



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109310677 A

(43)申请公布日 2019.02.05

(21)申请号 201780034790.7

(22)申请日 2017.04.06

(30)优先权数据

62/319,689 2016.04.07 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2018.12.04

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2017/026290 2017.04.06

(87)PCT国际申请的公布数据

W02017/176965 EN 2017.10.12

(71)申请人 凯莫森特里斯股份有限公司

地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 I·沙罗 H·荣格 T·J·沙尔

张朋烈

(74)专利代理机构 上海一平知识产权代理有限公司 31266

代理人 徐迅 祝莲君

(51)Int.Cl.

A61K 31/4178(2006.01)

A61K 31/4155(2006.01)

C07D 471/04(2006.01)

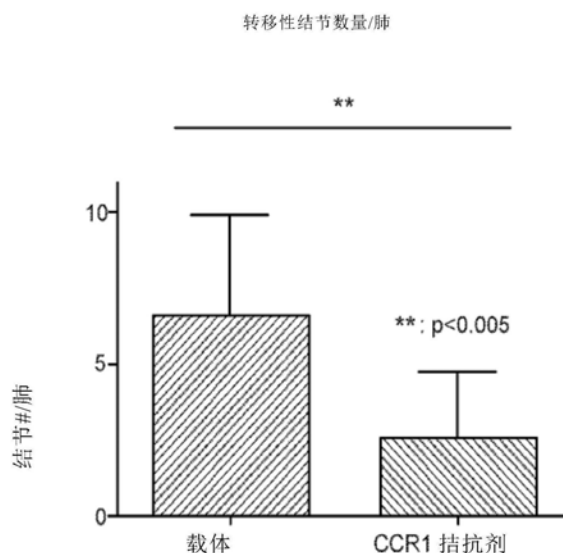
权利要求书6页 说明书47页 附图9页

(54)发明名称

通过联合施用CCR1拮抗剂与PD-1抑制剂或PD-L1拮抗剂降低肿瘤负荷

(57)摘要

本发明提供了用于减轻患有如三阴性乳腺癌的实体肿瘤癌的受试者的肿瘤负荷、肿瘤生长、肿瘤进展和/或转移的方法。该方法包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的PD-L1抑制剂或PD-1抑制剂与阻断CCR1的小分子趋化因子受体拮抗剂的组合。

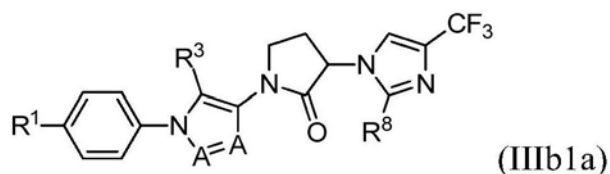


1. 一种治疗患有实体瘤的受试者的方法,所述方法包括:向有此需要的受试者施用治疗有效量的CCR1趋化因子受体拮抗剂和治疗有效量的PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂。

2. 如权利要求1的方法,其中施用CCR1趋化因子受体拮抗剂和PD-1抑制剂。

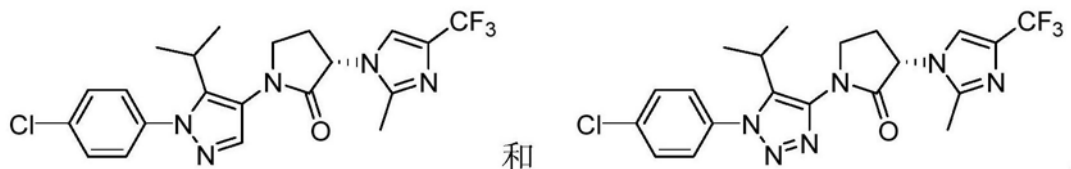
3. 如权利要求1的方法,其中施用CCR1趋化因子受体拮抗剂和PD-L1抑制剂。

4. 如权利要求1至3中任一项所述的方法,其中CCR1趋化因子受体拮抗剂具有式(IIIb1a):



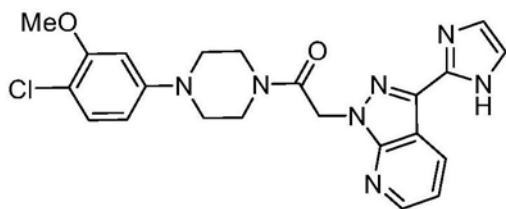
其中每个A是N或CH且至少一个A是N;R¹是卤素;R³选自C₁₋₈烷基、C₃₋₈环烷基和C₂₋₈烯基;R⁸为C₁₋₈烷基;或者其药学上可接受的盐。

5. 如权利要求1至3中任一项所述的方法,其中CCR1趋化因子受体拮抗剂选自:

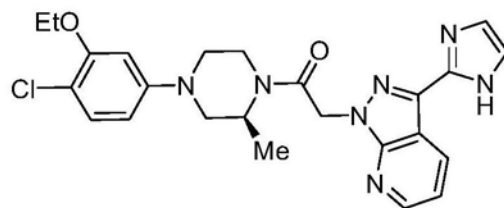


或其药学上可接受的盐。

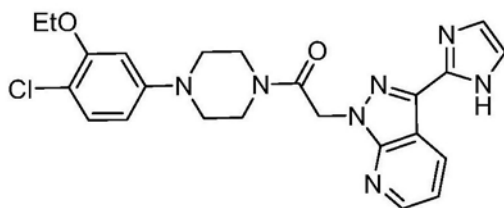
6. 如权利要求1至3中任一项所述的方法,其中CCR1趋化因子受体拮抗剂选自:



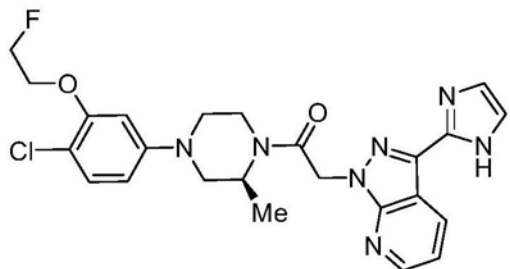
,



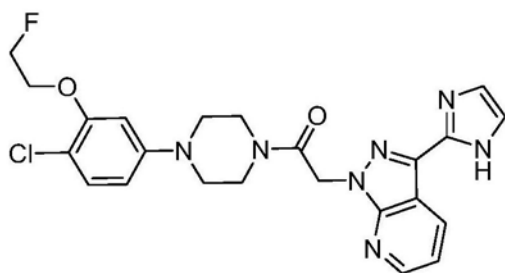
,



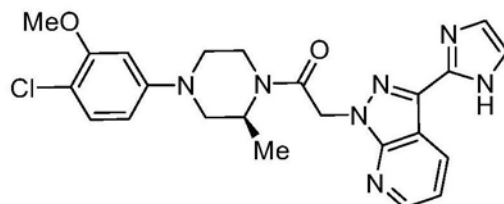
,



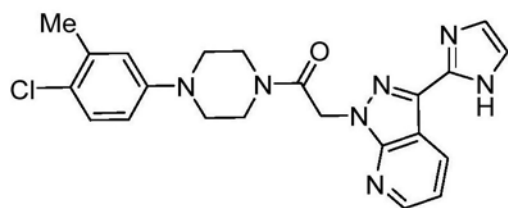
,



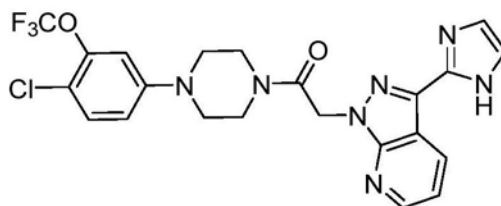
,



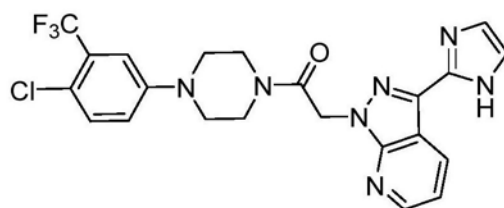
,



,



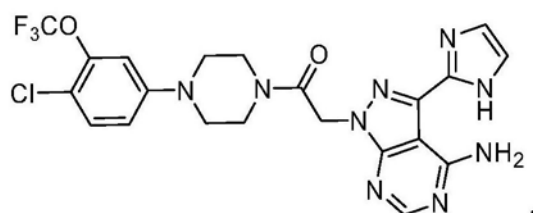
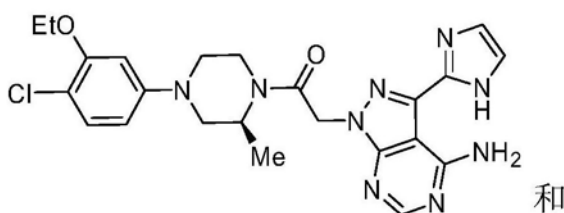
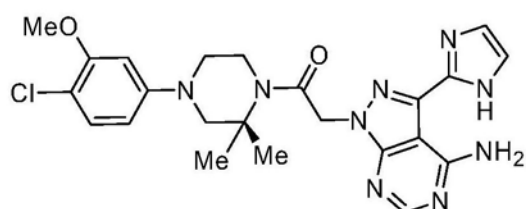
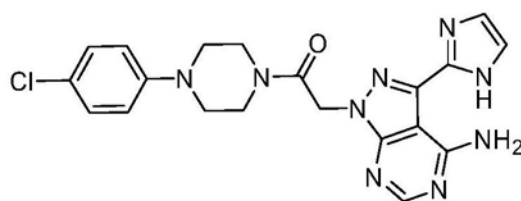
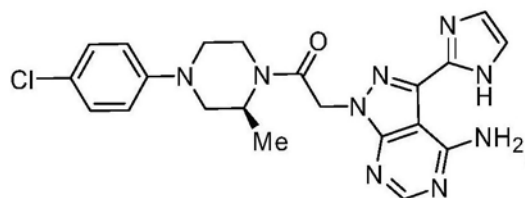
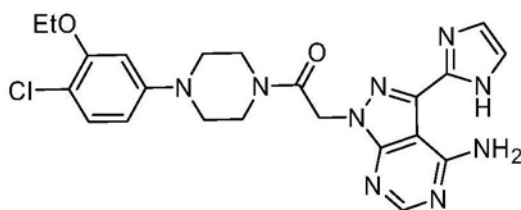
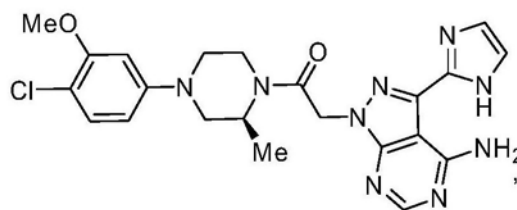
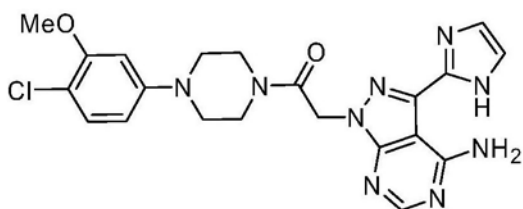
和



,

或其药学上可接受的盐。

7. 如权利要求1至3中任一项所述的方法,其中CCR1趋化因子受体拮抗剂选自:



或其药学上可接受的盐。

8. 如权利要求1、2或4至7中任一项所述的方法，其中PD-1抑制剂选自派姆单抗、纳武单抗、IBI-308、mDX-400、BGB-108、MEDI-0680、SHR-1210、PF-06801591、PDR-001、GB-226、STI-1110，其生物类似物，其生物增强物及其生物等效物。

9. 如权利要求1、3或4至7中任一项所述的方法，其中所述PD-L1抑制剂选自德瓦鲁单抗、阿特朱单抗、艾维路单抗、BMS-936559、ALN-PDL、TSR-042、KD-033、CA-170、CA-327、STI-1014、KY-1003，其生物类似物，其生物增强物及其生物等效物。

10. 如权利要求1至9中任一项所述的方法，其中同时施用CCR1趋化因子受体拮抗剂和PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂。

11. 如权利要求10所述的方法，其中CCR1趋化因子受体拮抗剂和PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂以组合制剂施用。

12. 如权利要求1至9中任一项所述的方法，其中顺序施用CCR1趋化因子受体拮抗剂和PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂。

13. 如权利要求12所述的方法，其中先施用CCR1趋化因子受体拮抗剂，再施用PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂。

14. 如权利要求12所述的方法, 其中先施用PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂, 后施用CCR1趋化因子受体拮抗剂。

15. 如权利要求1-14中任一项所述的方法, 其中口服施用CCR1趋化因子受体拮抗剂, 静脉内施用PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂。

16. 如权利要求1-15中任一项所述的方法, 其中所述受试者是人受试者。

17. 如权利要求1-16中任一项所述的方法, 其中实体瘤选自脑癌、乳腺癌、三阴性乳腺癌、膀胱癌、骨癌、结肠直肠癌、肺癌、肾癌、肝癌、胃癌、前列腺癌、肉瘤、黑色素瘤、癌和淋巴瘤。

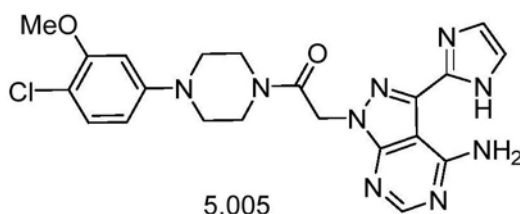
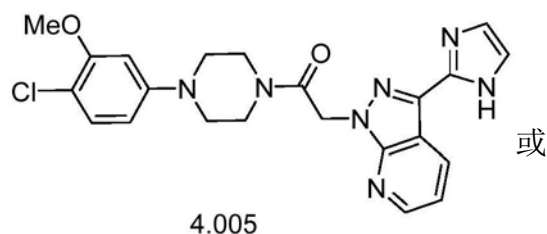
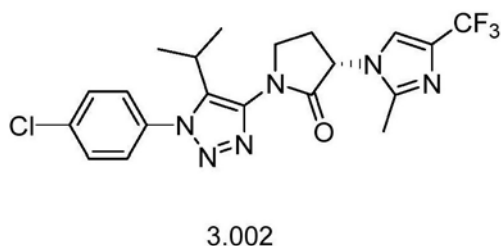
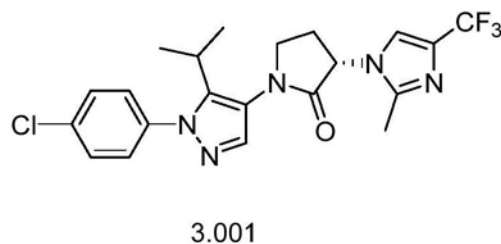
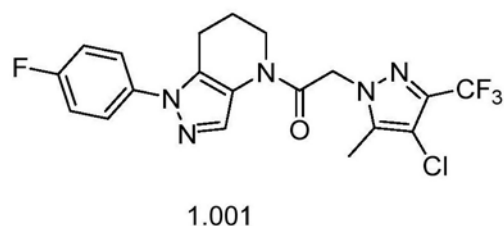
18. 如权利要求1-16中任一项所述的方法, 其中实体瘤是三阴性乳腺癌。

19. 一种用于治疗患有实体瘤的受试者的组合物, 其包含治疗有效量的CCR1趋化因子受体拮抗剂, 治疗有效量的PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂, 和药学上可接受的载体或赋形剂。

20. 如权利要求19所述的组合物, 包含CCR1趋化因子受体拮抗剂, PD-1抑制剂和药学上可接受的载体或赋形剂。

21. 如权利要求19所述的组合物, 包含CCR1趋化因子受体拮抗剂, PD-L1抑制剂和药学上可接受的载体或赋形剂。

22. 如权利要求19至21中任一项所述的组合物, 其中CCR1趋化因子受体拮抗剂选自:



其药学上可接受的盐。

23. 如权利要求19、20或22中任一项所述的组合物, 其中PD-1抑制剂选自派姆单抗、纳武单抗、IBI-308、mDX-400、BGB-108、MEDI-0680、SHR-1210、PF-06801591、PDR-001、GB-226、STI-1110, 其生物类似物, 其生物增强物及其生物等效物。

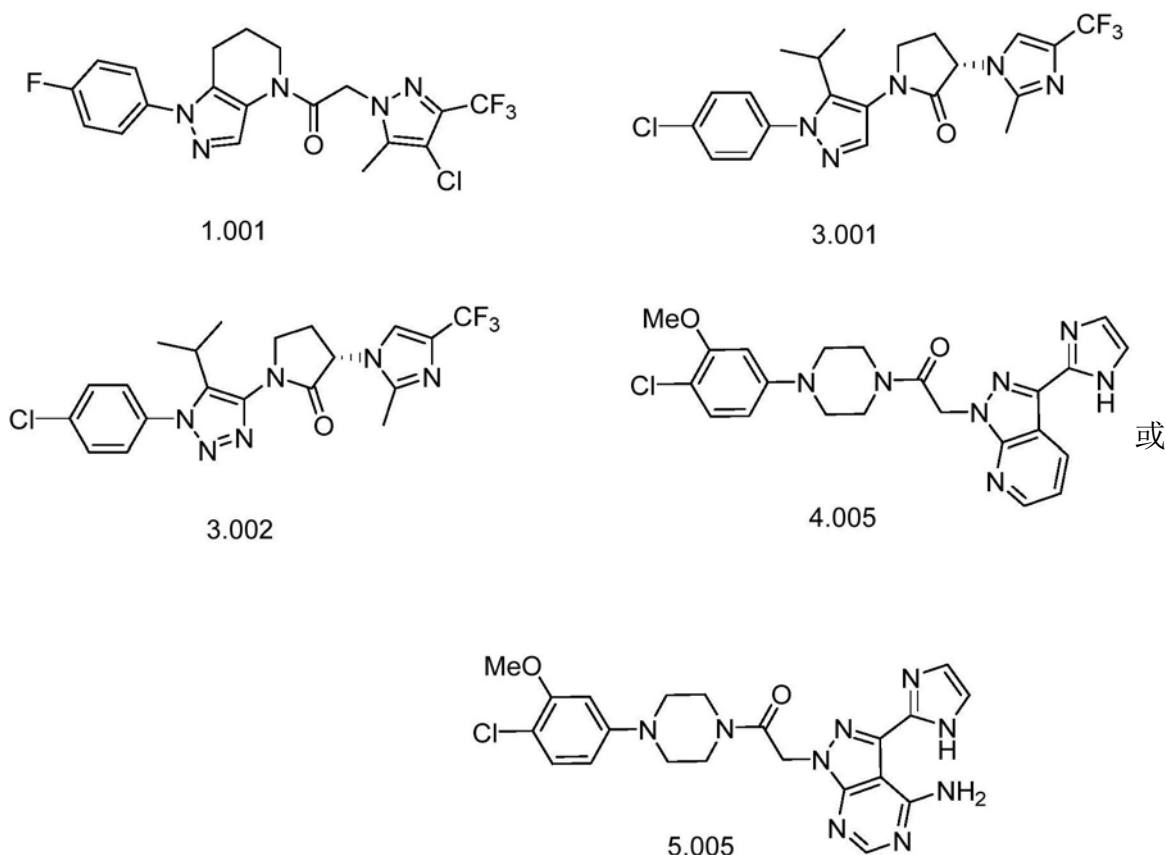
24. 如权利要求19、21或22中任一项所述的组合物,其中所述PD-L1抑制剂选自德瓦鲁单抗、阿特朱单抗、艾维路单抗、BMS-936559、ALN-PDL、TSR-042、KD-033、CA-170、CA-327、STI-1014、KY-1003,其生物类似物,其生物增强物及其生物等效物。

25. 一种用于治疗患有实体瘤的受试者的试剂盒,所述试剂盒包含治疗有效量的CCR1趋化因子受体拮抗剂和治疗有效量的PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂,以及用于有效给药的说明书。

26. 如权利要求25所述的试剂盒,其包含CCR1趋化因子受体拮抗剂和PD-1抑制剂,以及用于有效给药的说明书。

27. 如权利要求25所述的试剂盒,其包含CCR1趋化因子受体拮抗剂和PD-L1抑制剂,以及用于有效给药的说明书。

28. 如权利要求25至27中任一项所述的试剂盒,其中CCR1趋化因子受体拮抗剂选自



其药学上可接受的盐。

29. 如权利要求25、26或28中任一项所述的试剂盒,其中PD-1抑制剂选自派姆单抗、纳武单抗、IBI-308、mDX-400、BGB-108、MEDI-0680、SHR-1210、PF-06801591、PDR-001、GB-226、STI-1110,其生物类似物,其生物增强物及其生物等效物。

30. 如权利要求25、27或28任一项所述的试剂盒,其中PD-L1抑制剂选自德瓦鲁单抗、阿特朱单抗、艾维路单抗、BMS-936559、ALN-PDL、TSR-042、KD-033、CA-170、CA-327、STI-1014、KY-1003,其生物类似物,其生物增强物及其生物等效物。

31. 如权利要求25至30中任一项所述的试剂盒,其中所述CCR1趋化因子受体拮抗剂和PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂被配制用于同时施用。

32. 如权利要求25至30中任一项所述的试剂盒,其中所述CCR1趋化因子受体拮抗剂和

PD-1抑制剂和/或PD-L1抑制剂被配制用于顺序施用。

通过联合施用CCR1拮抗剂与PD-1抑制剂或PD-L1拮抗剂降低 肿瘤负荷

相关申请的交叉引用

[0001] 本申请是根据35U.S.C.§119(e)要求2016年4月7日提交的美国临时申请No.62/319,689的优先权,该申请通过引用整体并入本文。

关于对联邦政府资助的研究和开发的发明权利的声明

[0002] 不适用。

提交在压缩磁盘上的“序列表”,“表格”或“计算机程序列表附录”

[0003] 不适用。

背景技术

[0004] 癌性肿瘤利用多种机制来逃避身体的天然细胞毒性免疫反应,使得肿瘤被免疫系统所耐受。这些机制包括功能失调的T细胞信号传导、抑制性调节细胞和免疫检查点,其通常用于下调适应性免疫应答的强度并保护健康组织免受间接损伤。例如,通过将骨髓来源性抑制细胞(MDSC)募集到肿瘤及其周围的微环境,肿瘤产生免疫抗性,特别是特异性针对对肿瘤抗原的T细胞。

[0005] MDSC表达趋化因子受体如趋化因子受体CCR1,并具有免疫抑制功能。MDSC在肿瘤抑制免疫反应的能力中起关键作用。这种抑制的另一个关键组成部分是免疫检查点的激活,这反过来又限制了T细胞的活化和向肿瘤的浸润。免疫检查点是指免疫系统的抑制通路,其对于维持自身耐受和控制外周组织中的免疫应答是必要的,以最小化间接组织损伤。

[0006] 程序性死亡蛋白-1(PD-1)是众多免疫检查点受体之一,其由活化的T细胞表达并介导免疫抑制。PD-1的配体包括程序性死亡配体-1(PD-L1)和程序性死亡配体-2(PD-L2),其在抗原呈递细胞以及许多人癌细胞上表达。PD-L1和PD-L2可以在与PD-1结合后下调T细胞活化和细胞因子分泌。

[0007] 已经显示PD-1/PD-L1相互作用抑制剂可以介导有效的抗肿瘤活性并且对治疗某些癌症是有效的。CCR1的抑制与降低骨髓瘤骨病小鼠模型中的肿瘤负荷有关(Dairaghi等, Blood, 2012, 12(7):1449-1457)。仍然需要对诸如实体瘤癌的癌症进行有效治疗。

发明内容

[0008] 在一方面,本文提供了用于治疗患有实体瘤癌的受试者的方法。该方法包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的CCR1趋化因子受体拮抗剂和治疗有效量的PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂。

[0009] 另一方面,本文提供了用于治疗患有实体瘤癌的受试者的组合物。该组合物包含治疗有效量的CCR1趋化因子受体拮抗剂和治疗有效量的PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂,以及药学上可接受的载体或赋形剂。

[0010] 在另一方面,本文提供了用于治疗患有实体瘤癌的受试者的试剂盒。该试剂盒包含治疗有效量的CCR1趋化因子受体拮抗剂和治疗有效量的PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂,以

及用于有效给药的说明书。

[0011] 根据以下详细说明和附图,本发明的其他目的、特征和优点对于本领域技术人员而言是显而易见的。

附图的简要说明

[0012] 图1A-1E显示来自乳腺癌患者的样品中趋化因子受体CCR1 (CCL3、CCL5和CCL7)、PD-L1和CCR1的配体的表达水平。在三阴性乳腺癌患者中观察到CCL5 (RANTES;图1A)、CCL7 (MCP-3;图1B)和PD-L1的表达(图1D)显著升高。CCL3 (MIP-1 α)的表达水平描绘于图1C中。图1E显示CCR1和PD-L1表达在人乳腺癌患者样品中很好的相关性。

