) 崩解剂, (iv) 助流剂, 和(v) 润滑剂。

在另一个具体实施方案中, 本发明提供上述药物组合物, 其中所述药物活性成分占药物组合物总重的重量百分比为 1-30%, 优选 5-20%, 优选 8-15%, 更优选约 10%, 以化合物游离碱所占的重量计算; 优选地, 其中所述药物活性成分在单位剂量中的含量为 1-100 mg, 优选 5-50 mg, 优选 8-40 mg, 优选约 10、20、30 或 40 mg。

10 在另一个具体实施方案中, 本发明提供上述药物组合物, 其中所述稀释剂占药物组合物总重的重量百分比为 65-95%, 优选 70-90%, 优选约 80%、81%、82%、83%、84% 或 85%; 优选地, 其中所述稀释剂在单位剂量中的含量为 65-380 mg, 优选 70-360 mg, 优选 80-350 mg, 例如约 83 mg 或 332 mg。

15 在另一个具体实施方案中, 本发明提供上述药物组合物, 其中所述稀释剂选自一水乳糖、微晶纤维素、无水磷酸氢钙、甘露醇和预胶化淀粉, 以及它们的混合物; 优选地, 微晶纤维素为微晶纤维素 102; 一水乳糖选自一水乳糖 Granulac200、一水乳糖 Tablettose80 和一水乳糖 FLOWLAC®100; 优选地, 当一水乳糖和微晶纤维素同时存在时, 一水乳糖与微晶纤维素的重量比为 5:1 至 1:5, 优选 2:1 至 1:3, 优选约 1:2, 例如 1:1.96。

20 在另一个具体实施方案中, 本发明提供上述药物组合物, 其中所述崩解剂占药物组合物总重的重量百分比为 1-5%, 优选 2-4%, 优选约 3%; 优选地, 其中所述崩解剂在单位剂量中的含量为 1-20 mg, 优选 2-16 mg, 优选约 3、6、9 或 12 mg。

在另一个具体实施方案中, 本发明提供上述药物组合物, 其中所述崩解剂为交联羧甲基纤维素钠。

25 在另一个具体实施方案中, 本发明提供上述药物组合物, 其中所述助流剂占药物组合物总重的重量百分比为 1-5%, 优选 2-4%, 优选约 3%; 优选地, 其中(iv) 助流剂在单位剂量中的含量为 1-20 mg, 优选 2-16 mg, 优选约 3、6、9 或 12 mg。

在另一个具体实施方案中, 本发明提供上述药物组合物, 其中所述助流剂为胶态二氧化硅。

30 在另一个具体实施方案中, 本发明提供上述药物组合物, 其中所述润滑剂占药物组合物总重的重量百分比为 0.1-5%, 优选 0.5-2%, 优选约 1%; 优选地, 其中所述润滑剂在单位剂量中的含量为 0.1-20 mg, 优选 0.5-8 mg, 优选约 1、2、3 或 4 mg。

在另一个具体实施方案中，本发明提供上述药物组合物，其中所述润滑剂为硬脂酸镁或硬脂富马酸钠。

在另一个具体实施方案中，本发明提供上述药物组合物，其包含以下成分：

- (i) 重量百分比为 1-30% 的化合物 A，
- 5 (ii) 重量百分比为 70-90% 的一水乳糖和微晶纤维素(重量比为 1:2)，
- (iii) 重量百分比为 2-4% 的交联羧甲基纤维素钠，
- (iv) 重量百分比为 2-4% 的胶态二氧化硅，和
- (v) 重量百分比为 0.1-5% 的硬脂酸镁。

10 在一个更具体实施方案中，上述药物组合物中的化合物 A 具有使用 CuK α 辐射得到的 X 射线粉末衍射图谱，该图谱至少包括位于以下 $^{\circ}2\theta$ 表示的特征峰：11.9 $\pm$ 0.2、20.5 $\pm$ 0.2、23.1 $\pm$ 0.2、23.9 $\pm$ 0.2 和 24.8 $\pm$ 0.2。在一个具体实施方案中，在所述 X 射线粉末衍射图中，还包括位于以下 $^{\circ}2\theta$ 表示的特征峰：9.7 $\pm$ 0.2、16.1 $\pm$ 0.2、19.3 $\pm$ 0.2 和 21.2 $\pm$ 0.2。在具体实施方案中，在所述 X 射线粉末衍射图中，还包括位于以下 $^{\circ}2\theta$ 表示的特征峰：5.9 $\pm$ 0.2、11.0 $\pm$ 0.2、12.8 $\pm$ 0.2、14.7 $\pm$ 0.2、16.6 $\pm$ 0.2、17.8 $\pm$ 0.2、18.2 $\pm$ 0.2、18.6 $\pm$ 0.2、20.1 $\pm$ 0.2、22.0 $\pm$ 0.2、22.6 $\pm$ 0.2、
15 26.2 $\pm$ 0.2 和 29.0 $\pm$ 0.2。

在另一个具体实施方案中，本发明提供上述药物组合物，其中单位剂量包含以下成分：

- (i) 约 10 mg 化合物 A，
- (ii) 约 28 mg 一水乳糖和约 55 mg 微晶纤维素，
- 20 (iii) 约 3 mg 交联羧甲基纤维素钠，
- (iv) 约 3 mg 胶态二氧化硅，和
- (v) 约 1 mg 硬脂酸镁。

25 在一个更具体实施方案中，上述药物组合物中的化合物 A 具有使用 CuK α 辐射得到的 X 射线粉末衍射图谱，该图谱至少包括位于以下 $^{\circ}2\theta$ 表示的特征峰：11.9 $\pm$ 0.2、20.5 $\pm$ 0.2、23.1 $\pm$ 0.2、23.9 $\pm$ 0.2 和 24.8 $\pm$ 0.2。在一个具体实施方案中，在所述 X 射线粉末衍射图中，还包括位于以下 $^{\circ}2\theta$ 表示的特征峰：9.7 $\pm$ 0.2、16.1 $\pm$ 0.2、19.3 $\pm$ 0.2 和 21.2 $\pm$ 0.2。在具体实施方案中，在所述 X 射线粉末衍射图中，还包括位于以下 $^{\circ}2\theta$ 表示的特征峰：5.9 $\pm$ 0.2、11.0 $\pm$ 0.2、12.8 $\pm$ 0.2、14.7 $\pm$ 0.2、16.6 $\pm$ 0.2、17.8 $\pm$ 0.2、18.2 $\pm$ 0.2、18.6 $\pm$ 0.2、20.1 $\pm$ 0.2、22.0 $\pm$ 0.2、22.6 $\pm$ 0.2、26.2 $\pm$ 0.2 和 29.0 $\pm$ 0.2。

30 在另一个具体实施方案中，本发明提供上述药物组合物，其中单位剂量包含以下成分：

- (i) 约 40 mg 化合物 A,
- (ii) 约 112 mg 一水乳糖和约 220 mg 微晶纤维素,
- (iii) 约 12 mg 交联羧甲基纤维素钠,
- (iv) 约 12 mg 胶态二氧化硅, 和
- 5 (v) 约 4 mg 硬脂酸镁。

在一个更具具体实施方案中, 上述药物组合物中的化合物 A 具有使用 CuK α 辐射得到的 X 射线粉末衍射图谱, 该图谱至少包括位于以下 $^{\circ}2\theta$ 表示的特征峰: 11.9 ± 0.2 、 20.5 ± 0.2 、 23.1 ± 0.2 、 23.9 ± 0.2 和 24.8 ± 0.2 。在一个具体实施方案中, 在所述 X 射线粉末衍射图中, 还包括位于以下 $^{\circ}2\theta$ 表示的特征峰: 9.7 ± 0.2 、 16.1 ± 0.2 、 19.3 ± 0.2 和 21.2 ± 0.2 。在具体实施

10 方案中, 在所述 X 射线粉末衍射图中, 还包括位于以下 $^{\circ}2\theta$ 表示的特征峰: 5.9 ± 0.2 、 11.0 ± 0.2 、 12.8 ± 0.2 、 14.7 ± 0.2 、 16.6 ± 0.2 、 17.8 ± 0.2 、 18.2 ± 0.2 、 18.6 ± 0.2 、 20.1 ± 0.2 、 22.0 ± 0.2 、 22.6 ± 0.2 、 26.2 ± 0.2 和 29.0 ± 0.2 。

本文所提供的药物组合物可以通过多种途径给药, 包括但不限于口服(肠内)给药、肠胃外(通过注射)给药、直肠给药、透皮给药、皮内给药、鞘内给药、皮下(SC)给药、

15 静脉内(IV)给药、肌肉(IM)给药和鼻内给药。在一个实施方案中, 将本文所公开的药物组合物口服给药。

本文所提供的药物组合物也可以长期地给药(“长期给药”)。长期给药是指化合物或其药物组合物在延长的时间段内, 例如, 在 3 个月、6 个月、1 年、2 年、3 年、5 年等内给药, 或者可以无限期地持续例如受试者的余生。在一个实施方案中, 长期给药旨在提

20 供化合物在血液中的恒定水平, 例如, 在延长时间段内的治疗窗之内。

本文所提供的药物组合物能够以单位剂型呈现以利于精确给予。术语“单位剂型”是指适合作为用于人类受试者和其他哺乳动物的单位剂量的物理离散单位, 每个单位含有预定量的活性材料, 其被计算成与合适的药物赋形剂结合起来产生期望的治疗效果。典型的单位剂型包括液体组合物的预填充的预测量安瓿或注射器, 或者在固体组合物的情

25 况下包括丸剂、片剂、胶囊等。

在另一个实施方案中, 将文本所提供的药物组合物以固体剂型给药于受试者。在一个具体实施方案中, 固体剂型是片剂。

在另一个实施方案中, 文本所提供的化合物可以作为单独的活性剂给药, 或者它们可以与其他活性剂组合给药。

30 药物组合

本发明涉及以下药物组合：

(a) 式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物；和

(b) ATP 竞争性 BCR-ABL1 抑制剂或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物。

- 5 在一个具体实施方案中，ATP 竞争性 BCR-ABL1 抑制剂选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼、帕纳替尼、奥雷巴替尼、雷度替尼、巴非替尼、vodobatinib、CHMFL-ABL-039、CHMFL-ABL-053、CHMFL-ABL-KIT-155、PF-114、帕克替尼、rebasinib、达鲁舍替、陶扎色替、AT9283、KW-2449 或 XL228。在另一个具体实施方案中，ATP 竞争性 BCR-ABL1 抑制剂为伊马替尼。在另一个具体实施方案中，ATP 竞争性 BCR-ABL1
- 10 抑制剂为达沙替尼。在另一个具体实施方案中，ATP 竞争性 BCR-ABL1 抑制剂为尼洛替尼。在另一个具体实施方案中，ATP 竞争性 BCR-ABL1 抑制剂为博舒替尼。在另一个具体实施方案中，ATP 竞争性 BCR-ABL1 抑制剂为氟马替尼。在另一个具体实施方案中，ATP 竞争性 BCR-ABL1 抑制剂为帕纳替尼。在另一个具体实施方案中，ATP 竞争性 BCR-ABL1 抑制剂为奥雷巴替尼。在另一个具体实施方案中，ATP 竞争性 BCR-ABL1 抑制剂为雷度替尼。在另一个具体实施方案中，ATP 竞争性 BCR-ABL1 抑制剂为巴非替尼。在另一个具体实施方案中，ATP 竞争性 BCR-ABL1 抑制剂为 vodobatinib。在另一个具体实施方案中，ATP 竞争性 BCR-ABL1 抑制剂为 CHMFL-ABL-039。在另一个具体实施方案中，ATP 竞争性 BCR-ABL1 抑制剂为 CHMFL-ABL-053。在另一个具体实施方案中，ATP 竞争性 BCR-ABL1 抑制剂为 CHMFL-ABL-KIT-155。在另一个具体实施方案中，ATP 竞争性 BCR-ABL1 抑制剂为 PF-114。在另一个具体实施方案中，ATP 竞争性 BCR-ABL1 抑制剂为帕克替尼。在另一个具体实施方案中，ATP 竞争性 BCR-ABL1 抑制剂为 rebasinib。在另一个具体实施方案中，ATP 竞争性 BCR-ABL1 抑制剂为达鲁舍替。在另一个具体实施方案中，ATP 竞争性 BCR-ABL1 抑制剂为陶扎色替。在另一个具体实施方案中，ATP 竞争性 BCR-ABL1 抑制剂为 AT9283。在另一个具体实施方案中，ATP 竞争性 BCR-ABL1 抑制剂为 KW-2449。在另一个具体实施方案中，ATP 竞争性 BCR-ABL1 抑制剂为 XL228。
- 15 在另一个具体实施方案中，ATP 竞争性的 BCR-ABL1 抑制剂选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼、帕纳替尼、奥雷巴替尼或 PF-114。在另一个具体实施方案中，ATP 竞争性的 BCR-ABL1 抑制剂选自伊马替尼、尼洛替尼、雷度替尼、氟马替尼、帕纳替尼、巴非替尼、CHMFL-ABL-039、CHMFL-ABL-053、CHMFL-ABL-KIT-155、vodobatinib、PF-114、奥雷巴替尼或 rebastinib。在另一个具体实施方案中，ATP 竞争性的 BCR-ABL1 抑制剂选自帕纳替尼、PF-114、奥雷巴替尼或 rebastinib。在另一个具
- 20 在另一个具体实施方案中，ATP 竞争性的 BCR-ABL1 抑制剂选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼、帕纳替尼、奥雷巴替尼或 PF-114。在另一个具体实施方案中，ATP 竞争性的 BCR-ABL1 抑制剂选自伊马替尼、尼洛替尼、雷度替尼、氟马替尼、帕纳替尼、巴非替尼、CHMFL-ABL-039、CHMFL-ABL-053、CHMFL-ABL-KIT-155、vodobatinib、PF-114、奥雷巴替尼或 rebastinib。在另一个具体实施方案中，ATP 竞争性的 BCR-ABL1 抑制剂选自帕纳替尼、PF-114、奥雷巴替尼或 rebastinib。在另一个具
- 25 在另一个具体实施方案中，ATP 竞争性的 BCR-ABL1 抑制剂选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼、帕纳替尼、奥雷巴替尼或 PF-114。在另一个具体实施方案中，ATP 竞争性的 BCR-ABL1 抑制剂选自伊马替尼、尼洛替尼、雷度替尼、氟马替尼、帕纳替尼、巴非替尼、CHMFL-ABL-039、CHMFL-ABL-053、CHMFL-ABL-KIT-155、vodobatinib、PF-114、奥雷巴替尼或 rebastinib。在另一个具体实施方案中，ATP 竞争性的 BCR-ABL1 抑制剂选自帕纳替尼、PF-114、奥雷巴替尼或 rebastinib。在另一个具
- 30 在另一个具体实施方案中，ATP 竞争性的 BCR-ABL1 抑制剂选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼、帕纳替尼、奥雷巴替尼或 PF-114。在另一个具体实施方案中，ATP 竞争性的 BCR-ABL1 抑制剂选自伊马替尼、尼洛替尼、雷度替尼、氟马替尼、帕纳替尼、巴非替尼、CHMFL-ABL-039、CHMFL-ABL-053、CHMFL-ABL-KIT-155、vodobatinib、PF-114、奥雷巴替尼或 rebastinib。在另一个具体实施方案中，ATP 竞争性的 BCR-ABL1 抑制剂选自帕纳替尼、PF-114、奥雷巴替尼或 rebastinib。在另一个具

体实施方案中, ATP 竞争性的 BCR-ABL1 抑制剂选自帕纳替尼、奥雷巴替尼或 PF-114。

在另一个具体实施方案中, ATP 竞争性的 BCR-ABL1 抑制剂选自帕纳替尼或奥雷巴替尼。

在一个优选的实施方案中, 本发明涉及以下药物组合:

- (a) 式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物; 和
- 5 (b) 一种或多种选自以下 ATP 竞争性 BCR-ABL1 抑制剂: 伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼、帕纳替尼、奥雷巴替尼、雷度替尼、巴非替尼、vodobatinib、CHMFL-ABL-039、CHMFL-ABL-053、CHMFL-ABL-KIT-155、PF-114、帕克替尼、rebasinib、达鲁舍替、陶扎色替、AT9283、KW-2449 或 XL228, 或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物。

- 10 在另一个优选的实施方案中, 本发明涉及以下药物组合:

- (a) 式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物; 和
- (b) 一种或多种选自以下 ATP 竞争性 BCR-ABL1 抑制剂: 伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼、帕纳替尼、奥雷巴替尼或 PF-114, 或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物。

- 15 在另一个优选的实施方案中, 本发明涉及以下药物组合:

- (a) 式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物; 和
- (b) 一种或多种选自以下 ATP 竞争性 BCR-ABL1 抑制剂: 伊马替尼、尼洛替尼、雷度替尼、氟马替尼、帕纳替尼、巴非替尼、CHMFL-ABL-039、CHMFL-ABL-053、CHMFL-ABL-KIT-155、vodobatinib、PF-114、奥雷巴替尼或 rebastinib, 或其药学上可接受的盐、
- 20 晶型、溶剂合物或水合物。

在另一个优选的实施方案中, 本发明涉及以下药物组合:

- (a) 式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物; 和
- (b) 一种或多种选自以下 ATP 竞争性 BCR-ABL1 抑制剂: 帕纳替尼、PF-114、奥雷巴替尼或 rebastinib, 或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物。

- 25 在另一个优选的实施方案中, 本发明涉及以下药物组合:

- (a) 式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物; 和
- (b) 一种或多种选自以下 ATP 竞争性 BCR-ABL1 抑制剂: 帕纳替尼、奥雷巴替尼或 PF-114, 或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物。

在另一个优选的实施方案中, 本发明涉及以下药物组合:

- 30 (a) 式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物; 和
- (b) 一种或多种选自以下 ATP 竞争性 BCR-ABL1 抑制剂: 帕纳替尼或奥雷巴替尼,

或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物。

在另一个优选的实施方案中，本发明涉及以下药物组合：

(a) 式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物；和

(b) 帕纳替尼或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物。

5 在另一个优选的实施方案中，本发明涉及以下药物组合：

(a) 式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物；和

(b) 奥雷巴替尼或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物。

在另一个优选的实施方案中，本发明涉及以下药物组合：

(a) 式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物；和

10 (b) PF-114 或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物。

在更具体的优选实施方案中，上述式(I)化合物为化合物 A。

所有以上定义和提及的任意组分(a)和组分(b)的组合，包括给药这两种组分的治疗受试者的方法，用于同时、分别或连续使用包含这两种组分的药物组合物、该组合用于治疗野生型或突变型 BCR-ABL1 激酶调节疾病或用于制备为这些目的的药物制剂的用途或包含该组合的商业产品随后也称为“本发明的组合”（由此该术语指各个这些实施方案，其酌情可替换该术语）。

15

商业包装

本文所使用的术语“商业包装”或“产品”尤其定义了“组分包”，即上定义的组分(a)和组分(b)可以独立给药或通过使用具有不同量组合伴侣(a)和(b)的不同固定组合即同时或在不同时间点给药。而且，这些术语包括商业包装，其包含（特别组合）作为活性成分组分(a)和组分(b)以及用于治疗野生型和/或突变型 BCR-ABL1 激酶调节疾病中同时、连续（时间上交错、以时间特定性序列）或分别使用的说明书。由此，组分包的各部分例如可同时或在时间上交错施用，即将组分包的任何部分以相同或不同的时间间隔在不同的时间点施用。非常优选地，所选择的时间间隔以使组合使用各部分对所治疗疾病的效应大于仅使用组合伴侣(a)和(b)任何一个所获得的效应。在组合制剂中施用的组合伴侣(a)对组合伴侣(b)的总量的比率可变化，例如以便应对待治疗患者亚群的需要或单个患者的需要，其中不同的需要可以是由于所述患者的具体疾病、年龄、性别、体重等。优选地，至少一种有益效应，例如组合伴侣(a)和(b)的效应相互增强，尤其高于加合的效应，因此该效应可用较低剂量的每一组合药物获得，所述剂量低于仅用未组合的单独药物治疗的情况下可耐受的剂量，产生另外的有益效应，例如更小的副作用或一个或两个组合伴侣

20

25

30

(组分)(a)和(b)的非有效剂量的组合的治疗效应,非常优选组合伴侣(a)和(b)的强协同效应。

在使用组分(a)和(b)的组合和商业包装的两种情况下,同时、连续和分别使用任何组合也是可能的,意思是组分(a)和(b)可以在一个时间点同时施用,然后在较后时间点长期、
5 例如每天给药超过 3-4 周仅施用一种更低宿主毒性的组分,且随后在再后的时间点施用另一种组分的组合(在随后用于最佳抗肿瘤效应的药物组合治疗过程中)等。

在一个实施方案中,本发明特别涉及商业包装,其包含:

(a)化合物 A 或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物;和

(b) ATP 竞争性 BCR-ABL1 抑制剂或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合
10 物;

其中(a)和(b)以一种单位剂型或以两种单独的单位剂型存在。

在另一个实施方案中,本发明特别涉及商业包装,其包含:

(a)化合物 A 或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物;和

(b)帕纳替尼或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物;

15 其中(a)和(b)以一种单位剂型或以两种单独的单位剂型存在。

在另一个实施方案中,本发明特别涉及商业包装,其包含:

(a)化合物 A 或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物;和

(b)奥雷巴替尼或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物;

其中(a)和(b)以一种单位剂型或以两种单独的单位剂型存在。

20 在另一个实施方案中,本发明特别涉及商业包装,其包含:

(a)化合物 A 或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物;和

(b) PF-114 或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物;

其中(a)和(b)以一种单位剂型或以两种单独的单位剂型存在。

在另一个具体实施方案中,本发明商业包装中的单位剂型是固定组合。

25 在另一个具体实施方案中,本发明商业包装用于治疗野生型或突变型 BCR-ABL1 激酶调节疾病。

制剂

根据本发明的药物组合物可以通过常规方法制备,且是适用于肠内如口服或直肠和
30 胃肠外施用至哺乳动物、包括人的那些,该药物组合物包含单独或与一种或多种药学上可接受的载体,尤其适合于肠内或胃肠外应用的那些组合的治疗有效量的组分(a)和(b)。

药物组合物包含约 0.00002 至约 100%、特别是例如在待用输注稀释液情况下 0.0001 至 0.02% 或例如在注射液或输注浓缩液或特别是胃肠外制剂情况下约 0.1% 至 95%、优选约 1% 至约 90%、更优选约 20% 至约 60%。根据本发明的药物组合物可以是例如单位剂型，如安瓿、管形瓶、糖衣丸、片剂、输注袋或胶囊的形式。

- 5 本发明制剂中使用的每种组合的伴侣的有效量可以根据使用具体化合物或药物组合物、施用方式、待治疗疾病和待治疗疾病的严重性而异。一般的医师、临床医师或兽医可以容易地确定预防、治疗或抑制所述疾病进展所需地每种活性成分地有效量。

- 用于肠内或胃肠外施用的组合治疗的药物制剂是例如单位剂型的那些，如糖包衣、胶囊或栓剂以及进一步是安瓿。如果没有另外指示，这些制剂通过常规方法、例如借助于常规混合、制粒、糖包衣、溶解或冻干过程制得。应理解，包含在每一剂型单个剂量中的组合伴侣的单位含量本身并不需要构成有效量，因为所需有效量可通过施用多个剂量单位来达到。本领域技术人员具有确定组合组分的适当药学有效量的能力。

优选地，化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物作为口服药物制剂，以片剂、胶囊或糖浆形式施用；或如果适合以胃肠外注射剂施用。

- 15 在制备用于口服施用的组合物中，可使用任何药学上可接受的介质，如水、二醇类、油类、醇类、调味剂、防腐剂、着色剂。药学上可接受的载体包括淀粉、糖、微晶纤维素、稀释剂、制粒剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂。

- 活性成分的溶液以及悬液、特别是等渗水溶液或悬液可用于活性成分的胃肠外施用，例如在包含单独的活性成分或药学上可接受的载体例如甘露醇一起冻干组合物的情况下，20 可能在使用前制备这种溶液或悬液。药物组合物可以是灭菌的和/或可包含赋形剂，例如防腐剂、稳定剂、润湿剂和/或乳化剂、增溶剂、调节渗透压的盐和/或缓冲剂，且以本身已知的方式，例如借助于常规的溶解或冻干过程制得。溶液或悬液可包含增加粘度的物质，如羧甲基纤维素钠、羧甲基纤维素、葡萄糖、聚乙烯吡咯烷酮或明胶。在油中的悬液包含作为油组分的、通常用于注射用途的植物油、合成油或半合成油。

- 25 等渗剂可选自任何本领域已知的那些，例如甘露醇、葡糖、葡萄糖和氯化钠。输注制剂可用于水性介质稀释。用作稀释剂的水性介质的量依照输注溶液中活性成分的所需浓度来选择。输注溶液可包含通常用于静脉内施用制剂的其他赋形剂，如抗氧化剂。

- 本发明进一步涉及“组合制剂”，用在本文尤其定义“组分包”，即如上文所定义的组分伴侣(a)和(b)可独立给药或通过使用具有不同量组分伴侣(a)和(b)的不同固定组合即30 同时或在不同时间点给药。由此，组分包的各部分例如可同时或在时间上交错施用，即将组分包的任何部分以相同或不同的时间间隔在不同的时间点施用。在组合制剂中施用

的组分伴侣(a)对组合伴侣(b)的总量的比率可变化,例如以便基于患者所经历任何副作用的严重性应对待治疗患者亚群的需要或单个患者的需要。

在另一个实施方案中,本发明特别涉及组合制剂,其包含:

5 (a)一种或多种单位剂型的化合物 A 或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物; 和

(b)一种或多种单位剂型的 ATP 竞争性 BCR-ABL1 抑制剂或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物。

给药和治疗方案

10 在某些实施方案中,本发明提供了一种在有此需要的受试者中治疗慢性期和/或加速期 CML 的方法,其包括向所述受试者给药有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物。在一个实施方案中,该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物的量足以达到 CHR。在另一个实施方案中,该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物的量足以达到 MaHR。在另一个实施方案中,

15 该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物的量足以达到 CCyR。在另一个实施方案中,该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物的量足以达到 PCyR。在另一个实施方案中,该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物的量足以达到 MCyR。在另一个实施方案中,该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物的量足以达到 MMR。在另一个实施方案中,该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物的量足以达到 MR4。在另一个实施方案中,该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物的量为约 20 mg/天至约 400 mg/天。在另一个实施方案中,该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物的量为约 20 mg/天至约 240 mg/天。

25 在另一个实施方案中,该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物的量为约 20 mg/天、约 40 mg/天、约 60 mg/天、约 80 mg/天、约 100 mg/天、约 120 mg/天、约 160 mg/天或约 240 mg/天。在另一个实施方案中,该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物的量为 20 mg/天、约 40 mg/天、约 80 mg/天、约 160 mg/天或约 240 mg/天。在另一个实施方案中,该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物的 AUC₀₋₂₄ 是介于约 370 h*ng/mL 和 6430 h*ng/mL 之间。在另一个实施方案中,该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物口服给

30

药。在另一个实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物空腹口服给药。在另一个实施方案中，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物每天给药一次、每天给药两次或每天给药三次。在另一个实施方案中，给药该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物直至疾病进展、不可耐受毒性或死亡。在另一个实施方案中，每天给药该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物直至疾病进展、不可耐受毒性或死亡。在另一个实施方案，每隔一天给药该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物直至疾病进展、不可耐受毒性或死亡。在另一个实施方案，该式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物是维持疗法。

- 10 本文公开的化合物的量取决于疾病或病况的严重程度和进程、先前的治疗、受试者的健康状态、体重和对药物的反应，和治疗医师的判断。众所周知，本领域技术人员可经例行实验来确定此类治疗有效量（包括但不限于剂量递增临床实验）。

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

一旦受试者状况发生改善，如果必要的话，给药维持剂量。随后，剂量或给药频率或二者同时可以根据症状的变化减少至疾病、病症或病况的改善得以保持的水平。但是，当症状有任何复发时患者可以要求长期的间断治疗。

- 25 对应于此量的指定药剂的量将取决于例如特定的化合物、疾病的严重程度、需要治疗的个体或宿主的特性（例如体重）等因素而变化，不过仍可以依照病例的特定情况包括例如给药的具体药剂、给药途径和所治疗的个体或宿主。

- 同时给药例如可以已具有两种或更多种活性成分的一种固定组合形式进行，或通过同时给药独立配制的两种或更多种活性成分而进行。连续给药优选指在一个时间点给药组合的一种（或多种）组分而在不同时间点给药其他组分，即以时间上交错的方式，优选以使该组合比单个化合物独立给药显示更有效力（特别显示协同效应）。分别给药优选指在不同时间点彼此独立地给药组合的组分，优选指给药组分(a)和组分(b)以使得不存在

两种化合物的可测量血液水平以重叠方式（同时）重叠。

两种或更多种同时、分别或连续给药的组合也是可能的，优选以组合成分-药物显示联合治疗效应，其超过当组分成分-药物以如此大的时间间隔独立使用而不能发现其治疗效果的相互作用时产生的效应，特别优选协同效应。

- 5 “联合治疗活性”或“联合治疗效应”指可以以这样时间间隔分别给予化合物（以时间上交错的方式，特别时顺序特异性方式），以使它们优选在待治疗的受试者特别是人中还显示（优选协同）相互作用（联合治疗效应）。不论怎样情况，都可以尤其通过追踪血液水平来测定，显示两种化合物至少在某段时间间隔期间存在于待治疗人的血液中。

10 适应症

在一方面，本发明涉及一种在受试者中治疗野生型和/或突变型 BCR-ABL1 激酶调节疾病的方法。

- 在一个实施方案中，本发明药物组合可用于治疗和/或预防突变型 BCR-ABL1 激酶调节的疾病。在一个具体实施方案中，突变型 BCR-ABL1 激酶的突变可位于 ATP 结合位点。在更具体实施方案中，ATP 结合位点处突变选自 T315I、T315M、F317L、E355G 或 V299L。在更具体实施方案中，ATP 结合位点处突变选自 T315I。在更具体实施方案中，ATP 结合位点处突变选自 T315M。在另一个具体实施方案中，突变型 BCR-ABL1 激酶的突变可位于 P-结合环。在更具体实施方案中，位于 P-结合环处突变选自 M244V、K247R、L248V、G250E、G250R、Q252H、Q252R、Y253F、Y253H、E255K 或 E255V。在更具体实施方案中，位于 P-结合环处突变选自 M244V、G250E、Q252H、Y253H、E255K 或 E255V。在另一个具体实施方案中，突变型 BCR-ABL1 激酶的突变可位于 A-结合环。在更具体实施方案中，位于 A-结合环处突变选自 V379I、A380T、F382L、L384M、L387M、L387F、L387V、M388L、Y393C、H396P、H396R、H396A 或 A397P。在更具体实施方案中，位于 A-结合环处突变选自 H396P、H396R、H396A 或 A397P。在另一个具体实施方案中，突变型 BCR-ABL1 激酶的突变可位于 SH2 区域接触面或 SH3 区域接触面。在更具体实施方案中，位于 SH2 区域接触面或 SH3 区域接触面处突变选自 P223S、K294E、M351T 或 F359V。在另一个具体实施方案中，突变型 BCR-ABL1 激酶的突变选自 T315I、Y253F、Y253H、E255K、E255V、M351T、G250E、F359C、F359V、H396P、H396R、M244V、E355G、F317L、M237I、Q252H、Q252R、D276G、L248V 或 F486S。

- 30 在另一个实施方案中，本发明药物组合可解决阿思尼布产生的耐药问题。

在另一个实施方案中，本发明药物组合可用于治疗和/或预防突变型 BCR-ABL1 激酶

调节的疾病。在一个具体实施方案中，突变型 BCR-ABL1 激酶的突变可位于肉豆蔻酰结合位点。在更具体实施方案中，肉豆蔻酰结合位点处突变选自 E459K、P465S、V468F、I502L、C464W、A337V 或 A424T。在更具体实施方案中，肉豆蔻酰结合位点处突变选自 E459K、P465S、V468F、I502L、A337V 或 A424T。

- 5 在另一个实施方案中，本发明药物组合可用于治疗和/或预防突变型 BCR-ABL1 激酶调节的疾病。在一个具体实施方案中，突变型 BCR-ABL1 激酶的突变为难治性复合突变。在更具体实施方案中，突变型 BCR-ABL1 激酶的突变可选自 Y253H/T315I、E255V/T315I、Q252H/T315I、F317L/T315I、F359V/T315I、Y253H/E255K 或 Y253H/F359V。在更具体实施方案中，突变型 BCR-ABL1 激酶的突变可选自 Y253H/T315I、E255V/T315I 或
- 10 Q252H/T315I。

- 在另一个实施方案中，本发明药物组合可用于治疗和/或预防突变型 BCR-ABL1 激酶调节的疾病。在一个具体实施方案中，突变型 BCR-ABL1 激酶的突变可选自 T315I、T315M、F317L、E355G、V299L、M244V、G250E、Q252H、Y253H、E255K、E255V、H396P、H396R、H396A、A397P、P223S、K294E、M351T、F359V、E459K、P465S、V468F、I502L、
- 15 A337V 或 A424T 中的一种或几种。在一个具体实施方案中，突变型 BCR-ABL1 激酶的突变可选自 T315I、T315M、Y253H/T315I、E255V/T315I、Q252H/T315I、F317L/T315I、F359V/T315I、Y253H/E255K、Y253H/F359V。在一个具体实施方案中，突变型 BCR-ABL1 激酶的突变可选自 T315I、T315M、Y253H/T315I、E255V/T315I 或 Q252H/T315I。在一个具体实施方案中，BCR-ABL1 突变为 T315M、Y253H/T315I、E255V/T315I 或
- 20 Q252H/T315I。

在另一个实施方案中，本发明药物组合可用于治疗和/或预防突变型 BCR-ABL1 激酶调节的疾病。在一个具体实施方案中，所述野生型和/或突变型 BCR-ABL1 激酶调节疾病选自血液系统恶性肿瘤。

- 在另一个具体实施方案中，所述野生型和/或突变型 BCR-ABL1 激酶调节疾病选自白
- 25 血病、神经退行性疾病、神经纤维瘤、黑色素瘤、乳腺癌、结肠癌、肺癌、前列腺癌、卡波西肉瘤、胃肠道间质肿瘤、间皮瘤、系统性肥大细胞病、嗜酸性细胞增多综合征、肝纤维变性、肾纤维变性、类风湿性关节炎、多关节炎、硬皮病、红斑狼疮、移植物抗宿主病、肺动脉高压、精原细胞瘤、无性细胞瘤和银屑病。在更具体实施方案中，所述白血病为急性淋巴细胞白血病、急性粒细胞白血病、急性早幼粒细胞白血病、慢性粒细胞白血病、慢性粒单核细胞白血病、慢性中性粒细胞白血病、急性未分化型白血病、前淋巴细胞性白
- 30 血病、青少年粒-单核细胞白血病、成人 T 细胞白血病、具有三系骨髓增生异常病症急性

粒细胞白血病和混合谱系白血病。在更具体实施方案中，所述白血病为慢性粒细胞白血病和费城染色体阳性急性淋巴细胞白血病。在更具体实施方案中，所述神经退行性疾病为帕金森病、阿尔兹海默症、down 氏综合征、记忆和认知损害、痴呆、淀粉样蛋白神经病或脑炎症。

- 5 在另一个具体实施方案中，所述野生型和/或突变型 BCR-ABL1 激酶调节疾病为慢性粒细胞白血病、费城染色体阳性急性淋巴细胞白血病、帕金森病、阿尔兹海默症、神经纤维瘤、胃肠道间质肿瘤、系统性肥大细胞病、嗜酸性细胞增多综合征、肝纤维变性、肾纤维变性、硬皮病。

- 10 在另一个实施方案中，野生型和/或突变型 BCR-ABL1 激酶调节的疾病选自白血病、非霍奇金淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、骨髓瘤、神经退行性疾病、实体瘤、免疫性疾病或纤维化。

- 15 在一个具体实施方案中，野生型和/或突变型 BCR-ABL1 激酶调节的疾病选自白血病，非霍奇金淋巴瘤，霍奇金淋巴瘤或骨髓瘤，例如，急性淋巴细胞白血病(ALL)，急性粒细胞白血病(AML)，急性早幼粒细胞白血病(APL)，慢性淋巴细胞淋巴瘤(CLL)，慢性粒细胞白血病(CML)，慢性粒单核细胞白血病(CMML)，慢性中性粒细胞白血病(CNL)，急性未分化型白血病(AUL)，间变性大细胞淋巴瘤(ALCL)，前淋巴细胞性白血病(PML)，青少年粒-单核细胞白血病(JMML)，成人 T 细胞白血病(ALL)，具有三系骨髓增生异常病症急性粒细胞白血病(AML/TMDS)，混合谱系白血病(MLL)，骨髓增生异常综合征(MDS)，骨髓增殖性疾病(MPD)，弥漫性大 B 细胞淋巴瘤，滤泡性淋巴瘤、套细胞淋巴瘤，边缘
20 区淋巴瘤(例如，脾边缘区淋巴瘤，结外边缘区 B 细胞淋巴瘤)，伯基特(Burkitt)淋巴瘤，瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症(淋巴浆细胞淋巴瘤)，原发性中枢神经系统淋巴瘤，小淋巴细胞淋巴瘤，前体 B 细胞淋巴瘤母细胞白血病，毛细胞白血病，粘膜相关淋巴样组织淋巴瘤，浆细胞骨髓瘤，浆细胞瘤，和多发性骨髓瘤。血液学癌症的其它实例包括骨髓增生异常病症(MPD)，例如真性红细胞增多症(PV)、原发性血小板减少症(ET)和特发性原发性骨髓纤维化(IMF/IPF/PMF)。在另一个具体实施方案中，野生型 BCR-ABL1 激酶和突变型
25 BCR-ABL1 激酶调节的疾病选自为急性粒细胞白血病(AML)或慢性粒细胞白血病(CML)。

在另一个具体实施方案中，野生型和/或突变型 BCR-ABL1 激酶调节的疾病选自神经退行性疾病，例如，肌萎缩侧索硬化(ALS)，帕金森病(PD)，阿尔茨海默病(AD)，额颞叶痴呆(frontotemporal dementia, FTD)，匹克和 C 型尼曼-皮克病(NPC)。

- 30 在另一个具体实施方案中，野生型和/或突变型 BCR-ABL1 激酶调节的疾病选自实体瘤，例如，骨癌，骨转移，乳癌，胃-食道癌，胰腺癌，卵巢癌，前列腺癌，肺癌，结肠

癌和头颈癌。

- 在另一个具体实施方案中,野生型和/或突变型 BCR-ABL1 激酶调节的疾病选自免疫性疾病,例如,关节炎,多发性硬化症,骨质疏松症,肠易激综合征,炎性肠病,克罗恩氏病,狼疮,类风湿性关节炎,银屑病关节炎,骨关节炎,斯蒂尔病,幼年型关节炎,糖尿病,重症肌无力,桥本氏甲状腺炎,奥德氏甲状腺炎,格雷夫斯病,干燥综合征,格林-巴利综合征,急性播散性脑脊髓炎,艾迪生病,眼阵挛综合征,强制性脊柱炎,抗磷脂抗体综合征,再生障碍性贫血,自身免疫性肝炎,乳糜泻,古德帕斯丘综合征,特发性血小板减少性紫癜,视神经炎,硬皮病,原发性胆汁性肝硬化,莱特尔综合征,高安氏动脉炎,温自身免疫性溶血性贫血,韦格纳肉芽肿病,银屑病,普遍性秃头症,贝切特氏病,慢性疲劳,自主神经异常,子宫内膜异位症,间质性膀胱炎,神经性肌强直,硬皮病和外阴痛,哮喘,阑尾炎,睑缘炎,细支气管炎,支气管炎,粘液囊炎,宫颈炎,胆管炎,胆囊炎,结肠炎,结膜炎,膀胱炎,泪腺炎,皮炎,皮肤炎,脑炎,心内膜炎,子宫内
- 5 膜炎,肠炎,小肠结肠炎,上颌炎,附睾炎,筋膜炎,纤维组织炎,胃炎,胃肠炎,肝炎,炎性肠炎,化脓性炎,喉炎,乳腺炎,脑膜炎,脊髓炎,心肌炎,肌炎,肾炎,卵巢炎,睾丸炎,骨炎,耳炎,胰腺炎,腮腺炎,心包炎,腹膜炎,咽炎,胸膜炎,静脉炎,肺炎,肺病,直肠炎,前列腺炎,肾盂肾炎,鼻炎,输卵管炎,鼻窦炎,口炎,滑膜炎,肌腱炎,扁桃体炎,葡萄膜炎,阴道炎,血管炎,外阴炎移植物抗宿主病,移植,输血,过敏性反应,变态反应,I型超敏反应,过敏性结膜炎,过敏性鼻炎和特应性皮炎。
- 10 15

- 在另一个具体实施方案中,野生型和/或突变型 BCR-ABL1 激酶调节的疾病选自炎症性疾病,例如关节炎,哮喘,阑尾炎,睑缘炎,细支气管炎,支气管炎,粘液囊炎,宫颈炎,胆管炎,胆囊炎,结肠炎,结膜炎,膀胱炎,泪腺炎,皮炎,皮肤炎,脑炎,心内膜炎,子宫内
- 20 膜炎,肠炎,小肠结肠炎,上颌炎,附睾炎,筋膜炎纤维炎,胃炎,胃肠炎,肝炎,化脓性汗腺炎,喉炎,乳腺炎,脑膜炎,骨髓炎心肌炎,肌炎,肾炎,卵巢炎,睾丸炎,骨炎,耳炎,胰腺炎,腮腺炎,心包炎,腹膜炎,咽炎,胸膜炎,静脉炎,肺炎,肺病,直肠炎,前列腺炎,肾盂肾炎,鼻炎,输卵管炎,鼻窦炎,口炎,滑膜炎,肌腱炎,扁桃
- 25 体炎,葡萄膜炎,阴道炎,血管炎和外阴炎。

- 在另一个具体实施方案中,野生型和/或突变型 BCR-ABL1 激酶调节的疾病选自自身免疫性疾病,例如,狼疮和干燥综合征,类风湿性关节炎,银屑病关节炎,骨关节炎,斯蒂尔病,幼年型关节炎,糖尿病,重症肌无力,桥本氏甲状腺炎,奥德氏甲状腺炎,格雷夫斯病,舍格伦综合征,格林-巴利综合征,急性播散性脑脊髓炎,艾迪生病,眼阵挛-肌阵挛综合征,强直性脊柱炎,抗磷脂抗体综合征,再生障碍性贫血,自身免疫性肝炎,乳
- 30

糜泻, 古德帕斯丘氏综合征, 特发性血小板减少性紫癜, 视神经炎, 硬皮病, 原发性胆汁性肝硬化, 莱特尔氏综合征, 高安氏动脉炎, 溶血性贫血, 韦格纳肉芽肿病, 银屑病, 普遍性秃头症, 白塞氏病, 慢性疲劳, 自主神经异常, 子宫内膜异位, 间质性膀胱炎, 神经性肌强直, 硬皮病和外阴痛。