[0013] 图2描绘了可用作鼠三阴性乳腺癌模型的4T1乳腺癌小鼠模型。

[0014] 图3A-3E说明CCR1拮抗剂与抗PD-L1抗体的组合疗法减少侵袭性转移性肿瘤(例如,建立的4T1肿瘤)的进展。对4T1乳腺癌小鼠施用载体(图3A)、单独的CCR1拮抗剂(图3B)、单独的PD-L1抗体(图3C),或CCR1拮抗剂和PD-L1抗体的组合(图3D)。图3E中最终肿瘤重量的比较表明联合疗法在最小化或减少肿瘤进展方面是有效的。

[0015] 图4A和4B显示CCR1拮抗剂降低携带4T1肿瘤的小鼠的肺转移。图4A表明,与施用载体的类似小鼠相比,施用CCR1拮抗剂的小鼠每肺的转移结节较少。图4B提供肺中转移结节的图像。

[0016] 图5A-5C显示粒细胞髓源性抑制细胞(G-MDSC)存在于携带4T1肿瘤的小鼠中。G-MDSC在这些小鼠的血液(图5A)和脾脏(图5B)中显著增加。在血液和脾脏中也观察到单核细胞髓源性抑制细胞(M-MDSC)的轻微增加。渗透4T1肿瘤的大多数免疫细胞是G-MDSC(图5C)。

[0017] 图6A和6B显示携带4T1肿瘤的小鼠脾脏中大多数表达CCR1的细胞是G-MDSC。图6A中提供了流式细胞术分析。图6B显示表达CCR1的细胞的百分比最高是G-MDSC。

[0018] 图7A和7B说明肿瘤重量与G-MDSC和CD8阳性T细胞的比例之间的相关性。图7比较肿瘤浸润免疫细胞中G-MDSC的百分比和肿瘤重量。图7B比较肿瘤浸润免疫细胞中CD8⁺T细胞的百分比和肿瘤重量。

[0019] 图8A和8B显示CCR1拮抗剂和PD-L1mAb的组合疗法降低G-MDSC水平(图8A),但不降低在携带4T1肿瘤的小鼠的血液中M-MDSC水平(图8B)。

[0020] 图9A-9D显示施用载体、CCR1拮抗剂、PD-L1mAb和组合疗法后浸润4T1肿瘤的G-MDSC、M-MDSC、CD8T细胞和B细胞的水平。图9A显示CCR1拮抗剂降低G-MDSC向4T1肿瘤的浸润。图9B显示经处理的小鼠中4T1肿瘤的M-MDSC浸润水平。图9C显示单独用CCR1拮抗剂或与PD-L1mAb组合处理的小鼠中CD8T细胞浸润到4T1肿瘤中的增加。图9D显示B细胞浸润到经处理小鼠的4T1肿瘤中的水平。

[0021] 图10描绘了CCR1介导的G-MDSC向肿瘤微环境募集的示意图。图10还显示了该途径如何促进肿瘤进展。

具体实施方式

I. 引言

[0022] 本文提供了通过给有此需要的受试者施用CCR1拮抗剂和PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂的组合疗法来治疗癌症(如实体瘤)的方法、组合物和试剂盒。本发明部分基于CCR1拮抗剂与PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂的组合的协同作用,其减轻或降低肿瘤负荷、肿瘤进展

和/或转移。在一些情况下,单独包含CCR1拮抗剂的疗法可以减少转移,例如肺转移。

II. 定义

[0023] 如本文使用的术语“一”、“一种”或“该”不仅包括具有一个成员的方面,而且还包括具有多个成员的方面。例如,除非上下文另有明确规定,单数形式的“一个”、“一种”和“该”包括所指物复数。因此,例如,提及“一细胞”包括多个这样的细胞,并且提及“该药剂”包括本领域技术人员已知的一种或多种药剂等。

[0024] 术语“约”和“大约”通常是指考虑到测量的性质或精度,所测量的量的可接受程度的误差。典型的,示例的误差程度在给定值或值范围的20%以内,优选10%以内,更优选在5%以内。或者,特别是在生物系统中,术语“约”和“大约”可以表示在一个数量级内的数值,优选在给定值的5倍以内,更优选在给定值的2倍以内。除非另有说明,此处给出的数值量是近似值,这意味着当没有明确说明时可以推断术语“约”或“大约”。

[0025] 除非另有说明,术语“烷基”本身或作为另一取代基的一部分,是指具有指定碳原子数的直链或支链烃基(即 C_{1-8} 表示一至八个碳)。烷基的实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、仲丁基、正戊基、正己基、正庚基、正辛基等。术语“烯基”是指具有一个或多个双键的不饱和烃基。类似地,术语“炔基”是指具有一个或多个三键的不饱和烃基。这种不饱和烃基的实例包括乙烯基、2-丙烯基、巴豆基、2-异戊烯基、2-(丁二烯基)、2,4-戊二烯基、3-(1,4-戊二烯基)、乙炔基、1-和3-丙炔基、3-丁炔基以及高级同系物和异构体。术语“环烷基”是指具有指定数目的环原子(例如, C_{3-6} 环烷基)并且在环顶点之间完全饱和或具有不超过一个双键的烃环。“环烷基”还意指双环和多环烃环,例如,双环[2.2.1]庚烷、双环[2.2.2]辛烷等。术语“杂环烷”或“杂环烷基”是指含有一个至五个选自N、O和S的杂原子的环烷基,其中,氮和硫原子任选地被氧化,并且氮原子是任选地季铵化。杂环烷可以是单环、双环或多环环系。杂环烷的非限制性实例包括吡咯烷、咪唑烷、吡唑烷、丁内酰胺、戊内酰胺、咪唑烷酮、乙内酰脲、二氧戊环、邻苯二甲酰亚胺、哌啶、1,4-二氧六环、吗啉、硫代吗啉、硫代吗啉-S-氧化物、硫代吗啉-S,S-氧化物、哌嗪、吡喃、吡啶酮、3-吡咯啉、噻喃、吡喃酮、四氢呋喃、四氢噻吩、奎宁环等。杂环烷可以通过环碳或杂原子与分子的其余部分连接。

[0026] 术语“亚烷基”本身或作为另一取代基的一部分是指衍生自烷烃的二价基团,例如 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 。通常,烷基(或亚烷基)具有1至24个碳原子,本发明优选具有10个或更少碳原子的那些基团。“低级烷基”或“低级亚烷基”是较短链的烷基或亚烷基,通常具有四个或更少的碳原子。类似地,“亚烯基”和“亚炔基”分别指具有双键或三键的不饱和形式的“亚烷基”。

[0027] 如本文所用,在本文所述的任何化学结构中,与单键、双键或三键相交的波浪线“”表示单键、双键或三键与分子其余部分连接的点。

[0028] 术语“烷氧基”、“烷基氨基”和“烷硫基”(或硫代烷氧基)以其常规意义使用,并且是指分别通过氧原子、氨基或硫原子与分子的其余部分连接的那些烷基。另外,对于二烷基氨基,烷基部分可以相同的或不同的,也可以与各自连接的氮原子结合形成3-7元环。因此,表示为二烷基氨基或 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 的基团意在包括哌啶基、吡咯烷基、吗啉基、氮杂环丁基等。

[0029] 术语“二-(C_{1-4} 烷基)氨基- C_{1-4} 烷基”是指带有两个可以相同或不同的 C_{1-4} 烷基(例如甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、仲-丁基、异丁基和叔丁基)的氨基,其通过 C_{1-4} 烷基(一

至四个碳亚烷基连接基团)与分子的其余部分连接。二-(C₁₋₄(烷基)氨基-C₁₋₄烷基)包括二甲氨基甲基、2-(乙基(甲基)氨基)乙基、3-(二甲基氨基)丁基等。

[0030] 除非另有说明,术语“卤代”或“卤素”本身或作为另一取代基的一部分是指氟、氯、溴或碘原子。另外,诸如“卤代烷基”的术语意在包括单卤代烷基和多卤代烷基。例如,术语“C₁₋₄卤代烷基”是指包括三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、4-氯丁基、3-溴丙基等。

[0031] 除非另有说明,术语“芳基”是指多不饱和的、通常为芳族的烃基,其可以是单环或多环(最多三个环),其稠合在一起或共价连接。术语“杂芳基”是指含有一至五个选自N、O和S的杂原子的芳基(或环),其中氮和硫原子任选被氧化,并且氮原子任选被季铵化。杂芳基可以通过杂原子与分子的其余部分连接。芳基的非限制性实例包括苯基、萘基和联苯基,而杂芳基的非限制性实例包括吡啶基、哒嗪基、吡嗪基、嘧啶基、三嗪基、喹啉基、喹喔啉基、喹唑啉基、噌啉基、酞嗪基、苯并三嗪基、嘌呤基、苯并咪唑基、苯并吡唑基、苯并三唑基、苯并异噻唑基、异苯并呋喃基、异吲哚基、中氮茛基、苯并三嗪基、噻吩并吡啶、噻吩并嘧啶基、吡唑并嘧啶基、咪唑并吡啶基、苯并噻唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基、喹啉基、异喹啉基、异噻唑基、吡唑基、吲唑基、蝶啶基、咪唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、噻二唑基、吡咯基、噻唑基、呋喃基、噻吩基等。上述每个芳基和杂芳基环系统的取代基选自下述可接受的取代基。

[0032] 术语“芳基烷基”意指包括其中芳基与烷基连接的那些基团(例如,苄基、苄乙基等)。类似地,术语“杂芳基-烷基”意指包括其中杂芳基与烷基连接的那些基团(例如,吡啶基甲基、噻唑基乙基等)。

[0033] 在一些实施方案中,上述术语(例如,“烷基”、“芳基”和“杂芳基”)是指所示基团的取代和未取代形式。下面提供了每种类型基团的优选取代基。

[0034] 烷基的取代基(包括通常称为亚烷基、烯基、炔基和环烷基的那些基团)可以是选自以下的各种基团:-卤素、-OR'、-NR'R''、-SR'、-SiR'R''R'''、-OC(O)R'、-C(O)R'、-CO₂R'、-CONR'R''、-OC(O)NR'R''、-NR'C(O)R'、-NR'-C(O)NR'R''、-NR'C(O)₂R'、-NH-C(NH₂)=NH、-NR'C(NH₂)=NH、-NH-C(NH₂)=NR'、-S(O)R'、-S(O)₂R'、-S(O)₂NR'R''、-NR'S(O)₂R''、-CN和-NO₂,数量范围从零到(2m'+1),其中m'是这种基团中碳原子的总数。R'、R''和R'''各自独立地表示氢、未取代的C₁₋₈烷基、未取代的芳基、被1-3个卤素取代的芳基、未取代的C₁₋₈烷基、C₁₋₈烷氧基或C₁₋₈硫代烷氧基、或未取代的芳基-C₁₋₄烷基。当R'和R''与相同的氮原子连接时,它们可与氮原子结合形成3-、4-、5-、6-或7-元环。例如,-NR'R''意指包括1-吡咯烷基和4-吗啉基。

[0035] 类似地,芳基和杂芳基的取代基是变化的,通常选自:-卤素、-OR'、-OC(O)R'、-NR'R''、-SR'、-R'、-CN、-NO₂、-CO₂R'、-CORR'R''、-C(O)R'、-OC(O)NR'R''、-NR'C(O)R'、-NR'C(O)₂R'、-NR'-C(O)NR'R''、-NH-C(NH₂)=NH、-NR'C(NH₂)=NH、-NH-C(NH₂)=NR'、-S(O)R'、-S(O)₂R'、-S(O)₂NR'R''、-NR'S(O)₂R''、-N₃、全氟(C₁₋₄)烷氧基和全氟(C₁₋₄)烷基,数量范围从零到芳环系统上的开放化合价总数;其中R',R''和R'''独立地选自氢、C₁₋₈烷基、C₁₋₈卤代烷基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、未取代的芳基和杂芳基、(未取代的芳基)-C₁₋₄烷基和未取代的芳氧基-C₁₋₄烷基。其它合适的取代基包括通过1-4个碳原子的亚烷基系连接环原子的上述芳基的每个取代基。

[0036] 芳基或杂芳基环的相邻原子上的两个取代基可任选地被式-T-C(O)-(CH₂)_q-U-的取代基取代,其中T和U独立地为-NH-、-O-、-CH₂-或单键,q是0-2的整数。或者,芳基或杂芳

基环的相邻原子上的两个取代基可任选地被式 $-A-(CH_2)_r-R^b-$ 的取代基取代,其中A和B独立地是 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NR'-$ 或单键, r 是1至3的整数。如此形成的新环的单键之一可任选地用双键代替。或者,芳基或杂芳基环的相邻原子上的两个取代基可任选地被式 $-(CH_2)_s-X-(CH_2)_t-$ 的取代基取代,其中 s 和 t 独立地为0至3的整数, X 是 $-O-$ 、 $-NR'-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 或 $-S(O)_2NR'-$ 。 $-NR'-$ 和 $-S(O)_2NR'-$ 中的取代基 R' 选自氢或未取代的 C_{1-6} 烷基。

[0037] 如本文所用,术语“杂原子”意指包括氧(O)、氮(N)、硫(S)和硅(Si)。

[0038] 术语“药学上可接受的盐”意指包括用相对无毒的酸或碱制备的活性化合物的盐,这取决于本文所述化合物上发现的特定取代基。当本发明的化合物含有相对酸性的官能团时,碱加成盐可以通过使中性形式的这些化合物与足量的所需碱(无溶剂的或在合适的惰性溶剂中)接触而获得。衍生自药学上可接受的无机碱的盐的实例包括铝、铵、钙、铜、铁、亚铁、锂、镁、锰、亚锰、钾、钠、锌等。衍生自药学上可接受的有机碱的盐包括伯胺、仲胺和叔胺的盐,包括取代的胺、环胺、天然存在的胺等,例如精氨酸、甜菜碱、咖啡因、胆碱、 N,N' -二苄基乙二胺、二乙胺、2-二乙氨基乙醇、2-二甲氨基乙醇、乙醇胺、乙二胺、 N -乙基吗啉、 N -乙基哌啶、葡萄糖胺、葡萄糖胺、组氨酸、海巴明、异丙胺、赖氨酸、甲葡萄糖胺、吗啉、哌嗪、哌啶、聚胺树脂、普鲁卡因、嘌呤、可可碱、三乙胺、三甲胺、三丙胺、氨丁三醇等。当本发明的化合物含有相对碱性的官能团时,酸加成盐可以通过使中性形式的这些化合物与足量的所需酸(无溶剂的或在合适的惰性溶剂中)接触而获得。药学上可接受的酸加成盐的实例包括衍生自无机酸的那些,如盐酸、氢溴酸、硝酸、碳酸、单氢碳酸、磷酸、单氢磷酸、二氢磷酸、硫酸、单氢硫酸、氢碘酸或亚磷酸等,以及衍生自相对无毒的有机酸的盐,如乙酸、丙酸、异丁酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、富马酸、扁桃酸、邻苯二甲酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、柠檬酸、酒石酸、甲磺酸等。还包括氨基酸的盐,如精氨酸盐等,以及有机酸的盐,如葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸等(参见,例如,Berge, S.M.等,“药用盐”,药学杂志,1977,66,1-19)。本发明的某些具体化合物含有碱性和酸性官能团,其允许化合物转化成碱或酸加成盐。

[0039] 通过使盐与碱或酸接触并以常规方式分离母体化合物,可以再生化合物的中性形式。该化合物的母体形式在某些物理性质上不同于各种盐形式,例如在极性溶剂中的溶解度,但是为了本发明目的,盐与化合物的母体形式等同。

[0040] 除盐形式外,本发明还提供了前药形式的化合物。本文所述化合物的前药是在生理条件下易于发生化学变化以提供本发明化合物的那些化合物。另外,前药可以通过化学或生物化学方法在离体环境中转化为本发明的化合物。例如,当将前药置于具有合适的酶或化学试剂的透皮贴剂储库中时,可以将前药缓慢转化为本发明的化合物。

[0041] 本发明的某些化合物可以非溶剂化形式以及溶剂化形式存在,包括水化形式。溶剂化形式通常与非溶剂化形式等价,应包括在本发明范围内。本发明的某些化合物可以多晶型或无定形形式存在。通常,就本发明所考虑的应用而言,所有物理形式是等价的,应包括在本发明范围内。

[0042] 本发明的某些化合物拥有不对称碳原子(光学中心)或双键;消旋体、非对映体、几何异构体、区域异构体和单独的异构体(例如,分离的对映体)均应包括在本发明范围内。当显示有立体化学描述时,其意指其中存在一种异构体并且基本上不含另一种异构体的化合物。“基本上不含”另一种异构体表示两种异构体的比例至少为80/20,更优选为90/10,或

95/5或更高。在一些实施方案中,异构体之一的存在量为至少99%。

[0043] 本发明的化合物还可以在构成这些化合物的一个或多个原子上含有非天然比例的原子同位素。非天然比例的同位素可以定义为从自然界中发现的量到由所讨论的原子的100%组成的量。例如,化合物可以掺入放射性同位素,例如氚(^3H),碘-125(^{125}I)或碳-14(^{14}C),或非放射性同位素,例如氘(^2H)或碳-13(^{13}C)。这种同位素变化可以为本申请中其他地方描述的那些提供额外的用途。例如,本公开化合物的同位素变体可以发现另外的用途,包括但不限于,作为诊断和/或成像试剂,或作为细胞毒性/放射性毒性治疗剂。另外,本公开化合物的同位素变体可具有改变的药代动力学和药效学特征,其可有助于在治疗期间增强安全性、耐受性或功效。无论是否具有放射性,本公开化合物的所有同位素变体都包括在本发明的范围内。

[0044] 具有式I-V的本发明化合物可以以不同的异构形式存在。如本文所用,术语顺式或反式在化学领域中以其常规意义使用,即,指的是取代基相对于参考平面(例如双键)或环系统(例如十氢化萘型环系或氢喹诺酮环系)彼此的位置:在顺式异构体中,取代基在参考平面的同一侧,在反式异构体中,取代基在相对侧。此外,本发明考虑不同的构象异构体以及不同的旋转异构体。构象异构体是可以通过围绕一个或多个 σ 键的旋转而不同的构象异构体。旋转异构体是仅仅通过一个 σ 键的旋转而不同的构象异构体。

[0045] 术语“癌症”是指以异常细胞的不受控制的生长为特征的疾病。癌细胞可以局部或通过血流和淋巴系统扩散到身体的其他部位。本文描述了各种癌症的实例,包括但不限于乳腺癌、前列腺癌、卵巢癌、宫颈癌、皮肤癌、胰腺癌、结肠直肠癌、肾癌、肝癌、脑癌、淋巴瘤、白血病、肺癌等。术语“肿瘤”和“癌症”在本文中可互换使用,例如,这两个术语包括固体和液体,例如弥漫性或循环性肿瘤。如本文所用,术语“癌症”或“肿瘤”包括癌前病变以及恶性癌症和肿瘤。

[0046] 术语“PD-1”或“PD-1受体”是指程序性死亡蛋白-1蛋白,一种T细胞共抑制剂,也称为CD279。人全长PD-1蛋白的氨基酸序列示于例如GenBank登录号N-P_005009.2中。PD-1是288个氨基酸的蛋白质,具有IgV样的细胞外N-末端结构域、跨膜结构域和含有基于免疫受体酪氨酸的抑制性(ITIM)基序和基于免疫受体酪氨酸的开关(ITSM)基序的细胞内结构域(Chattopadhyay等,Immunol Rev,2009,229(1):356-386)。术语“PD-1”包括重组PD-1或其片段,或其变体。PD-1受体具有两个配体,PD-配体-1(PD-L1)和PD-配体-2(PD-L2)。

[0047] 术语“PD-L1”或“程序性死亡配体1”是指PD-1受体的配体,也称为CD274和B7H 1。人全长PD-L1蛋白的氨基酸序列示于例如GenBank登录号NP_054862.1。PD-L1是290个氨基酸的蛋白质,具有细胞外IgV样结构域、跨膜结构域和高度保守的约有30个氨基酸的细胞内结构域。PD-L1在例如抗原呈递细胞的许多细胞(例如,树突细胞、巨噬细胞和B细胞)和在造血细胞和非造血细胞(例如,血管内皮细胞、胰岛和免疫豁免位点)上组成型表达。PD-L1也在多种肿瘤、病毒感染的细胞和自身免疫组织上表达。

[0048] 程序性死亡1(PD-1/PD-L1)通路充当限制T细胞介导的免疫应答的检查点。PD-1配体,PD-L1和PD-L2均可与PD-1受体结合并诱导PD-1信号传导和T细胞活化和增殖的可逆抑制。当PD-1配体在表面或癌细胞或邻近细胞上时,这些配体与PD-1受体阳性免疫效应细胞结合并利用PD-1通路逃避免疫应答。

[0049] 术语“免疫检查点抑制剂”或“免疫检查点阻断”是指以统计学、临床或生物学上显

著的方式阻断或抑制免疫系统抑制通路的任何药剂、分子、化合物、化学物、蛋白质、多肽、大分子等。此类抑制剂可包括小分子抑制剂或可包括结合并阻断或抑制免疫检查点受体的抗体或其抗原结合片段,或结合并阻断或抑制免疫检查点受体配体的抗体。可以靶向阻断或抑制的示例性免疫检查点分子包括,但不限于,CTLA-4、4-1BB (CD137)、4-1BBL (CD137L)、PDL1、PDL2、PD-1、B7-H3、B7-H4、BTLA、HVEM、TIM3、GAL9、LAG3、TIM3、B7H3、B7H4、VISTA、KIR、2B4 (属于CD2分子家族并在所有NK、 $\gamma\delta$ 和记忆CD8⁺ ($\alpha\beta$) T细胞上表达)、CD160 (也称为BY55) 和CGEN-15049。示例性免疫检查点抑制剂包括德瓦鲁单抗 (durvalumab) (抗-PD-L1抗体; MEDI4736)、派姆单抗 (pembrolizumab) (抗-PD-1单克隆抗体)、纳武单抗 (抗-PD-1抗体)、皮立珠单抗 (pidilizumab) (CT-011; 人源化抗-PD-1单克隆抗体)、AMP224 (重组B7-DC-Fc融合蛋白)、BMS-936559 (抗-PD-L1抗体)、阿特朱单抗 (MPLDL3280A; 人Fc-优化的抗-PD-L1单克隆抗体)、艾维路单抗 (avuelumab) (MSB0010718C; 人抗-PD-L1抗体)、伊匹单抗 (ipilimumab) (抗-CTLA-4检查点抑制剂)、曲美单抗 (tremelimumab) (CTLA-4阻断抗体) 和抗-OX40。

[0050] 术语“CCR1拮抗剂”和“CCR1趋化因子受体拮抗剂”可互换使用,是指拮抗趋化因子受体CCR1与其任何一种配体相互作用的小分子。这种化合物可以抑制通常由受体配体相互作用引发的过程。

[0051] 如本文所用,“完全反应”或“CR”是指所有靶病变的消失;“部分反应”或“PR”是指以基线SLD为参考,靶病变的最长直径 (SLD) 之和至少减少30%;以及“稳定疾病”或“SD”指的是靶病变充分收缩不符合PR的要求以及充分增加也不符合PD的要求,以自治疗开始以来最小的SLD作为参考。

[0052] 如本文所用,“进行性疾病”或“PD”是指以自治疗开始以来记录的最小SLD或存在一种或多种新病变为参考,靶病变的SLD增加至少20%。

[0053] 如本文所用,“无进展存活” (PFS) 是指治疗期间和治疗后的时间长度,在此治疗期间所治疗的疾病 (例如癌症) 不会恶化。无进展存活可包括患者经历完全反应或部分反应的时间量,以及患者经历稳定疾病的时间量。

[0054] 如本文所用,“总响应率” (ORR) 是指完全响应 (CR) 速率和部分响应 (PR) 速率的总和。

[0055] 如本文所用,“总存活”是指一个组中在特定持续时间后可能存活的个体的百分比。

III. 实施例的详细描述

[0056] 一方面,本发明提供了治疗患有实体瘤的受试者的方法。该方法包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的CCR1趋化因子受体拮抗剂和治疗有效量的PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂。

[0057] 在一些实施方案中,该方法包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的CCR1趋化因子受体拮抗剂和治疗有效量的PD-1抑制剂。

[0058] 在一些实施方案中,该方法包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的CCR1趋化因子受体拮抗剂和治疗有效量的PD-L1抑制剂。

[0059] 在一些实施方案中,CCR1趋化因子受体拮抗剂选自以下式I-V的化合物,更具体地选自化合物1.001、3.002、4.005、5.005和3.001或其药学上可接受的盐。