5 在另一个具体实施方案中, 野生型和/或突变型 BCR-ABL1 激酶调节的疾病选自异种免疫性疾病, 例如, 移植物抗宿主病, 移植, 输血, 过敏症, 变态反应, I 型超敏反应, 变应性结膜炎, 变应性鼻炎和特应性皮炎。

在另一个具体实施方案中, 野生型和/或突变型 BCR-ABL1 激酶调节的疾病选自纤维化, 例如, 肺纤维化, 特发性肺纤维化(IPF), 常见间质性肺炎(UIP), 间质性肺病, 隐源性纤维化肺泡炎(CFA), 闭塞性细支气管炎, 支气管扩张症, 脂肪性肝病, 脂肪变性(例如非酒精性脂肪性肝炎(NASH), 胆汁性淤积性肝病(例如, 原发性胆汁肝硬化(PBC)), 肝硬化, 酒精引起的肝纤维化, 胆管损伤, 胆汁纤维化, 胆汁淤积和胆管病变。

实施例

15 下面结合具体实施例, 进一步阐述本发明。应理解, 这些实施例仅用于说明本发明而不适用于限制本发明的范围。下列实施例中未注明具体条件的实验方法, 通常按照常规条件, 或按照制造厂商所建议的条件。除非另外说明, 否则份数和百分比为重量份和重量百分比。

实施例 1 细胞的生长抑制活性的测试

20 检测实施例化合物对 Ba/F₃ 亲本细胞, Ba/F₃ Bcr-Abl 野生型和突变型细胞活性的抑制效应。

本实验采用 Promega 公司提供的 Celltiter-Glo (CTG) 试剂盒(一种均质法细胞活力检测), 通过定量 ATP 来测定培养细胞的细胞活力。Ba/F₃ 亲本细胞购买自 RIKEN BRC, 货号 RCB0805; 其它含有 BCR-ABL1 野生型和突变型的细胞均为含 WT 或相应突变的 BCR-ABL1 慢病毒质粒转染 Ba/F₃ 亲本细胞而得到的单克隆工程细胞株。

细胞活性检测步骤如下:

- a) 收集处于对数生长期的细胞, 制备细胞悬液并计数, 计算细胞浓度。
- b) 将细胞悬液稀释至所需浓度后加入 96 孔板中间孔, 边缘孔加入 PBS。不加细胞只加培养液的孔作为空白对照。
- 30 c) 除用于化合物分析的细胞板外, 另准备一块 96 孔板作为 T0 板, 加入 3-6 个空白孔和 3-6 个细胞孔, 次日 CTG 检测细胞活力, 作为细胞的 T0 活力值。

- d)将细胞板放置 37℃, 5% CO₂ 培养箱中培养过夜。
- e)次日加入梯度稀释的各浓度的化合物, 将细胞板放置 37℃, 5% CO₂ 培养箱中培养 72h。不加化合物只加 0.5%DMSO 的孔作为细胞生长阳性对照。
- f)按照厂家说明加入 CTG 试剂 (CellTiter-Glo 试剂盒) 检测细胞活力值。
- 5 g)用 Biotek cytation 3.0 酶标仪读板, 导出数据。
- h)用 GraphPad Prism 7.0 软件计算 IC₅₀。
- 利用以下非线性拟合公式来得到化合物的 IC₅₀ (半数抑制浓度):
- $$Y=Bottom+(Top-Bottom)/(1+10^{((LogIC_{50}-X)*HillSlope)})$$
- Y: 抑制率 (%inhibition)
- 10 X: 化合物浓度 log 值
- Top: 最大响应
- Bottom: 基线响应
- HillSlope: 曲线的坡度
- 细胞抑制率 (抑制率%) 计算公式为:
- 15 抑制率%=1-(Lum 待测药-Lum 溶媒对照)/(Lum 细胞对照-Lum 溶媒对照)×100%。
- Lum 待测药: 加了待测药的细胞发光信号值
- Lum 细胞对照: 不加化合物只加 0.5%DMSO 的孔内细胞发光信号值
- Lum 溶媒对照: 不加细胞只加培养液的孔内发光信号值
- 化合物 A 对 Ba/F₃ Bcr-Abl 野生型和突变型细胞的体外增殖的抑制作用结果归纳于下

20 表 2:

表 2 化合物 A 对 Ba/F₃ Bcr-Abl 野生型和突变型细胞的生长抑制活性

Ba/F ₃ BCR-ABL1	化合物 A 的 IC ₅₀ 值 (nM)
亲本细胞	10000
WT	4.11±0.05
G250E	2.49±0.18
Q252H	2.38±0.43
Y253H	5.6±0.53
E255K	1.01±0.08
E255V	2.73±0.02
M244V	26.8±2.26
H396P	11.7±0.28
F317L	17.2±0.99
E459K	3.8±0.22
E355G	52.6±0.42
V299L	72.3±5.87
M351T	3.52±0.5

F359V	89.4±8.91
P223S	43.7±4.88
I502L	94.8±1.06

实验结果表明，化合物 A 对 Ba/F₃ Bcr-Abl 野生型和突变型（例如，包括 G250E、Q252H、Y253H、E255K/V、M244V、H396P、F317L、E459K、E355G、V299L、M351T、F359V、P223S 和 I502L）的细胞表现出优良的抑制活性。

5 实施例 2 一项评价化合物 A 在慢性粒细胞白血病患者中的安全性、耐受性、药代动力学和初步疗效的单臂、开放标签、剂量递增及剂量扩展的 I 期临床试验

研究目的

主要目的:

探索化合物 A 多次给药在人体内的安全性、耐受性，并确定最大耐受剂量（MTD）
10 以及 II 期研究的推荐给药剂量（RP2D）。

次要目的:

- 1) 初步评价化合物 A 多次口服给药的药代动力学特征;
- 2) 初步评价化合物 A 的抗肿瘤效应。

15 总体设计

本研究为单臂、开放标签、剂量递增及剂量扩展的 I 期临床试验。本试验计划招募入组前接受过 BCR-ABL1 酪氨酸激酶抑制剂（TKI）治疗后产生耐药或不耐受的慢性粒细胞白血病（CML）患者。

本试验剂量递增阶段共设约 8 个剂量组，空腹口服给药。所有剂量组的受试者将在
20 第 1 天（D1）接受单次给药，并进行药代动力学（PK）及耐受性观察，若单次给药期未发生与试验药物相关的任何 3 级或以上不良事件，则该受试者于 3~5 天后（第 1 剂量组首次给药后间隔 5 天[即第 6 天开始进行多次给药]，后续剂量组根据已获得的耐受性及 PK 数据决定间隔时间）开始进入多次给药期（即治疗期）。第 1 剂量组受试者进入多次给药期后先按照一天两次（BID）给药（若单次给药期 PK 数据已获得，可根据 PK 数据
25 决定多次给药期的给药频率），后续剂量组受试者进入多次给药期后的给药频率将基于已获得的安全性及 PK 数据进行给药频率的调整。

将采用控制用药过量的剂量递增法（EWOC）为原理的连续重新评估方法（CRM）推荐每次剂量递增的下一个具体剂量，并完成剂量递增和确定 MTD。若研究者及申办方

共同认为更高剂量组可能具有更好的疗效及可控的安全性，则可采用 EWOC 为原理的 CRM 方法继续进行更高剂量的探索。所有入组受试者接受试验药物的长期治疗及安全性、耐受性、初步有效性评价。

- 5 在剂量递增获得一定研究数据之后，研究者可根据安全性、有效性等信息综合考虑后决定是否在 MTD 和/或以下剂量水平入组更多受试者，以确定 RP2D。将选择 2~4 个合适的给药方案在目标人群中进行扩展（包括递增阶段的目标剂量水平入组的受试者）。

人群选择和剂量组

- 10 剂量递增阶段纳入既往接受过伊马替尼、达沙替尼和尼洛替尼药物治疗的受试者，共设 8 个剂量组，分别为 10 mg bid、20 mg bid、40 mg bid、80 mg bid、40 mg qd、80 mg qd、160 mg qd 和 240 mg qd。

剂量扩展阶段在以下 3 个队列中进行：

- 15 队列 1：既往至少接受过 ≥ 2 个不同 TKIs 的慢性期（CP）慢性粒细胞白血病（CML）、T315I 阴性的受试者，共设 3 个剂量组，分别为 40 mg qd、80 mg qd 和 240 mg qd；
队列 2：既往至少接受过 ≥ 1 个 TKI 的慢性期（CP）慢性粒细胞白血病（CML）、T315I 阳性的受试者，共设 2 个剂量组，分别为 40 mg qd 和 240 mg qd；
队列 3：既往至少接受过 ≥ 1 个 TKI 的加速期（AP）慢性粒细胞白血病（CML）受试者，无论 T315I 是否阳性，设 1 个剂量组，为 240 mg qd。

20 入选标准

符合以下所有标准的受试者可考虑入组：

- 1) 签署书面知情同意书；
2) 筛选时受试者年龄在 18~75 周岁之间（包含 18 和 75 周岁），性别不限；
3) 筛选期内经骨髓细胞形态学检查、分子生物学检查或细胞遗传学检查确定为慢性
25 期（CP）CML 患者或者加速期（AP）CML 患者（按照 ELN 2013 的诊断标准对慢性期或加速期 CML 患者进行判断）；
4) 经研究者判断，受试者对以下治疗药物不耐受或治疗效果未达满意（即治疗反应评价结果为警告或失败[根据 2018 年版《成人慢性粒细胞白血病诊疗规范》]）：
a) 剂量递增阶段，为既往至少接受过伊马替尼、达沙替尼和尼洛替尼三种药物治疗
30 的患者；
b) 剂量扩展阶段将分 3 个队列，每个队列在 1~3 个剂量组扩展：

队列 1: 既往至少接受过 ≥ 2 个不同 TKIs 的慢性期 (CP) 慢性粒细胞白血病、T315I 阴性的患者;

队列 2: 既往至少接受过 ≥ 1 个 TKI 的慢性期 (CP) 慢性粒细胞白血病、T315I 阳性的患者;

5 队列 3: 既往至少接受过 ≥ 1 个 TKI 的加速期 (AP) 慢性粒细胞白血病患者, 无论 T315I 是否阳性;

5) 东部肿瘤协作组 (ECOG) 的表现状态 ≤ 2 ;

6) 最低预期寿命 ≥ 3 个月;

7) 良好的肾功能, 定义为血清肌酸酐 < 1.5 正常上限 (ULN);

10 8) 良好的肝功能, 定义为:

总胆红素 $< 1.5 \times \text{ULN}$;

丙氨酸转氨酶 (ALT [SGPT]) 和天冬氨酸转氨酶 (AST [SGOT]) 分别 $< 2.5 \times \text{ULN}$ (如肝脏受白血病影响, 则 ALT 和 AST 分别 $< 5 \times \text{ULN}$);

15 9) 良好的凝血功能: 凝血酶原时间 (PT) $< 1.5 \times \text{ULN}$; 国际标准化比率 (INR) $< 1.5 \times \text{ULN}$, 活化部分凝血活酶时间 (APTT) $< 1.5 \times \text{ULN}$;

10) 正常的胰腺功能, 定义为脂肪酶和淀粉酶分别 $< 1.5 \times \text{ULN}$;

11) 经心电图评估筛查结果表明正常的 QTc 间隔, 定义为男性 ≤ 450 ms, 女性 ≤ 470 ms;

12) 筛选期妊娠检查阴性 (有生育能力的女性);

20 13) 同意在整个研究过程中 (从签署知情同意书之日起至末次给药后 28 天) 与其性伴侣使用有效的避孕方式 (仅针对有生育能力的男性及女性受试者)。

排除标准

所有受试者不可符合以下任何一条标准:

25 1) 试验药物首次给药前 7 天内接受过 TKI 治疗, 或先前存在药物相关 AEs 未恢复至 1 级或以下 (NCI CTCAE V5.0) (脱发除外);

2) 接受其他抗肿瘤治疗且符合以下任一情况者: 在试验药物首次给药前 24 小时内接受羟基脲或阿那格雷, 首次给药前 14 天内接受干扰素或免疫疗法, 或首次给药前 28 天内接受任何其他细胞毒性化学疗法、放射疗法或研究性疗法 (研究性疗法为不包含任何 TKI 类药物的研究性疗法);

30 3) 在试验药物首次给药前 60 天内进行过干细胞移植, 且有证据表明存在移植物抗

宿主病（GVHD）或需要免疫抑制治疗的 GVHD；

- 4) 需要同时使用免疫抑制剂治疗（除用于短期治疗的皮质类固醇）；
- 5) 筛选期 1 个月内服用过与尖端扭转性心动过速相关的药物；
- 6) 细胞学或病理学证明有活动性中枢神经系统疾病的受试者；
- 5 7) 已达到完全细胞遗传学反应（CCyR）的慢性期 CML 患者；
- 8) 已达到主要血液学反应（MaHR）的加速期 CML 患者；
- 9) 有明显或未经控制的心血管疾病，包括但不限于：
首次给药前 3 个月内发生过心肌梗死；
首次给药前 3 个月内出现过不稳定心绞痛；
- 10 首次给药前 3 个月内发生过充血性心力衰竭；
射血分数（EF） $\leq 50\%$ ，肺动脉收缩压 $> 50\text{mmHg}$ ；
- 10) 患有高血压（舒张压 $\geq 90\text{ mmHg}$ 和/或收缩压 $\geq 140\text{ mmHg}$ ）且口服药物仍不能降至正常；
- 11) 试验药物首次给药前 2 周内服用过中草药制剂或含中草药成分的非处方药；
- 15 12) 患有与 CML 无关的严重出血性疾病；
- 13) 有胰腺炎病史或酗酒史；
- 14) 有不受控制的高甘油三酯血症（甘油三酯 $>450\text{ mg/dL}$ ）；
- 15) 有吸收不良综合征或其他可能影响试验药物吸收的胃肠道疾病；
- 16) 在过去 3 年中被诊断患有另一种原发性恶性肿瘤（已在 3 年内被治愈的非黑色素瘤皮肤癌、原位宫颈癌或控制的前列腺癌除外）；
- 20 17) 首次给药前 14 天内接受过大手术（小手术除外，如骨髓活检）；
- 18) 持续或活动性感染（包括已知的梅毒螺旋体、人类免疫缺陷病毒[HIV]、乙型肝炎病毒[HBV]或丙型肝炎病毒[HCV]感染；乙型肝炎病毒活动性感染定义为：对乙肝表面抗原阳性的受试者，HBV DNA ≥ 2000 拷贝/ml 或 $\geq 500\text{ IU/ml}$ ；丙型肝炎病毒活动性感染定
- 25 义为：对 HCV 抗体阳性的受试者，丙肝病毒 RNA 阳性）；
- 19) 研究者或医学监察人员认为存在不适合参加本试验的任何情况，如患者存在影响试验药物安全性评估的疾病，患者依从性较差等。

试验结果 1

- 30 1) 截止 2023 年 8 月 24 日，134 例受试者至少接受一次试验药物给药，全分析集、安全性分析集、疗效分析集均纳入 134 例受试者，32 例受试者纳入 DLT 分析集，85 例

受试者纳入 PK 研究分析集。因安全性数据截止日期为 2023 年 6 月 2 日，本次安全性小结评价 118 例。具体请见表 3:

表 3 受试者的分布情况

	40 mg/day				80 mg/day			160 mg/day				总计
	10 mg BID	20 mg BID	40 mg QD	总计	40 mg BID	80 mg QD	总计	80 mg BID	160mg QD	总计	240mg QD	
筛选												209
筛选失败												59
入组	3	6	21	27	5	17	22	3	4	7	86	145
入组时研究阶段，n (%)												
剂量递增	3 (100)	6 (100)	5 (23.8)	11 (40.7)	5 (100)	5 (29.4)	10 (45.5)	3 (100)	3 (75.0)	6 (85.7)	4 (4.7)	34 (23.4)
剂量扩展	0	0	16 (76.2)	16 (59.3)	0	12 (70.6)	12 (54.5)	0	1 (25.0)	1 (14.3)	82 (95.3)	111 (76.6)
剂量扩展（含剂量递增受试者），n (%)												
队列1	0	0	15 (71.4)	15 (55.6)	0	11 (64.7)	11 (50.0)	0	0	0	33 (38.4)	59 (40.7)
队列2	0	0	3 (14.3)	3 (11.1)	0	0	0	0	0	0	20 (23.3)	23 (15.9)
队列3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	32 (37.2)	32 (22.1)
至少接受一次试验用药品，n (%)	3 (100)	6 (100)	21 (100)	27 (100)	5 (100)	16 (94.1)	21 (95.5)	3 (100)	4 (100)	7 (100)	76 (88.4)	134 (92.4)
全分析集，n (%)	3 (100)	6 (100)	21 (100)	27 (100)	5 (100)	16 (94.1)	21 (95.5)	3 (100)	4 (100)	7 (100)	76 (88.4)	134 (92.4)
安全性分析集，n (%)	3 (100)	6 (100)	21 (100)	27 (100)	5 (100)	16 (94.1)	21 (95.5)	3 (100)	4 (100)	7 (100)	76 (88.4)	134 (92.4)
DLT分析集，n (%)	3 (100)	5 (83.3)	4 (19.0)	9 (33.3)	5 (100)	5 (29.4)	10 (45.5)	3 (100)	3 (75.0)	6 (85.7)	4 (4.7)	32 (22.1)
PK研究分析集，n (%)	3 (100)	6 (100)	16 (76.2)	22 (81.5)	5 (100)	5 (29.4)	10 (45.5)	3 (100)	4 (100)	7 (100)	43 (50.0)	85 (58.6)
疗效分析集，n (%)	3 (100)	6 (100)	21 (100)	27 (100)	5 (100)	16 (94.1)	21 (95.5)	3 (100)	4 (100)	7 (100)	76 (88.4)	134 (92.4)

5

2) 统计了其中 98 例受试者既往 CML 治疗史。具体结果请见表 4:

表 4 部分受试者的既往 CML 治疗史

	40 mg/day				80 mg/day			160 mg/day			240mg	
	10 mg	20 mg	40 mg	总计	40 mg	80 mg	总计	80 mg	160mg	总计	240mg	总计
	BID	BID	QD		BID	QD		BID	QD		QD	
	(N = 3)	(N = 6)	(N = 19)	(N = 25)	(N = 5)	(N = 5)	(N = 10)	(N = 3)	(N = 4)	(N = 7)	(N = 53)	(N = 98)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
至少有一次既往CML治疗史	3 (100)	6 (100)	19 (100)	25 (100)	5 (100)	5 (100)	10 (100)	3 (100)	4 (100)	7 (100)	53 (100)	98 (100)
治疗类型												
分子靶向治疗	3 (100)	6 (100)	19 (100)	25 (100)	5 (100)	5 (100)	10 (100)	3 (100)	4 (100)	7 (100)	53 (100)	98 (100)
化学治疗	0	2 (33.3)	1 (5.3)	3 (12.0)	0	0	0	0	1 (25.0)	1 (14.3)	25 (47.2)	29 (29.6)
免疫治疗	0	0	1 (5.3)	1 (4.0)	0	0	0	0	0	0	7 (13.2)	8 (8.2)
其他	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9)	1 (1.0)
药物治疗												
伊马替尼	3 (100)	6 (100)	19 (100)	25 (100)	5 (100)	5 (100)	10 (100)	3 (100)	4 (100)	7 (100)	43 (81.1)	88 (89.8)
达沙替尼	3 (100)	6 (100)	17 (89.5)	23 (92.0)	5 (100)	5 (100)	10 (100)	3 (100)	4 (100)	7 (100)	45 (84.9)	88 (89.8)
尼洛替尼	3 (100)	6 (100)	12 (63.2)	18 (72.0)	5 (100)	5 (100)	10 (100)	3 (100)	4 (100)	7 (100)	25 (47.2)	63 (64.3)
BCR-ABL酪氨酸激酶抑制剂	1 (33.3)	2 (33.3)	8 (42.1)	10 (40.0)	0	3 (60.0)	3 (30.0)	1 (33.3)	2 (50.0)	3 (42.9)	26 (49.1)	43 (43.9)
制剂												
奥雷巴替尼	0	4 (66.7)	5 (26.3)	9 (36.0)	1 (20.0)	3 (60.0)	4 (40.0)	0	0	0	12 (22.6)	25 (25.5)
羟基脲	0	0	1 (5.3)	1 (4.0)	0	0	0	0	0	0	20 (37.7)	21 (21.4)
帕纳替尼	1 (33.3)	0	1 (5.3)	1 (4.0)	1 (20.0)	2 (40.0)	3 (30.0)	0	1 (25.0)	1 (14.3)	8 (15.1)	14 (14.3)
阿思尼布	0	0	2 (10.5)	2 (8.0)	0	0	0	0	0	0	6 (11.3)	8 (8.2)
干扰素	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5 (9.4)	5 (5.1)
阿糖胞苷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (5.7)	3 (3.1)
阿扎胞苷	0	2 (33.3)	0	2 (8.0)	0	0	0	0	0	0	1 (1.9)	3 (3.1)
干扰素 ALFA-1B	0	0	1 (5.3)	1 (4.0)	0	0	0	0	0	0	2 (3.8)	3 (3.1)
高三尖杉酯碱	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (25.0)	1 (14.3)	2 (3.8)	3 (3.1)
地西他滨	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (3.8)	2 (2.0)
聚乙二醇干扰素A-2A	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9)	1 (1.0)
抗肿瘤药物	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9)	1 (1.0)
青黛;太子参;雄黄;丹参根及根茎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9)	1 (1.0)
三氧化二砷;氯化钠	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9)	1 (1.0)
沙利度胺	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9)	1 (1.0)
西达本胺	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9)	1 (1.0)
重组干扰素A-2B	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9)	1 (1.0)
治疗线数												
一线	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9)	1 (1.0)
二线	0	0	4 (21.1)	4 (16.0)	0	0	0	0	0	0	13 (24.5)	17 (17.3)
三线	2 (66.7)	0	4 (21.1)	4 (16.0)	2 (40.0)	0	2 (20.0)	2 (66.7)	1 (25.0)	3 (42.9)	12 (22.6)	23 (23.5)
其他	1 (33.3)	6 (100)	11 (57.9)	17 (68.0)	3 (60.0)	5 (100)	8 (80.0)	1 (33.3)	3 (75.0)	4 (57.1)	27 (50.9)	57 (58.2)