[0060] 在一些实施方案中,CCR1趋化因子受体拮抗剂选自BL-5923、UCB-35625、BX-471、BI-638683、PS-031291、MLN-3701、AZD-4818、MLN-3897、CP-481715、F-18-CCR1、AOP-RANTES、PS-375179和NSC-651016。

[0061] 在一些实施方案中,PD-1抑制剂选自派姆单抗、纳武单抗、IBI-308、mDX-400、BGB-108、MEDI-0680、SHR-1210、PF-06801591、PDR-001、GB-226、STI-1110,其生物类似物,其生物增强物(biobetter)及其生物等效物。

[0062] 在一些实施方案中,PD-1抑制剂选自派姆单抗、纳武单抗、IBI-308、mDX-400、BGB-108、MEDI-0680、SHR-1210、PF-06801591、PDR-001、GB-226和STI-1110。

[0063] 在一些实施方案中,PD-L1抑制剂选自德瓦鲁单抗、阿特朱单抗、艾维路单抗、BMS-936559、ALN-PDL、TSR-042、KD-033、CA-170、STI-1014、KY-1003,其生物类似物,其生物增强物及其生物等效物。

[0064] 在一些实施方案中,PD-L1抑制剂选自德瓦鲁单抗、阿特朱单抗、艾维路单抗、BMS-936559、ALN-PDL、TSR-042、KD-033、CA-170、CA-327、STI-1014、KY-1003,其生物类似物,其生物增强物及其生物等效物。

[0065] 在一些实施方案中,PD-L1抑制剂选自德瓦鲁单抗、阿特朱单抗、艾维路单抗、BMS-936559、ALN-PDL、TSR-042、KD-033、CA-327、STI-1014、KY-1003,其生物类似物,其生物增强物及其生物等效物。

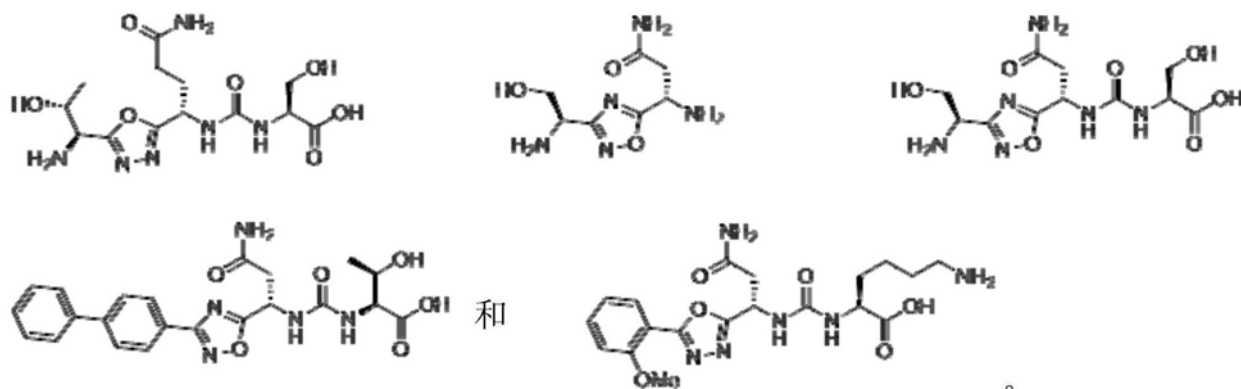
[0066] 在一些实施方案中,PD-L1抑制剂选自德瓦鲁单抗、阿特朱单抗、艾维路单抗、BMS-936559、ALN-PDL、TSR-042、KD-033、CA-170、STI-1014和KY-1003。

[0067] 在一些实施方案中,PD-1和/或PD-L1抑制剂选自US2015291549、W016039749、W015034820和US2014294898(百时美施贵宝公司)中公开的化合物,其通过引用并入本文。

[0068] 在一些实施方案中,PD-1和/或PD-L1抑制剂选自W014151634、W015160641、W016039749、W016077518、W016100608、W016149351、W02016057624、W02016100285、US2016194307、US2016222060和US2014294898(百时美施贵宝公司)中公开的化合物,其通过引用并入本文。

[0069] 在一些实施方案中,PD-1或PD-L1抑制剂选自美国临时专利申请号62/355,119或62/440,100中公开的化合物,其通过引用并入本文。

[0070] 在一些实施方案中,PD-1和/或PD-L1抑制剂选自:



[0071] 在一些实施方案中,PD-1和/或PD-L1抑制剂选自W006142886、W016142894、W016142852、W016142833、W015033301、W015033299、W011161699、W012168944、W013132317、W013144704、W015033303、W015036927、W015044900、W016142835、US2015073024、

US8907053、US9044442、US9096642、US9233940和US2016194295 (奥金发现科技有限公司) 中公开的化合物,其通过引用并入本文。

[0072] 在一些实施方案中,PD-1和/或PD-L1抑制剂选自德瓦鲁单抗、阿特朱单抗、派姆单抗、纳武单抗、AP-106、AP-105、MSB-2311、CBT-501、艾维路单抗、AK-105、IO-102、IO-103、PDR-001、CX-072、SHR-1316、JTX-4014、GNS-1480、重组人源化抗PD1mAb (上海俊士生物科学)、REGN-2810、佩拉雷普 (pelareorep)、SHR-1210、PD1/PDL1抑制剂疫苗 (THERAVECTYS)、BGB-A317、重组人源化抗-PD-1mAb (百奥泰生物科技 (广州) 有限公司——Bio-Thera Solutions)、针对PD-1的前体 (CytomX)、XmAb-20717、FS-118、PSI-001、SN-PDL01、SN-PD07、PD-1修饰的TIL (圣加蒙疗法公司)、PRS-332、FPT-155、杰诺mAb (金诺生物医药公司——Genor Biopharma)、TSR-042、REGN-1979、REGN-2810、雷司敏诺特 (resminostat)、FAZ-053、PD-1/CTLA-4双特异性抗体 (MacroGenics)、MGA-012、MGD-013、M-7824、基于PD-1的双特异性抗体 (北京汉米制药)、AK-112、AK-106、AK-104、AK-103、BI-754091、ENUM-244C8、MCLA-145、MCLA-134、抗PD1溶瘤单克隆抗体 (转基因SA公司——Transgene SA)、AGEN-2034、IBI-308、WBP-3155、JNJ-63723283、MEDI-0680、SSI-361、CBT-502、抗-PD-1双特异性抗体、双重靶向抗-PD-1/LAG-3单克隆抗体 (TESARO)、双重靶向抗PD-1/TIM-3单克隆抗体 (TESARO)、PF-06801591、LY-3300054、BCD-100、STI-1110、派姆单抗生物类似物、纳武单抗生物类似物、PD-L1-TGF- β 疗法、KY-1003、STI-1014、GLS-010、AM-0001、GX-P2、KD-033、PD-L1/BCMA双特异性抗体 (免疫生物医药公司)、PD-1/0x40靶向双特异性抗体 (免疫生物医药公司)、BMS-936559、抗-PD-1/VEGF-A DARPins (分子合作伙伴公司)、mDX-400、ALN-PDL、PD-1抑制肽 (奥金——Aurigene)、siRNA负载的树突细胞疫苗 (奥尼兰姆制药公司)、GB-226、PD-L1靶向基于CAR-TNK的免疫疗法 (TNK治疗公司/NantKwest公司)、INSIX RA、INDUS-903、AMP-224、抗-CTLA-4/抗-PD-1双特异性人源化抗体 (Akeso生物制药公司)、B7-H1疫苗 (癌症生物学国家重点实验室/第四军医大学)、以及GX-D1。

[0073] CCR1趋化因子受体拮抗剂和PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂可以同时给药。在一些情况下,同时施用CCR1趋化因子受体拮抗剂和PD-1抑制剂。在一些情况下,同时施用CCR1趋化因子受体拮抗剂和PD-L1抑制剂。在一些情况下,CCR1趋化因子受体拮抗剂和PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂以组合制剂给药。CCR1趋化因子受体拮抗剂和PD-1抑制剂可以以组合制剂给药。任选地,CCR1趋化因子受体拮抗剂和PD-L1抑制剂以组合制剂给药。

[0074] 在其他实施方案中,顺序施用CCR1趋化因子受体拮抗剂和PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂。在一些情况下,顺序施用CCR1趋化因子受体拮抗剂和PD-1抑制剂。在一些情况下,顺序施用CCR1趋化因子受体拮抗剂和PD-L1抑制剂。可以先施用CCR1趋化因子受体拮抗剂,再施用PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂。

[0075] 在一些实施方案中,可以先施用CCR1趋化因子受体拮抗剂再施用PD-L1抑制剂。可以先施用PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂后施用CCR1趋化因子受体拮抗剂。

[0076] 在一些实施方案中,CCR1趋化因子受体拮抗剂可在施用PD-L1抑制剂后施用。

[0077] 在一些实施方案中,受试者是人类受试者。

[0078] 在一些实施方案中,实体瘤可以是脑癌、乳腺癌、膀胱癌、骨癌、结肠直肠癌、肺癌、肾癌、肝癌、胃癌、前列腺癌、肉瘤、黑素瘤、癌和淋巴瘤。

[0079] 在一些实施方案中,实体瘤是乳腺癌。

[0080] 在一些实施方案中,实体瘤是三阴性乳腺癌。

[0081] 在第二方面,本发明提供用于治疗患有实体瘤的受试者的组合物。该组合物包含治疗有效量的CCR1趋化因子受体拮抗剂和治疗有效量的PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂,以及药学上可接受的载体或赋形剂。

[0082] 在一些实施方案中,组合物包含治疗有效量的CCR1趋化因子受体拮抗剂和治疗有效量的PD-L1抑制剂,和药学上可接受的载体或赋形剂。

[0083] 在一些实施方案中,CCR1趋化因子受体拮抗剂是选自以下式I-V的化合物。

[0084] 在一些实施方案中,CCR1趋化因子受体拮抗剂选自1.001、3.002、4.005、5.005和3.001,或其药学上可接受的盐。

[0085] 在一些实施方案中,CCR1趋化因子受体拮抗剂选自BL-5923、UCB-35625、BX-471、BI-638683、PS-031291、MLN-3701、AZD-4818、MLN-3897、CP-481715、F-18-CCR1、AOP-RANTES、PS-375179和NSC-651016。

[0086] 在一些实施方案中,PD-1抑制剂选自派姆单抗、纳武单抗、IBI-308、mDX-400、BGB-108、MEDI-0680、SHR-1210、PF-06801591、PDR-001、GB-226、STI-1110,其生物类似物,其生物增强物,和其生物等效物。

[0087] 在一些实施方案中,PD-1抑制剂选自派姆单抗、纳武单抗、IBI-308、mDX-400、BGB-108、MEDI-0680、SHR-1210、PF-06801591、PDR-001、GB-226和STI-1110。

[0088] 在一些实施方案中,PD-L1抑制剂选自德瓦鲁单抗、阿特朱单抗、艾维路单抗、BMS-936559、ALN-PDL、TSR-042、KD-033、CA-170、CA-327、STI-1014、KY-1003,其生物类似物,其生物增强物及其生物等效物。

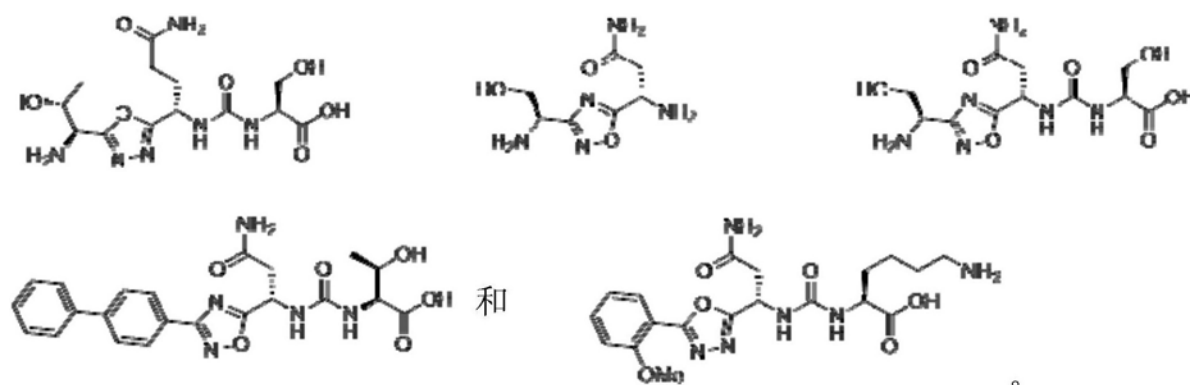
[0089] 在一些实施方案中,PD-L1抑制剂选自德瓦鲁单抗、阿特朱单抗、艾维路单抗、BMS-936559、ALN-PDL、TSR-042、KD-033、CA-170、STI-1014、KY-1003,其生物类似物,其生物增强物及其生物等效物。

[0090] 在一些实施方案中,PD-L1抑制剂选自德瓦鲁单抗、阿特朱单抗、艾维路单抗、BMS-936559、ALN-PDL、TSR-042、KD-033、CA-170、STI-1014和KY-1003。

[0091] 在一些实施方案中,PD-1和/或PD-L1抑制剂选自W014151634、W015160641、W016039749、W016077518、W016100608、W016149351、W02016057624、W02016100285、US2016194307、US2016222060、US2014294898、US2015291549和US2016194307(百时美施贵宝公司)中公开的化合物,其通过引用并入本文。

[0092] 在一些实施方案中,PD-1或PD-L1抑制剂选自美国临时专利申请号62/355,119或62/440,100中公开的化合物,其通过引用并入本文。

[0093] 在一些实施方案中,PD-1和/或PD-L1抑制剂选自:



[0094] 在一些实施方案中,PD-1和/或PD-L1抑制剂选自W016142886、W016142894、W016142852、W016142833、W015033301、W015033299、W011161699、W012168944、W013132317、W013144704、W015033303、W015036927、W015044900、W016142835、US2015073024、US8907053、US9044442、US9096642、US9233940和US2016194295 (奥金发现科技有限公司) 中公开的化合物,其通过引用并入本文。

[0095] 在一些实施方案中,PD-1和/或PD-L1抑制剂选自德瓦鲁单抗、阿特朱单抗、派姆单抗、纳武单抗、AP-106、AP-105、MSB-2311、CBT-501、艾维路单抗、AK-105、IO-102、IO-103、PDR-001、CX-072、SHR-1316、JTX-4014、GNS-1480、重组人源化抗PD1mAb (上海君实生物科学-Shanghai Junshi Biosciences)、REGN-2810、佩拉雷普 (pelareorep)、SHR-1210、PD1/PDL1抑制剂疫苗 (THERAVECTYS)、BGB-A317、重组人源化抗-PD-1mAb (百奥泰生物科技 (广州) 有限公司—Bio-Thera Solutions)、针对PD-1的前体 (CytomX)、XmAb-20717、FS-118、PSI-001、SN-PDL01、SN-PD07、PD-1修饰的TIL (圣加蒙疗法公司)、PRS-332、FPT-155、杰诺mAb (金诺生物医药公司—Genor Biopharma)、TSR-042、REGN-1979、REGN-2810、雷司敏诺特 (resminostat)、FAZ-053、PD-1/CTLA-4双特异性抗体 (MacroGenics)、MGA-012、MGD-013、M-7824、基于PD-1的双特异性抗体 (北京汉米制药)、AK-112、AK-106、AK-104、AK-103、BI-754091、ENUM-244C8、MCLA-145、MCLA-134、抗PD1溶瘤单克隆抗体 (转基因SA公司—Transgene SA)、AGEN-2034、IBI-308、WBP-3155、JNJ-63723283、MEDI-0680、SSI-361、CBT-502、抗-PD-1双特异性抗体、双重靶向抗-PD-1/LAG-3单克隆抗体 (TESARO)、双重靶向抗PD-1/TIM-3单克隆抗体 (TESARO)、PF-06801591、LY-3300054、BCD-100、STI-1110、派姆单抗生物类似物、纳武单抗生物类似物、PD-L1-TGF- β 疗法、KY-1003、STI-1014、GLS-010、AM-0001、GX-P2、KD-033、PD-L1/BCMA双特异性抗体 (免疫生物医药公司)、PD-1/Ox40靶向双特异性抗体 (免疫生物医药公司)、BMS-936559、抗-PD-1/VEGF-A DARPins (分子合作伙伴公司)、mDX-400、ALN-PDL、PD-1抑制肽 (奥金—Aurigene)、siRNA负载的树突细胞疫苗 (奥尼兰姆制药公司)、GB-226、PD-L1靶向基于CAR-TNK的免疫疗法 (TNK治疗公司/NantKwest公司)、INSIX RA、INDUS-903、AMP-224、抗-CTLA-4/抗-PD-1双特异性人源化抗体 (Akeso生物制药公司)、B7-H1疫苗 (癌症生物学国家重点实验室/第四军医大学)、以及GX-D1。

[0096] 在一些实施方案中,CCR1趋化因子受体拮抗剂和PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂被配制用于同时施用。

[0097] 在其他实施方案中,CCR1趋化因子受体拮抗剂和PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂被配制用于顺序施用。

[0098] 在另一个方面,本文提供了用于治疗患有实体瘤的受试者的试剂盒。该试剂盒

包含治疗有效量的CCR1趋化因子受体拮抗剂和治疗有效量的PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂,以及用于有效给药的说明书。

[0099] 在一些实施方案中,试剂盒包含治疗有效量的CCR1趋化因子受体拮抗剂和治疗有效量的PD-L1抑制剂,以及用于有效给药的说明书。

[0100] 在一些实施方案中,CCR1趋化因子受体拮抗剂选自1.001、3.002、4.005、5.005和3.001,或其药学上可接受的盐。

[0101] 在一些实施方案中,CCR1趋化因子受体拮抗剂选自BL-5923、UCB-35625、BX-471、BI-638683、PS-031291、MLN-3701、AZD-4818、MLN-3897、CP-481715、F-18-CCR1、AOP-RANTES、PS-375179和NSC-651016。

[0102] 在一些实施方案中,PD-1抑制剂选自派姆单抗、纳武单抗、IBI-308、mDX-400、BGB-108、MEDI-0680、SHR-1210、PF-06801591、PDR-001、GB-226、STI-1110,其生物类似物,其生物增强物,和其生物等效物。

[0103] 在一些实施方案中,PD-1抑制剂选自派姆单抗、纳武单抗、IBI-308、mDX-400、BGB-108、MEDI-0680、SHR-1210、PF-06801591、PDR-001、GB-226和STI-1110。

[0104] 在一些实施方案中,PD-L1抑制剂选自德瓦鲁单抗、阿特朱单抗、艾维路单抗、BMS-936559、ALN-PDL、TSR-042、KD-033、CA-170、CA-327、STI-1014、KY-1003,其生物类似物,其生物增强物及其生物等效物。

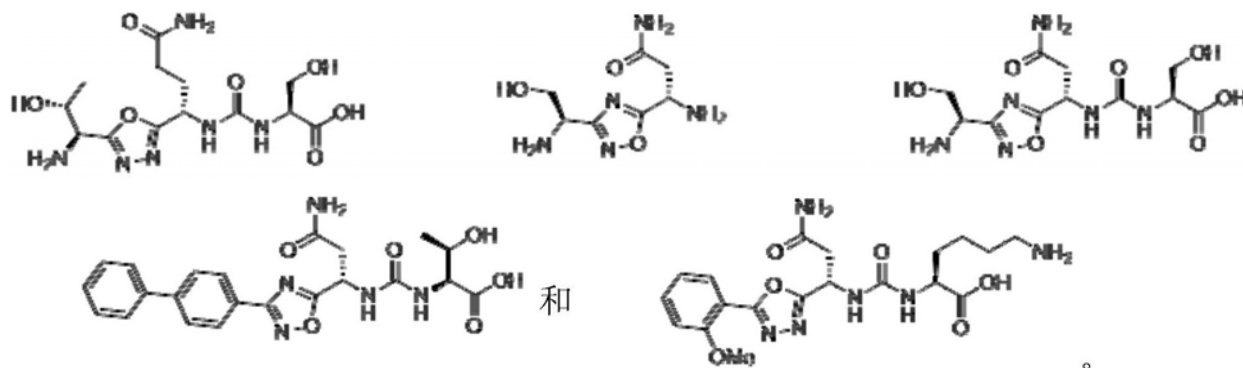
[0105] 在一些实施方案中,PD-L1抑制剂选自德瓦鲁单抗、阿特朱单抗、艾维路单抗、BMS-936559、ALN-PDL、TSR-042、KD-033、CA-170、STI-1014、KY-1003,其生物类似物,其生物增强物及其生物等效物。

[0106] 在一些实施方案中,PD-L1抑制剂选自德瓦鲁单抗、阿特朱单抗、艾维路单抗、BMS-936559、ALN-PDL、TSR-042、KD-033、CA-170、STI-1014和KY-1003。

[0107] 在一些实施方案中,PD-1和/或PD-L1抑制剂选自W014151634、W015160641、W016039749、W016077518、W016100608、W016149351、W02016057624、W02016100285、US2016194307、US2016222060、US2015291549、US2016194307和US2014294898(百时美施贵宝公司)中公开的化合物,其通过引用并入本文。

[0108] 在一些实施方案中,PD-1或PD-L1抑制剂选自美国临时专利申请号62/355,119或62/440,100中公开的化合物,其通过引用并入本文。

[0109] 在一些实施方案中,PD-1和/或PD-L1抑制剂选自:



[0110] 在一些实施方案中,PD-1和/或PD-L1抑制剂选自W016142886、W016142894、W016142852、W016142833、W015033301、W015033299、W011161699、W012168944、W013132317、

W013144704、W015033303、W015036927、W015044900、W016142835、US2015073024、US8907053、US9044442、US9096642、US9233940和US2016194295 (奥金发现科技有限公司) 中公开的化合物,其通过引用并入本文。

[0111] 在一些实施方案中,PD-1和/或PD-L1抑制剂选自德瓦鲁单抗、阿特朱单抗、派姆单抗、纳武单抗、AP-106、AP-105、MSB-2311、CBT-501、艾维路单抗、AK-105、IO-102、IO-103、PDR-001、CX-072、SHR-1316、JTX-4014、GNS-1480、重组人源化抗PD1mAb (上海君实生物学)、REGN-2810、佩拉雷普 (pelareorep)、SHR-1210、PD1/PDL1抑制剂疫苗 (THERAVECTYS)、BGB-A317、重组人源化抗-PD-1mAb (百奥泰生物科技 (广州) 有限公司—Bio-Thera Solutions)、针对PD-1的前体 (CytomX)、XmAb-20717、FS-118、PSI-001、SN-PDL01、SN-PD07、PD-1修饰的TIL (圣加蒙疗法公司)、PRS-332、FPT-155、杰诺mAb (金诺生物医药公司—Genor Biopharma)、TSR-042、REGN-1979、REGN-2810、雷司敏诺特 (resminostat)、FAZ-053、PD-1/CTLA-4双特异性抗体 (MacroGenics)、MGA-012、MGD-013、M-7824、基于PD-1的双特异性抗体 (北京汉米制药)、AK-112、AK-106、AK-104、AK-103、BI-754091、ENUM-244C8、MCLA-145、MCLA-134、抗PD1溶瘤单克隆抗体 (转基因SA公司—Transgene SA)、AGEN-2034、IBI-308、WBP-3155、JNJ-63723283、MEDI-0680、SSI-361、CBT-502、抗-PD-1双特异性抗体、双重靶向抗-PD-1/LAG-3单克隆抗体 (TESARO)、双重靶向抗PD-1/TIM-3单克隆抗体 (TESARO)、PF-06801591、LY-3300054、BCD-100、STI-1110、派姆单抗生物类似物、纳武单抗生物类似物、PD-L1-TGF- β 疗法、KY-1003、STI-1014、GLS-010、AM-0001、GX-P2、KD-033、PD-L1/BCMA双特异性抗体 (免疫生物医药公司)、PD-1/0x40靶向双特异性抗体 (免疫生物医药公司)、BMS-936559、抗-PD-1/VEGF-A DARPins (分子合作伙伴公司)、mDX-400、ALN-PDL、PD-1抑制肽 (奥金—Aurigene)、siRNA负载的树突细胞疫苗 (奥尼兰姆制药公司)、GB-226、PD-L1靶向基于CAR-TNK的免疫疗法 (TNK治疗公司/NantKwest公司)、INSIX RA、INDUS-903、AMP-224、抗-CTLA-4/抗-PD-1双特异性人源化抗体 (Akeso生物制药公司)、B7-H1疫苗 (癌症生物学国家重点实验室/第四军医大学)、以及GX-D1。

[0112] 在一些实施方案中,CCR1趋化因子受体拮抗剂和PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂被配制用于同时施用。

[0113] 在其他实施方案中,CCR1趋化因子受体拮抗剂和PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂被配制用于顺序施用。

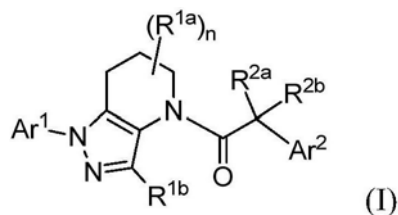
A. CCR1拮抗剂

[0114] 本文提供的方法、组合物和试剂盒包括CCR1拮抗剂。在一些实施方案中,CCR1拮抗剂选自下文描述的式I、II、III、IV和V,以及提供的子式。在一些实施方案中,CCR1拮抗剂选自如下所述的化合物1.001、3.002、4.005、5.005或3.001,或其药学上可接受的盐。在一些情况下,CCR1拮抗剂可以是能够拮抗或抑制趋化因子受体CCR1的任何化合物,包括但不限于例如美国专利号7,524,845;7,576,106;7,629,344;8,343,975;9,169,248;和美国专利申请号2014/0171420和2014/0179733中所述的那些,这些公开内容通过引用整体并入本文用于本文所有目的。

[0115] 在一些实施方案中,可以将抑制CCR1的一种或多种功能的化合物施用于受试者以治疗实体瘤。在其他实施方案中,施用抑制CCR1的一种或多种功能的化合物以刺激 (诱导或增强) 免疫应答,导致抗癌应答的有益刺激。

[0116] 在一些实施方案中,本文提供了通过施用CCR1拮抗剂单一疗法来减少肺转移的方法。CCR1拮抗剂可以是本文公开的任何一种。

[0117] 在一些实施方案中,CCR1拮抗剂具有下式:



或其药学上可接受的盐、旋转异构体或旋光异构体。

[0118] 在式I中,下标n是0至3的整数;每个R¹ᵃ和R¹ᵇ是独立地选自H、C₁-₈烷基、C₁-₈卤代烷基、C₃-₆环烷基、-CORᵃ、-CO₂Rᵃ、-CONRᵃRᵇ、-NRᵃRᵇ、-NRᵃCORᵇ、-ORᵃ、-X¹CORᵃ、-X¹CO₂Rᵃ、-X¹CONRᵃRᵇ、-X¹NRᵃCORᵇ、-X¹NRᵃRᵇ、和-X¹ORᵃ中的一种,其中X¹是选自C₁-₄亚烷基组成的组中的一种,并且每个Rᵃ和Rᵇ独立地选自氢、C₁-₈烷基、C₁-₈卤代烷基和C₃-₆环烷基,以及相邻碳原子上的任意的两个R¹ᵃ基团连接形成5-、6-或7-元碳环或杂环;R²ᵃ和R²ᵇ独立地选自H、羟基、C₁-₈烷基、C₁-₈卤代烷基、C₁-₈烷氧基、C₁-₄烷氧基-C₁-₄烷基、C₁-₈羟烷基、C₁-₄烷氧基-C₁-₄烷氧基、C₃-₆环烷基、C₃-₆环烷基-C₁-₄烷基、3-至7-元杂环烷基、3-至7-元杂环烷基-C₁-₄烷基、-X¹CO₂Rᵃ、-X¹CONRᵃRᵇ、-X¹NRᵃCORᵇ、-X¹NRᵃRᵇ,其中X¹、Rᵃ和Rᵇ定义如上。

[0119] 符号Ar¹表示六元或十元单环或稠合双环芳基环、或五元至十元单环或稠合双环杂芳基环;每个取代基取代有一至五个取代基,R³、R³ᵃ、R³ᵇ、R⁴和R⁴ᵃ,它们独立地选自H、卤素、-ORᶜ、-OC(O)Rᶜ、-NRᶜRᵈ、-SRᶜ、-Rᵉ、-CN、-NO₂、-CO₂Rᶜ、-CONRᶜRᵈ、-C(O)Rᶜ、-OC(O)NRᶜRᵈ、-NRᵈC(O)Rᶜ、-NRᵈC(O)₂Rᵉ、-NRᶜ-C(O)NRᶜRᵈ、-NH-C(NH₂)=NH、-NRᵉC(NH₂)=NH、-NH-C(NH₂)=NRᵉ、-NH-C(NHRᵉ)=NH、-S(O)Rᵉ、-S(O)₂Rᵉ、-NRᶜS(O)₂Rᵉ、-S(O)₂NRᶜRᵈ、-N₃、-X²ORᶜ、-O-X²ORᶜ、-X²OC(O)Rᶜ、-X²NRᶜRᵈ、-O-X²NRᶜRᵈ、-X²SRᶜ、-X²CN、-X²NO₂、-X²CO₂Rᶜ、-O-X²CO₂Rᶜ、-X²CONRᶜRᵈ、-O-X²CONRᶜRᵈ、-X²C(O)Rᶜ、-X²OC(O)NRᶜRᵈ、-X²NRᵈC(O)Rᶜ、-X²NRᵈC(O)₂Rᵉ、-X²NRᶜC(O)NRᶜRᵈ、-X²NH-C(NH₂)=NH、-X²NRᵉC(NH₂)=NH、-X²NH-C(NH₂)=NRᵉ、-X²NH-C(NHRᵉ)=NH、-X²S(O)Rᵉ、-X²S(O)₂Rᵉ、-X²NRᶜS(O)₂Rᵉ、-X²S(O)₂NRᶜRᵈ、-X²N₃、-NRᵈ-X²ORᶜ、-NRᵈ-X²NRᶜRᵈ、-NRᵈ-X²CO₂Rᶜ、和-NRᵈ-X²CONRᶜRᵈ,其中每个X²是选自C₁-₄亚烷基组成的组中的一种,并且每个Rᶜ且Rᵈ独立地选自氢、C₁-₈烷基、C₁-₈羟基烷基、C₁-₈卤代烷基和C₃-₆环烷基,或任选地当Rᶜ和Rᵈ连接到相同的氮原子上时它们可以组合与氮原子形成具有0至2个另外的杂原子作为环成员的五元或六元环;每个Rᵉ独立地选自C₁-₈烷基、C₁-₈羟烷基、C₁-₈卤代烷基和C₃-₆环烷基。

[0120] 符号Ar²表示六元或十元单环或稠合双环芳基环、或五元至十元单环或稠合双环杂芳基环;每个取代基取代有一至五个取代基,R⁵、R⁶、R⁷、R⁸和R⁹,它们独立地选自H、卤素、-ORᶠ、-OC(O)Rᶠ、-NRᶠRᶑ、-SRᶠ、-Rᵇ、-CN、-NO₂、-CO₂Rᶠ、-CONRᶠRᶑ、-C(O)Rᶠ、-OC(O)NRᶠRᶑ、-NRᶑC(O)Rᶠ、-NRᶑC(O)₂Rᵇ、-NRᶠ-C(O)NRᶠRᶑ、-NH-C(NH₂)=NH、-NRᵇC(NH₂)=NH、-NH-C(NH₂)=NRᵇ、-NH-C(NHRᵇ)=NH、-S(O)Rᵇ、-S(O)₂Rᵇ、-NRᶠS(O)₂Rᵇ、-S(O)₂NRᶠRᶑ、-N₃、-X³ORᶠ、-X³OC(O)Rᶠ、-X³NRᶠRᶑ、-X³SRᶠ、-X³CN、-X³NO₂、-X³CO₂Rᶠ、-X³CONRᶠRᶑ、-X³C(O)Rᶠ、-X³OC(O)NRᶠRᶑ、-X³NRᶑC(O)Rᶠ、-X³NRᶑC(O)₂Rᵇ、-X³NRᶠ-C(O)NRᶠRᶑ、-X³NH-C(NH₂)=NH、-X³NRᵇC(NH₂)=NH、-X³NH-C(NH₂)=NRᵇ、-X³NH-C(NHRᵇ)=NH、-X³S(O)Rᵇ、-X³S(O)₂Rᵇ、-X³NRᶠS(O)₂Rᵇ、-X³S(O)₂NRᶠRᶑ、-Y、-X³Y、-S(O)₂Y、-C(O)Y、-X³N₃、-O-X³ORᶠ、-O-X³NRᶠRᶑ、-O-X³CO₂Rᶠ、-O-X³CONRᶠRᶑ、-NRᶑ-X³ORᶠ、-

$\text{NR}^g\text{-X}^3\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $\text{-NR}^g\text{-X}^3\text{CO}_2\text{R}^f$ 、和 $\text{-NR}^g\text{-X}^3\text{CONR}^f\text{R}^g$ ，其中Y是五元或六元芳基、杂芳基或杂环，任选被1-3个选自以下的取代基取代：卤素、 -OR^f 、 -OC(O)R^f 、 $\text{-NR}^f\text{R}^g$ 、 -R^h 、 -SR^f 、 -CN 、 -NO_2 、 $\text{-CO}_2\text{R}^f$ 、 $\text{-CONR}^f\text{R}^g$ 、 -C(O)R^f 、 $\text{-NR}^g\text{C(O)R}^f$ 、 $\text{-NR}^g\text{C(O)}_2\text{R}^h$ 、 -S(O)R^h 、 $\text{-S(O)}_2\text{R}^h$ 、 $\text{-NR}^f\text{S(O)}_2\text{R}^h$ 、 $\text{-S(O)}_2\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $\text{-X}^3\text{OR}^f$ 、 $\text{-X}^3\text{SR}^f$ 、 $\text{-X}^3\text{CN}$ 、 $\text{-X}^3\text{NO}_2$ 、 $\text{-X}^3\text{CO}_2\text{R}^f$ 、 $\text{-X}^3\text{CONR}^f\text{R}^g$ 、 $\text{-X}^3\text{C(O)R}^f$ 、 $\text{-X}^3\text{OC(O)NR}^f\text{R}^g$ 、 $\text{-X}^3\text{NR}^g\text{C(O)R}^f$ 、 $\text{-X}^3\text{NR}^g\text{C(O)}_2\text{R}^h$ 、 $\text{-X}^3\text{NR}^f\text{-C(O)NR}^f\text{R}^g$ 、 $\text{-X}^3\text{OC(O)R}^f$ 、 $\text{-X}^3\text{S(O)R}^h$ 、 $\text{-X}^3\text{S(O)}_2\text{R}^h$ 、 $\text{-X}^3\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $\text{-X}^3\text{NR}^f\text{S(O)}_2\text{R}^h$ 、 $\text{-X}^3\text{S(O)}_2\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $\text{-O-X}^3\text{OR}^f$ 、 $\text{-O-X}^3\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $\text{-O-X}^3\text{CO}_2\text{R}^f$ 、 $\text{-O-X}^3\text{CONR}^f\text{R}^g$ 、 $\text{-NR}^g\text{-X}^3\text{OR}^f$ 、 $\text{-NR}^g\text{-X}^3\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $\text{-NR}^g\text{-X}^3\text{CO}_2\text{R}^f$ 、和 $\text{-NR}^g\text{-X}^3\text{CONR}^f\text{R}^g$ ，并且其中每个 X^3 独立地选自 C_{1-4} 亚烷基组成的组中的一种，并且每个 R^f 和 R^g 独立地选自氢、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 羟基烷基、 C_{1-8} 卤代烷基和 C_{3-6} 环烷基，或当 R^f 和 R^g 与相同的氮原子连接时，它们可与氮原子结合形成具有0至2个另外的杂原子作为环成员的五元或六元环，并且每个 R^h 独立地选自 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-8} 羟烷基、 C_{1-8} 卤代烷基和 C_{3-6} 环烷基；或当 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 中的两个连接到 Ar^2 的相邻环顶点时，它们任选地组合形成具有0个、1个或2个选自O和N的杂原子作为环成员的五或六元环。

[0121] 在一些实施方案中，式I的化合物是其中 Ar^1 选自苯基、萘基、吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基、三嗪基、喹啉基、喹喔啉基和嘌呤基的那些，其中每个都任选地被 R^3 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 和 R^{4a} 取代。

[0122] 在其它实施方案中，式I化合物是其中 Ar^1 选自苯基、萘基和吡啶基的那些，其中每个都任选地被 R^3 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 和 R^{4a} 取代。

[0123] 在其他实施方案中，式I化合物是其中 Ar^2 选自苯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噁噻二唑基、吡咯基、噻唑基、异噻唑基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并吡唑基、苯并三唑基、吡唑并[3,4-b]吡啶、吡唑并[3,4-d]嘧啶、咪唑并[4,5-b]吡啶、咪唑并[1,5-a]吡啶和吡咯并[2,3-b]吡啶的那些，其中每个都任选地被 R^5 、 R^6 和 R^7 取代。

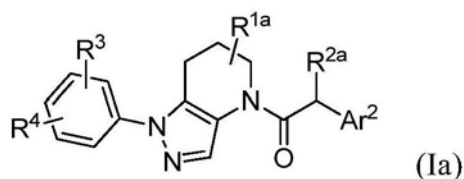
[0124] 在其他实施方案中，式I化合物是其中 Ar^2 选自吡唑基、咪唑基和三唑基的那些，其中每个都任选地被 R^5 、 R^6 和 R^7 取代。

[0125] 在某些实施方案中，式I化合物是其中 Ar^1 选自苯基、萘基和吡啶基的那些，其中每个被 R^3 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 和 R^{4a} 中的1-5个取代基取代； Ar^2 选自吡唑基、咪唑基和三唑基，其中每个被 R^5 、 R^6 和 R^7 取代。

[0126] 在所选择的实施方案中，式I化合物是其中 Ar^1 是苯基且 Ar^1 被1-5个 R^3 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 和 R^{4a} 的取代基取代和 Ar^2 选自吡唑基、咪唑基、苯并咪唑基、苯并吡唑基、吡唑并[3,4-b]吡啶、吡唑并[3,4-b]嘧啶、咪唑并[4,5-b]吡啶、咪唑并[1,5-a]吡啶和吡咯并[2,3-b]吡啶且它们各自任选地被 R^5 、 R^6 和 R^7 取代的那些。

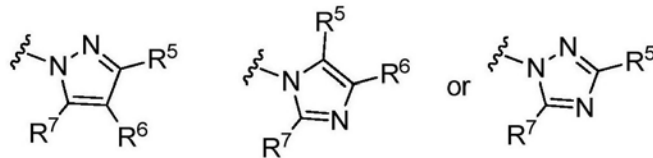
[0127] 本发明的其他实施方案是式Ia、Ia1、Ia2、Ib、Ic、Id、II、IIa、IIb、IIb1、IIb2、IIb2a、IIb2b、IIb2c、IIc、IIb3、IIb2d、IIb2e、IIb2f、III、IIIa、IIIb、IIIc、IIb1、IIb1a、IIb1b、IIb1c、IIIb2、IIIb3a、IIIb3b、IIIb3c、IV、IVa、IVb、IVc、IVd、V、Va和Vb的化合物。

[0128] 因此，在一些实施方案中，化合物是式Ia的化合物：



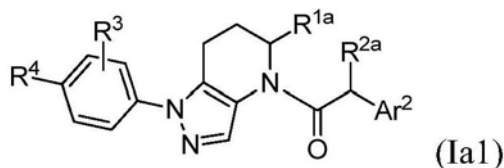
或其药学上可接受的盐、旋转异构体或旋光异构体,其中 R^3 和 R^4 独立地选自H、卤素、 $-R^e$ 、 $-\text{CN}$ 和 $-\text{SO}_2R^e$;基团 R^{1a} 、 R^{2a} 和 Ar^2 具有参考上述式I或提供的其他实施方案中提供的含义。

[0129] 在式I或Ia的其他实施方案中, Ar^2 是杂芳基;在其他实施方案中, Ar^2 是杂芳基,其任选地被取代并通过氮原子环顶点与分子的其余部分连接;以及在其他实施方案中, Ar^2 具有下式:



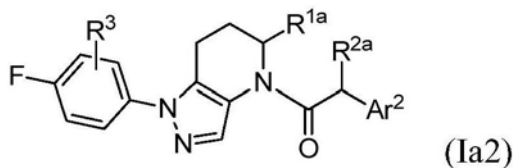
其中 R^5 、 R^6 和 R^7 独立地选自H、卤素、 $-R^h$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SO}_2R^h$ 、 $-\text{CO}_2R^f$ 、 $-\text{CONR}^fR^g$ 和Y,其中 $-R^h$ 、 R^f 、 R^g 和Y具有以上关于式I提供的含义。

[0130] 在一组所选实施方案中,所述化合物具有下式:



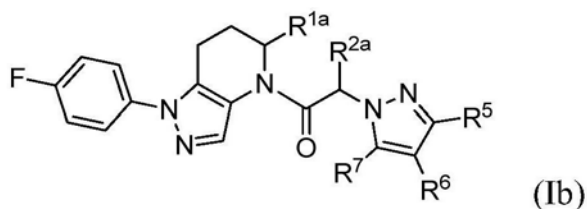
或其药学上可接受的盐、旋转异构体或旋光异构体,其中 R^4 选自F和Cl;基团 R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^3 和 Ar^2 具有参考上述式I或Ia或所提供的其他实施方案提供的含义。

[0131] 在另一组所选实施方案中,所述化合物具有下式:



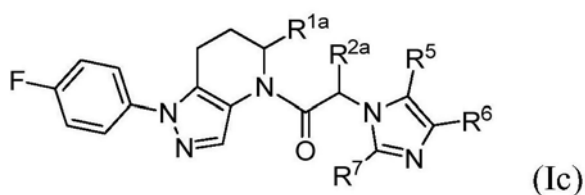
或其药学上可接受的盐、旋转异构体或旋光异构体,其中 R^3 选自H、卤素、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基和 C_{1-8} 烷氧基; R^{1a} 和 R^{2a} 独立地选自H、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{1-8} 烷氧基和 C_{1-8} 羟基烷基; Ar^2 具有参考上述式I或Ia或所提供的实施方案提供的含义。

[0132] 在又一组所选实施方案中,所述化合物具有下式:



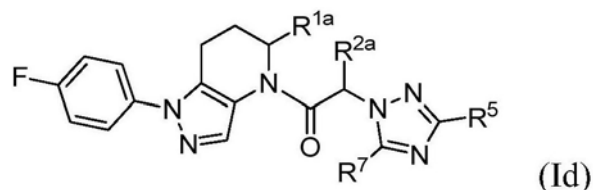
或其药学上可接受的盐、旋转异构体或旋光异构体,其中 R^{1a} 和 R^{2a} 独立地选自H、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{1-8} 烷氧基和 C_{1-8} 羟基烷基; R^5 、 R^6 和 R^7 独立地选自H、卤素、 $-R^h$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SO}_2R^h$ 、 $-\text{CO}_2R^f$ 、 $-\text{CONR}^fR^g$ 和Y;其中, $-R^h$ 、 R^f 、 R^g 和Y具有以上关于式I提供的含义。

[0133] 在另一组所选实施方案中,所述化合物具有下式:



或其药学上可接受的盐、旋转异构体或旋光异构体,其中 R^{1a} 和 R^{2a} 独立地选自H、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{1-8} 烷氧基和 C_{1-8} 羟基烷基; R^5 、 R^6 和 R^7 独立地选自H、卤素、 $-R^h$ 、 $-CN$ 、 $-SO_2R^h$ 、 $-CO_2R^f$ 、 $-CONR^fR^g$ 和Y;其中, $-R^h$ 、 R^f 、 R^g 和Y具有以上关于式I提供的含义。

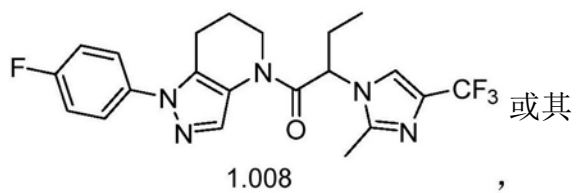
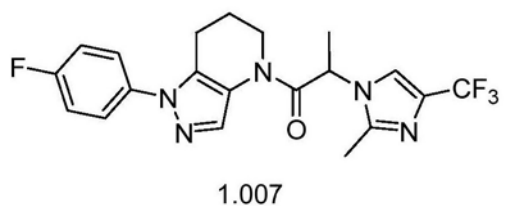
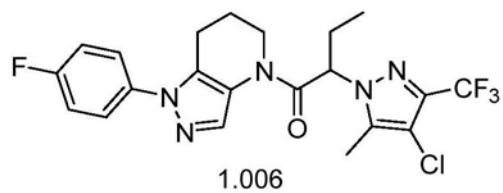
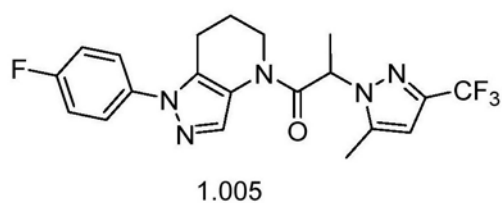
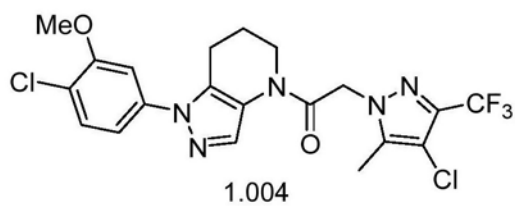
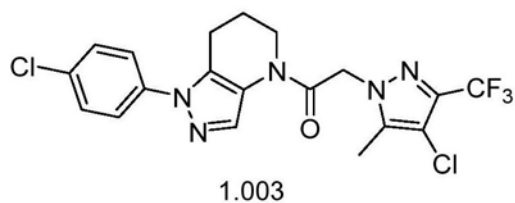
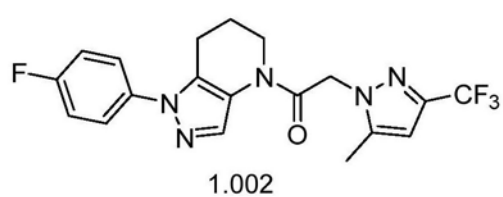
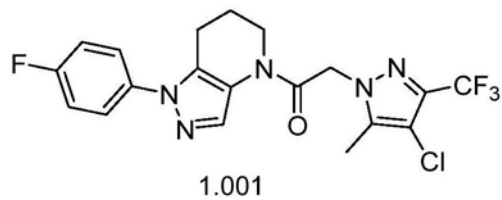
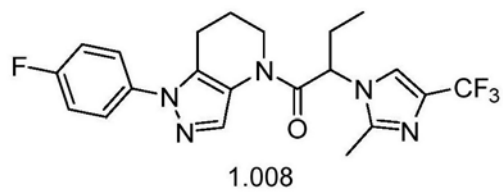
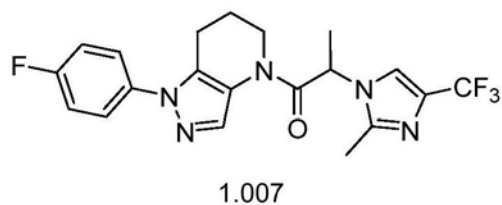
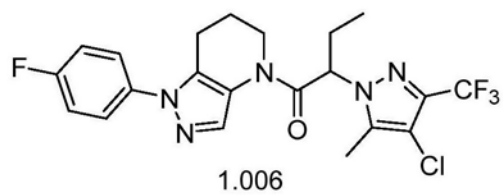
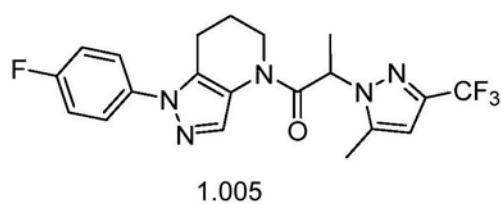
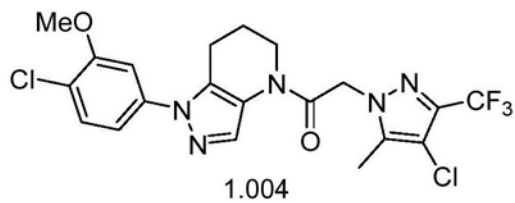
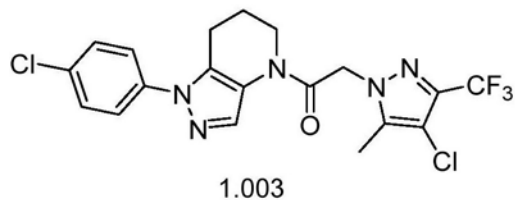
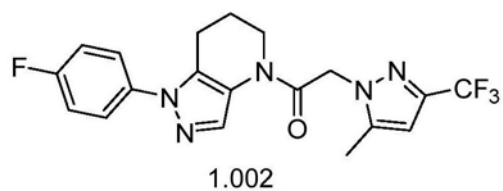
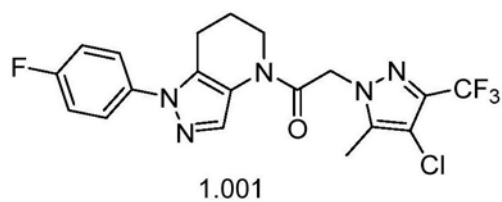
[0134] 在另一组所选实施方案中,所述化合物具有下式:



或其药学上可接受的盐、旋转异构体或旋光异构体,其中 R^{1a} 和 R^{2a} 各自独立地选自H、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{1-8} 烷氧基和 C_{1-8} 羟基烷基; R^5 和 R^7 各自独立地选自H、卤素、 $-R^h$ 、 $-CN$ 、 $-SO_2R^h$ 、 $-CO_2R^f$ 、 $-CONR^fR^g$ 和Y;其中, $-R^h$ 、 R^f 、 R^g 和Y具有以上关于式I提供的含义。

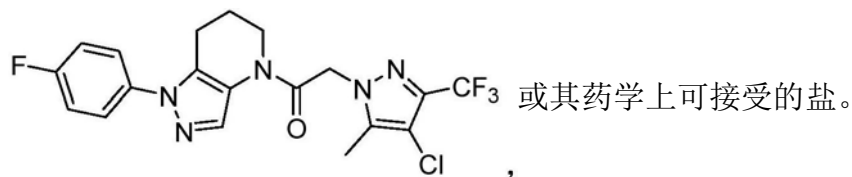
[0135] 对于上述任何实施方案,当存在Y时,所选择的实施方案是其中Y选自吡啶基、嘧啶基、咪唑基、噁唑基、噁二唑基、三唑基、噻唑基、咪唑啉基和吡唑基的那些。

[0136] 在一些实施方案中,CCR1拮抗剂是选自

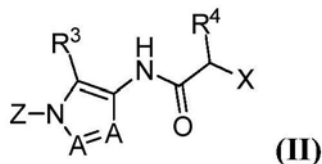


药上可接受的盐。

[0137] 在一个具体实施方案中,CCR1拮抗剂是化合物1.001,



[0138] 在其他实施方案中,CCR1拮抗剂是式II的化合物:



或其药上可接受的盐、水合物、溶剂化物、N-氧化物或旋转异构体。

在式II中,每个A独立地选自N和CH;

X和Z各自独立地选自:

(i) 单环或耦合双环芳基和杂芳基,其中杂芳基具有1-4个选自N、O和S的杂原子作为环成员;

(ii) 选自环烷烃和杂环烷烃的单环四-、五-、六-或七-元环,其中杂环烷烃具有1-3个选自N、O和S的杂原子作为环成员;

其中(i)和(ii)中的每个环任选地被1至5个选自卤素、CN、C₁₋₈烷基、C₃₋₈环烷基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、C₁₋₈卤代烷基、C₁₋₈羟烷基、-OR^a、-CO₂R^a、-SO₂R^a、-NR^aR^b、-CONR^aR^b、芳基、5-或6-元杂芳基、和3-、4-、5-或6-元杂环烷的取代基取代,其中作为杂芳基和杂环烷环的环顶点的杂原子选自N、O和S,并且其中取代基的烷基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环烷烃部分任选进一步被1-3个R^a;任选地,相邻环顶点上的两个取代基连接形成另外的5-或6-元环,所述5-或6-元环是具有选自C、O、N和S环顶点的饱和的、不饱和的或芳族的;

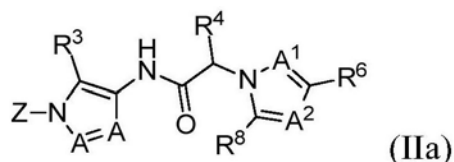
R³选自H、卤素、CN、C₁₋₈烷基、C₃₋₈环烷基、C₂₋₈链烯基、C₂₋₈炔基、C₁₋₈卤代烷基、C₁₋₈羟烷基、-OR^a、-CO₂R^a、-NR^aR^b、-CONR^aR^b、芳基、5-或6-元杂芳基、和3-、4-、5-或6-元杂环,其中作为杂芳基和杂环的环顶点存在的杂原子选自N、O和S,并且其中R³的烷基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环部分是任选的进一步被1-3个R^a取代;

R⁴选自H、-OR^a和任选地被-OR^a或-NR^aR^b取代的C₁₋₈烷基;或R⁴与X结合形成双环耦合环系;和

每个R^a和R^b独立地选自氢、羟基、卤素、氰基、C₁₋₈烷基、C₁₋₈烷氧基、C₁₋₈卤代烷基、C₃₋₆环烷基、C₃₋₆环烷基烷基、氨基、C₁₋₈烷基氨基、二C₁₋₈烷基氨基、羧酰胺、羧基C₁₋₄烷基酯、羧酸和-SO₂-C₁₋₈烷基。

[0139] 本领域技术人员应理解,取代基叙述仅指通常稳定的那些(例如,存储时降解小于20%),使得-OR^a基团意味着不包括其中R^a是烷氧基(其将提供过氧或-OO-烷基)。

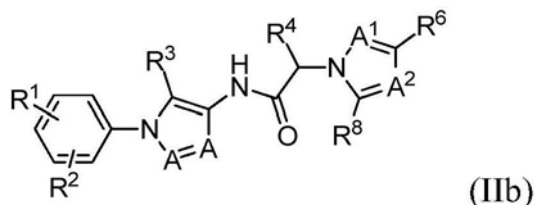
[0140] 在一些所选实施方案中,式II化合物由下式IIa表示:



其中A¹是N或C(R⁵)；A²是N或C(R⁷)；R⁵、R⁶、R⁷和R⁸各自独立地选自H、卤素、CN、C₁₋₈烷基、C₃₋₈环烷基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、C₁₋₈卤代烷基、C₁₋₈羟烷基、-OR^a、-CO₂R^a、-NR^aR^b、-CONR^aR^b、芳基、5-或6-元杂芳基和3-、4-、5-或6-元杂环烷烃，其中作为杂芳基和杂环烷环的环顶点存在的杂原子选自N、O和S，并且其中R⁵、R⁶、R⁷和R⁸的烷基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环烷烃部分任选进一步被1-3个R^a；任选地，和任选地，R⁴和R⁵、R⁴和R⁸、或R⁵、R⁶、R⁷和R⁸的相邻成员连接形成另外的5-或6-元环，所述5-或6-元环是饱和的、不饱和的或芳族的，且具有选自C、O、N和S的环顶点；或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、旋转异构体或N-氧化物。

[0141] 在其它所选实施方案中，式IIa化合物是其中R⁸不是H的那些。

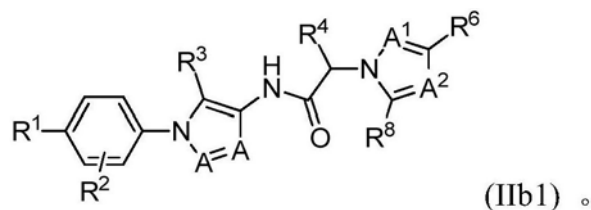
[0142] 在其它所选实施方案中，式IIa化合物由式IIb表示：



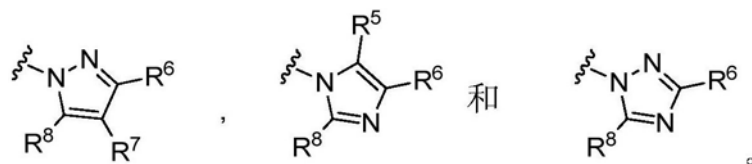
其中R¹和R²各自独立地选自H、卤素、CN、C₁₋₈烷基、C₃₋₈环烷基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、C₁₋₈卤代烷基、C₁₋₈羟基烷基、-OR^a、-CO₂R^a、-SO₂R^a、-NR^aR^b、-CONR^aR^b，和3-、4-、5-或6-元杂环烷，其中作为杂环烷环的环顶点存在的杂原子选自N、O和S，并且其中R¹和R²的烷基、环烷基和杂环烷烃部分任选进一步被1-3个R^a取代。

[0143] 在式IIb的所选实施方案中，每个R¹和R²独立地选自H、卤素、CN、C₁₋₈烷基、C₁₋₈卤代烷基、-CO₂R^a和-SO₂R^a。

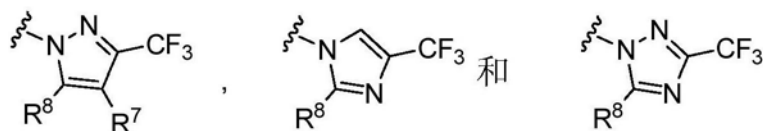
[0144] 在式IIb化合物的其它所选实施方案中，化合物由以下结构表示：



[0145] 在式IIb和IIb1化合物的其它所选实施方案中，具有N、A¹和A²作为环顶点的环部分选自：



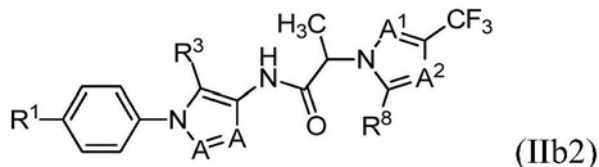
[0146] 在式IIb和IIb1化合物的其它所选实施方案中，具有N、A¹和A²作为环顶点的环部分选自：



其中R⁷是H或Cl, R⁸是任选被1或2个R^a取代的C₁₋₈烷基。

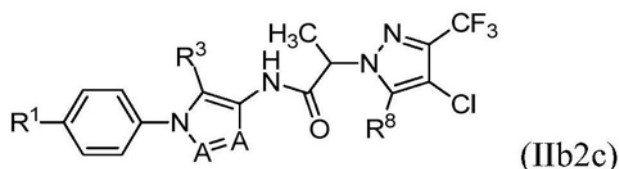
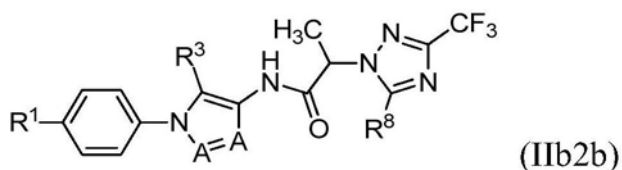
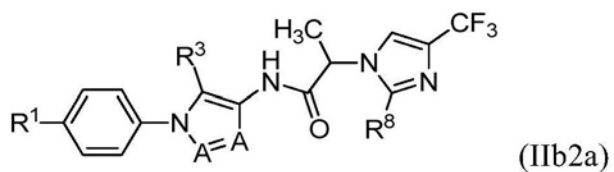
[0147] 在式IIb或IIb1的其它所选实施方案中, R⁴是H或CH₃。

[0148] 回到式II, 一些所选实施方案是由式IIb2表示的那些化合物:

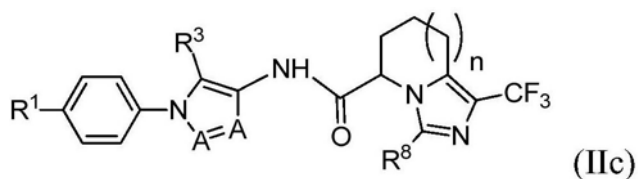


其中R¹是Cl或F; R³选自C₁₋₈烷基、C₁₋₈卤代烷基、C₁₋₈羟基烷基, 其中R³的烷基部分任选进一步被1-3个R^a; 其中R⁷和R⁸不连接形成环。

[0149] 在其它所选实施方案中, 式II、IIb、IIb1和IIb2的化合物由式IIb2a、IIb2b和IIb2c表示。

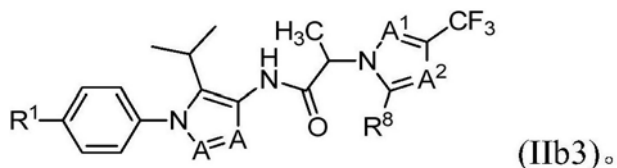


[0150] 在一些所选实施方案中, 化合物由式IIc表示:

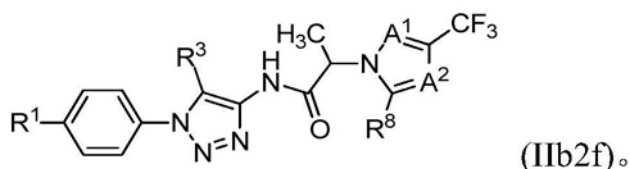
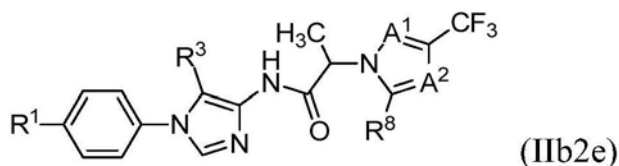
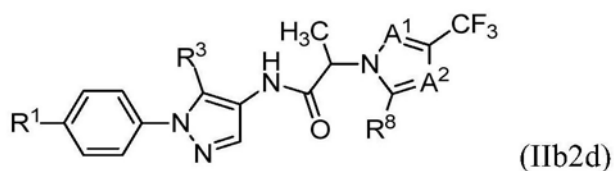


其中下标n为0或1。

[0151] 在一些所选实施方案中, 化合物由式IIb3表示:

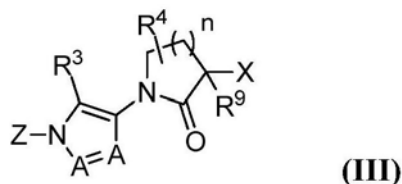


[0152] 在式IIb的一些所选实施方案中, 化合物由式IIb2d、IIb2e和IIb2f表示。



[0153] 在式II、IIa、IIb、IIb1、IIb2a、IIb2b、IIb2c、IIb2d、IIb2e、IIb2f、IIb3和IIc中任何一个的所选实施方案中， R^3 是 C_{1-8} 烷基。

[0154] 在其他实施方案中，可用于本文所述方法和组合物中的CCR1拮抗剂由式III表示：



或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、N-氧化物或旋转异构体。

在式III中，字母n是0至3的整数；

每个A独立地选自N和CH；

X和Z各自独立地选自：

(i) 单环或稠合双环芳基和杂芳基，其中杂芳基具有1-4个选自N、O和S的杂原子作为环成员；

(ii) 选自环烷烃和杂环烷烃的单环四-、五-、六-或七-元环，其中杂环烷烃具有1-3个选自N、O和S的杂原子作为环成员；

其中(i)和(ii)中的每个环任选地被1至5个选自卤素、CN、 C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{1-8} 羟烷基、 $-OR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-CONR^aR^b$ 、芳基、5-或6-元杂芳基、和3-、4-、5-或6-元杂环烷的取代基取代，其中作为杂芳基和杂环烷环的环顶点的杂原子选自N、O和S，并且其中取代基的烷基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环烷烃部分任选进一步被1-3个 R^a 取代；任选地，相邻环顶点上的两个取代基连接形成另外的5-或6-元环，所述5-或6-元环是饱和的、不饱和的或芳族的，且具有选自C、O、N和S；

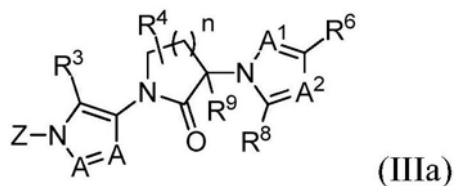
R^3 选自H、卤素、CN、 C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{1-8} 羟烷基、 $-OR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-CONR^aR^b$ 、芳基、5-或6-元杂芳基、和3-、4-、5-或6-元杂环，其中作为杂芳基和杂环的环顶点存在的杂原子选自N、O和S，并且其中 R^3 的烷基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环部分是任选的进一步被1-3个 R^a 取代；

R^4 选自H、 $-OR^a$ 和任选地被 $-OR^a$ 取代的 C_{1-8} 烷基；

R^9 选自H和任选地被 $-OR^a$ 取代的 C_{1-8} 烷基；和

每个 R^a 和 R^b 独立地选自氢、羟基、卤素、氰基、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烷基烷基、氨基、 C_{1-8} 烷基氨基、二- C_{1-8} 烷基氨基、羧酰胺、羧基 C_{1-4} 烷基酯、羧酸和 $-SO_2-C_{1-8}$ 烷基。

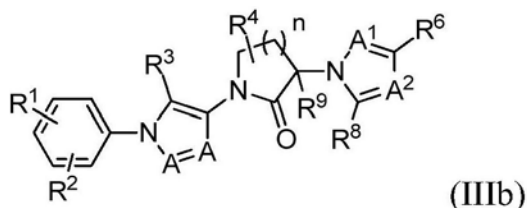
[0155] 在一些所选实施方案中,式III的化合物由式IIIa表示:



其中 A^1 是N或C(R^5); A^2 是N或C(R^7); R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 各自独立地选自H、卤素、CN、 C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{1-8} 羟烷基、 $-OR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-CONR^aR^b$ 、芳基、5-或6-元杂芳基和3-、4-、5-或6-元杂环烷烃,其中作为杂芳基和杂环烷环的环顶点存在的杂原子选自N、O和S,并且其中 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 的烷基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环烷烃部分任选进一步被1-3个 R^a ;任选地, R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 的相邻成员连接形成另外的5-或6-元环,所述5-或6-元环是饱和的、不饱和的或芳族的,并具有选自C、O、N和S的环顶点;或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、旋转异构体(rotamer)或N-氧化物。

[0156] 在其它所选实施方案中,式IIIa的化合物是其中 R^8 不是H的那些。

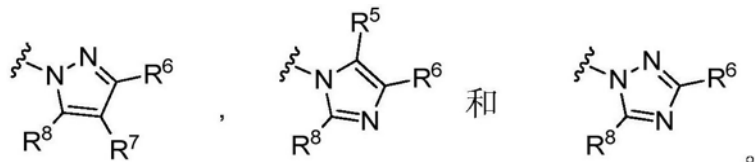
[0157] 在其它所选实施方案中,式IIIa的化合物由式IIIb表示:



其中 R^1 和 R^2 各自独立地选自H、卤素、CN、 C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{1-8} 羟烷基、 $-OR^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-CONR^aR^b$,以及3-、4-、5-或6-元杂环烷烃,其中作为杂环烷环的环顶点存在的杂原子选自N、O和S,并且其中 R^1 和 R^2 的烷基、环烷基和杂环烷烃部分任选进一步被1-3个 R^a 取代。

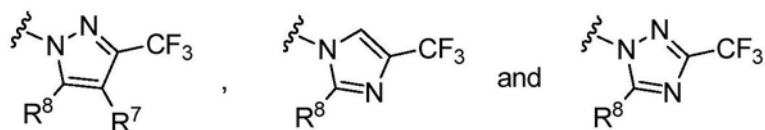
[0158] 在式IIIb的所选实施方案中,每个 R^1 和 R^2 独立地选自H、卤素、CN、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 $-CO_2R^a$ 和 $-SO_2R^a$ 。

[0159] 在式IIIb化合物的其它所选实施方案中,具有N、 A^1 和 A^2 作为环顶点的环部分选自:



[0160] 在式IIIb化合物的其它所选实施方案中,具有N、 A^1 和 A^2 作为环顶点的环部分选自:

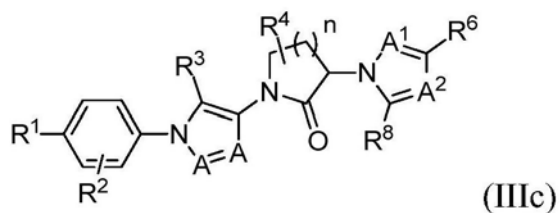
和



其中 R^7 是H或Cl, R^8 是任选被1或2个 R^a 取代的 C_{1-8} 烷基。

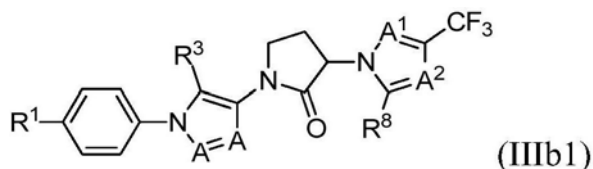
[0161] 在式IIIb的其它所选实施方案中, R^9 是H或 CH_3 。

[0162] 回到式III, 一些所选实施方案是由式IIIc表示的那些化合物:



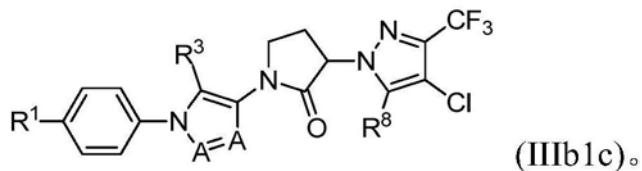
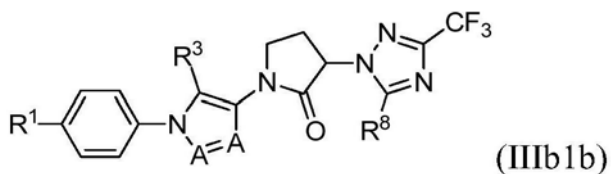
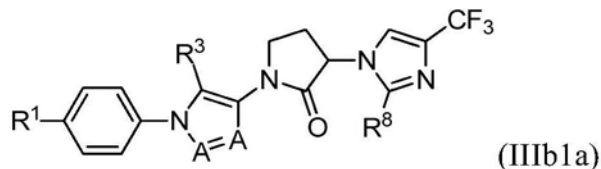
其中字母n是1、2或3。其它所选实施方案是其中n为1的那些。

[0163] 在其它所选实施方案中, 式IIIb化合物是式IIIb1表示的化合物:

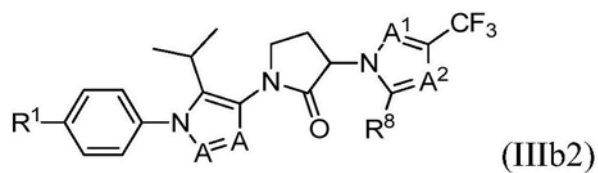


其中 R^1 是Cl或F。

[0164] 在其它所选实施方案中, 式IIIb1化合物由式IIIb1a、IIIb1b和IIIb1c表示。

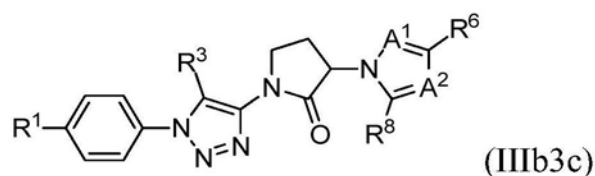
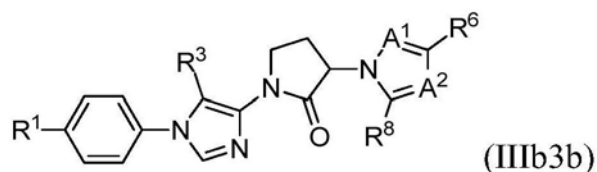
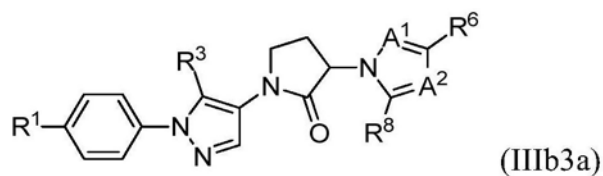


[0165] 在式IIIb的一些所选实施方案中, 化合物由式IIIb2表示:



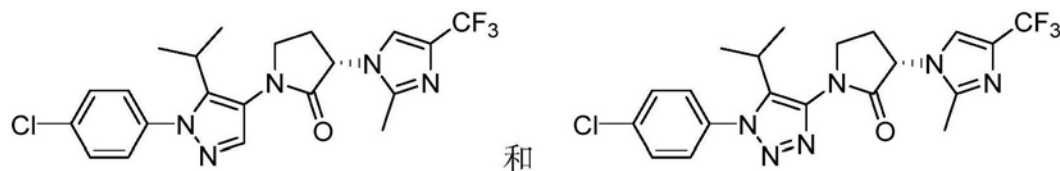
其中 R^1 是Cl或F。

[0166] 在式IIIb的一些所选实施方案中, 化合物由式IIIb3a、IIIb3b和IIIb3c表示。



[0167] 在式III, IIIa, IIIb, IIIc, IIIb1, IIIb1a, IIIb1b, IIIb1c, IIIb2, IIIb3a, IIIb3b和IIIb3c中任一个的所选实施方案中, R^3 选自H、 C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 环烷基和 C_{2-8} 烯基。

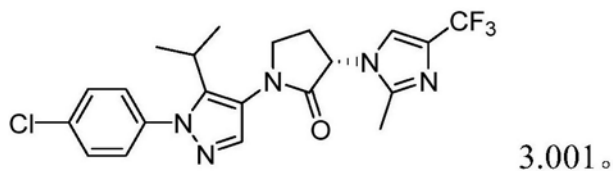
[0168] 在一些所选实施方案中,CCR1拮抗剂选自:



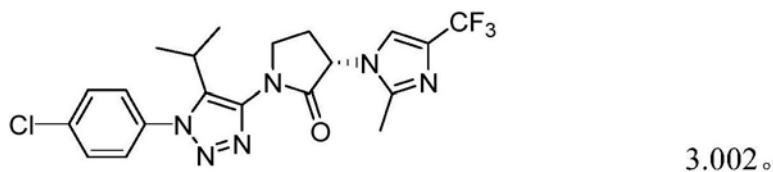
3.001

3.002

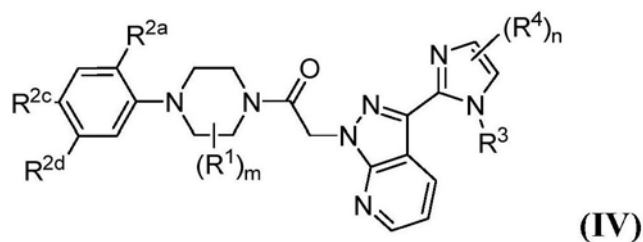
[0169] 在一些所选实施方案中,CCR1拮抗剂为



[0170] 在一些所选实施方案中,CCR1拮抗剂是:



[0171] 在其他实施方案中,可用于本文方法和组合物的CCR1拮抗剂由式IV表示:



或其药学上可接受的盐、水合物或N-氧化物。在式IV中, R^1 是 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 卤代烷基,并且下标m是0至1的整数。在式IV中, R^{2a} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 各自独立地选自氢、卤素、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷

基、-O-C₁₋₄卤代烷基和C₁₋₄卤烷基;R³选自氢和C₁₋₄烷基;R⁴为C₁₋₄烷基,下标n为0~2的整数。在一个实施方案中,R³是氢。

[0172] 在另一个实施方案中,R³是氢,下标n是0。

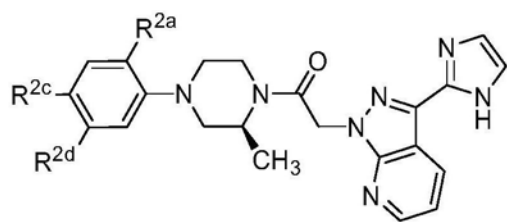
[0173] 在另一个实施方案中,式IV中的R¹是甲基、三氟甲基或乙基,并且下标m是1。

[0174] 在另一个实施方案中,下标m为0。

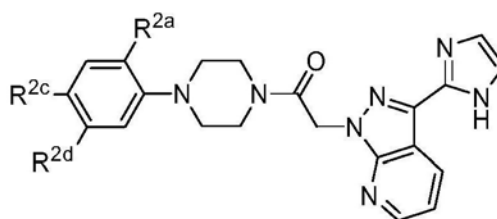
[0175] 在另一个实施方案中,R^{2a}、R^{2c}和R^{2d}各自独立地选自氟、氯、溴、碘、甲氧基、乙氧基、三氟甲氧基、甲基、乙基、三氟甲基和2-氟乙氧基。

[0176] 在另一个实施方案中,R^{2a}是氢,以及R^{2c}和R^{2d}各自独立地选自氟、氯、溴、碘、甲氧基、乙氧基、三氟甲氧基、甲基、乙基、三氟甲基和2-氟乙氧基。

[0177] 在一个优选的实施方案中,CCR1拮抗剂具有式IVa或IVb。



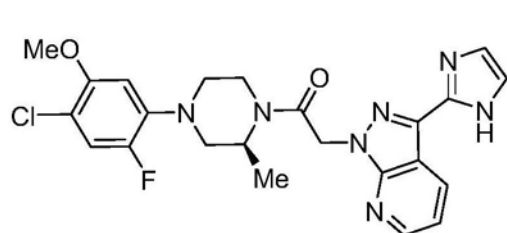
IVa



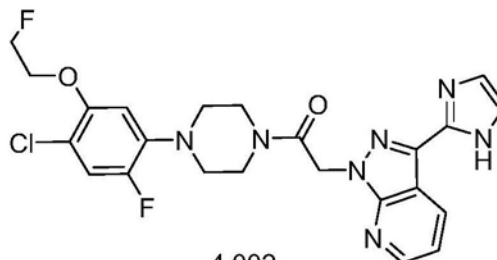
IVb。

[0178] 在一个实施方案中,式IVa或IVb中的R^{2a}和R^{2c}各自独立地选自氟、氯、溴和碘;和R^{2d}选自甲氧基、乙氧基、三氟甲氧基、甲基、乙基、三氟甲基和2-氟乙氧基。

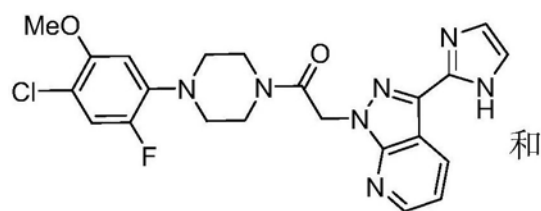
[0179] 在一个具体实施方案中,式IVa或IVb的化合物选自:



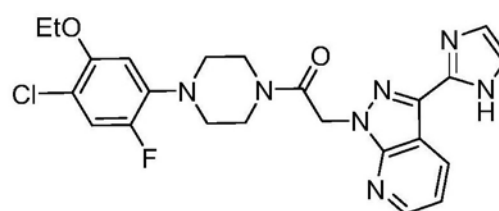
4.001



4.002

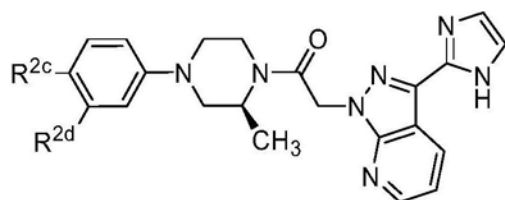


4.003

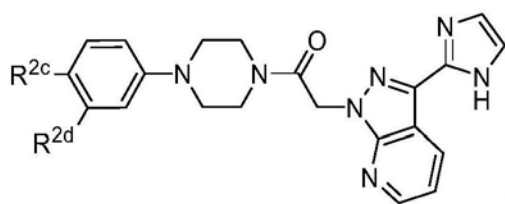


4.004

[0180] 在另一具体实施方案中,本发明的化合物具有式IVc或IVd:



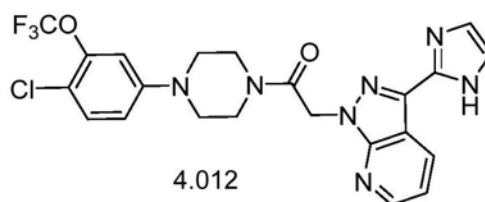
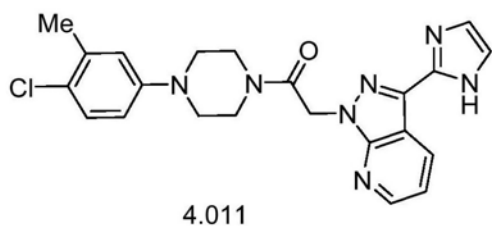
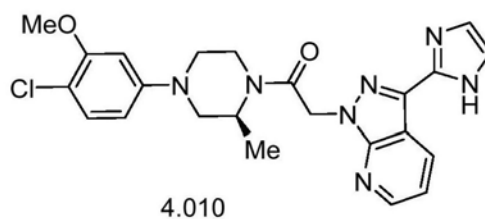
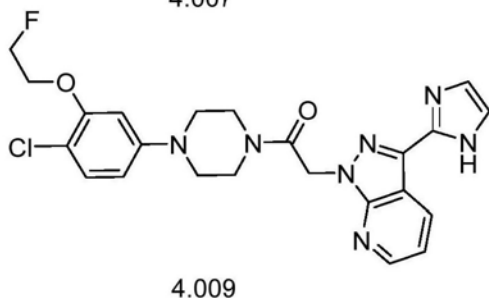
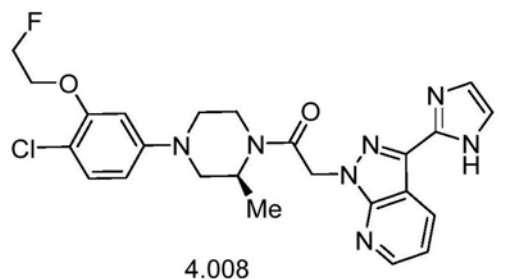
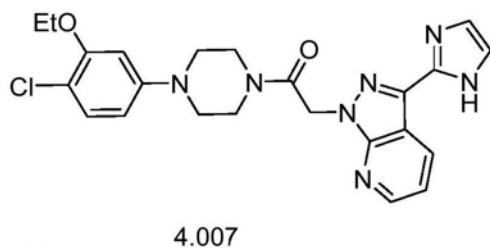
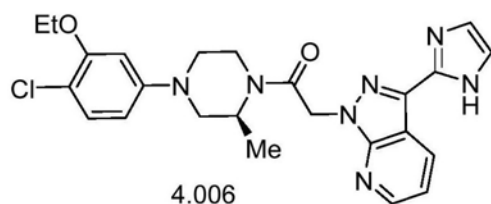
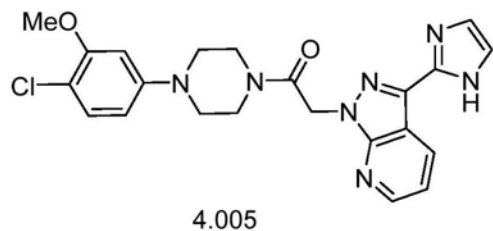
IVc



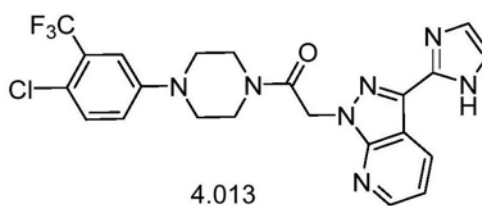
IVd。

[0181] 在式IVc和IVd中,在某些实施方案中, R^{2c} 选自氟、氯、溴和碘;以及 R^{2d} 选自甲氧基、乙氧基、三氟甲氧基、甲基、乙基、三氟甲基和2-氟乙氧基。

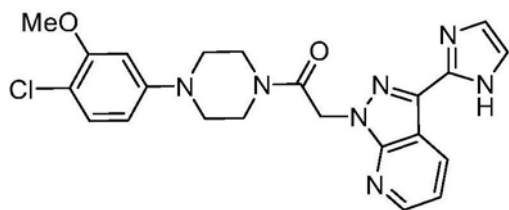
[0182] 在一个具体实施方案中,式IVc或IVd的化合物选自:



和 1d

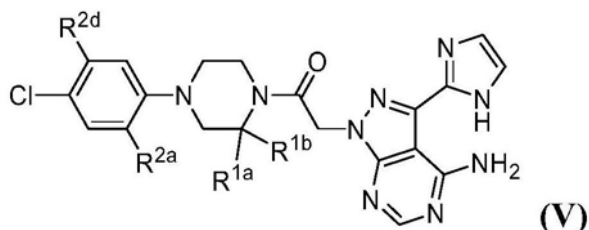


[0183] 在本发明的又一个实施方案中,式IVd的化合物具有以下结构:



4.005。

[0184] 在其他实施方案中,可用于本文的所述方法和组合物CCR1拮抗剂由式V表示:



或其药学上可接受的盐、水合物或N-氧化物。在式V中, R^{1a} 和 R^{1b} 各自独立地选自H和 CH_3 ; R^{2a} 选自H和F;和 R^{2d} 选自H、 C_{1-4} 烷氧基和 C_{1-4} 卤代烷氧基。在一个实施方案中, R^{2a} 是氢。

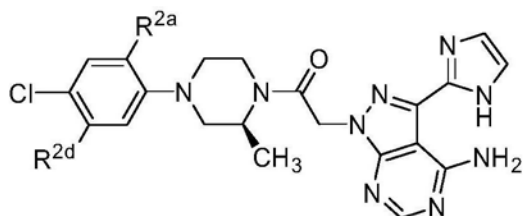
[0185] 在另一个实施方案中, R^{1a} 和 R^{1b} 各自为H。

[0186] 在另一个实施方案中, R^{1b} 是甲基并且 R^{1a} 是H。

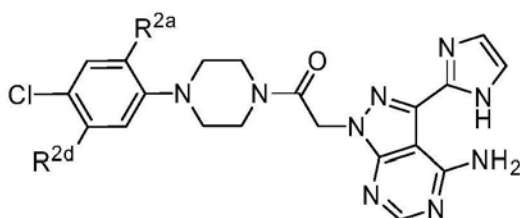
[0187] 在另一个实施方案中, R^{1a} 和 R^{1b} 各自为甲基。

[0188] 在另一个实施方案中, R^{2a} 是氢, R^{2d} 选自甲氧基、乙氧基和三氟甲氧基。

[0189] 在一个优选的实施方案中,化合物具有式Va或Vb:



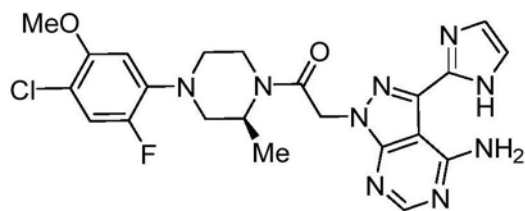
Va



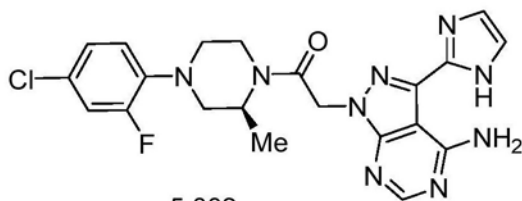
Vb,

其中, R^{2a} 选自H和F; R^{2d} 选自甲氧基、乙氧基和三氟甲氧基。

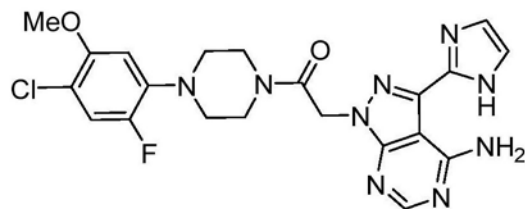
[0190] 在一个具体实施方案中,CCR1拮抗剂化合物选自:



5.001

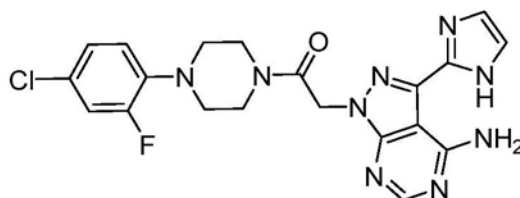


5.002



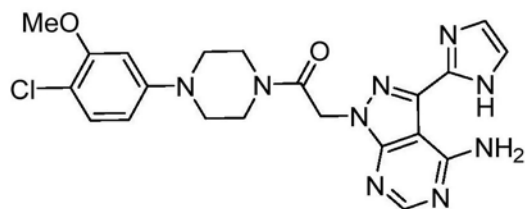
5.003

和

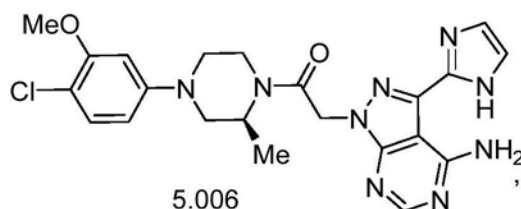


5.004

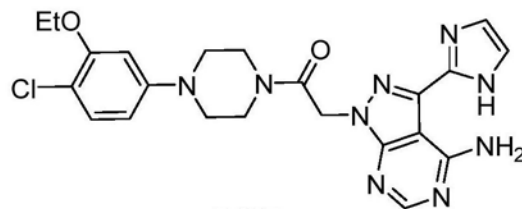
[0191] 在另一个具体的实施方案中,CCR1拮抗剂化合物选自:



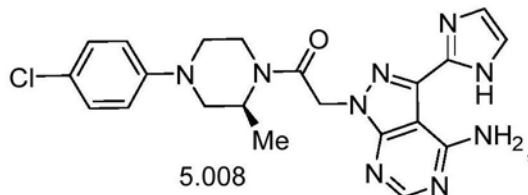
5.005



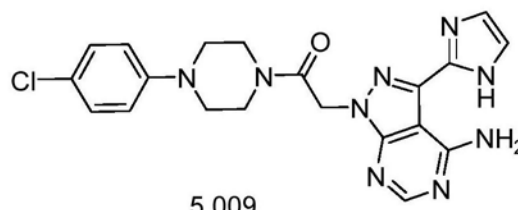
5.006



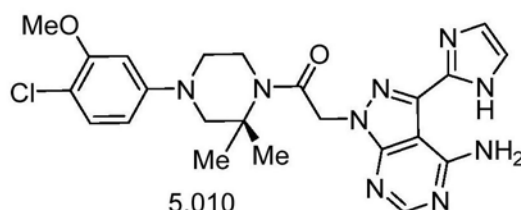
5.007



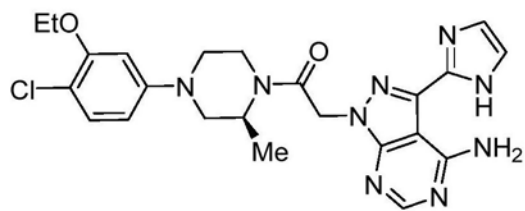
5.008



5.009

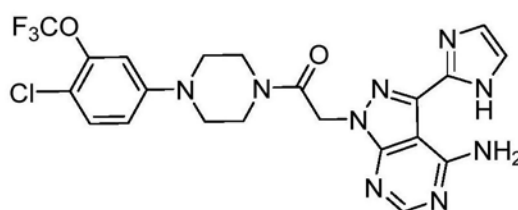


5.010



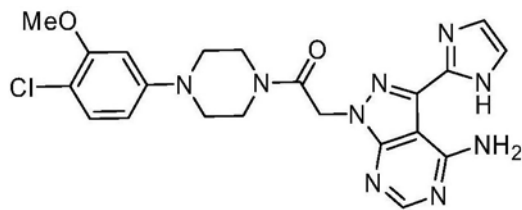
5.011

和



5.012

[0192] 在另一个实施方案中,CCR1拮抗剂化合物具有结构5.005:



5.005

或其药学上可接受的盐。

[0193] 在一些实施方案中,CCR1趋化因子受体拮抗剂选自BL-5923、UCB-35625、BX-471、BI-638683、PS-031291、MLN-3701、AZD-4818、MLN-3897、CP-481715、F-18-CCR1、AOP-RANTES、PS-375179和NSC-651016。

B. PD-1抑制剂和PD-L1抑制剂

[0194] 本文提供的方法、组合物和试剂盒包括免疫检查点抑制剂,例如PD-1/PD-L1通路抑制剂(药物)。

[0195] 在一些实施方案中,PD-1通路抑制剂可以是PD-1拮抗剂、PD-1结合拮抗剂、小分子PD-1拮抗剂、PD-1抑制剂、抗-PD-1生物产物(例如,特异性结合PD-1的抗体或其片段)、PD-L1拮抗剂、小分子PD-L1拮抗剂、PD-L1结合拮抗剂、PD-L1抑制剂、抗-PD-L1生物产品(例如,特异性结合PD-L1的抗体或其片段)等。

[0196] 在一些实施方案中,PD-L1抑制剂可以是德瓦鲁单抗或阿特朱单抗或艾维路单抗或BMS-936559 (MDX-1105) 或ALN-PDL或TSR-042或KD-033或CA-170或CA-327或STI-1014或MEDI-0680或KY-1003。

[0197] 在一些实施方案中,PD-L1抑制剂可以是德瓦鲁单抗或阿特朱单抗或艾维路单抗或BMS-936559 (MDX-1105) 或ALN-PDL或TSR-042或KD-033或CA-170或STI-1014或MEDI-0680或KY-1003。德瓦鲁单抗(MEDI4736)是针对PD-L1的人单克隆抗体。阿特朱单抗(Atrexolizumab) (MPDL3280A)是针对PD-L1的完全人源化的工程化IgG1单克隆抗体。艾维路单抗(MSB0010718C)是针对PD-L1的完全人源化的工程化IgG1单克隆抗体。BMS-936559 (MDX-1105)是针对PD-L1的完全人IgG4单克隆抗体。ALN-PDL是靶向PD-L1的抑制性RNA (RNAi)。TSR-042是指针对PD-1/PD-L1通路的工程化嵌合抗体。KD-033是指双功能抗PD-L1/IL-15融合蛋白,其中抗PD-L1抗体在其尾部通过IL-15受体的苏氏(sushi)结构域与细胞因子IL-15连接。CA-170是指PD-L1和VISTA的小分子拮抗剂。STI-1014指抗PD-L1抗体。KY-1003是针对PD-L1的单克隆抗体。CA-327是指PD-L1和TIM3的小分子拮抗剂。

[0198] 在一些实施方案中,PD-1和/或PD-L1抑制剂选自德瓦鲁单抗、阿特朱单抗、派姆单抗、纳武单抗、AP-106、AP-105、MSB-2311、CBT-501、艾维路单抗、AK-105、IO-102、IO-103、PDR-001、CX-072、SHR-1316、JTX-4014、GNS-1480、重组人源化抗PD1mAb(上海君实生物科学)、REGN-2810、佩拉雷普(pelareorep)、SHR-1210、PD1/PDL1抑制剂疫苗(THERAVECTYS)、BGB-A317、重组人源化抗-PD-1mAb(百奥泰生物科技(广州)有限公司——Bio-Thera Solutions)、针对PD-1的前体(CytomX)、XmAb-20717、FS-118、PSI-001、SN-PDL01、SN-PD07、PD-1修饰的TIL(圣加蒙疗法公司)、PRS-332、FPT-155、杰诺mAb(金诺生物医药公司——Genor

Biopharma)、TSR-042、REGN-1979、REGN-2810、雷司敏诺特(resminostat)、FAZ-053、PD-1/CTLA-4双特异性抗体(MacroGenics)、MGA-012、MGD-013、M-7824、基于PD-1的双特异性抗体(北京汉米制药)、AK-112、AK-106、AK-104、AK-103、BI-754091、ENUM-244C8、MCLA-145、MCLA-134、抗PD1溶瘤单克隆抗体(转基因SA公司——Transgene SA)、AGEN-2034、IBI-308、WBP-3155、JNJ-63723283、MEDI-0680、SSI-361、CBT-502、抗-PD-1双特异性抗体、双重靶向抗-PD-1/LAG-3单克隆抗体(TESARO)、双重靶向抗PD-1/TIM-3单克隆抗体(TESARO)、PF-06801591、LY-3300054、BCD-100、STI-1110、派姆单抗生物类似物、纳武单抗生物类似物、PD-L1-TGF- β 疗法、KY-1003、STI-1014、GLS-010、AM-0001、GX-P2、KD-033、PD-L1/BCMA双特异性抗体(免疫生物医药公司)、PD-1/0x40靶向双特异性抗体(免疫生物医药公司)、BMS-936559、抗-PD-1/VEGF-A DARPins(分子合作伙伴公司)、mDX-400、ALN-PDL、PD-1抑制肽(奥金——Aurigene)、siRNA负载的树突细胞疫苗(奥尼兰姆制药公司)、GB-226、PD-L1靶向基于CAR-TNK的免疫疗法(TNK治疗公司/NantKwest公司)、INSIX RA、INDUS-903、AMP-224、抗-CTLA-4/抗-PD-1双特异性人源化抗体(Akeso生物制药公司)、B7-H1疫苗(癌症生物学国家重点实验室/第四军医大学)、以及GX-D1。

[0199] 在一些实施方案中,PD-1抑制剂可以是派姆单抗或纳武单抗或IBI-308或mDX-400或BGB-108或MEDI-0680或SHR-1210或PF-06801591或PDR-001或GB-226或STI-1110。纳武单抗(也称为OPDIVO™、MDX-1106、BMS-936558和ONO-4538)是针对PD-1的人IgG4单克隆抗体。派姆单抗(也称为KEYTRUDA®、拉立珠单抗(lambrolizumab)和MK-34)是针对PD-1的人源化IgG4 κ 同种型单克隆抗体。IBI-308是指针对PD-1的单克隆抗体。mDX-400是指针对PD-1的小鼠抗体。BGB-108是针对PD-1的人源化单克隆抗体。MEDI-0680(AMP-514)是针对PD-1的人源化IgG4单克隆抗体。SHR-1210是指针对PD-1的单克隆抗体。PF-06801591是针对PD-1的单克隆抗体。PDR-001是指针对PD-1的单克隆抗体。GB-226是指针对PD-1的单克隆抗体。STI-1110是指针对PD-1的单克隆抗体。