3) 基于全分析集，入组受试者人口统计学与基线信息如下表 5:

表 5: 人口统计学与基线信息（全分析集）

	10 mg BID (N=3)	40 mg/day			80 mg/day			160 mg/day			240 mg QD (N=76)	总计 (N=134)
		20 mg BID (N=6)	40 mg QD (N=21)	总计 (N=27)	40mgBID (N=5)	80mg QD (N=16)	总计 (N=21)	80 mg BID (N=3)	160 mg QD (N=4)	总计 (N=7)		
年龄（岁）	45.7 (12.01)	41.5 (15.02)	46.2 (10.40)	45.2 (11.43)	45.6 (15.45)	46.8 (13.65)	46.5 (13.70)	48.3 (16.92)	41.3 (9.74)	44.3 (12.54)	47.3 (13.60)	46.5 (12.97)
性别，n(%)												
男性	1 (33.3)	5 (83.3)	13 (61.9)	18 (66.7)	5 (100)	9 (56.3)	14 (66.7)	0	3 (75.0)	3 (42.9)	44 (57.9)	80 (59.7)
CML 首次确诊至首次服用试验药时间（月）	107.52 (82.862)	88.44 (48.539)	102.58 (72.806)	99.44 (67.575)	75.39 (62.890)	92.34 (68.773)	88.30 (66.280)	183.35 (48.965)	120.31 (66.836)	147.33 (64.560)	91.39 (66.404)	95.81 (67.057)
基线 ECOG 评分，n (%)												
1	0	1 (16.7)	13 (61.9)	14 (51.9)	2 (40.0)	10 (62.5)	12 (57.1)	1 (33.3)	4 (100)	5 (71.4)	39 (51.3)	70 (52.2)
疾病分期，n(%)												
慢性期	1 (33.3)	3 (50.0)	18 (85.7)	21 (77.8)	1 (20.0)	12 (75.0)	13 (61.9)	3 (100)	1 (25.0)	4 (57.1)	47 (61.8)	86 (64.9)
加速期	2 (66.7)	3 (50.0)	3 (14.3)	6 (22.2)	4 (80.0)	4 (25.0)	8 (38.1)	0	3 (75.0)	3 (42.9)	29 (38.2)	48 (35.1)

筛选期 T315I 突变, n(%)												
阴性	3 (100)	4 (66.7)	16 (76.2)	20 (74.1)	3 (60.0)	14 (87.5)	17 (81.0)	2 (66.7)	1 (25.0)	3 (42.9)	46 (60.5)	89 (66.4)
阳性	0	2 (33.3)	5 (23.8)	7 (25.9)	2 (40.0)	2 (12.5)	4 (19.0)	1 (33.3)	3 (75.0)	4 (57.1)	30 (39.5)	45 (33.6)

4) 有效性分析

截至 2023 年 8 月 24 日, 基于疗效分析集, 以慢性期入组的受试者有 86 例, 其中以慢性期伴有 T315I 突变入组的有 26 例; 以加速期入组的受试者有 48 例。因试验正在进行中, 本次仅汇总首次用药后的最佳疗效评估结果, 后续的数据疗效待随访。

有效性方面, 10 mg bid 的低剂量即出现疗效信号。CP 受试者组 CHR 为 91.4%, MCyR 为 39.7%, MMR 为 16.1%; CP 伴 T315I 组 CHR 为 92.3%, MCyR 为 62.5%, MMR 为 35.3%; AP 组 MaHR 为 84.8%, MCyR 为 34.1%, MMR 为 4.5%。各亚组受试者 (CP 受试者、CP 伴 T315I 受试者、AP 受试者) 均显示出较好疗效。

10 1. CP 受试者的血液学反应、细胞遗传学反应和分子学反应

86 例接受过试验药物治疗的 CML-CP 受试者中, 基线未达到 CHR 且有至少一次给药后的血液学反应评估的受试者有 35 例, 给药后达到 CHR 的有 32 例 (91.4%, 95%CI: [76.9%, 98.2%])。有至少一次给药后细胞遗传学反应评估的受试者有 58 例, 给药后达到 MCyR 的有 23 例 (39.7%, 95%CI: [27.0%, 53.4%]) , 达到 MCyR 的中位时间为 2.83 (2.76, 3.68) 个月; 达到 CCyR 的有 20 例 (34.5%, 95%CI: [22.5%, 48.1%]) , 达到 CCyR 的中位时间为 2.81 (2.76, 3.30)个月。有至少一次给药后分子学反应评估的受试者有 62 例, 达到主要分子学反应 (MMR) 的有 10 例 (16.1%, 95%CI: [8.0%, 27.7%]) , 达到 MMR 的中位时间为 2.81 (2.76, 5.49)个月。具体结果请见表 6。

表 6 CML-CP 受试者疗效汇总 (疗效分析集)

	10 mg BID (N=2) n (%)	40 mg/day			80 mg/day			160 mg/day			240 mg QD (N=46) n (%)	总计 (N=86) n (%)
		20 mg BID (N=3) n (%)	40 mg QD (N=18) n (%)	总计 (N=21) n (%)	40 mg BID (N=1) n (%)	80 mg QD (N=12) n (%)	总计 (N=13) n (%)	80 mg BID (N=3) n (%)	160 mg QD (N=1) n (%)	总计 (N=4) n (%)		
CHR 可评价受试者	0	2	7	9	1	3	4	2	1	3	19	35
CHR	0	2 (100)	6 (85.7)	8 (88.9)	1 (100)	3 (100)	4 (100)	2 (100)	1 (100)	3 (100)	17 (89.5)	32 (91.4)
95% CI (%)	NE, NE	15.8, 100.0	42.1, 99.6	51.8, 99.7	2.5, 100.0	29.2, 100.0	39.8, 100.0	15.8, 100.0	2.5, 100.0	29.2, 100.0	66.9, 98.7	76.9, 98.2
MCyR 可评价受试者	2	3	15	18	1	2	3	3	1	4	31	58
MCyR	2 (100)	2 (66.7)	5 (33.3)	7 (38.9)	0	1 (50.0)	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (100)	2 (50.0)	11 (35.5)	23 (39.7)
95% CI (%)	15.8, 100.0	9.4, 99.2	11.8, 61.6	17.3, 64.3	0.0, 97.5	1.3, 98.7	0.8, 90.6	0.8, 90.6	2.5, 100.0	6.8, 93.2	19.2, 54.6	27.0, 53.4

CCyR 可评价受试者	2	3	15	18	1	2	3	3	1	4	31	58
CCyR	1 (50.0)	2 (66.7)	5 (33.3)	7 (38.9)	0	1 (50.0)	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (100)	2 (50.0)	9 (29.0)	20 (34.5)
95% CI (%)	1.3, 98.7	9.4, 99.2	11.8, 61.6	17.3, 64.3	0.0, 97.5	1.3, 98.7	0.8, 90.6	0.8, 90.6	2.5, 100.0	6.8, 93.2	14.2, 48.0	22.5, 48.1
MMR 可评价受试者	2	3	17	20	1	2	3	3	1	4	33	62
MMR	1 (50.0)	0	3 (17.6)	3 (15.0)	0	0	0	1 (33.3)	1 (100)	2 (50.0)	4 (12.1)	10 (16.1)
95% CI (%)	1.3, 98.7	0.0, 70.8	3.8, 43.4	3.2, 37.9	0.0, 97.5	0.0, 84.2	0.0, 70.8	0.8, 90.6	2.5, 100.0	6.8, 93.2	3.4, 28.2	8.0, 27.7

2. CP 伴 T315I 受试者的血液学反应、细胞遗传学反应和分子学反应

在 26 例接受过试验药物治疗的伴有 T315I 突变的 CML-CP 受试者中，基线未达到 CHR 且有至少一次给药后的血液学反应评估的受试者有 13 例，给药后达到 CHR 的有 12 例（92.3%，95%CI: [64.0%，99.8%]）。有至少一次给药后细胞遗传学反应评估的受试者有 16 例，达到 MCyR 的有 10 例（62.5%，95%CI: [35.4%，84.8%]），达到 MCyR 的中位时间为 2.81 (2.76, 2.83)个月；达到 CCyR 的有 9 例（56.3%，95%CI: [29.9%，80.2%]），达到 CCyR 的中位时间为 2.83 (2.76, 2.92)个月。有至少一次给药后分子学反应评估的受试者有 17 例，达到 MMR 的有 6 例（35.3%，95%CI: [14.2%，61.7%]），达到 MMR 的中位时间为 2.81 (2.76, 3.68)个月。具体结果请见表 7:

10 表 7 CML-CP 伴 T315I 受试者疗效汇总（疗效分析集）

	10 mg BID (N=0) n (%)	40 mg/day			80 mg/day			160 mg/day			240 mg QD (N=19) n (%)	总计 (N=26) n (%)
		20 mg BID (N=1) n (%)	40 mg QD (N=3) n (%)	总计 (N=4) n (%)	40 mg BID (N=1) n (%)	80 mg QD (N=0) n (%)	总计 (N=1) n (%)	80 mg BID (N=1) n (%)	160 mg QD (N=1) n (%)	总计 (N=2) n (%)		
CHR 可评价受试者	0	1	0	1	1	0	1	0	1	1	10	13
CHR	0	1 (100)	0	1 (100)	1 (100)	0	1 (100)	0	1 (100)	1 (100)	9 (90.0)	12 (92.3)
95% CI (%)	NE, NE	2.5, 100.0	NE, NE	2.5, 100.0	2.5, 100.0	NE, NE	2.5, 100.0	NE, NE	2.5, 100.0	2.5, 100.0	55.5, 99.7	64.0, 99.8
MCyR 可评价受试者	0	1	2	3	1	0	1	1	1	2	10	16
MCyR	0	1 (100)	2 (100)	3 (100)	0	0	0	1 (100)	1 (100)	2 (100)	5 (50.0)	10 (62.5)
95% CI (%)	NE, NE	2.5, 100.0	15.8, 100.0	29.2, 100.0	0.0, 97.5	NE, NE	0.0, 97.5	2.5, 100.0	2.5, 100.0	15.8, 100.0	18.7, 81.3	35.4, 84.8
CCyR 可评价受试者	0	1	2	3	1	0	1	1	1	2	10	16
CCyR	0	1 (100)	2 (100)	3 (100)	0	0	0	1 (100)	1 (100)	2 (100)	4 (40.0)	9 (56.3)
95% CI (%)	NE, NE	2.5, 100.0	15.8, 100.0	29.2, 100.0	0.0, 97.5	NE, NE	0.0, 97.5	2.5, 100.0	2.5, 100.0	15.8, 100.0	12.2, 73.8	29.9, 80.2
MMR 可评价受试者	0	1	3	4	1	0	1	1	1	2	10	17
MMR	0	0	2 (66.7)	2 (50.0)	0	0	0	1 (100)	1 (100)	2 (100)	2 (20.0)	6 (35.3)

95% CI (%)	NE, NE	0.0, 97.5	9.4, 99.2	6.8, 93.2	0.0, 97.5	NE, NE	0.0, 97.5	2.5, 100.0	2.5, 100.0	15.8, 100.0	2.5, 55.6	14.2, 61.7
------------	--------	-----------	-----------	-----------	-----------	--------	-----------	------------	------------	-------------	-----------	------------

3. AP 受试者的血液学反应、细胞遗传学反应和分子学反应

在 48 例接受过试验药物治疗的 CML-AP 受试者中，基线未达到 MaHR（主要血液学反应）且有至少一次给药后的血液学反应评估的 AP 受试者有 46 例，首次试验用药品给药后达到 MaHR 的有 39 例（84.8%, 95%CI: [71.1%, 93.7%]）。有至少一次给药后细胞遗传学反应评估的受试者有 44 例，给药后达到 MCyR 的有 15 例（34.1%, 95%CI: [20.5%, 49.9%]），达到 MCyR 的中位时间为 2.76 (0.95, 5.52)个月；达到 CCyR 的有 8 例（18.2%, 95%CI: [8.2%, 32.7%]）。有至少一次给药后分子学反应评估的受试者有 44 例，达到主要分子学反应 MMR 的有 2 例（4.5%, 95%CI: [0.6%, 15.5%]），达到 MMR 的中位时间为 5.54 (2.79, 8.28)个月。具体结果请见表 8:

10 表 8 CML-AP 受试者疗效汇总（疗效分析集）

	10 mg BID (N=1) n (%)	40 mg/day			80 mg/day			160 mg/day			240 mg QD (N=30) n (%)	总计 (N=48) n (%)
		20 mg BID (N=3) n (%)	40 mg QD (N=3) n (%)	总计 (N=6) n (%)	40 mg BID (N=4) n (%)	80 mg QD (N=4) n (%)	总计 (N=8) n (%)	80 mg BID (N=0) n (%)	160 mg QD (N=3) n (%)	总计 (N=3) n (%)		
MaHR 可评价受试者	1	3	2	5	4	4	8	0	3	3	29	46
MaHR	1 (100)	3 (100)	1 (50.0)	4 (80.0)	3 (75.0)	3 (75.0)	6 (75.0)	0	3 (100)	3 (100)	25 (86.2)	39 (84.8)
95% CI (%)	2.5, 100.0	29.2, 100.0	1.3, 98.7	28.4, 99.5	19.4, 99.4	19.4, 99.4	34.9, 96.8	NE, NE	29.2, 100.0	29.2, 100.0	68.3, 96.1	71.1, 93.7
MCyR 可评价受试者	1	3	2	5	4	4	8	0	3	3	27	44
MCyR	0	1 (33.3)	1 (50.0)	2 (40.0)	1 (25.0)	0	1 (12.5)	0	1 (33.3)	1 (33.3)	11 (40.7)	15 (34.1)
95% CI (%)	0.0, 97.5	0.8, 90.6	1.3, 98.7	5.3, 85.3	0.6, 80.6	0.0, 60.2	0.3, 52.7	NE, NE	0.8, 90.6	0.8, 90.6	22.4, 61.2	20.5, 49.9
CCyR 可评价受试者	1	3	2	5	4	4	8	0	3	3	27	44
CCyR	0	1 (33.3)	0	1 (20.0)	0	0	0	0	0	0	7 (25.9)	8 (18.2)
95% CI (%)	0.0, 97.5	0.8, 90.6	0.0, 84.2	0.5, 71.6	0.0, 60.2	0.0, 60.2	0.0, 36.9	NE, NE	0.0, 70.8	0.0, 70.8	11.1, 46.3	8.2, 32.7
MMR 可评价受试者	1	3	2	5	4	4	8	0	3	3	27	44
MMR	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (7.4)	2 (4.5)
95% CI (%)	0.0, 97.5	0.0, 70.8	0.0, 84.2	0.0, 52.2	0.0, 60.2	0.0, 60.2	0.0, 36.9	NE, NE	0.0, 70.8	0.0, 70.8	0.9, 24.3	0.6, 15.5

经三代或三代以上 TKI 治疗失败或不耐受的 CML-AP 受试者的血液学反应、细胞遗传学反应和分子学反应

在 30 例经三代或三代以上 TKI 治疗失败或不耐受的 CML-AP 受试者中，中位暴露时间（范围）为 8.8 (0.9,28.3)个月，基线未达到 MaHR 且有至少一次给药后的血液学反应评估的可评价受试者有 28 例，首次试验用药品给药后达到 MaHR 的有 22 例（78.6%, 95%CI: [64.8%, 89.8%]）。有至少一次给药后细胞遗传学反应评估的受试者有 28 例，给药后达到 MCyR 的有 12 例（42.9%, 95%CI: [24.5%, 61.1%]），达到 MCyR 的中位时间为 2.76 (0.95, 5.52)个月；达到 CCyR 的有 8 例（28.6%, 95%CI: [14.3%, 43.8%]）。有至少一次给药后分子学反应评估的受试者有 28 例，达到主要分子学反应 MMR 的有 2 例（7.1%, 95%CI: [0.6%, 15.5%]），达到 MMR 的中位时间为 5.54 (2.79, 8.28)个月。具体结果请见表 9:

95%CI: [59.0%, , 91.7%]) , MaHR 的中位持续缓解时间尚未达到 (Q1, Q3: 4.83 个月, NE)。基线未达到 MCyR 且有至少一次给药后细胞遗传学反应评估的可评价受试者有 28 例, 给药后达到 MCyR 的有 7 例 (25.0%, 95%CI: [10.7%, 44.9%]) , 给药后达到 CCyR 的有 4 例 (14.3%, 95%CI: [4.0%, 32.7%]) , 达到 MCyR 和 CCyR 的中位时间分别为 2.69 (2.69, 5.55)个月和 5.59 (4.16, 6.92)个月。基线未达到 MMR 有至少一次给药后分子学反应评估的可评价受试者有 28 例, 达到 MMR 的有 1 例 (3.6%, 95%CI: [0.1%, 18.3%]) , 详见表 9。中位 PFS 未达到, 12 个月的 PFS 率为 79.9% (95%CI: [54.3%, 92.1%]) (Kaplan-Meier 方法估计)。中位 EFS 为 8.41 个月(95%CI:2.86,NE), 12 个月的 EFS 率为 42.5% (95%CI: [17.9%, 65.4%]) (Kaplan-Meier 方法估计)。

10 表 9 在经三代或三代以上 TKI 治疗失败或不耐受的 CML-AP 患者中的疗效汇总

	10 mg BID (N=1) n (%)	40 mg/day			80 mg/day			160 mg/day			240 mg QD (N=18) n (%)	总计 (N=30) n (%)
		20 mg BID (N=1) n (%)	40 mg QD (N=3) n (%)	总计 (N=4) n (%)	40 mg BID (N=2) n (%)	80 mg QD (N=4) n (%)	总计 (N=6) n (%)	80 mg BID (N=0) n (%)	160 mg QD (N=1) n (%)	总计 (N=1) n (%)		
MaHR 可评价受试者	1	1	2	3	2	4	6	0	1	1	17	28
MaHR	1 (100)	1 (100)	1 (50.0)	2 (66.7)	1 (50.0)	3 (75.0)	4 (66.7)	0	1 (100)	1 (100)	14 (82.4)	22 (78.6)
95% CI (%)	2.5, 100.0	2.5, 100.0	1.3, 98.7	9.4, 99.2	1.3, 98.7	19.4, 99.4	22.3, 95.7	NE, NE	2.5, 100.0	2.5, 100.0	56.6, 96.2	59.0, 91.7
MCyR 可评价受试者	1	1	2	3	2	4	6	0	1	1	17	28
MCyR	0	0	1 (50.0)	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0	6 (35.3)	7 (25.0)
95% CI (%)	0.0, 97.5	0.0, 97.5	1.3, 98.7	0.8, 90.6	0.0, 84.2	0.0, 60.2	0.0, 45.9	NE, NE	0.0, 97.5	0.0, 97.5	14.2, 61.7	10.7, 44.9
CCyR 可评价受试者	1	1	2	3	2	4	6	0	1	1	17	28
CCyR	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4 (23.5)	4 (14.3)
95% CI (%)	0.0, 97.5	0.0, 97.5	0.0, 84.2	0.0, 70.8	0.0, 84.2	0.0, 60.2	0.0, 45.9	NE, NE	0.0, 97.5	0.0, 97.5	6.8, 49.9	4.0, 32.7
MMR 可评价受试者	1	1	2	3	2	4	6	0	1	1	17	28
MMR	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (5.9)	1 (3.6)
95% CI (%)	0.0, 97.5	0.0, 97.5	0.0, 84.2	0.0, 70.8	0.0, 84.2	0.0, 60.2	0.0, 45.9	NE, NE	0.0, 97.5	0.0, 97.5	0.1, 28.7	0.1, 18.3

其中, 在 14 例经三代或三代以上 TKI 治疗失败或不耐受的 CML-AP 伴 T315I 突变的受试者中, 中位暴露时间 (范围) 为 8.4 (0.9,18.4)个月, 基线未达到 MaHR 且有至少一次给药后的血液学反应评估的可评价受试者有 13 例, 首次试验用药品给药后达到 MaHR 的有 10 例 (76.9%, 95%CI: [46.2%, , 95.0%]) , MaHR 的中位持续缓解时间为 11.93 (Q1, Q3: 4.83, NE) 个月。基线未达到 MCyR 且有至少一次给药后细胞遗传学反应评估的可评价受试者有 12 例, 给药后达到 MCyR 的有 3 例 (25.0%, 95%CI: [5.5%, 57.2%]) , 给药后达到 CCyR 的有 2 例 (16.7%, 95%CI: [2.1%, 48.4%]) , 达到 MCyR 和 CCyR 的中位时间分别为 2.69 (2.69, 2.76)个月和 4.19 (2.76, 5.62)个月。基线未达到 MMR 且有至少一