[0200] 本文所述的抗-PD-1抗体和抗体片段包括具有与所述抗体不同的氨基酸序列但保留结合PD-1的能力的蛋白质。

[0201] 在一些实施方案中,抗PD-1抗体包括双特异性抗体和抗体样治疗性蛋白,包括DARTs®、DUOBODIES®、BITES®、XmAbs®、TandAbs®、Fab衍生物和与PD-1结合的类似物。

[0202] 本文所述的抗-PD-L1抗体和抗体片段包括具有与所述抗体的氨基酸序列不同的氨基酸序列但保留结合PD-L1的能力的蛋白质。当与亲本序列比较时,此类变体抗体及其片段可包含氨基酸的一个或多个添加、缺失或取代,但显示出与所述抗体的生物活性基本等同或基本上生物等效的生物活性。

[0203] 在一些实施方案中,抗-PD-L1抗体包括双特异性抗体和抗体样治疗性蛋白,包括DARTs®、DUOBODIES®、BITES®、XmAbs®、TandAbs®、Fab衍生物和与PD-L1结合的类似物。

[0204] 另外的PD-1/PD-L1通路抑制剂的非限制性实例描述于例如Chen和Han, Jour Clin Invest, 2015, 125 (9): 3384-3391, 美国专利号8,168,757;和8,354,509;8,552,154;8,741,295;和9,212,224;美国专利申请公布号2014/0341917;2015/0203580和2015/0320859;国际专利申请公布号W02015/026634。

[0205] 生物产品,例如,抗体或其片段,如果该生物产品与已经FDA-批准的生物产品(称为参考产品)高度相似,则认为是生物类似物。生物类似物与参考产品在安全性和有效性方面没有临床意义上的差异。生物类似物也可以具有与其参考产品相同的作用机制、给药途径、剂型和强度。

[0206] 两种生物产品,例如抗体或其片段,如果例如它们是药物等效物或药物替代物,它们的吸收速率和吸收程度在相似的实验条件下以相同的摩尔剂量(单剂量或多剂量)施用,时不显示显著差异,则认为是生物等效物。如果一些抗体在吸收程度上相同而吸收速率不同,则可被视为等效物或药物替代物,且又可视为生物等效的,因为吸收率的这种差异是有意的并且反映在标记中,对获得有效的身体药物浓度(例如,慢性使用的浓度)不是必不可少的,并且对于所研究的特定药物而言被认为是医学上无关紧要的。

[0207] 在一些实施方案中,如果两种生物产品(例如,两种抗体或其片段)在安全性、纯度或效力上没有临床意义上的差异,则它们是生物等效的。

[0208] 在其他实施方案中,如果患者可以在参考产品和生物产品之间切换一次或多次而没有预期的不利影响风险增加(包括与没有这种转换的持续治疗相比,免疫原性的显著变化或有效性降低),则两种生物产品(例如,两种抗体或其片段)是生物等效的。

[0209] 在其他实施方案中,两种生物产品(例如,两种抗体或其片段),如果都通过对使用条件的共同作用机制起作用来达到这种机制已知的程度,则它们是生物等效的。

[0210] 可以通过体内和/或体外方法证明生物等效性。生物等效性测试包括,例如,(a)在人或其他哺乳动物中的体内试验,其中在血液、血浆、血清或其他生物流体中测量抗体或其代谢物的浓度随时间的变化;(b)与人体内生物利用度数据相关并可合理预测的体外试验;(c)在人或其他哺乳动物中的体内试验,其中抗体(或其靶标)的适当急性药理作用根据时间进行测定;(d)确定抗体的安全性、有效性或生物利用度或生物等效性的良好对照的临床试验。

[0211] 本文所述抗体的生物增强物的变体可以基于对靶抗原特异的现有参考抗体,例如PD-1或PD-L1,其通过经历变化以使得,例如,相比参考抗体,其对其靶标抗原具有更高的结合亲和力和/或结合不同表位,或具有更理想的治疗功效、表达和/或生物物理特征。

C. 药物组合物

[0212] 本文提供的药物组合物,例如包括那些用于调节CCR1活性的化合物和用于阻断PD-1/PD-L1通路的药物,可含有药物载体或稀释剂。

[0213] 如本文所用,术语“组合物”旨在涵盖包含特定量的特定成分的产品,以及直接或间接由特定量的特定成分的组合产生的任何产品。“药学上可接受的”是指载体、稀释剂或赋形剂必须与制剂的其他成分相容并且对其接受者无害。

[0214] 本发明的抗体等生物产品可以由含有一种或多种抗体或其片段和药学上可接受的载体的药物组合物构成。如本文所用,“药学上可接受的载体”包括生理上相容的任何和所有溶剂、分散介质、包衣、抗菌剂和抗真菌剂、等渗剂和吸收延迟剂等。优选地,载体适用于静脉内、肌肉内、皮下、肠胃外、脊柱或表皮施用(例如,通过注射或输注)。本发明的药物组合物可包括一种或多种药学上可接受的盐、抗氧化剂、水性和非水性载体、和/或佐剂,如防腐剂、润湿剂、乳化剂和分散剂。

[0215] 用于施用本公开化合物和药物的药物组合物可以方便地以单位剂型存在,并且可

以通过药学和药物递送领域中熟知的任何方法制备。所有方法包括使活性成分与构成一种或多种辅助成分的载体结合的步骤。通常,药物组合物通过将活性成分与液体载体或细碎的固体载体或两者均匀且紧密地结合在一起制备,然后,如果需要,将产品成型为所需的制剂。在药物组合物中,活性目标化合物的含量足以对疾病的过程或病症产生所需的效果。

[0216] 含有活性成分的药物组合物可以是适于口服使用的形式,例如如美国专利号6,451,339中所述的片剂、锭剂、含片、水性或油性悬浮液、可分散的粉末或颗粒、乳液和自乳化剂,硬或软胶囊,糖浆,酏剂,溶液,口腔贴剂,口服凝胶,口香糖,咀嚼片,泡腾粉和泡腾片。用于口服的组合物可以根据本领域已知的任何制备药物组合物的方法制备,并且这种组合物可以含有一种或多种选自甜味剂、调味剂、着色剂、抗氧化剂和防腐剂的试剂,以提供药学上精致和可口的制剂。片剂含有活性成分与适合制备片剂的无毒的药学上可接受的赋形剂的混合物。这些赋形剂可以是,例如,惰性稀释剂,如纤维素、二氧化硅、氧化铝、碳酸钙、碳酸钠、葡萄糖、甘露醇、山梨糖醇、乳糖、磷酸钙或磷酸钠;制粒和崩解剂,例如玉米淀粉或海藻酸;粘合剂,例如PVP,纤维素,PEG,淀粉,明胶或阿拉伯胶,和润滑剂,例如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石。片剂可以是未包衣的,或者可以通过已知技术以包衣、肠溶或其他方式,以延迟在胃肠道中的崩解和吸收,从而提供更长时间的持续作用。例如,可以使用延时材料,例如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。它们也可以通过美国专利号4,256,108、4,166,452和4,265,874中描述的技术进行包衣,以形成用于控制释放的渗透性治疗片剂。

[0217] 口服使用的制剂也可以作为硬明胶胶囊提供,其中活性成分与惰性固体稀释剂(例如碳酸钙、磷酸钙或高岭土)混合,或作为软明胶胶囊提供,其中活性成分与水或油介质(例如花生油、液体石蜡或橄榄油)混合。另外,乳液可以用非水混溶性成分如油制备,并用表面活性剂,如甘油单酯-二酯、PEG酯等来稳定。

[0218] 水性悬浮液含有与适于制备水性悬浮液的赋形剂所混合的活性物质。这些赋形剂是悬浮剂,例如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、海藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、黄耆胶和阿拉伯树胶;分散剂或润湿剂可以是天然存在的磷脂(例如卵磷脂),或环氧烷与脂肪酸的缩合产物(例如聚氧乙烯硬脂酸酯),或环氧乙烷与长链脂族醇的缩合产物(例如十七烷乙氧基十六烷醇),或环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇的偏酯的缩合产物(如聚氧乙烯山梨糖醇单油酸酯),或环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇酐的偏酯的缩合产物(例如聚乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯)。水性悬浮液还可含有一种或多种防腐剂(例如对羟基苯甲酸乙酯或对羟基苯甲酸正丙酯)、一种或多种着色剂、一种或多种调味剂和一种或多种甜味剂,例如蔗糖或糖精。

[0219] 油性悬浮液可以通过将活性成分悬浮在植物油(例如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油)或矿物油(例如液体石蜡)中来配制。油性悬浮液可含有增稠剂(例如蜂蜡、硬石蜡或鲸蜡醇)。可加入如上所述的甜味剂和调味剂以提供适口的口服制剂。这些组合物可以通过加入抗氧化剂如抗坏血酸来保存。

[0220] 适于通过加入水制备水性悬浮液的可分散粉末和颗粒提供活性成分与分散剂或润湿剂、悬浮剂和一种或多种防腐剂的混合物。合适的分散剂或润湿剂和悬浮剂的例子如上所述。还可以存在另外的赋形剂,例如甜味剂、调味剂和着色剂。

[0221] 本发明的药物组合物还可以是水包油乳液的形式。油相可以是植物油,例如橄榄油或花生油,或矿物油,例如液体石蜡或这些的混合物。合适的乳化剂可以是天然存在的树

胶,例如阿拉伯树胶或黄蓍胶,天然存在的磷脂,例如大豆,卵磷脂,以及衍生自脂肪酸和己糖醇酐的酯或偏酯,例如脱水山梨糖醇单油酸酯,和所述偏酯与环氧乙烷的缩合产物,例如聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯。乳液还可含有甜味剂和调味剂。

[0222] 糖浆和酏剂可以用甜味剂,例如甘油、丙二醇、山梨糖醇或蔗糖配制。此类制剂还可含有缓和剂、防腐剂、调味剂和着色剂。口服溶液可以与例如环糊精、PEG和表面活性剂组合制备。

[0223] 药物组合物可以是无菌可注射水性或油性悬浮液的形式。该悬浮液可以根据已知技术使用上面提到的那些合适的分散剂或润湿剂和悬浮剂配制。无菌可注射制剂还可以是在无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或悬浮液,例如在1,3-丁二醇中的溶液。可以使用的可接受的载体和溶剂包括水、林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。另外,无菌的固定油通常用作溶剂或悬浮介质。为此目的,可以使用任何温和的固定油,包括合成的甘油单酯或甘油二酯。此外,脂肪酸,如油酸可用于制备注射剂。

[0224] 本发明化合物和药物还可以以栓剂的形式施用,用于直肠给药。这些组合物可以通过将药物与合适的无刺激性赋形剂混合来制备,所述赋形剂在常温下是固体但在直肠温度下是液体,因此在直肠中融化以释放药物。这些材料包括可可脂和聚乙二醇。另外,化合物可以通过溶液或软膏通过眼部递送给药。此外,本发明化合物的透皮递送可以通过离子电渗疗法贴剂等实现。对于局部使用,使用含有本公开化合物的霜剂、软膏、凝胶、溶液或悬浮液等。如本文所用,局部施用还意在包括使用漱口水和漱口剂。

[0225] 本发明化合物还可以偶联到作为靶向药物载体的合适聚合物的载体上。所述聚合物可以包括聚乙烯吡咯烷酮、吡喃共聚物、聚羟基丙基甲基丙烯酸酯-苯酚、聚羟基乙基-天冬酰胺-苯酚、或用棕榈酰残基取代的聚环氧乙烷-聚赖氨酸。此外,本发明的化合物可以偶联到载体上,所述载体是用于实现药物的控制释放的一类生物可降解聚合物,例如聚乳酸、聚乙醇酸、聚乳酸和聚乙醇酸的共聚物、聚 ϵ -己内酯、聚羟基丁酸、聚原酸酯、聚缩醛、聚二氢吡喃、聚氰基丙烯酸酯和水凝胶的交联或两性嵌段共聚物。聚合物和半透性聚合物基质可以制成成形制品,例如瓣膜、支架、管道、假体等。在本发明的一个实施例中,本发明化合物偶联到形成成为支架或支架-移植装置的聚合物或半透性聚合物基质上。

[0226] 本发明的化合物和药物可以配制成用于沉积到医疗装置中,所述医疗装置可以包括各种常规的移植物、支架(包括支架移植物)、导管、球囊、篮或可以在部署或永久植入体腔内的其他装置中的任一种。作为一个具体的例子,希望具有能够将本发明化合物递送到已通过介入技术治疗的身体区域的装置和方法。例如,化合物和药物可以递送至肿瘤或肿瘤周围的微环境。

[0227] 在一些实施方案中,化合物和药物可沉积在医疗装置(例如支架)内,并递送至治疗部位以治疗身体的一部分。支架已被用作治疗剂的递送载体。血管内支架通常永久植入冠状动脉或外周血管中。支架设计包括美国专利号4,733,655;4,800,882和4,886,062中的那些。这种设计包括金属和聚合物支架两种,以及自扩张和球囊扩张支架。支架还可以用于在与脉管系统接触的部位递送治疗剂,例如,如美国专利号5,102,417和国际专利申请号W091/12779和W090/13332、美国专利号5,419,760和5,429,634中公布的。

[0228] 术语“沉积”是指通过本领域已知的方法将化合物和药物涂覆、吸附、放置或以其他方式结合到装置中。例如,化合物和药物可以包埋在涂覆或跨越医疗装置的聚合物材料

中并从其内部释放(“基质型”)或由涂覆或跨越医疗装置的聚合物材料包围并通过其释放(“储库型”)。在后面的实施例中,化合物和药物可以使用一种或多种本领域已知的用于产生这种材料的技术包埋在聚合物材料中或与聚合物材料偶联。在其他配方中,化合物和药物可以通过可分离的化学键而不需要涂覆从而连接到医疗装置的表面,并随时间释放,可以通过活性机械或化学过程除去,或者是永久固定的在植入部位呈现抑制剂的形式。

[0229] 在一个实施方案中,化合物和药物可在形成用于医疗装置(例如支架)的生物相容性涂层的形成过程中与聚合物组分结合。由这些组分制备的涂层通常是均匀的,并且可用于涂覆许多设计用于植入的装置。

[0230] 取决于所需的释放速率或所需的聚合物稳定性程度,聚合物可以是生物稳定的聚合物或生物可吸收的聚合物,但是生物可吸收的聚合物对于该实施方案是优选的,因为与生物稳定的聚合物不同,它在植入后不会长时间存在而引起任何不利的、慢性的局部反应。可以使用的生物可吸收聚合物包括但不限于,聚(L-乳酸)、聚己内酯、聚乙交酯(PGA)、聚(丙交酯-共-乙交酯)(PLLA/PGA)、聚(羟基丁酸酯)、聚(羟基丁酸酯-共-戊酸酯)、聚二噁烷酮、聚原酸酯、聚酐、聚(乙醇酸)、聚(D-乳酸)、聚(L-乳酸)、聚(D,L-乳酸)、聚(D,L-丙交酯)(PLA)、聚(L-丙交酯)(PLLA)、聚(乙醇酸-共-三亚甲基碳酸酯)(PGA/PTMC)、聚环氧乙烷(PEO)、聚二噁烷酮(PDS)、聚磷酸酯、聚磷酸酯氨基甲酸酯、聚(氨基酸)、氰基丙烯酸酯、聚(三亚甲基碳酸酯)、聚(亚氨基碳酸酯)、共聚(醚-酯)(如PEO/PLA)、聚亚烷基草酸酯、聚磷腈和生物分子(如纤维蛋白、纤维蛋白原、纤维素、淀粉、胶原蛋白和透明质酸)、聚 ϵ -己内酯、聚羟基丁酸、聚原酸酯、聚缩醛、聚二氢吡喃、聚氰基丙烯酸酯、交联的水凝胶或水凝胶的两亲嵌段共聚物,以及本领域已知的其它合适的生物可吸收的聚合物。此外,可以使用具有相对低的慢性组织响应的生物稳定聚合物,例如聚氨酯、硅氧烷和聚酯,并且如果它们可以在医疗装置上溶解和固化或聚合,则也可以使用其他聚合物,例如聚烯烃,聚异丁烯和乙烯- α -烯烃共聚物;丙烯酸聚合物和共聚物,卤乙烯聚合物和共聚物,如聚氯乙烯;聚乙烯吡咯烷酮;聚乙烯基醚,如聚乙烯基甲醚;聚偏二卤乙烯,如聚偏二氟乙烯和聚偏二氯乙烯;聚丙烯腈,聚乙烯酮;聚乙烯基芳烃,如聚苯乙烯,聚乙烯酯,如聚乙酸乙烯酯;乙烯基单体彼此的共聚物和烯烃,如乙烯-甲基甲基丙烯酸酯共聚物,丙烯腈-苯乙烯共聚物,ABS树脂和乙烯-乙酸乙烯酯共聚物;吡喃共聚物;多羟基-丙基-甲基丙烯酰胺-苯酚;聚羟基乙基-天冬酰胺-苯酚;被棕榈酰残基取代的聚氧乙烯-聚赖氨酸;聚酰胺,如尼龙66和聚己内酰胺;醇酸树脂,聚碳酸酯;聚甲醛;聚酰亚胺;聚醚;环氧树脂,聚氨酯;人造丝;人造丝-三乙酸酯;纤维素,醋酸纤维素,丁酸纤维素醋酸丁酸纤维素;玻璃纸;硝酸纤维素;丙酸纤维素;纤维素醚;和羧甲基纤维素。

[0231] 在一些实施方案中,配制化合物和药物用于从聚合物涂层释放到放置医疗装置的环境中。优选地,使用涉及聚合物载体或层的几种熟知技术中的至少一种来控制洗脱,以在延长的时间范围(例如,数周或数月)内以受控方式释放化合物和药物。这些技术中的一些先前在美国专利申请公开号20040243225中描述。

D. 治疗实体瘤的方法

[0232] 在一些方面,本发明提供了通过向患有癌症的受试者施用治疗有效量的CCR1拮抗剂和治疗有效量的PD-1抑制剂或PD-L1的抑制剂来治疗有此需要的受试者的实体瘤的方法。可以给予受试者施用CCR1拮抗剂和PD-1抑制剂。或者,可以给予受试者施用CCR1拮抗剂

和PD-L1抑制剂。

[0233] 在一些实施方案中,本文所述的CCR1拮抗剂和PD-1或PD-L1抑制剂可以与一种或多种另外的治疗剂或治疗性治疗(包括但不限于放射疗法)一起使用或组合。

[0234] “受试者”在本文中定义为包括动物,例如哺乳动物,包括但不限于人、其他灵长类动物、牛、绵羊、山羊、马、狗、猫、兔、大鼠、小鼠等。本文所述的化合物、药物和组合物可用于治疗多种癌症,包括实体瘤。

[0235] 本文所述的组合物、方法和试剂盒可用于治疗诊断患有癌症或肿瘤的受试者。

[0236] 在一些实施方案中,肿瘤可以是任何大小的恶性或潜在恶性的新生物或组织块,并且包括原发性肿瘤和继发性新生物。实体瘤可以是不含囊肿或液体区域的异常生长或组织块。

[0237] 在一些实施方案中,施用本发明的化合物、药剂和组合物可降低或减轻受试者的肿瘤负荷、肿瘤负载,肿瘤大小和/或肿瘤数量。在一些情况下,本发明的化合物、药剂和组合物可以预防或最小化肿瘤转移。在其他情况下,本发明的化合物、药剂和组合物可以促进或增加肿瘤的坏死。

[0238] 在一些实施方案中,施用本发明的化合物、药剂和组合物可导致部分反应或完全反应(无进展存活)、延迟进展性疾病和/或改善总存活。在一些情况下,本发明的化合物、药剂和组合物可以增加对治疗总反应的持久性、促进肿瘤消退、癌症消退或疾病稳定、和/或提供临床益处。在其他情况下,本发明化合物、药剂和组合物可降低至少一种疾病症状的严重性、增加疾病无症状期的频率和持续时间、或预防由于癌症引起的损伤或致残。在某些情况下,可以降低癌症发展或癌症复发。

[0239] 需要治疗的受试者可能患有癌症或实体肿瘤,包括但不限于,腺癌、膀胱癌、乳腺癌、三阴性乳腺癌、结肠直肠癌、结肠癌、肝癌、肺癌、非小细胞肺癌、小肠癌、肾癌、肾细胞癌、食道癌、肉瘤、黑色素瘤、多发性骨髓瘤、骨癌、胰腺癌、前列腺癌、胃癌、皮肤癌、头颈癌、皮肤或眼内恶性黑色素瘤、胃癌、膀胱癌、膀胱上皮癌、子宫癌、卵巢癌、直肠癌、肛门癌、睾丸癌、子宫癌、输卵管癌、子宫内膜癌、子宫颈癌、阴道癌、外阴癌、转移性梅克尔细胞癌、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、内分泌系统癌、甲状腺癌、甲状旁腺癌、肾上腺癌、软组织肉瘤、尿道癌、阴茎癌、儿童实体瘤、肾盂癌、中枢神经系统(CNS)肿瘤、原发性中枢神经系统淋巴瘤、胶质母细胞瘤、神经胶质瘤、肿瘤血管生成、脊髓轴肿瘤、脑干胶质瘤、垂体腺瘤、卡波西氏肉瘤、表皮样癌、鳞状细胞癌、T细胞淋巴瘤、环境诱发的癌症,所述癌症的任何组合、所述癌症的转移性病变,晚期癌症或恶性肿瘤,以及晚期实体瘤。

[0240] 实体瘤的其他实例,包括但不限于,纤维肉瘤、粘液肉瘤、脂肪肉瘤、软骨肉瘤、成骨肉瘤、脊索瘤、血管肉瘤、内皮肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴管内皮细胞瘤、滑膜瘤、间皮瘤、尤文氏瘤、平滑肌肉瘤、横纹肌肉瘤、结肠癌、鳞状细胞癌、基底细胞癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳头状癌、乳头状腺癌、囊腺癌、髓样癌、支气管肺癌、肾细胞癌、肝癌、胆管癌、绒毛膜癌、精原细胞瘤、胚胎癌、威耳母氏肿瘤、睾丸肿瘤、肺癌、小细胞肺癌、膀胱癌、上皮癌、胶质瘤、星形细胞瘤、成神经管细胞瘤、颅咽管瘤、室管膜瘤、松果体瘤、血管母细胞瘤、听神经瘤、少突神经胶质瘤、脑膜瘤、黑色素瘤、神经母细胞瘤和视网膜母细胞瘤。

[0241] 在一些实施方案中,CCR1拮抗剂和PD-1或PD-L1抑制剂可以与一种或多种另外的治疗剂或治疗性治疗(包括但不限于化疗、放射疗法和其他癌症治疗)一起使用或组合。

[0242] 在一些实施方案中,本文所述的CCR1拮抗剂和PD-1或PD-L1抑制剂可以与化学治疗剂、抗癌剂、抗血管生成剂、抗增殖剂/抗有丝分裂剂、聚(ADP-核糖)聚合酶抑制剂、DNA损伤剂包括铂类药物、抗纤维化剂、抗激素剂、免疫治疗剂、治疗性抗体、双特异性抗体、“抗体样”治疗性蛋白质(例如DARTs®、Duobodies®、Bites®、XmAbs®、TandAbs®、Fab衍生物)、抗体-药物偶联物(ADC)、放射治疗剂、抗肿瘤剂、抗增殖剂、溶瘤病毒、如CRISPR(包括CRISPR/Cas9)的基因修饰物或编辑器、锌指核酸酶或合成核酸酶(TALEN)、CAR(嵌合抗原受体)T细胞免疫治疗剂,或其任何组合中的一种或多种一起使用或组合。

[0243] 在一些实施方案中,这些治疗剂是化合物、抗体、多肽或多核苷酸的形式。

[0244] 在一些实施方案中,本文所述的CCR1拮抗剂和PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂与抑制剂、激动剂、拮抗剂、配体、调节剂、刺激剂、阻断剂、激活剂或抑制剂中的一种或多种组合:刺猬(Hedgehog)蛋白、FGF受体、胎盘生长因子、酪氨酸激酶(包括但不限于Axl、MET、Abi1、Bcr蛋白、EPH家族、Fyn、Kit、Ltk、Lck、Src、Yes、Flt3、RET、Raf、ErbB、ErbB4、ErbB2、Jak、Jak1、Jak2、Btk、EGFR)、DHFR、表皮生长因子、细胞周期蛋白依赖性激酶、干扰素 β 、VEGF配体、PDGF-B配体、VEGF、CSF-1、微管蛋白、mTOR、HDAC、PARP、聚ADP核糖聚合酶、蛋白酶体、环氧合酶2、GNRH、雌激素受体、生长抑素受体、芳香酶、胸苷酸合成酶、转移酶、细胞毒性T淋巴细胞蛋白-4、巨噬细胞甘露糖受体1、MEK-1蛋白激酶、MEK-2蛋白激酶、胸苷酸合成酶、GCSF受体、CSF2基因、类视黄醇X受体、DNA聚合酶、拓扑异构酶II、二氢嘧啶脱氢酶、乳清酸磷酸核糖转移酶、DNA旋转酶、胞嘧啶DNA甲基转移酶、拓扑异构酶I、绒毛膜促性腺激素、促黄体激素受体、白介素-2配体、白介素-2、雌二醇17 β 脱氢酶、糖皮质激素、孕激素受体、多巴胺D2受体、IL17基因、白介素17E、神经激肽受体、维甲酸X受体、鸟氨酸脱羧酶、干扰素 α 2、白介素-2配体、白介素-2、白蛋白、微管、细胞周期蛋白G1胸苷酸合成酶、检查点抑制剂、CTLA-4、4-1BB(CD137)、4-1BBL(CD137L)、B7-H3、B7-H4、BTLA、HVEM、TIM3、GAL9、LAG3、TIM3、B7H3、B7H4、VISTA、KIR、2B4CD160(也称为至BY55)CGEN-15049、OX40或其任何组合。