次给药后分子学反应评估的可评价受试者有 12 例，达到主要分子学反应 MMR 的有 1 例 (8.3%, 95%CI: [0.2%, 38.5%])，详见表 10。中位 PFS 未达到，12 个月的 PFS 率为 75.8% (95%CI: [30.5%, 93.7%]) (Kaplan-Meier 方法估计)。中位 EFS 为 5.55(95%CI:1.58,8.25) 个月，12 个月的 EFS 率为 18.0% (95%CI: [0.9%, 53.3%]) (Kaplan-Meier 方法估计)。

5 表 10 经三代或三代以上 TKI 治疗失败或不耐受的 CML-AP 伴 T315I 突变患者中的疗效汇总

	10 mg BID (N=0) n (%)	40 mg/day			80 mg/day			160 mg/day			240 mg QD (N=8) n (%)	总计 (N=14) n (%)
		20 mg BID (N=0) n (%)	40 mg QD (N=2) n (%)	总计 (N=2) n (%)	40 mg BID (N=1) n (%)	80 mg QD (N=2) n (%)	总计 (N=3) n (%)	80 mg BID (N=0) n (%)	160 mg QD (N=1) n (%)	总计 (N=1) n (%)		
MaHR 可评价受试者	0	0	2	2	1	2	3	0	1	1	7	13
MaHR	0	0	1 (50.0)	1 (50.0)	1 (100)	1 (50.0)	2 (66.7)	0	1 (100)	1 (100)	6 (85.7)	10 (76.9)
95% CI (%)	NE, NE	NE, NE	1.3, 98.7	1.3, 98.7	2.5, 100.0	1.3, 98.7	9.4, 99.2	NE, NE	2.5, 100.0	2.5, 100.0	42.1, 99.6	46.2, 95.0
MCyR 可评价受试者	0	0	1	1	1	2	3	0	1	1	7	12
MCyR	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (42.9)	3 (25.0)
95% CI (%)	NE, NE	NE, NE	0.0, 97.5	0.0, 97.5	0.0, 97.5	0.0, 84.2	0.0, 70.8	NE, NE	0.0, 97.5	0.0, 97.5	9.9, 81.6	5.5, 57.2
完全 CCyR 可评价受试者	0	0	1	1	1	2	3	0	1	1	7	12
完全 CCyR	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (28.6)	2 (16.7)
95% CI (%)	NE, NE	NE, NE	0.0, 97.5	0.0, 97.5	0.0, 97.5	0.0, 84.2	0.0, 70.8	NE, NE	0.0, 97.5	0.0, 97.5	3.7, 71.0	2.1, 48.4
MMR 可评价受试者	0	0	1	1	1	2	3	0	1	1	7	12
MMR	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	1 (8.3)
95% CI (%)	NE, NE	NE, NE	0.0, 97.5	0.0, 97.5	0.0, 97.5	0.0, 84.2	0.0, 70.8	NE, NE	0.0, 97.5	0.0, 97.5	0.4, 57.9	0.2, 38.5

5) 安全性

本试验药物作为全新机制的变构位点抑制剂，与 ATP 竞争性 TKIs 相比，非血液学毒性有明显改善，尚无色素沉着及严重的动脉阻塞性事件和静脉栓塞事件；血液学毒性基本一致。

本试验药物的≥3 级的血液学不良事件通过暂停用药多数可以得到控制，未发生出血或严重的全身性感染并发症。

本试验药物安全耐受性良好，未观察到 AE 发生频率呈剂量依赖性增加。

15

试验结果 2

截至 2024 年 6 月 2 日，108 例慢性期慢性粒细胞白血病(CML-CP)入组受试者接受过试验药物治疗，其中：a)既往接受过≥3 个不同 TKIs 治疗的受试者有 71 例 (66%)；b)既

往接受过帕纳替尼、奥雷巴替尼、阿思尼布和/或 HS-10382 (一种新的 STAMP 抑制剂)治疗的受试者有 40 例 (37%) ; c)带有 BCR-ABL(IS) > 10%的受试者有 91 例 (84%) ; d)只伴有 T315I 突变的受试者有 25 例 (23%) ; e)伴有 T315I 突变和额外突变的受试者有 8 例 (7%) ; f)伴有其他突变的受试者有 14 例 (13%) ; g)没有突变的受试者有 61 例 (56%) ;

截至 2024 年 6 月 2 日, 50 例加速期慢性粒细胞白血病(CML-AP)入组受试者接受过试验药物治疗, 其中: a)既往接受过≥3 个不同 TKIs 治疗的受试者有 44 例 (88%) ; b)既往接受过帕纳替尼、奥雷巴替尼、阿思尼布和/或 HS-10382 治疗的受试者有 30 例 (60%) ; c)带有 BCR-ABL(IS) > 10%的受试者有 46 例 (92%) ; d)只伴有 T315I 突变的受试者有 17 例 (34%) ; e)伴有 T315I 突变和额外突变的受试者有 3 例 (6%) ; f)伴有其他突变的受试者有 14 例 (28%) ; g)没有突变的受试者有 16 例 (32%) 。

1. CML-CP 受试者的血液学反应、细胞遗传学反应和分子学反应

基线未达到 CHR 且有至少一次给药后的血液学反应评估的 CML-CP 受试者有 49 例, 给药 3 个周期以内达到 CHR 的有 40 例 (82%) , MCyR、CCyR 和 MMR 的 18 个月的累积发生率分别为 52%、40%和 26%。

基线未达到 CHR 且有至少一次给药后的血液学反应评估的伴有 T315I 突变的 CML-CP 受试者有 20 例, 给药 3 个周期以内达到 CHR 的有 16 例 (80%) , MCyR、CCyR 和 MMR 的 18 个月的累积发生率分别为 76%、69%和 50%。

在既往接受过帕纳替尼、奥雷巴替尼、阿思尼布和/或 HS-10382 治疗的 CML-CP 受试者中, MCyR 和 CCyR 的 18 个月的累积发生率分别为 32%和 17%。

2. AP 受试者的血液学反应、细胞遗传学反应和分子学反应

基线未达到 MaHR 和 CHR 且有至少一次给药后的血液学反应评估的 CML-AP 受试者有 42 例, 给药 3 个周期以内达到 MaHR 和 CHR 的分别有 35 例 (83%)和 33 例 (79%) MCyR、CCyR 和 MMR 的 18 个月累积发生率分别为 35%、30%和 14%。

在接受过试验药物治疗的伴有 T315I 突变的 CML-AP 受试者中, MCyR、CCyR 和 MMR 的 18 个月累积发生率分别为 36%、30%和 15%。

在既往接受过帕纳替尼、奥雷巴替尼、阿思尼布和/或 HS-10382 治疗的 CML-AP 受试者中, MCyR 和 CCyR 的 18 个月累积发生率分别为 23%和 17%。

随着患者数量的增加和随访时间的延长, 化合物 A 表现出良好的耐受性, 没有发现

新的安全性问题。更新的数据表明，在 CML-CP 和 CML-AP 患者中，包括 T315I 突变患者和既往接受过帕纳替尼、奥雷巴替尼、阿思尼布和/或 HS-10382 治疗失败的患者，都有很好的疗效。

PK 结果表明，化合物 A 的暴露量与剂量成正比。化合物 A 的终末半衰期较长(>100 小时)，有可能导致药物积聚。

实施例 3 细胞生长抑制活性测试

基于 Ba/F3 鼠 pro-B 细胞系构建一系列表达 BCR-ABL1 单一突变和复合突变的细胞系。使用体外抗增殖试验分析化合物 A、阿思尼布、ATP 竞争性的 BCR-ABL1 抑制剂(例如帕纳替尼)作为单一药物或组合药物的作用。

本实验采用 Promega 公司提供的 Celltiter-Glo (CTG) 试剂盒，它为一种均质法细胞活力检测方法，通过定量 ATP 来测定培养细胞的细胞活力。将细胞接种在 96 孔板中并用不同浓度的测试物品处理。采用 Chou-Talalay 中位药效法，使用不同浓度的化合物 A、阿思尼布、ATP 竞争性的 BCR-ABL1 抑制剂，或其组合测试了用药效果，每种处理进行一式三份。然后将平板在 37℃和 5%CO₂ 下培养 72 小时。处理结束时，按照厂家说明加入 CTG 试剂 (CellTiter-Glo 试剂盒) 检测细胞活力值。在酶标仪(Biotek cytation3.0)上读板。用 GraphPad Prism7.0 软件计算 IC₅₀。

利用以下非线性拟合公式来得到化合物的 IC₅₀ (半数抑制浓度)：

$$Y=Bottom + (Top-Bottom)/(1+10^{((LogIC50-X)*HillSlope)})$$

Y：抑制率 (%inhibition)

X：化合物浓度 log 值

Top：最大响应

Bottom：基线响应

HillSlope：曲线的坡度

细胞抑制率 Inhibition (抑制率%) 计算公式为：

$$\text{抑制率}(\%) = 1 - (\text{Lum 待测药} - \text{Lum 溶媒对照}) / (\text{Lum 细胞对照} - \text{Lum 溶媒对照}) \times 100\%$$

Lum 待测药：加了待测药的细胞发光信号值

Lum 细胞对照：不加化合物只加 0.5%DMSO 的孔内细胞发光信号值

Lum 溶媒对照：不加细胞只加培养液的孔内发光信号值

用 Calcsyn (Version 2.0, Zhou)软件绘制各组合用药下抑制率-联合(Fraction affected-Combination Index)曲线图，并计算其相应的联合指数(CI)，大于 0.7 小于 1.0 时，表明两

种化合物之间具有轻微协同作用；大于 0.3 小于 0.7 时，认为两种化合物之间具有协同作用；小于 0.3，则为强协同作用。

基于细胞抗增殖研究表明：

- ① 化合物 A 和阿思尼布具有类似的耐药谱，对 Ba/F3 BCR-ABL1 的 T315M、Y253H/T315I 和 Q252H/T315I 突变表现出显著降低的抗增殖活性(IC₅₀ 值> 1000 nM)，对 E255V/T315I 突变表现出中等降低的抗增殖活性(IC₅₀ 值分别为 151 nM 和 446 nM)。帕纳替尼的主要耐药突变为 T315M、Y253H/T315I 和 E255V/T315I。结果见表 11。

表 11：化合物 A、阿思尼布、ATP 竞争性的 BCR-ABL1 抑制剂单药在 Ba/F3 BCR-ABL1 细胞系中的作用(IC₅₀ nM)

Ba/F3 BCR-ABL1 突变细胞系	化合物 A	阿思尼布	帕纳替尼	奥雷巴替尼	伊马替尼	达沙替尼	尼洛替尼	博舒替尼	氟马替尼
T315M	1549±584	10000	137±2.83	38.2±3.46	10000	10000	10000	3968±151	10000
Y253H/T315I	10000	10000	260.5±4.95	36.2±1.27	10000	10000	10000	3715±9.9	8422±245
E255V/T315I	151±13.4	446±91.2	590±9.26	25.8±2.9	10000	10000	10000	3922±1377	10000
Q252H/T315I	10000	10000	33.2±2.33	7.7±0.01	10000	10000	10000	3130±9.9	10000

- ② 与单一药物相比，化合物 A 与帕纳替尼或奥雷巴替尼组合对 BCR-ABL1 的 Y253H/T315I 突变细胞具有协同抗肿瘤作用。

我们发现，与相应的单药疗法相比，化合物 A 与帕纳替尼组合，或化合物 A 与奥雷巴替尼组合能大幅度提高对 BCR-ABL1 Y253H/T315I 细胞的抑制（如图 1a，1b，1c，1d 和表 12），且表现出强的协同效应，联合指数(CI)均小于 0.3（如图 1e 和 1f）。

表 12 不同抑制剂（I1 和 I2）的单药疗法和联用疗法的 IC₅₀ 值(nM)

细胞系	I1	治疗	I2	IC ₅₀ ^{I1}	IC ₅₀ ^{I2}
BCR-ABL1 Y253H/T315I	化合物 A	单药	无	12255	
	帕纳替尼	单药	无	215.9	
	奥雷巴替尼	单药	无	36.90	
	化合物 A	联用	帕纳替尼	166.2	13.85
	化合物 A	联用	奥雷巴替尼	65.28	5.44

图 2a 表明：化合物 A (>300 nM) 和帕纳替尼 (>30 nM) 组合对 Ba/F3 BCR-ABL1 Y253H/T315I 细胞活力达到了完全(100%)或接近完全 (>95%) 抑制。

图 2b 表明：化合物 A (>30 nM) 和奥雷巴替尼 (>30 nM) 组合对 Ba/F3 BCR-ABL1

Y253H/T315I 细胞活力达到了完全(100%)抑制。

图 3 表明：通过确定单独使用或组合使用的 IC90 值，我们发现相比单药帕纳替尼的 IC90 值 1489 nM，帕纳替尼和化合物 A 的组合将帕纳替尼的 IC90 值大幅降低至 60.9 nM，甚至低于临床剂量 45mg QD 稳态时的等效最低血浆浓度($C_{ssmin} = 64.3$ nM)；而与阿思尼布的组合仅将帕纳替尼的 IC90 值降低至 165 nM。

③ 与单一药物相比，化合物 A 与帕纳替尼组合对 BCR-ABL1 的 E255V/T315I、Q252H/T315I、T315M、T315I、Y253H/E255K 和 F359V 突变的细胞具有协同抗肿瘤作用。

如图 4 所示，单药帕纳替尼 (≤ 60 nM) 无法抑制 Ba/F3 BCR-ABL1 E255V/T315I 细胞活力。而加入临床可达到的浓度 (720 nM) 的化合物 A 时，其与 48 nM 或 60 nM 的帕纳替尼组合使用时，Ba/F3 BCR-ABL1 E255V/T315I 细胞活力降低了 98%；其与 24 nM 或 19.2 nM 的帕纳替尼组合使用时，Ba/F3 BCR-ABL1 E255V/T315I 细胞活力降低了约 90%。当阿思尼布与帕纳替尼组合使用时，尽管阿思尼布高达 6000 nM，抑制效果仍然不如化合物 A 与帕纳替尼组合。

如图 5 所示，Ba/F3 BCR-ABL1 Q252H/T315I 细胞活力能够被 60 nM 和 48 nM 的单药帕纳替尼抑制，但不能被较低浓度例如 24 nM 或 19.2 nM 的单药帕纳替尼抑制。而加入 720 nM 化合物 A 时，其与我们测试的各个浓度 (例如，60 nM、48 nM、24 nM 或 19.2 nM) 的帕纳替尼联合使用时，Ba/F3 BCR-ABL1 Q252H/T315I 细胞活力均被完全抑制了。600 nM 或 6000 nM 阿思尼布只有与更高浓度 (60 nM 和 48 nM) 的帕纳替尼联合使用时，Ba/F3 BCR-ABL1 Q252H/T315I 细胞活力才能被完全抑制。

如图 6 所示，单药帕纳替尼对 Ba/F3 BCR-ABL1 T315M 完全没有抗增殖效果，而化合物 A 或阿思尼布与 48 nM 或 60 nM 的帕纳替尼组合对 Ba/F3 BCR-ABL1 T315M 恢复其抗增殖效果。但是，当组合中帕纳替尼的浓度降低至 24 nM 或 19.2 nM 时，只有和化合物 A 组合才能维持协同抑制作用。

如图 7 所示，与相应浓度的单药相比，720 nM 的化合物 A 和 19.2 nM 帕纳替尼联合使用几乎能 100% 抑制 Ba/F3 BCR-ABL1 T315I、Y253H/F359V、Y253H/E255K 和 F359V 突变细胞的活力，表现出强的协同效应。

总体而言，化合物 A 和帕纳替尼/奥雷巴替尼组合在针对最难克服的复合突变以及帕纳替尼耐药 T315M 突变方面的协同效应非常显著，且强于阿思尼布和帕纳替尼/奥雷巴替尼的组合。

实施例 4 化合物 A 在 SUP-B15 皮下移植瘤模型上的药效学研究

用含有 20%胎牛血清和 IMDM 培养基在体外培养费城染色体阳性急性淋巴细胞性白血 病细胞 SUP-B15，当细胞数量到达要求时，收取细胞，计数，接种。

动物: 选用 NCG 小鼠，雌性，6-8 周龄，体重 18-22 克。共 35 只(含备用小鼠 15 只)。

5 由江苏集萃药康科技有限公司或其他合格供应商提供。

肿瘤接种: 将 0.1 mL (10×10⁶ 个) SUP-B15 和 0.1 mL 基质胶(matrigel)混匀后 (共 0.2 mL) 皮下接种于每只小鼠的右后背。

动物分组给药: 肿瘤平均体积达 150~200 mm³ 时开始分组给药。实验分组和给药方 案见下表。

组别	治疗	例数	剂量(mg/kg)	给药体积(mL/kg)	给药途径	疗程
1	溶剂对照	4	-	10	p.o.	qd × 3 周
2	化合物 A	4	5	10	p.o.	qd × 3 周
3	化合物 A	4	15	10	p.o.	qd × 3 周
4	化合物 A	4	45	10	p.o.	qd × 3 周

10 动物饲养: 动物到达后在实验环境饲养 3-7 天后方能开始实验。动物在 SPF 级动物 房以 IVC (独立送风系统) 笼具饲养 (每笼 4 只)。所有笼具、垫料及饮水在使用前均需 灭菌。所有实验人员在动物房操作时应穿着防护服和乳胶手套。每笼动物信息卡应注明 笼内动物数目，性别，品系，接收日期，给药方案，实验编号，组别以及实验开始日期。 笼具、饲料及饮水每周更换两次。饲养环境及光照情况如下: 温度: 20~26 °C，湿度:

15 40~70%，光照周期: 12 小时光照，12 小时无光照。

饲料成分: 饲料符合实验动物食物鉴定标准。污染物最高含量在可控范围内并由生 产厂家负责例检。饮水采用高压灭菌的饮用水。

动物分组: 给药前称重动物，测量瘤体积。根据瘤体积随机分组。

20 观察: 每天监测动物的健康状况及死亡情况，例行检查包括观察肿瘤生长和药物治 疗对动物日常行为表现的影响如行为活动，摄食摄水量，体重变化 (每周测量两次体重 或每隔一天测量一次)，外观体征或其它不正常情况。基于各组动物数量记录组内动物 死亡数和副作用。

25 实验指标: 实验指标是考察肿瘤生长是否被抑制、延缓或治愈。每周三次用游标卡尺 测量肿瘤直径。肿瘤体积的计算公式为: $V = 0.5a \times b^2$ ，a 和 b 分别表示肿瘤的长径和短 径。

化合物的抑瘤疗效用 TGI(%)或相对肿瘤增殖率 T/C(%)评价。TGI(%)，反映肿瘤生 长抑制率。TGI(%)的计算: $TGI(\%) = [1 - (\text{某处理组给药结束时平均瘤体积} - \text{该处理组开始$

给药时平均瘤体积)/(溶剂对照组治疗结束时平均瘤体积 - 溶剂对照组开始治疗时平均瘤体积)] $\times 100\%$ 。

相对肿瘤增殖率 T/C (%)：计算公式如下： $T/C \% = TRTV / CRTV \times 100 \%$ (TRTV：治疗组 RTV；CRTV：阴性对照组 RTV)。根据肿瘤测量的结果计算出相对肿瘤体积 (relative tumor volume, RTV)，计算公式为 $RTV = V_t / V_0$ ，其中 V_0 是分组时 (即 d0) 测量所得平均肿瘤体积， V_t 为某一次测量时的平均肿瘤体积，TRTV 与 CRTV 取同一天数据。

在实验结束后将检测肿瘤重量，并计算 Tweight/Cweight 百分比，Tweight 和 Cweight 分别表示给药组和溶媒对照组的瘤重。

实验终止：若动物健康状况持续恶化，或瘤体积超过 $3,000 \text{ mm}^3$ ，或有严重疾病，或疼痛，或须处以安乐死。

数据分析：T 检验用于两组间比较。三组或多组间比较用单因素 ANOVA。如果 F 值有显著性差异，应在 ANOVA 分析之后再进行多重比较。用 SPSS 17.0 进行所有数据分析。 $p < 0.05$ 认为有显著性差异。

实验结果：化合物 A 治疗组 5 mg/kg 、 15 mg/kg 和 45 mg/kg 在给药后 21 天的 TGI(%) 分别为 119.5% 、 124.7% 和 125.6% 。各治疗组均没有明显的体重降低情况，治疗期间耐受性良好。

实施例 5 一项评价化合物 A 在治疗经第三代 TKI 治疗后的复发难治性加速期慢性粒细胞白血病的

有效性和安全性的单臂、开放、多中心的 II 期临床研究

试验目的

主要目的

队列 1：评估化合物 A 治疗第一代、第二代和第三代 TKI (泊那替尼、奥雷巴替尼) 治疗后复发难治性 CML-AP 且不伴 T315I 突变受试者的有效性。

队列 2：评估化合物 A 治疗 ≥ 2 个 TKI (至少含一个第三代 TKI) 治疗后复发难治性 CML-AP 且伴 T315I 突变受试者的有效性。

次要目的

进一步评估化合物 A 在队列 1 和队列 2 的 CML-AP 受试者中的有效性，包括血液学反应、细胞遗传学反应、分子学反应和临床结局等。评估化合物 A 在 CML-AP 受试者中的安全性。

探索性目的

探索化合物 A 的群体药代动力学 (PopPK) 特征。探索化合物 A 治疗过程中的 BCR-ABL1 激酶区及以外的基因突变和耐药/疾病进展的相关性。

总体设计

5 本研究计划入组约 40 例 CML-AP 受试者，其中队列 1 的 CML-AP 且不伴 T315I 突变的患者 20 例，队列 2 的 CML-AP 且伴 T315I 突变的患者 20 例。

10 经筛选合格的受试者，将接受化合物 A 片 240 mg，每天 1 次，空腹口服，每 28 天为一个治疗周期。直至出现不可耐受毒性、疾病进展、死亡、受试者撤回知情同意、失访、受试者接受其他抗肿瘤治疗、到达方案规定的最长治疗周期或者本研究终止（以先发生者为准）。在治疗过程中，将对每名受试者定期进行血液学反应、细胞遗传学反应和分子学反应的评估。同时对不良事件和实验室检查等安全性信息进行评估。

15 受试者接受化合物 A 给药后收集所有的 AE 和 SAE，直至研究结束。研究结束定义为受试者完成最多 24 个周期的化合物 A 给药，或提前退出，或受试者接受其他抗肿瘤治疗，或疾病进展，或失访，或死亡，以先发生为准。受试者因任何原因终止研究治疗，在获知/确定终止研究治疗后 7 天内进行末次治疗随访，治疗结束后 28 天（±7 天）进行安全性随访。治疗结束后受试者每 3 个月（±7 天）进行一次生存随访，直至本研究结束。当完成主要终点的数据收集（在最后一例受试者入组后约 6 个月），将撰写用于提交监管部门的临床试验总结报告。进一步的跟踪数据将另行给予总结。

入选标准

20 患者必须满足以下所有入选标准才可入组本研究：
1. 签署书面知情同意书；
2. 筛选时受试者年龄在 18 周岁及以上，性别不限；
25 3. 经第三代 TKI 治疗后耐药或不耐受的 CML-AP 患者：队列 1：CML-AP 且不伴 T315I 突变患者，要求至少接受过第一代、第二代和第三代 TKI。队列 2：CML-AP 且伴 T315I 突变患者，要求 T315I 突变后接受过奥雷巴替尼或泊那替尼或其他对 T315I 突变敏感的 TKI 治疗（进入本研究前样本需要送检中心实验室）。其中，第一代 TKI 指伊马替尼，第二代 TKI 包括氟马替尼、达沙替尼和尼洛替尼，第三代 TKI 包括奥雷巴替尼和泊那替尼，境外上市但境内尚未上市或境内临床试验的其他 TKI 可按照对应方式计为接受过某一线 TKI 治疗。既往应在 AP 期接受过至少一种 TKI 治疗，除非研究者根据既往用药史判断已不能获益。对于 CP 期接受的已耐药或不耐受的 TKI 治疗，可计入所要求的
30 TKI 总数中，且预期 AP 期再重新接受该 TKI 治疗反应不佳。CML-CP 治疗耐药定义为（至少需符合 1 条标准）：未能获得完全血液学反应（治疗 3 个月前）、微小细胞遗传学反应（治疗 6 个月前）或主要细胞遗传学反应（治疗 12 个月前），或出现新的 BCR-ABL1 激酶域突变或新的克隆演变。CML-CP 患者如果接受 TKI 治疗的任何时间内出现

反应的丢失或未达到完全细胞遗传学反应时出现激酶域突变或进展为 CML-AP 或 CML-BP, 也被视为耐药。CML-CP 治疗不耐受的定义为: 因毒性而无法耐受当前 TKI 治疗, 或服用当前 TKI 后疾病进展, 因毒性而无法接受更大剂量。

4. 按照 ELN 2020 的诊断标准确定为加速期 CML 患者; CML-AP 的耐药定义如下
- 5 (至少需符合 1 条标准): a. 治疗开始后 3 个月: 未能获得 MaHR; b. 治疗开始后任意时间, 失去 MaHR; c. 治疗开始后任意时间, 在无 MaHR 的情况下, 出现新的 BCR::ABL 激酶区突变。CML-AP 治疗不耐受的定义如下(至少需符合 1 条标准): a. 非血液学不耐受: 无 MaHR 的 CML-AP 受试者, 出现与治疗相关的 3 或 4 级非血液毒性; 或者持续存在 2 级毒性, 对包括剂量调整(因优先考虑受试者的最大受益而不进行降低剂量的情况除外)
- 10 在内的最佳治疗无反应的受试者; b. 血液学不耐受: 无 MaHR 的 CML-AP 受试者, 出现与治疗相关的 4 级血液毒性超过 7 天; 或治疗中将剂量减至最低有效剂量后, 复发 3 或 4 级毒性(ANC 或血小板)的受试者。
5. 东部肿瘤协作组(ECOG)的表现状态 ≤ 2 ;
6. 最低预期寿命 ≥ 3 个月;
- 15 7. 必需满足下列血液学指标, 要求检测前 14 天内未经过输血或任何血液制品、未使用细胞因子): 血红蛋白 ≥ 60 g/L; 中性粒细胞绝对计数(ANC) $\geq 1.0 \times 10^9$ /L; 血小板 $\geq 100 \times 10^9$ /L(由于疾病引起的除外);
8. 良好的肾功能, 定义为血清肌酐 < 1.5 正常上限(ULN);
9. 良好的肝功能, 定义为:
- 20 $\triangleright$ 总胆红素 $< 1.5 \times \text{ULN}$;
- $\triangleright$ 丙氨酸转氨酶(ALT[SGPT])和天冬氨酸转氨酶(AST[SGOT]) $< 2.5 \times \text{ULN}$ (如肝脏受白血影响, 则 ALT 和 AST $< 5 \times \text{ULN}$);
10. 良好的凝血功能: 凝血酶原时间(PT) $< 1.5 \times \text{ULN}$; 国际标准化比率(INR) $< 1.5 \times \text{ULN}$, 活化部分凝血活酶时间(APTT) $< 1.5 \times \text{ULN}$;
- 25 11. 正常的胰腺功能, 定义为脂肪酶和淀粉酶 $< 1.5 \times \text{ULN}$;
12. 经心电图评估筛查结果表明正常的 QTc 间隔, 定义为男性 ≤ 450 ms, 女性 ≤ 470 ms;
13. 筛选期妊娠检查阴性(有生育能力的女性);
14. 同意在整个研究过程中(从签署知情同意书之日起至末次给药后 28 天)与其性伴侣使用有效的避孕方式(仅针对有生育能力的男性及女性受试者)。

30

排除标准

具有以下任何一项的患者不能入组本研究:

1. 试验药物首次给药之前 5 个半衰期内接受过 TKI 治疗, 或先前使用 TKI 药物相关的非血液学 AEs 未恢复至 1 级或以下(NCI CTCAE V5.0)(脱发除外);
- 35 2. 接受其他抗肿瘤治疗且符合以下任一情况者: 在试验药物首次给药前 24 小时内接受阿那格雷, 首次给药前 14 天内接受干扰素、阿糖胞苷或免疫疗法, 或首次给药前 28

天内接受任何其他细胞毒性化学疗法（羟基脲除外）、放射疗法或研究性疗法（研究性疗法为不包含任何 TKI 类药物的研究性疗法）；

3. 需要同时使用免疫抑制剂治疗（除用于短期治疗的皮质类固醇，定义为：7 天以内，每日激素剂量小于 30 mg 强的松或等同剂量的其它皮质类固醇激素）；
- 5 4. 筛选期 1 个月内服用过与尖端扭转性心动过速相关的药物；
5. 合并其他疾病需要使用与研究药物可能有药物相互作用的药物（如 CYP2C8 底物和中强效 CYP3A4 诱导剂或抑制剂）；
6. 曾接受过自体或异体造血干细胞移植者；
7. 有活动性中枢神经系统疾病的受试者；
- 10 8. 已达到主要血液学反应（MaHR）的 CML-AP 患者；
9. 既往曾进展为 BP 的 CML-AP 患者；
10. 有明显或未经控制的心血管疾病，包括但不限于：
 - 首次给药前 3 个月内发生心肌梗死；
 - 首次给药前 3 个月内出现不稳定心绞痛；
 - 15 ➢ 首次给药前 3 个月内发生充血性心力衰竭；
 - 左室射血分数（LVEF） $\leq 50\%$ ，心脏超声肺动脉收缩压 $> 50\text{mmHg}$ ；或者有肺动脉高压相关临床症状；
11. 患有任何心脏或血管疾病病史，如高血压（收缩压 $> 140\text{mmHg}$ 和或舒张压 $> 90\text{mmHg}$ ），或受试者需要服用已知可能造成心电图 QT 间期延长的药物。原发性高血压患者如果使用抗高血压药物可以控制血压稳定（ $< 140\text{mmHg}/90\text{mmHg}$ ，且 1 个月内无血压波动超过 $160\text{mmHg}/100\text{mmHg}$ ）可以入组；
- 20 12. 试验药物首次给药前 2 周内服用有明确的抗肿瘤适应症的中药；
13. 患有与 CML 无关的严重出血性疾病；
14. 既往使用 TKI 治疗 CML 过程中，出现过严重的心血管疾病情况（包括心肌梗塞、
- 25 不稳定心绞痛、严重心律失常和充血性心力衰竭等）；
15. 首次给药前 3 年内有胰腺炎病史或酗酒史；
16. 有不受控制的高甘油三酯血症（甘油三酯 $> 450\text{mg/dL}$ ，即 5.1mmol/L ）；
17. 有吸收不良综合征或其他可能影响试验药物吸收的胃肠道疾病；
18. 在过去 5 年中被诊断患有另一种原发性恶性肿瘤（已在 5 年内被治愈的非黑色素
- 30 瘤皮肤癌、原位宫颈癌或控制的前列腺癌除外）；
19. 首次给药前 14 天内接受大手术（小手术除外，如骨髓活检）；
20. 持续或活动性感染（包括已知的梅毒螺旋体、人类免疫缺陷病毒[HIV]、乙型肝炎病毒[HBV]或丙型肝炎病毒[HCV]感染；乙型肝炎病毒活动性感染定义为：对乙肝表面抗原阳性的受试者，HBV DNA ≥ 2000 拷贝/mL 或 $\geq 500\text{IU/mL}$ ；丙型肝炎病毒活动性感染定
- 35 义为：对 HCV 抗体阳性的受试者，丙肝病毒 RNA 阳性）；
21. 研究者或医学监查人员认为存在不适合参加本试验的任何情况，如患者存在影响试验药物安全性评估的疾病，患者依从性较差等。

疗效分析

疗效分析将使用 RES 进行主要分析，使用 FAS 进行补充分析。对于主要估计目标，总结受试者 6 个月内达到 MaHR（CHR 和 NEL）的人数和比例，并计算 MaHR 率及其双
5 侧 95% Clopper-Person 置信区间。

敏感性分析将基于 FAS，采用和主要估计目标相同的方法进行分析。

对于次要终点指标中的 MaHR 率、CHR 率、MCyR 率、CCyR 率、MMR 率和首次治疗 6 周期时的 MCyR/CCyR/MMR 率采用和主要终点指标相同的方法进行分析。使用 Kaplan-Meier 方法估算 TTR、DOR、PFS 和 OS 的生存曲线，计算第一四分位、中位数及
10 第三四分位，通过 Brookmeyer-Crowley 方法估计其双侧 95% 置信区间。

如果数据允许，还将对 BCR::ABL1 T315I 突变状态与临床疗效之间的关系进行探索分析。

实施例 6 化合物 A 在雄性 SD 大鼠体内的血脑比研究

15 雄性 SD 大鼠共 15 只（每个时间点 3 只），单次灌胃给予化合物 A 50mg/kg，溶媒为 0.5% 羧甲基纤维素钠(CMC-Na)。动物不禁食。给药后 0.5、2、4、8 及 24h 采集全血、脑脊液和脑组织。全血样品（约 0.3 mL）经颈静脉窦穿刺采血并转移至乙二胺四乙酸二钾(K2EDTA)抗凝管中摇匀，湿冰放置，于 30min 内离心 5 min 后（6000 rpm，4℃）取血浆。脑脊液（约 0.10 mL）经小脑延髓池穿刺采集并置于收集管中。脑组织样品用生理盐
20 水淋洗，滤纸擦干，并移除血管，称重记录。用 9 倍于组织重量的匀浆液（30% MeOH，含 0.2% FA/70 % 10 mM PBS）匀浆脑组织。所有样品储存于-80℃ 或更低温度的冰箱保存，待液质检测。应用 WinNonlin 的非房室模型以及各基质中的化合物浓度计算 PK 参数。

实验结果表明：在脑中化合物 A 的 Cmax 和 AUC_{0-last} 分别为 1130 ng/g 和 16346
25 hr*ng/g，化合物 A 在脑与血浆中的浓度比为 0.44~0.74，这表明化合物 A 能够透过血脑屏障。具体结果如下表 13。

表 13 雄性 SD 大鼠单次口服给予 50mg/kg 化合物 A 后不同时间点脑浓度和血脑比

途径	大鼠 #	时间 (hr)	脑浓度(ng/g)				脑/血比			
			浓度	Mean	SD	CV (%)	个体值	Mean	SD	CV (%)
PO (50 mg/kg)	1	0.5	415	366	58	15.8	0.624	0.526	0.132	25.1
	2		302				0.376			
	3		381				0.578			

	4	2	961	1130	206	18.2	0.439	0.450	0.047	10.5
	5		1360				0.410			
	6		1070				0.502			
	7	4	1190	1127	222	19.7	0.478	0.440	0.057	12.9
	8		1310				0.466			
	9		880				0.374			
	10	8	452	1049	626	59.7	0.511	0.474	0.033	7.06
	11		1700				0.447			
	12		994				0.462			
	13	24	40.4	16.9	NA	NA	0.488	0.739	NA	NA
	14		NA				NA			
	15		10.2				0.990			

实施例7 单次灌胃给予雄性 Long-Evans 大鼠和雌雄 Sprague Dawley 大鼠 50 mg/100 μCi/kg 的^{[14]C}-化合物 A 后运用整体自显影定量技术（QWBA）进行的组织分布研究

本实验共使用 8 只雄性 Long Evans（LE）大鼠，随机命名为 Gt1M01 ~ Gt1M08；4 只 Sprague-Dawley（SD）大鼠，雌雄各半，随机命名为 Gt2M01 ~ Gt2M02 和 Gt2F01 ~ Gt2F02。每只大鼠单次灌胃给予 50 mg/100 μCi/kg 的^{[14]C}-化合物 A，SD 大鼠于给药后 4 h 和 72 h（72 h 大鼠备用）；LE 大鼠于给药后 0.5 h、4 h、24 h、72 h、168 h、336 h、504 h 和 840 h（504 h 和 840 h 大鼠备用），按大鼠序号取雌雄 SD 大鼠和雄性 LE 大鼠各一只转移至诱导盒内，给予过量二氧化碳实施安乐死，心脏穿刺采集全血 4 mL 后，立即将尸体浸泡于正己烷干冰浴中冷冻定型。

全血样品低温离心后获得血浆样品，各血浆样品混匀后，分别取一定量直接加入闪烁液，使用液体闪烁计数器（LSC）测定放射性量。冷冻尸体切片、干燥、曝光/显影后测定组织/区域（包括胃肠内容物）中总放射性。应用 WinNonLin 软件（8.3 版，Certara）按照非房室模型计算血浆和组织中总放射性的药代动力学参数。各时间点切片显影后 LE 大鼠分析了 46 个组织/区域（包括胃肠内容物），SD 大鼠分析了 45 个组织/区域（包括胃肠内容物），未分析区域的放射性浓度均低于已分析组织或区域的最低浓度。

实验结果：可定量的全脑放射性浓度与血浆浓度比值为 0.58 ~ 0.69，表明化合物 A 可透过血脑屏障。具体结果如下表 14：

表 14 单次灌胃给予大鼠 50 mg/100 μCi/kg 的^{[14]C}-化合物 A 后血浆和全脑中的总放射性（ng Eq./g）

类别	给药后时间	总放射性（ng Eq./g）	
		血浆	全脑
雌性 SD 大鼠	4 hrs	15320	9800
雄性 SD 大鼠	4 hrs	10656	6400

雄性 LE 大鼠	0.5 hrs	7131	4885
雄性 LE 大鼠	4 hrs	11981	6950

实施例 8 治疗 K562-luc 人源白血病细胞颈动脉接种动物模型的药效学研究

用含有 10%胎牛血清和 1500 ng/mL 嘌呤霉素的 IMDM 培养基在 37℃、5% CO₂ 的培养箱中培养 K562-luc 肿瘤细胞，每隔 2 至 3 天换液，待细胞汇合率达到 80% - 90%后分瓶传代。将处于对数生长期的肿瘤细胞用于体内肿瘤的接种。

实验动物：NCG 小鼠，6-8 周，雌性，均按 SOP 执行，实验动物饲养在国际实验动物评估和认可委员会 AAALAC 认证单位的 SPF 级恒温恒湿的层流清洁房间内，使用独立通风笼具 IVC。动物每 4 只鼠饲养在 300 mm × 180 mm × 150 mm³ 大小、由聚碳酸酯制成的笼具内。温度保持在（22±3℃），相对湿度保持在 40%-80%，照明保持 12 小时。

10 软制玉米芯高压消毒清洁垫料，每周更换一次。

将动物肌肉注射舒泰麻醉后，对其颈部皮肤分别用碘酒和 75%酒精消毒，仰卧固定在颈部手术板上，上门齿挂线，双前肢外展固定，用镊子夹住胸锁关节处皮肤，纵向剪开 1 cm 皮肤和皮下脂肪，暴露出右颌下腺，正中分离右颌下腺，沿气管外侧找到右侧颈总动脉，轻轻剥离出右侧颈总动脉，在颈总动脉远心端和近心端放置缝合线准备进行结扎。

15 先结扎近心端颈总动脉，用镊子轻轻提起颈总动脉，使用胰岛素注射器在两结扎中间位置将 PBS 重悬的 K562-luc 人源白血病肿瘤细胞（2 × 10⁵ 个细胞/100 μL）缓慢注射到颈动脉中，注射完成后迅速结扎远心端结扎线。修剪多余缝合线，整理好肌肉覆盖好伤口部位，使用订皮器缝合皮肤。使用活体成像仪每周 1 次监测肿瘤生长情况。肿瘤细胞接种后约 10 天左右，根据动物体重和肿瘤部位光学信号强度，将动物随机分为 3 组，每组

20 8 只。具体给药方案下表：

组别	治疗	例数	剂量 (mg/kg)	给药体积 (mL/kg)	给药途径	疗程
1	溶剂对照	8	-	10	p.o.	qd × 3 周
2	化合物 A	8	50	10	p.o.	qd × 3 周

手术结束后，皮下注射镇痛剂美洛昔康，每只动物注射剂量为 5 mg/kg。动物饮用水中加入抗生素左氧氟沙星(0.1 mg/mL)，连续饮用 3-7 天。

对于常规监测，不仅对肿瘤的生长进行监测，也对动物的行为学变化进行监测，如动物运动，食物和水的消耗(仅由笼侧观察)，体重变化，眼睛/毛发是否有光泽以及任何其他

25 异常的影响。记录任何死亡和/或异常等的临床症状。

实验过程中，所有动物每周称重 3 次。并计算体重变化百分率(BW change, %)，公式如下：BW change = (BW Day X/BW Day 0) × 100，其中 BW Day X 为给药当天的动物体

重，BW Day 0 为分组当天的动物体重。

使用小动物活体成像系统 IVIS Lumina III (Perkin Elmer)根据小鼠状态对其每周成像 1 次，监测小鼠肿瘤细胞接种部位生物光学影像(bioluminescence imaging, BLI, unit: photons/s)信号强度，作为评估肿瘤生长和药效的主要指标，具体操作如下：

- 5 小鼠腹腔注射 D-luciferin (Perkin Elmer, 15 mg/mL，根据实验动物体重按 5 μ L/g 注射)后，使用 1%-2%的异氟烷对动物进行吸入式麻醉，注射 D-luciferin 约 10 分钟后，使用 IVIS Lumina III 对动物进行成像。使用活体成像软件 Living Image software (Perkin Elmer)对成像结果进行分析处理，计算每只动物全身 ROI (regions of interest)内光学信号强度。
- 10 BLI 降低% = (1-BLI 治疗组 /BLI 对照组) $\times$ 100%，其中 BLI 治疗组与 BLI 对照组分别为治疗组和对照组的平均 BLI 值。

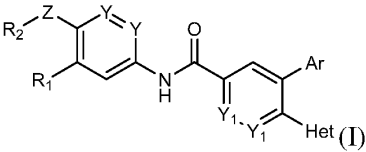
统计分析：应用统计学软件 SPSS 16.0 对组间进行统计学分析，并根据实验设计的所有测量参数计算平均值、标准误。显著性水平设为 $P < 0.05$ 。

- 15 实验结果：在 K562-luc 脑转移模型中，在给药后第 28 天，化合物 A 显著地抑制荧光信号，说明治疗组脑肿瘤的 BLI 信号强度较对照组显著性降低，具体如附图 8。并且治疗期间，小鼠没有明显的体重降低，具有很好的耐受性。

- 20 以上内容为结合具体的优选实施方式对本发明所作的进一步详细说明，不能认定本发明的具体实施只局限于这些说明。对于本发明所属技术领域的普通技术人员来说，在不脱离本发明构思的前提下，还可以做出若干简单推演或替换，都应当视为属于本发明的保护范围。

权 利 要 求

1. 式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物在制备用于治疗慢性粒细胞白血病(CML)或急性淋巴细胞性白血病(ALL)的药物中的用途, 其中式(I)化合物具有如下结构:



其中:

Y_1 独立地选自 CR_a 或 N;

Y 独立地选自 CR_a 或 N;

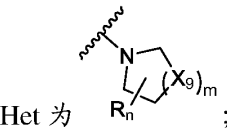
10 R_1 选自氢、卤素、腈基、硝基、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基, 其中所述 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基任选被 R_{1a} 基团取代;

R_2 选自氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基, 其中所述 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基任选被 R_{2a} 基团取代;

Z 为化学键、O、 $S(O)_{0-2}$ 或 NR_b ;

15 或者 -Z- R_2 一起表示 - SF_5 ;

Ar 为至少含有一个 N 原子的六元杂芳基, 其任选地被 R 基团取代;



其中 X_9 选自 O、S、 NR_b 或 $C(R)_2$;

m 为 0、1 或 2;

20 n 为 0、1、2、3、4、5 或 6;

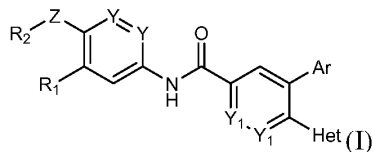
R_a 独立地选自氢、卤素、腈基、硝基、羟基、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-6}$ 烷基、 $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{1-6} 烷氧基;

R_b 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

25 R_{1a} 、 R_{2a} 和 R 独立地选自氢、卤素、羟基、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-6}$ 烷基、 $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{3-7} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基或 C_{5-10} 杂芳基;

或者相同原子或相邻原子上的两个 R 基团可以一起形成 C_{3-7} 环烷基、 C_{3-7} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基或 C_{5-10} 杂芳基。

2. 一种在患者中治疗慢性粒细胞白血病(CML)或急性淋巴细胞性白血病(ALL)的方法, 其包括向所述患者给药治疗有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物, 其中式(I)化合物具有如下结构:



5 其中:

Y_1 选自 CR_a 或 N;

Y 独立地选自 CR_a 或 N;

R_1 选自氢、卤素、腈基、硝基、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基, 其中所述 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基任选被 R_{1a} 基团取代;

10 R_2 选自氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基, 其中所述 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基任选被 R_{2a} 基团取代;

Z 为化学键、O、 $S(O)_{0-2}$ 或 NR_b ;

或者-Z- R_2 一起表示-SF₅;

Ar 为至少含有一个 N 原子的六元杂芳基, 其任选地被 R 基团取代;

15 Het 为 ;

其中 X_9 选自 O、S、 NR_b 或 $C(R)_2$;

m 为 0、1 或 2;

n 为 0、1、2、3、4、5 或 6;

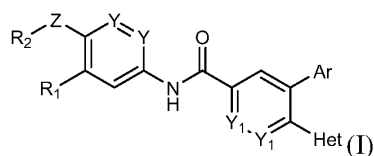
20 R_a 独立地选自氢、卤素、腈基、硝基、羟基、-NH₂、-NHC₁₋₆ 烷基、-N(C₁₋₆ 烷基)₂、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{1-6} 烷氧基;

R_b 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

R_{1a} 、 R_{2a} 和 R 独立地选自氢、卤素、羟基、-NH₂、-NHC₁₋₆ 烷基、-N(C₁₋₆ 烷基)₂、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{3-7} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基或 C_{5-10} 杂芳基;

25 或者相同原子或相邻原子上的两个 R 基团可以一起形成 C_{3-7} 环烷基、 C_{3-7} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基或 C_{5-10} 杂芳基。

3. 式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物, 其用于治疗慢性粒细胞白血病(CML)或急性淋巴细胞性白血病(ALL), 其中式(I)化合物具有如下结构:



其中:

Y_1 独立地选自 CR_a 或 N;

Y 独立地选自 CR_a 或 N;

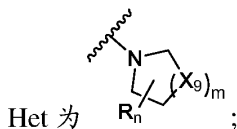
- 5 R_1 选自氢、卤素、腈基、硝基、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基, 其中所述 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基任选被 R_{1a} 基团取代;

R_2 选自氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基, 其中所述 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基任选被 R_{2a} 基团取代;

Z 为化学键、O、 $S(O)_{0-2}$ 或 NR_b ;

- 10 或者 -Z- R_2 一起表示 - SF_5 ;

Ar 为至少含有一个 N 原子的六元杂芳基, 其任选地被 R 基团取代;



其中 X_9 选自 O、S、 NR_b 或 $C(R)_2$;

m 为 0、1 或 2;

- 15 n 为 0、1、2、3、4、5 或 6;

R_a 独立地选自氢、卤素、腈基、硝基、羟基、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-6}$ 烷基、 $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{1-6} 烷氧基;

R_b 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

- 20 R_{1a} 、 R_{2a} 和 R 独立地选自氢、卤素、羟基、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-6}$ 烷基、 $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{3-7} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基或 C_{5-10} 杂芳基;

或者相同原子或相邻原子上的两个 R 基团可以一起形成 C_{3-7} 环烷基、 C_{3-7} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基或 C_{5-10} 杂芳基。

- 25 4. 根据权利要求 1 的用途或权利要求 2 的方法或权利要求 3 的化合物的用途, 其中式(I)化合物是(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)-5-(吡嗪-2-基)烟酰胺(化合物 A) 或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物。

5. 根据权利要求 1-4 中任一项的用途、方法或化合物的用途, 其中所述慢性粒细胞白血病为慢性期慢性粒细胞白血病, 优选其中枢神经系统白血病复发, 例如脑转移。

6. 根据权利要求 1-4 中任一项的用途、方法或化合物的用途，其中所述慢性粒细胞白血病为加速期慢性粒细胞白血病，优选其中枢神经系统白血病复发，例如脑转移。
7. 根据权利要求 1-4 中任一项的用途、方法或化合物的用途，其中所述慢性粒细胞白血病为急变期慢性粒细胞白血病，优选其中枢神经系统白血病复发，例如脑转移。
- 5 8. 根据权利要求 1-7 中任一项的用途、方法或化合物的用途，其中所述慢性粒细胞白血病具有费城染色体阳性(Ph+)。
9. 根据权利要求 1-4 中任一项的用途、方法或化合物的用途，其中所述急性淋巴细胞性白血病具有费城染色体阳性(Ph+)，优选为其中枢神经系统白血病复发，例如脑转移。
10. 根据权利要求 1-9 中任一项的用途、方法或化合物的用途，其中所述慢性粒细胞白血病具有 BCR-ABL1 融合基因阳性；
- 优选地，所述 BCR-ABL1 融合基因为野生型；
- 优选地，所述 BCR-ABL1 融合基因为突变型；优选地，所述突变选自 G250E、Q252H、Y253H、E255K/V、M244V、H396P、F317L、E459K、E355G、V299L、T315I、M351T、F359V、P223S 和 I502L，优选 G250E、Q252H、Y253H、E255K/V、E459K、T315I 和
- 15 M351T，优选 T315I。
11. 根据权利要求 1-10 中任一项的用途、方法或化合物的用途，其中所述慢性粒细胞白血病经另一种疗法治疗后疾病进展；
- 优选地，其中所述另一种疗法选自放射疗法、药物治疗或手术疗法；优选地，其中所述药物治疗为化疗、靶向治疗或免疫治疗；
- 20 优选地，其中所述药物治疗为化疗；
- 优选地，其中所述药物治疗为靶向治疗；
- 优选地，其中所述药物治疗的药物选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、BCR-ABL 酪氨酸激酶抑制剂、奥雷巴替尼、羟基脲、帕纳替尼、阿思尼布、干扰素、阿糖胞苷、阿扎胞苷、干扰素 ALFA-1B、高三尖杉酯碱、地西他滨、聚乙二醇干扰素 A-2A、沙利度胺、西达本胺或重组干扰素 A-2B 中的一种或多种。
- 25 12. 根据权利要求 1-11 中任一项的用途、方法或化合物的用途，其中所述慢性粒细胞白血病经 BCR-ABL 酪氨酸激酶抑制剂治疗后疾病进展；优选地，其中所述 BCR-ABL 酪氨酸激酶抑制剂选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、奥雷巴替尼、帕纳替尼或阿思尼布。
- 30 13. 根据权利要求 1-12 中任一项的用途、方法或化合物的用途，其中所述患者为成人患者。

14. 根据权利要求 1-13 中任一项的用途、方法或化合物的用途，其中所述患者为儿科患者。

15. 根据权利要求 1-14 中任一项的用途、方法或化合物的用途，其中所述患者接受过一线或一线以上治疗；优选地，其中所述患者接受过二线或二线以上治疗；优选地，其中所述患者接受过三线或三线以上治疗；优选地，所述患者接受过一线、二线、三线、四线或五线治疗。

16. 根据权利要求 1-15 中任一项的用途、方法或化合物的用途，其中所述患者既往接受过 ≥ 1 个不同的 BCR-ABL1 酪氨酸激酶抑制剂治疗后疾病进展至加速期或急变期、治疗评价结果为失败或警告或不耐受；

10 优选地，其中所述患者既往接受过 ≥ 2 个不同的 BCR-ABL1 酪氨酸激酶抑制剂治疗后疾病进展至加速期或急变期、治疗评价结果为失败或警告或不耐受；

优选地，其中所述患者既往接受过 ≥ 3 个不同的 BCR-ABL1 酪氨酸激酶抑制剂治疗后疾病进展至加速期或急变期、治疗评价结果为失败或警告或不耐受；

15 优选地，其中所述患者既往接受过 ≥ 4 个不同的 BCR-ABL1 酪氨酸激酶抑制剂治疗后疾病进展至加速期或急变期、治疗评价结果为失败或警告或不耐受；

优选地，其中所述患者既往接受过 ≥ 1 个不同的 BCR-ABL1 ATP 竞争性酪氨酸激酶抑制剂治疗后疾病进展至加速期或急变期、治疗评价结果为失败或警告或不耐受；

优选地，其中所述患者既往接受过 ≥ 2 个不同的 BCR-ABL1 ATP 竞争性酪氨酸激酶抑制剂治疗后疾病进展至加速期或急变期、治疗评价结果为失败或警告或不耐受；

20 优选地，其中所述患者既往接受过 ≥ 3 个不同的 BCR-ABL1 ATP 竞争性酪氨酸激酶抑制剂治疗后疾病进展至加速期或急变期、治疗评价结果为失败或警告或不耐受；

优选地，其中所述患者既往接受过 ≥ 4 个不同的 BCR-ABL1 ATP 竞争性酪氨酸激酶抑制剂治疗后疾病进展至加速期或急变期、治疗评价结果为失败或警告或不耐受。

25 17. 根据权利要求 1-16 中任一项的用途、方法或化合物的用途，其中所述患者既往接受过 ≥ 1 个不同的 BCR-ABL1 酪氨酸激酶抑制剂治疗后复发或难治；

优选地，其中所述患者既往接受过 ≥ 2 个不同的 BCR-ABL1 酪氨酸激酶抑制剂治疗后复发或难治；

优选地，其中所述患者既往接受过 ≥ 3 个不同的 BCR-ABL1 酪氨酸激酶抑制剂治疗后复发或难治；

30 优选地，其中所述患者既往接受过 ≥ 4 个不同的 BCR-ABL1 酪氨酸激酶抑制剂治疗后复发或难治；

优选地，其中所述患者既往接受过 ≥ 1 个不同的 BCR-ABL1 ATP 竞争性酪氨酸激酶抑制剂治疗后复发或难治；

优选地，其中所述患者既往接受过 ≥ 2 个不同的 BCR-ABL1 ATP 竞争性酪氨酸激酶抑制剂治疗后复发或难治；

- 5 优选地，其中所述患者既往接受过 ≥ 3 个不同的 BCR-ABL1 ATP 竞争性酪氨酸激酶抑制剂治疗后复发或难治；

优选地，其中所述患者既往接受过 ≥ 4 个不同的 BCR-ABL1 ATP 竞争性酪氨酸激酶抑制剂治疗后复发或难治。

18. 根据权利要求 16-17 中任一项的用途、方法或化合物的用途，其中所述 BCR-
10 ABL1 酪氨酸激酶抑制剂选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼、帕纳替尼、奥雷巴替尼、雷度替尼、巴非替尼、vodobatinib、CHMFL-ABL-039、CHMFL-ABL-053、CHMFL-ABL-KIT-155、PF-114、帕克替尼、rebasinib、达鲁舍替、陶扎色替、AT9283、KW-2449、XL228、阿思尼布或 HS-10382；

- 优选地，BCR-ABL1 酪氨酸激酶抑制剂选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒
15 替尼、氟马替尼、帕纳替尼、奥雷巴替尼、雷度替尼或阿思尼布；

优选地，BCR-ABL1 酪氨酸激酶抑制剂选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、帕纳替尼、奥雷巴替尼或阿思尼布；

优选地，BCR-ABL1 酪氨酸激酶抑制剂选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼或雷度替尼；

- 20 优选地，BCR-ABL1 酪氨酸激酶抑制剂选自伊马替尼、达沙替尼或尼洛替尼；

优选地，BCR-ABL1 酪氨酸激酶抑制剂选自帕纳替尼、奥雷巴替尼、阿思尼布或 HS-10382；

优选地，BCR-ABL1 酪氨酸激酶抑制剂选自帕纳替尼或奥雷巴替尼；

优选地，BCR-ABL1 酪氨酸激酶抑制剂选自阿思尼布或 HS-10382；

- 25 优选地，BCR-ABL1 酪氨酸激酶抑制剂为一线、二线、三线、四线或五线治疗药物；

优选地，BCR-ABL1 酪氨酸激酶抑制剂为一线、二线或三线治疗药物。

19. 根据权利要求 16-17 中任一项的用途、方法或化合物的用途，其中 BCR-ABL1
ATP 竞争性酪氨酸激酶抑制剂选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼、帕纳替尼、奥雷巴替尼、雷度替尼、巴非替尼、vodobatinib、CHMFL-ABL-039、CHMFL-
30 ABL-053、CHMFL-ABL-KIT-155、PF-114、帕克替尼、rebasinib、达鲁舍替、陶扎色替、AT9283、KW-2449 或 XL228；

优选地, BCR-ABL1 ATP 竞争性酪氨酸激酶抑制剂选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼、帕纳替尼、奥雷巴替尼或雷度替尼;

优选地, BCR-ABL1 ATP 竞争性酪氨酸激酶抑制剂选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、帕纳替尼或奥雷巴替尼;

- 5 优选地, BCR-ABL1 ATP 竞争性酪氨酸激酶抑制剂选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼或雷度替尼;

优选地, BCR-ABL1 ATP 竞争性酪氨酸激酶抑制剂选自伊马替尼、达沙替尼或尼洛替尼;

优选地, BCR-ABL1 ATP 竞争性酪氨酸激酶抑制剂选自帕纳替尼或奥雷巴替尼;

- 10 优选地, BCR-ABL1 ATP 竞争性酪氨酸激酶抑制剂为一线、二线、三线、四线或五线治疗药物;

优选地, BCR-ABL1 ATP 竞争性酪氨酸激酶抑制剂为一线、二线或三线治疗药物。

20. 根据权利要求 1-19 中任一项的用途、方法或化合物的用途, 其中所述患者既往接受过 ≥ 1 个不同的一代和/或二代和/或三代 BCR-ABL1 ATP 竞争性酪氨酸激酶抑制剂治疗后产生耐药或不耐受;

- 15 优选地, 所述患者既往接受过 ≥ 2 个不同的一代和/或二代和/或三代 BCR-ABL1 ATP 竞争性酪氨酸激酶抑制剂治疗后产生耐药或不耐受;

优选地, 所述患者既往接受过 ≥ 3 个不同的一代和/或二代和/或三代 BCR-ABL1 ATP 竞争性酪氨酸激酶抑制剂治疗后产生耐药或不耐受;

- 20 优选地, 所述患者既往接受过 ≥ 4 个不同的一代和/或二代和/或三代 BCR-ABL1 ATP 竞争性酪氨酸激酶抑制剂治疗后产生耐药或不耐受。

21. 根据权利要求 1-20 中任一项的用途、方法或化合物的用途, 其中所述耐药来自 BCR-ABL1 激酶域点突变;

- 25 优选地, BCR-ABL1 激酶域点突变选自 T315I/A、Y253F/H、E255V/K、M351T、G250E、F359V/I/C、H396P/R、M244V、E355G、F317L/V/I/C、F311L、M237I、Q252H/R、D276G、L248V、V379I、L384M、L387M、E279K、F486S、E459K、P223S、I502L 或 V299L 突变中的一种或几种;

- 30 优选地, BCR-ABL1 激酶域点突变选自 T315I、Y253H、E255V/K、M351T、G250E、F359V/I、H396P、M244V、E355G、F317L、Q252H、E459K、P223S、I502L 或 V299L 突变中的一种或几种。

22. 根据权利要求 1-21 中任一项的用途、方法或化合物的用途, 其中所述患者既往

接受过 ≥ 1 个不同的一代和/或二代和/或三代 BCR-ABL1 ATP 竞争性酪氨酸激酶抑制剂治疗后复发或难治;

优选地,所述患者既往接受过 ≥ 2 个不同的一代和/或二代和/或三代 BCR-ABL1 ATP 竞争性酪氨酸激酶抑制剂治疗后复发或难治;

- 5 优选地,所述患者既往接受过 ≥ 3 个不同的一代和/或二代和/或三代 BCR-ABL1 ATP 竞争性酪氨酸激酶抑制剂治疗后复发或难治;

优选地,所述患者既往接受过 ≥ 4 个不同的一代和/或二代和/或三代 BCR-ABL1 ATP 竞争性酪氨酸激酶抑制剂治疗后复发或难治。

23. 根据权利要求 20-22 中任一项的用途、方法或化合物的用途,其中所述一代和/或二代和/或三代 BCR-ABL1 ATP 竞争性酪氨酸激酶抑制剂选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼或雷度替尼;
- 10

优选地,所述一代和/或二代和/或三代 BCR-ABL1 ATP 竞争性酪氨酸激酶抑制剂选自伊马替尼、达沙替尼或尼洛替尼;

- 优选地,所述一代和/或二代和/或三代 BCR-ABL1 ATP 竞争性酪氨酸激酶抑制剂选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼、雷度替尼、帕纳替尼或奥雷巴替尼;
- 15

优选地,所述一代和/或二代和/或三代 BCR-ABL1 ATP 竞争性酪氨酸激酶抑制剂选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、氟马替尼或、帕纳替尼或奥雷巴替尼;

- 优选地,所述一代和/或二代和/或三代 BCR-ABL1 ATP 竞争性酪氨酸激酶抑制剂为一线、二线、三线、四线或五线治疗药物;
- 20

优选地,所述一代和/或二代和/或三代 BCR-ABL1 ATP 竞争性酪氨酸激酶抑制剂为一线或二线治疗药物。

24. 根据权利要求 1-23 中任一项的用途、方法或化合物的用途,其中所述式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天至约 400 mg/天;
- 25

优选地,所述式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天至约 240 mg/天;

- 优选地,所述式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 20 mg/天、约 40 mg/天、约 60 mg/天、约 80 mg/天、约 100 mg/天、约 120 mg/天、约 160 mg/天或约 240 mg/天;
- 30

优选地,所述式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化

合物 A)的剂量为约 20 mg/天、约 40 mg/天、约 80 mg/天、约 160 mg/天或约 240 mg/天。

25. 根据权利要求 1-24 中任一项的用途、方法或化合物的用途，其中所述式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)经口服给药或鼻内给药；优选地，经口服给药；优选地，经空腹口服给药。

5 26. 根据权利要求 1-25 中任一项的用途、方法或化合物的用途，其中所述式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)每日一次给药(QD)、每日两次给药(BID)或每日三次给药(TID)。

27. 根据权利要求 1-26 中任一项的用途、方法或化合物的用途，其中所述式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的给药方式为约 10
10 mg BID、约 20 mg BID、约 40 mg QD、约 40 mg BID、约 80 mg QD、约 80 mg BID、约 160 mg QD 或约 240 mg QD。

28. 根据权利要求 1-27 中任一项的用途、方法或化合物的用途，其中给药式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)直至疾病进展、不可耐受毒性或死亡。

15 29. 药物组合，其包含：

(a)权利要求 1 的式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物；和

(b) ATP 竞争性 BCR-ABL1 抑制剂或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物。

30. 根据权利要求 29 的药物组合，其中所述式(I)化合物是(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)
20 苯基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)-5-(吡嗪-2-基)烟酰胺(化合物 A)或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物。

31. 根据权利要求 29 或 30 的药物组合，其中所述 ATP 竞争性 BCR-ABL1 抑制剂选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼、帕纳替尼、奥雷巴替尼、雷度
25 替尼、巴非替尼、vodobatinib、CHMFL-ABL-039、CHMFL-ABL-053、CHMFL-ABL-KIT-155、PF-114、帕克替尼、rebasinib、达鲁舍替、陶扎色替、AT9283、KW-2449 或 XL228；

优选地，ATP 竞争性的 BCR-ABL1 抑制剂选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼、帕纳替尼、奥雷巴替尼或 PF-114；

优选地，ATP 竞争性的 BCR-ABL1 抑制剂选自伊马替尼、尼洛替尼、雷度替尼、氟马替尼、帕纳替尼、巴非替尼、CHMFL-ABL-039、CHMFL-ABL-053、CHMFL-ABL-KIT-
30 155、vodobatinib、PF-114、奥雷巴替尼或 rebastinib；

优选地，ATP 竞争性的 BCR-ABL1 抑制剂选自帕纳替尼、PF-114、奥雷巴替尼或

rebastinib;

优选地, ATP 竞争性的 BCR-ABL1 抑制剂选自帕纳替尼、奥雷巴替尼或 PF-114;

优选地, ATP 竞争性的 BCR-ABL1 抑制剂选自帕纳替尼或奥雷巴替尼;

优选地, ATP 竞争性的 BCR-ABL1 抑制剂选自帕纳替尼。

- 5 32. 根据权利要求 29-31 中任一项的药物组合, 其中所述式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 1-500 mg;

优选地, 其中所述式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 1-250 mg;

- 10 优选地, 其中所述式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 1 mg、2 mg、3 mg、4 mg、5 mg、10 mg、15 mg、20 mg、25 mg、30 mg、35 mg、40 mg、45 mg、50 mg、55 mg、60 mg、65 mg、70 mg、75 mg、80 mg、85 mg、90 mg、95 mg、100 mg、105 mg、110 mg、115 mg、120 mg、125 mg、130 mg、135 mg、140 mg、145 mg、150 mg、160 mg、165 mg、170 mg、175 mg、180 mg、185 mg、190 mg、195 mg、200 mg、205 mg、210 mg、215 mg、220 mg、225 mg、230 mg、235 mg、
15 240 mg、245 mg 或 250 mg;

优选地, 其中所述式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 1 mg、2 mg、3 mg、4 mg、5 mg、10 mg、15 mg、20 mg、25 mg、30 mg、35 mg、40 mg、45 mg、50 mg、55 mg、60 mg、80 mg、160 mg 或 240 mg;

- 20 优选地, 其中所述式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)每日一次或每日两次。

33. 根据权利要求 29-32 中任一项的药物组合, 其中所述 ATP 竞争性的 BCR-ABL1 抑制剂的剂量为约 0.1-200 mg, 优选约 0.1-60 mg。

34. 根据权利要求 32 的药物组合, 其中所述 ATP 竞争性的 BCR-ABL1 抑制剂为帕纳替尼, 其剂量为约 0.1-200 mg, 优选约 0.1-60 mg;

- 25 优选地, 所述帕纳替尼的剂量为 0.1 mg、0.5 mg、1 mg、1.5 mg、2 mg、2.5 mg、3 mg、3.5 mg、4 mg、4.5 mg、5 mg、5.5 mg、6 mg、6.5 mg、7 mg、7.5 mg、8 mg、8.5 mg、9 mg、9.5 mg、10 mg、10.5 mg、11 mg、11.5 mg、12 mg、12.5 mg、13 mg、13.5 mg、14 mg、14.5 mg、15 mg、15.5 mg、16 mg、16.5 mg、17 mg、17.5 mg、18 mg、18.5 mg、19 mg、19.5 mg、20 mg、20.5 mg、21 mg、21.5 mg、22 mg、22.5 mg、23 mg、23.5 mg、24
30 mg、24.5 mg、25 mg、25.5 mg、26 mg、26.5 mg、27 mg、27.5 mg、28 mg、28.5 mg、29 mg、29.5 mg、30 mg、30.5 mg、31 mg、31.5 mg、32 mg、32.5 mg、33 mg、33.5 mg、34

mg、34.5 mg、35 mg、35.5 mg、36 mg、36.5 mg、37 mg、37.5 mg、38 mg、38.5 mg、39 mg、39.5 mg、40 mg、40.5 mg、41 mg、41.5 mg、42 mg、42.5 mg、43 mg、43.5 mg、44 mg、44.5 mg、45 mg、45.5 mg、46 mg、46.5 mg、47 mg、47.5 mg、48 mg、48.5 mg、49 mg、49.5 mg、50 mg、50.5 mg、51 mg、51.5 mg、52 mg、52.5 mg、53 mg、53.5 mg、54 mg、54.5 mg、55 mg、55.5 mg、56 mg、56.5 mg、57 mg、57.5 mg、58 mg、58.5 mg、59 mg、59.5 mg 或 60 mg;

优选地,所述帕纳替尼的剂量为 2 mg、4 mg、8 mg、15 mg、30 mg、45 mg 或 60 mg;

优选地,帕纳替尼每日一次或每日两次。

35. 根据权利要求 32 的药物组合,其中所述 ATP 竞争性的 BCR-ABL1 抑制剂为奥雷巴替尼,其剂量为约 0.1-200 mg,优选约 0.1-60 mg;

优选地,所述奥雷巴替尼的剂量为 0.1 mg、0.5 mg、1 mg、1.5 mg、2 mg、2.5 mg、3 mg、3.5 mg、4 mg、4.5 mg、5 mg、5.5 mg、6 mg、6.5 mg、7 mg、7.5 mg、8 mg、8.5 mg、9 mg、9.5 mg、10 mg、10.5 mg、11 mg、11.5 mg、12 mg、12.5 mg、13 mg、13.5 mg、14 mg、14.5 mg、15 mg、15.5 mg、16 mg、16.5 mg、17 mg、17.5 mg、18 mg、18.5 mg、19 mg、19.5 mg、20 mg、20.5 mg、21 mg、21.5 mg、22 mg、22.5 mg、23 mg、23.5 mg、24 mg、24.5 mg、25 mg、25.5 mg、26 mg、26.5 mg、27 mg、27.5 mg、28 mg、28.5 mg、29 mg、29.5 mg、30 mg、30.5 mg、31 mg、31.5 mg、32 mg、32.5 mg、33 mg、33.5 mg、34 mg、34.5 mg、35 mg、35.5 mg、36 mg、36.5 mg、37 mg、37.5 mg、38 mg、38.5 mg、39 mg、39.5 mg、40 mg、40.5 mg、41 mg、41.5 mg、42 mg、42.5 mg、43 mg、43.5 mg、44 mg、44.5 mg、45 mg、45.5 mg、46 mg、46.5 mg、47 mg、47.5 mg、48 mg、48.5 mg、49 mg、49.5 mg、50 mg、50.5 mg、51 mg、51.5 mg、52 mg、52.5 mg、53 mg、53.5 mg、54 mg、54.5 mg、55 mg、55.5 mg、56 mg、56.5 mg、57 mg、57.5 mg、58 mg、58.5 mg、59 mg、59.5 mg 或 60 mg;

优选地,所述奥雷巴替尼的剂量为 1 mg、2 mg、4 mg、8 mg、12 mg、20 mg、30 mg、40 mg、45 mg、50 mg 或 60 mg;

优选地,奥雷巴替尼每日一次或每日两次。

36. 根据权利要求 29-35 中任一项的药物组合,其中所述(a)式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物;和(b) ATP 竞争性 BCR-ABL1 抑制剂或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物存在于同一剂型中。

37. 根据权利要求 29-35 中任一项的药物组合,其中所述(a)式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物;和(b) ATP 竞争性 BCR-ABL1 抑制剂或其药学上

可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物存在于不同的剂型中。

38. 药物组合物，其包含权利要求 29-35 中任一项的药物组合。

39. (a) 权利要求 1 的式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物和
5 (b) ATP 竞争性 BCR-ABL1 抑制剂或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物在制备用于治疗野生型或突变型 BCR-ABL1 激酶调节的疾病的药物中的用途。

40. (a) 权利要求 1 的式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物在制备与(b) ATP 竞争性 BCR-ABL1 抑制剂或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物联合使用用于治疗野生型或突变型 BCR-ABL1 激酶调节的疾病的药物中的用途。

41. (b) ATP 竞争性 BCR-ABL1 抑制剂或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水
10 合物在制备与(a)权利要求 1 的式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物联合使用用于治疗野生型或突变型 BCR-ABL1 激酶调节的疾病的药物中的用途。

42. (a) 权利要求 1 的式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物和(b) ATP 竞争性 BCR-ABL1 抑制剂或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物的药物组合，其用于治疗野生型或突变型 BCR-ABL1 激酶调节的疾病。

43. (a) 权利要求 1 的式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物，
15 其用于与(b) ATP 竞争性 BCR-ABL1 抑制剂或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物联合用于治疗野生型或突变型 BCR-ABL1 激酶调节的疾病。

44. (b) ATP 竞争性 BCR-ABL1 抑制剂或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物，其用于与(a)权利要求 1 的式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或
20 水合物联合用于治疗野生型或突变型 BCR-ABL1 激酶调节的疾病。

45. 一种治疗野生型或突变型 BCR-ABL1 激酶调节疾病的方法，其包括向有需要的患者给药(a)权利要求 1 的式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物，和(b) ATP 竞争性 BCR-ABL1 抑制剂或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物。

46. 根据权利要求 45 的方法，其中，(a)和(b)同时、分别或连续给药。

47. 根据权利要求 39-41 中任一项的用途或权利要求 42-44 中任一项的化合物和/或抑制剂的用途或权利要求 45 或 46 的方法，其中所述野生型和/或突变型 BCR-ABL1 激酶调节的疾病为血液系统恶性肿瘤或其中枢神经系统白血病复发，例如脑转移；

优选地，所述野生型和/或突变型 BCR-ABL1 激酶调节的疾病为白血病、神经退行性疾病、神经纤维瘤、黑色素瘤、乳腺癌、结肠癌、肺癌、前列腺癌、卡波西肉瘤、胃肠道
30 间质肿瘤、间皮瘤、系统性肥大细胞病、嗜酸性细胞增多综合征、肝纤维变性、肾纤维变性、类风湿性关节炎、多关节炎、硬皮病、红斑狼疮、移植物抗宿主病、肺动脉高压、精

原细胞瘤、无性细胞瘤和银屑病；

- 优选地，所述白血病为急性淋巴细胞白血病、急性粒细胞白血病、急性早幼粒细胞白血病、慢性粒细胞白血病、慢性粒单核细胞白血病、慢性中性粒细胞白血病、急性未分化型白血病、前淋巴细胞性白血病、青少年粒-单核细胞白血病、成人T细胞白血病、具有
- 5 三系骨髓增生异常病症急性粒细胞白血病和混合谱系白血病；

优选地，所述白血病为慢性粒细胞白血病和费城染色体阳性的急性淋巴细胞白血病；

优选地，所述神经退行性疾病为帕金森病、阿尔兹海默症、down氏综合征、记忆和认知损害、痴呆、淀粉样蛋白神经病或脑炎症；

- 优选地，所述野生型和/或突变型 BCR-ABL1 激酶调节的疾病为慢性粒细胞白血病、
- 10 费城染色体阳性的急性淋巴细胞白血病、帕金森病、阿尔兹海默症、神经纤维瘤、胃肠道间质肿瘤、系统性肥大细胞病、嗜酸性细胞增多综合征、肝纤维变性、肾纤维变性、硬皮病。

48. 根据权利要求 39-47 中任一项的用途或化合物和/或抑制剂的用途或方法，其中所述突变型 BCR-ABL1 激酶的突变为 T315I、T315M、F317L、E355G、V299L、M244V、
- 15 G250E、Q252H、Y253H、E255K、E255V、H396P、H396R、H396A、A397P、P223S、K294E、M351T、F359V、E459K、P465S、V468F、I502L、A337V 或 A424T 中的一种或几种；

- 优选地，所述突变型 BCR-ABL1 激酶的突变为 T315I、T315M、Y253H/T315I、E255V/T315I、Q252H/T315I、F317L/T315I、F359V/T315I、Y253H/E255K、Y253H/F359V
- 20 中的一种或几种；

优选地，所述突变型 BCR-ABL1 激酶的突变为 T315I、T315M、Y253H/T315I、E255V/T315I 或 Q252H/T315I；

- 优选地，所述突变型 BCR-ABL1 激酶的突变为 T315M、Y253H/T315I、E255V/T315I 或 Q252H/T315I。

49. 根据权利要求 39-48 中任一项的用途或化合物和/或抑制剂的用途或方法，其中所述式(I)化合物是(R)-N-(4-(氯二氟甲氧基)苯基)-6-(3-氟吡咯烷-1-基)-5-(吡嗪-2-基)烟酰胺（化合物 A）或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物。

50. 根据权利要求 39-49 中任一项的用途或化合物和/或抑制剂的用途或方法，其中所述 ATP 竞争性 BCR-ABL1 抑制剂选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼、帕纳替尼、奥雷巴替尼、雷度替尼、巴非替尼、vodobatinib、CHMFL-ABL-039、
- 30 CHMFL-ABL-053、CHMFL-ABL-KIT-155、PF-114、帕克替尼、rebasinib、达鲁舍替、陶

扎色替、AT9283、KW-2449 或 XL228;

优选地, ATP 竞争性的 BCR-ABL1 抑制剂选自伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、氟马替尼、帕纳替尼、奥雷巴替尼或 PF-114;

5 优选地, ATP 竞争性的 BCR-ABL1 抑制剂选自伊马替尼、尼洛替尼、雷度替尼、氟马替尼、帕纳替尼、巴非替尼、CHMFL-ABL-039、CHMFL-ABL-053、CHMFL-ABL-KIT-155、vodobatinib、PF-114、奥雷巴替尼或 rebastinib;

优选地, ATP 竞争性的 BCR-ABL1 抑制剂选自帕纳替尼、PF-114、奥雷巴替尼或 rebastinib;

优选地, ATP 竞争性的 BCR-ABL1 抑制剂选自帕纳替尼、奥雷巴替尼或 PF-114;

10 优选地, ATP 竞争性的 BCR-ABL1 抑制剂选自帕纳替尼或奥雷巴替尼;

优选地, ATP 竞争性的 BCR-ABL1 抑制剂选自帕纳替尼。

51. 根据权利要求 39-50 中任一项的用途或化合物和/或抑制剂的用途或方法, 其中所述式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 1-500 mg;

15 优选地, 其中所述式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 1-250 mg;

优选地, 其中所述式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 1 mg、2 mg、3 mg、4 mg、5 mg、10 mg、15 mg、20 mg、25 mg、30 mg、35 mg、40 mg、45 mg、50 mg、55 mg、60 mg、65 mg、70 mg、75 mg、80 mg、20 85 mg、90 mg、95 mg、100 mg、105 mg、110 mg、115 mg、120 mg、125 mg、130 mg、135 mg、140 mg、145 mg、150 mg、160 mg、165 mg、170 mg、175 mg、180 mg、185 mg、190 mg、195 mg、200 mg、205 mg、210 mg、215 mg、220 mg、225 mg、230 mg、235 mg、240 mg、245 mg 或 250 mg;

25 优选地, 其中所述式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)的剂量为约 1 mg、2 mg、3 mg、4 mg、5 mg、10 mg、15 mg、20 mg、25 mg、30 mg、35 mg、40 mg、45 mg、50 mg、55 mg、60 mg、80 mg、160 mg 或 240 mg;

优选地, 其中所述式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物(优选化合物 A)每日一次或每日两次。

52. 根据权利要求 39-51 中任一项的用途或化合物和/或抑制剂的用途或方法, 其中 30 所述 ATP 竞争性的 BCR-ABL1 抑制剂的剂量为约 0.1-200 mg, 优选约 0.1-60 mg。

53. 根据权利要求 52 的用途或化合物和/或抑制剂的用途或方法, 其中所述 ATP 竞

争性的 BCR-ABL1 抑制剂为帕纳替尼, 其剂量为约 0.1-200 mg, 优选约 0.1-60 mg;

优选地, 所述帕纳替尼的剂量为 0.1 mg、0.5 mg、1 mg、1.5 mg、2 mg、2.5 mg、3 mg、3.5 mg、4 mg、4.5 mg、5 mg、5.5 mg、6 mg、6.5 mg、7 mg、7.5 mg、8 mg、8.5 mg、9 mg、9.5 mg、10 mg、10.5 mg、11 mg、11.5 mg、12 mg、12.5 mg、13 mg、13.5 mg、14 mg、14.5 mg、15 mg、15.5 mg、16 mg、16.5 mg、17 mg、17.5 mg、18 mg、18.5 mg、19 mg、19.5 mg、20 mg、20.5 mg、21 mg、21.5 mg、22 mg、22.5 mg、23 mg、23.5 mg、24 mg、24.5 mg、25 mg、25.5 mg、26 mg、26.5 mg、27 mg、27.5 mg、28 mg、28.5 mg、29 mg、29.5 mg、30 mg、30.5 mg、31 mg、31.5 mg、32 mg、32.5 mg、33 mg、33.5 mg、34 mg、34.5 mg、35 mg、35.5 mg、36 mg、36.5 mg、37 mg、37.5 mg、38 mg、38.5 mg、39 mg、39.5 mg、40 mg、40.5 mg、41 mg、41.5 mg、42 mg、42.5 mg、43 mg、43.5 mg、44 mg、44.5 mg、45 mg、45.5 mg、46 mg、46.5 mg、47 mg、47.5 mg、48 mg、48.5 mg、49 mg、49.5 mg、50 mg、50.5 mg、51 mg、51.5 mg、52 mg、52.5 mg、53 mg、53.5 mg、54 mg、54.5 mg、55 mg、55.5 mg、56 mg、56.5 mg、57 mg、57.5 mg、58 mg、58.5 mg、59 mg、59.5 mg 或 60 mg;

15 优选地, 所述帕纳替尼的剂量为 2 mg、4 mg、8 mg、15 mg、30 mg、45 mg 或 60 mg;
优选地, 帕纳替尼每日一次或每日两次。

54. 根据权利要求 52 的用途或化合物和/或抑制剂的用途或方法, 其中所述 ATP 竞争性的 BCR-ABL1 抑制剂为奥雷巴替尼, 其剂量为约 0.1-200 mg, 优选约 0.1-60 mg;

优选地, 所述奥雷巴替尼的剂量为 0.1 mg、0.5 mg、1 mg、1.5 mg、2 mg、2.5 mg、3 mg、3.5 mg、4 mg、4.5 mg、5 mg、5.5 mg、6 mg、6.5 mg、7 mg、7.5 mg、8 mg、8.5 mg、9 mg、9.5 mg、10 mg、10.5 mg、11 mg、11.5 mg、12 mg、12.5 mg、13 mg、13.5 mg、14 mg、14.5 mg、15 mg、15.5 mg、16 mg、16.5 mg、17 mg、17.5 mg、18 mg、18.5 mg、19 mg、19.5 mg、20 mg、20.5 mg、21 mg、21.5 mg、22 mg、22.5 mg、23 mg、23.5 mg、24 mg、24.5 mg、25 mg、25.5 mg、26 mg、26.5 mg、27 mg、27.5 mg、28 mg、28.5 mg、29 mg、29.5 mg、30 mg、30.5 mg、31 mg、31.5 mg、32 mg、32.5 mg、33 mg、33.5 mg、34 mg、34.5 mg、35 mg、35.5 mg、36 mg、36.5 mg、37 mg、37.5 mg、38 mg、38.5 mg、39 mg、39.5 mg、40 mg、40.5 mg、41 mg、41.5 mg、42 mg、42.5 mg、43 mg、43.5 mg、44 mg、44.5 mg、45 mg、45.5 mg、46 mg、46.5 mg、47 mg、47.5 mg、48 mg、48.5 mg、49 mg、49.5 mg、50 mg、50.5 mg、51 mg、51.5 mg、52 mg、52.5 mg、53 mg、53.5 mg、54 mg、54.5 mg、55 mg、55.5 mg、56 mg、56.5 mg、57 mg、57.5 mg、58 mg、58.5 mg、59 mg、59.5 mg 或 60 mg;

优选地，所述奥雷巴替尼的剂量为 1 mg、2 mg、4 mg、8 mg、12 mg、20 mg、30 mg、40 mg、45 mg、50 mg 或 60 mg；

优选地，奥雷巴替尼每日一次或每日两次。

55. 根据权利要求 39-54 中任一项的用途或化合物和/或抑制剂的用途或方法，其中
5 所述(a)式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物；和(b) ATP 竞争性 BCR-ABL1 抑制剂或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物存在于同一剂型中。

56. 根据权利要求 39-54 中任一项的用途或化合物和/或抑制剂的用途或方法，其中
10 所述(a)式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物；和(b) ATP 竞争性 BCR-ABL1 抑制剂或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物存在于不同的剂型中。

57. 一种抑制突变型 BCR-ABL1 激酶的方法，包括使用：

- (a)权利要求 1 的式(I)化合物或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物；和
(b) ATP 竞争性 BCR-ABL1 抑制剂或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物。
15 58. 根据权利要求 57 的方法，其中所述突变型 BCR-ABL1 激酶为 T315I、T315M、F317L、E355G、V299L、M244V、G250E、Q252H、Y253H、E255K、E255V、H396P、H396R、H396A、A397P、P223S、K294E、M351T、F359V、E459K、P465S、V468F、I502L、A337V 或 A424T 中的一种或几种；

- 优选地，突变型 BCR-ABL1 激酶为 T315I、T315M、Y253H/T315I、E255V/T315I、
20 Q252H/T315I、F317L/T315I、F359V/T315I、Y253H/E255K 或 Y253H/F359V；

优选地，突变型 BCR-ABL1 激酶为 T315I、T315M、Y253H/T315I、E255V/T315I 或 Q252H/T315I；

- 优选地，突变型 BCR-ABL1 激酶为 T315M、Y253H/T315I、E255V/T315I 或 Q252H/T315I。
25

59. 商业包装，其包含：

- (a)权利要求 4 的化合物 A 或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物；和
(b) ATP 竞争性 BCR-ABL1 抑制剂或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物；
其中(a)和(b)以一种单位剂型或以两种单独的单位剂型存在。
30

60. 商业包装，其包含：

- (a)权利要求 4 的化合物 A 或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物；和

(b)帕纳替尼或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物；

其中(a)和(b)以一种单位剂型或以两种单独的单位剂型存在。

61. 商业包装，其包含：

(a)权利要求 4 的化合物 A 或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物；和

5 (b)奥雷巴替尼或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物；

其中(a)和(b)以一种单位剂型或以两种单独的单位剂型存在。

62. 商业包装，其包含：

(a)权利要求 4 的化合物 A 或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物；和

(b) PF-114 或其药学上可接受的盐、晶型、溶剂合物或水合物；

10 其中(a)和(b)以一种单位剂型或以两种单独的单位剂型存在。

63. 根据权利要求 59-62 中任一项的商业包装，其中所述单位剂型是固定组合。

64. 根据权利要求 59-63 中任一项的商业包装，其用于治疗野生型或突变型 BCR-ABL1 激酶调节的疾病。

15