[0245] 在一些实施方案中,本文所述的CCR1拮抗剂和PD-1或PD-L1抑制剂可以与索尼德吉(sonidegib)、尼达尼布(nintedanib)、阿柏西普(aflibercept)、索拉非尼、艾日布林(eribulin)甲磺酸盐、普拉曲沙(pralatrexate)、西妥昔单抗、帕博西尼(palbociclib)、贝伐单抗、重组干扰素 β -1a、达沙替尼、雷莫芦单抗(ramucirumab)、帕唑帕尼、曲妥珠单抗、依维莫司、舒尼替尼、全氟正丁烷、舒巴坦、唑来膦酸、鲁索替尼(ruxolitinib)、依鲁替尼、帕比司他(panobinostat)、拉帕替尼、奥拉帕尼、硼替佐米、塞来昔布、吉非替尼、醋酸戈舍瑞林、雷洛昔芬、醋酸奥曲肽、奥曲肽、阿那曲唑、吉西他滨、来曲唑、培美曲塞二钠、卡博替尼(cabozantinib)、伊匹单抗、锝Tc 99m替马诺塞(tilmanocept)、考比替尼(cobimetinib)、紫杉醇、帕妥珠单抗、卡培他滨、厄洛替尼、非格司亭、他力莫基拉赫派(talimogene laherparepvec)、曲妥珠单抗、巴多昔芬、尼妥珠单抗、曲贝替定(trabectedin)、蓓萨罗丁(bexarotene)、多柔比星、多西紫杉醇、CS-055、阿比特龙、伏立诺他、阿法替尼、醋酸亮丙瑞林、凡德他尼、双羟萘酸曲普瑞林、替加氟、吉美嘧啶、奥替拉西钾、匹克生琼(pixatrone)、卡铂、依西美坦、米托蒽醌、锝Tc 99m替曲膦、醋酸加尼瑞克、地西他滨、伊立替康、博舒替尼、表柔比星、阿帕替尼、替西罗莫司、绒毛膜促性腺激素 α 、长春瑞滨、他莫昔芬、醋酸曲普瑞林、曲普瑞林、阿地白介素、米非司酮、长春氟宁、钆布醇、八氟丙烷、他拉泊芬、米替福新(miltefosine)、溴隐亭、柔红霉素脂质体(DaunoXome)、西曲瑞克

(cetorelix)、帕米膦酸盐、维如利金 (Virulizin)、DLBS-1425, 99mTc-司他比 (sestamibi)、阿西莫单抗 (arcitumomab)、那法瑞林 (nafarelin)、阿利维a酸 (alitretinoin)、福美司坦 (formestane)、曲洛司坦 (trilostane)、吡柔比星 (pirarubicin)、依洛尼塞 (eflornithine)、组氨瑞林 (histrelin)、111In-沙妥莫单抗喷地肽 (satumomab pendetide)、干扰素 α -2b、白介素-2、重组人白介素-2、钆磷维塞 (gadofosveset)、氧化谷胱甘肽 (Glutoxim)、雷克辛 (Rexin)-G、去氧氟尿苷 (doxifluridine)、普索巴 (Prosorba)、法倔唑 (fadrozole)、伊匹单抗、曲美单抗、AGEN-1884、ADC-1015、PSI-001、JHL-1155和洛铂或其任何组合中的一种或多种一起使用或组合。

[0246] 在一些实施方案中,CCR1拮抗剂和本发明的PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂可以与其他合适的抗癌治疗剂组合施用,包括,例如化学治疗剂、放射、生物制剂、免疫疗法等。根据常规药物原理,本领域普通技术人员可以选择用于联合治疗的适当药剂。治疗剂的组合可协同作用以实现各种病症(例如癌症)的治疗或预防。使用这种方法,每种药剂可以用较低剂量来实现治疗功效,从而减少不良副作用的可能性。

[0247] 在一些实施方案中,本文所述的CCR1拮抗剂和PD-1或PD-L1抑制剂和一种或多种另外的治疗剂同时、分开或依次施用。

E. 给药方法

[0248] 取决于癌症和受试者的病症或疾病状态,本发明的化合物、药剂和组合物可以通过口服、肠胃外(例如,肌肉内、腹膜内、静脉内、ICV、脑内注射或输注、皮下注射或植入)、通过植入(例如,当化合物与支架装置连接时),通过吸入喷雾、鼻、阴道、直肠、舌下或局部给药途径,并且可以单独或一起配制在含有适合于每种给药途径的常规无毒的药学上可接受的载体、佐剂和赋形剂的合适的剂量单位制剂中。

[0249] 在治疗癌症,例如需要趋化因子受体调节的实体瘤中,适当剂量水平的CCR1拮抗剂通常为每天每千克患者体重约0.001至100mg,其可以单剂量或多剂量给药。优选地,剂量水平为每天约0.01至约25mg/kg;更优选每天约0.05至约10mg/kg。合适的剂量水平可以是每天约0.01至25mg/kg,每天约0.05至10mg/kg,或每天约0.1至5mg/kg。在该范围内,剂量可以是每天0.005至0.05、0.05至0.5或0.5至5.0mg/kg。对于口服给药,组合物优选以含有1.0至1000毫克活性成分的片剂形式提供,特别是1.0、5.0、10.0、15.0、20.0、25.0、50.0、75.0、100.0、150.0、200.0、250.0、300.0、400.0、500.0、600.0、750.0、800.0、900.0和1000.0毫克活性成分,用于对所治疗患者的剂量进行对症调整。化合物可以每天1至4次的方案给药,优选每天一次或两次。

[0250] 适当剂量水平的PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂通常为约0.0001至约100mg/kg受试者的体重,通常为约0.001至约20mg/kg受试者的体重,更通常为约0.01至约10mg/kg受试者的体重。优选地,剂量在0.1-10mg/kg体重的范围内。例如,剂量可以是0.1、0.3、1、3、5或10mg/kg体重,更优选0.3、1、3或10mg/kg体重。通常可以设计给药方案以基于抗体的典型药代动力学特性实现暴露,该暴露导致了持续的受体占位(R0)。示例性治疗方案需要每周施用一次,每两周施用一次,每三周施用一次,每四周施用一次,每月施用一次,每3个月施用一次或每三至六个月施用一次。剂量和时间安排可在治疗过程中改变。例如,给药方案可以包括施用抗体:(i) 每两周一次,为期6周;(ii) 每四周一次,共六剂,然后每三个月一次;(iii) 每三周一次;(iv) 3-10mg/kg体重一次,然后每2-3周1mg/kg体重。考虑到IgG4抗体通常具有2-

3周的半衰期,抗PD-1或抗PD-L1抗体的优选剂量方案包含通过静脉内施用0.3-10mg/kg体重,优选3-10mg/kg体重,更优选3mg/kg体重,以及抗体在最多6周或12周循环中每14天施用一次直至完全应答或确认疾病进行性。

[0251] 在一些实施方案中,同时施用具有不同结合特异性的两种或更多种抗体,在这种情况下,施用的每种抗体的剂量落在所示的范围内。抗体可以多次施用。单剂量之间的间隔可以是,例如每周、每2周、每3周、每月、每三个月或每年。正如通过测量患者中针对靶抗原的抗体的血液水平所指示的,间隔也可以是不规则的。在一些方法中,调节剂量以达到约1-1000mg/ml的血浆抗体浓度,并且在一些方法中约25-300mg/ml。

[0252] 或者,抗体可以作为持续释放制剂施用,在这种情况下需要施用的频率较低。剂量和频率取决于患者中抗体的半衰期。通常,人抗体显示出的半衰期最长,其次是人源化抗体、嵌合抗体和非人抗体。给药的剂量和频率可以根据治疗是预防性还是治疗性而变化。在预防性应用中,相对较低的剂量在较长时间内以相对不频繁的间隔施用。一些患者在余生中继续接受治疗。在治疗应用中,有时需要以相对短的间隔施用相对高的剂量直至疾病进展减少或终止,并且优选直至患者显示疾病症状的部分或完全改善。此后,可以给患者施用预防方案。

[0253] 药物组合物中活性成分的实际剂量水平可以变化,以便获得有效实现特定患者、组合物和给药方式的所需治疗反应的活性成分的量,而对患者没有过度毒性。所选的剂量水平将取决于多种药代动力学因素,包括所用本发明特定组合物的活性,给药途径,给药时间,所用特定化合物的排泄速率,治疗持续时间,其他药物,与所用特定组合物组合使用的化合物和/或材料,所治疗患者的年龄、性别、体重、状况、一般健康状况和既往病史,以及医学领域中众所周知的相似因素。可以使用本领域熟知的多种方法中的一种或多种通过一种或多种给药途径施用组合物。如本领域技术人员所理解的,给药途径和/或方式将根据所需结果而变化。

[0254] 本文公开的联合疗法中的治疗化合物和药物可以单独给药或者以包含治疗化合物和药物和一种或多种药学上可接受的载体、赋形剂和稀释剂的药物组合物中给药。

[0255] 在一些实施方案中,如果单独提供或不提供另一种,则提供的治疗化合物和药物的量均为未达治疗剂量。本领域技术人员将理解,“组合”可以涉及治疗中的组合(即,两种或更多种药物可以作为混合物施用,或者至少同时或至少在不同时间引入受试者,但是两者都是同时在受试者体内)。

[0256] 同样地,本发明的化合物、药剂和组合物可以与用于治疗、预防、抑制或改善癌症的其他药物组合使用。这些其他药物可以通过其常用途径和用量,与本发明的化合物、药剂或组合物同时或依次给药。当本发明的化合物、药剂或组合物与一种或多种其它药物同时使用时,优选含有除本发明化合物、药剂或组合物之外的其它药物的药物组合物。因此,除了本发明的化合物、药剂或组合物之外,药物组合物还可包括那些还含有一种或多种其它活性成分或治疗剂的药物组合物。

[0257] 本文公开的化合物、药物和组合物可以以一种剂量水平和剂量频率提供,以提供CCR1拮抗剂与PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂组合的协同作用。

[0258] 然而,应理解,任何特定患者的具体剂量水平和剂量频率可以变化,并且取决于多种因素,包括所用特定化合物的活性,该化合物的代谢稳定性和作用长度,受试者的年龄、

体重、遗传特征、一般健康状况、性别和饮食,以及给药的方式和时间,排泄率,药物组合以及接受治疗的受试者的特定病症的严重程度。

[0259] 联合治疗包括共同施用CCR1拮抗剂和PD-1或PD-L1通路抑制剂,顺序施用CCR1拮抗剂和PD-1或PD-L1通路抑制剂,施用含有CCR1拮抗剂的组合物和PD-1或PD-L1通路抑制剂的药物组合物,或同时施用单独的组合物以使得一种组合物含有CCR1拮抗剂而另一种组合物含有PD-1或PD-L1通路抑制剂。

F. 试剂盒

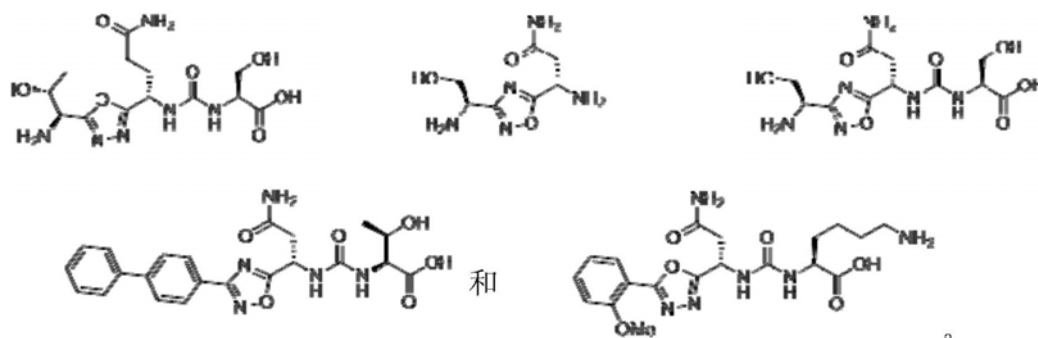
[0260] 在一些方面,本文提供了包含本文所述的CCR1趋化因子受体拮抗剂和本文所述的PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂的试剂盒。此类试剂盒可用于治疗患有癌症(例如实体瘤癌)的受试者。该试剂盒可包含药物组合物,所述药物组合物含有CCR1趋化因子受体拮抗剂和PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂。该试剂盒可包含药物组合物,所述药物组合物含有CCR1趋化因子受体拮抗剂和PD-1抑制剂。该试剂盒可包含药物组合物,所述药物组合物含有CCR1趋化因子受体拮抗剂和PD-L1抑制剂。CCR1趋化因子受体拮抗剂可以是1.001、3.002、4.005、5.005或3.001,其类似物或其衍生物。

[0261] 在一些实施方案中,CCR1趋化因子受体拮抗剂选自BL-5923、UCB-35625、BX-471、BI-638683、PS-031291、MLN-3701、AZD-4818、MLN-3897、CP-481715、F-18-CCR1、AOP-RANTES、PS-375179和NSC-651016。PD-1抑制剂可以是派姆单抗、纳武单抗、IBI-308、mDX-400、BGB-108、MEDI-0680、SHR-1210、PF-06801591、PDR-001、GB-226、STI-1110、其生物类似物,其生物标记,或其生物等效物。PD-1抑制剂可以是派姆单抗、纳武单抗、IBI-308、mDX-400、BGB-108、MEDI-0680、SHR-1210、PF-06801591、PDR-001、GB-226或STI-1110。PD-L1抑制剂可以是德瓦鲁单抗、阿特朱单抗、艾维路单抗、BMS-936559、ALN-PDL、TSR-042、KD-033、CA-170、STI-1014、或KY-1003。PD-L1抑制剂可以是德瓦鲁单抗、阿特朱单抗、艾维路单抗、BMS-936559、ALN-PDL、TSR-042、KD-033、CA-170、STI-1014或KY-1003。PD-L1抑制剂可以是德瓦鲁单抗、阿特朱单抗、艾维路单抗、BMS-936559、ALN-PDL、TSR-042、KD-033、CA-170、CA-327、STI-1014、KY-1003、其生物类似物、其生物增强物或其生物等效物。PD-L1抑制剂可以是德瓦鲁单抗、阿特朱单抗、艾维路单抗、BMS-936559、ALN-PDL、TSR-042、KD-033、CA-170、CA-327、STI-1014或KY-1003。

[0262] 在一些实施方案中,PD-1和/或PD-L1抑制剂选自W014151634、W015160641、W016039749、W016077518、W016100608、W016149351、W02016057624、W02016100285、US2016194307、US2016222060、US2015291549、US2016194307和US2014294898(百时美施贵宝公司)中公开的化合物,其通过引用并入本文。

[0263] 在一些实施方案中,PD-1或PD-L1抑制剂选自美国临时专利申请号62/355,119或62/440,100中公开的化合物,其通过引用并入本文。

[0264] 在一些实施方案中,PD-1和/或PD-L1抑制剂选自:



[0265] 在一些实施方案中,PD-1和/或PD-L1抑制剂选自W001142886、W016142894、W016142852、W016142833、W015033301、W015033299、W011161699、W012168944、W013132317、W013144704、W015033303、W015036927、W015044900、W016142835、US2015073024、US8907053、US9044442、US9096642、US9233940和US2016194295 (奥金发现科技有限公司) 中公开的化合物,其通过引用并入本文。

[0266] 在一些实施方案中,PD-1和/或PD-L1抑制剂选自德瓦鲁单抗、阿特朱单抗、派姆单抗、纳武单抗、AP-106、AP-105、MSB-2311、CBT-501、艾维路单抗、AK-105、IO-102、IO-103、PDR-001、CX-072、SHR-1316、JTX-4014、GNS-1480、重组人源化抗PD1mAb (上海君实生物科学)、REGN-2810、佩拉雷普 (pelareorep)、SHR-1210、PD1/PDL1抑制剂疫苗 (THERAVECTYS)、BGB-A317、重组人源化抗-PD-1mAb (百奥泰生物科技 (广州) 有限公司—Bio-Thera Solutions)、针对PD-1的前体 (CytomX)、XmAb-20717、FS-118、PSI-001、SN-PDL01、SN-PD07、PD-1修饰的TIL (圣加蒙疗法公司)、PRS-332、FPT-155、杰诺mAb (金诺生物医药公司—Genor Biopharma)、TSR-042、REGN-1979、REGN-2810、雷司敏诺特 (resminostat)、FAZ-053、PD-1/CTLA-4双特异性抗体 (MacroGenics)、MGA-012、MGD-013、M-7824、基于PD-1的双特异性抗体 (北京汉米制药)、AK-112、AK-106、AK-104、AK-103、BI-754091、ENUM-244C8、MCLA-145、MCLA-134、抗PD1溶瘤单克隆抗体 (转基因SA公司—Transgene SA)、AGEN-2034、IBI-308、WBP-3155、JNJ-63723283、MEDI-0680、SSI-361、CBT-502、抗-PD-1双特异性抗体、双重靶向抗-PD-1/LAG-3单克隆抗体 (TESARO)、双重靶向抗PD-1/TIM-3单克隆抗体 (TESARO)、PF-06801591、LY-3300054、BCD-100、STI-1110、派姆单抗生物类似物、纳武单抗生物类似物、PD-L1-TGF- β 疗法、KY-1003、STI-1014、GLS-010、AM-0001、GX-P2、KD-033、PD-L1/BCMA双特异性抗体 (免疫生物医药公司)、PD-1/Ox40靶向双特异性抗体 (免疫生物医药公司)、BMS-936559、抗-PD-1/VEGF-A DARPins (分子合作伙伴公司)、mDX-400、ALN-PDL、PD-1抑制肽 (奥金—Aurigene)、siRNA负载的树突细胞疫苗 (奥尼兰姆制药公司)、GB-226、PD-L1靶向基于CAR-TNK的免疫疗法 (TNK治疗公司/NantKwest公司)、INSIX RA、INDUS-903、AMP-224、抗-CTLA-4/抗-PD-1双特异性人源化抗体 (Akeso生物制药公司)、B7-H1疫苗 (癌症生物学国家重点实验室/第四军医大学)、以及GX-D1。

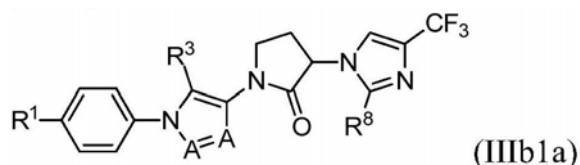
[0267] 在一些情况下,试剂盒包括书面材料,例如,使用化合物、试剂、抗体或其药物组合物的说明书。非限制性地,试剂盒可包括缓冲液、稀释剂、过滤器、针头、注射器和包装说明书,以及用于实施本文公开的任何方法的说明书。

G. 转移

[0268] 在一些实施方案中,提供了降低或预防患有实体瘤的受试者中转移的方法,其包括向有此需要的受试者施用治疗有效量的CCR1趋化因子受体拮抗剂。

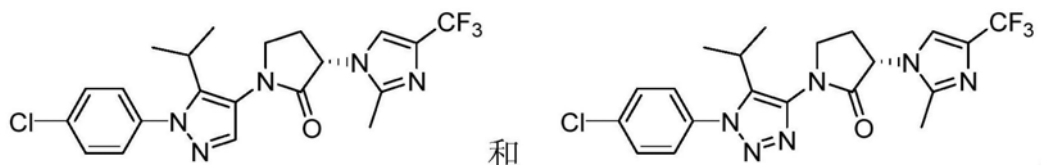
[0269] 在一些实施方案中,转移是肺转移。

[0270] 在一些实施方案中,CCR1趋化因子受体拮抗剂具有式 (IIIb1a) :



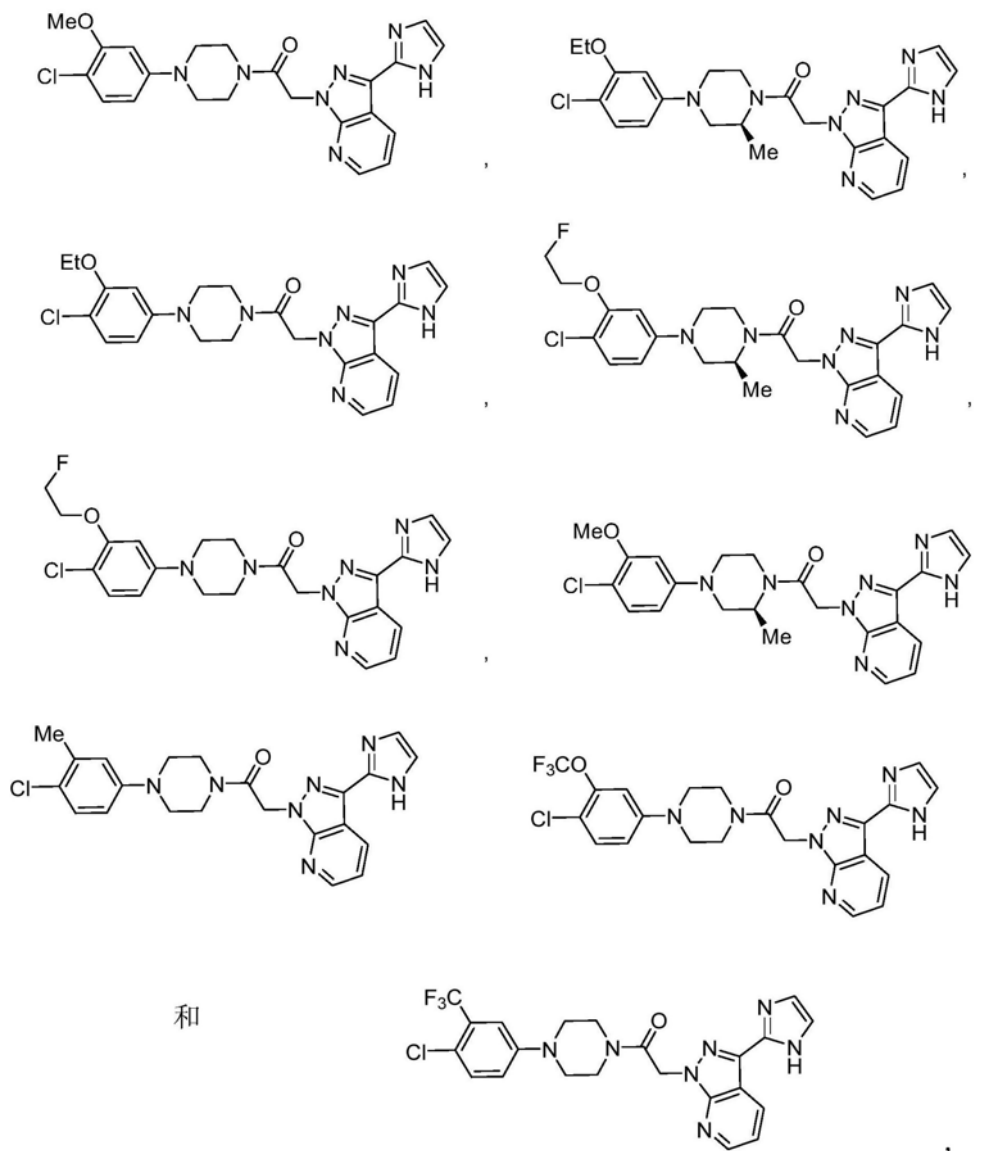
其中每个A是N或CH且至少一个A是N;R¹是卤素;R³选自C₁₋₈烷基、C₃₋₈环烷基和C₂₋₈烯基;R⁸为C₁₋₈烷基;或者其药学上可接受的盐。

[0271] 在一些实施方案中,CCR1趋化因子受体拮抗剂选自:



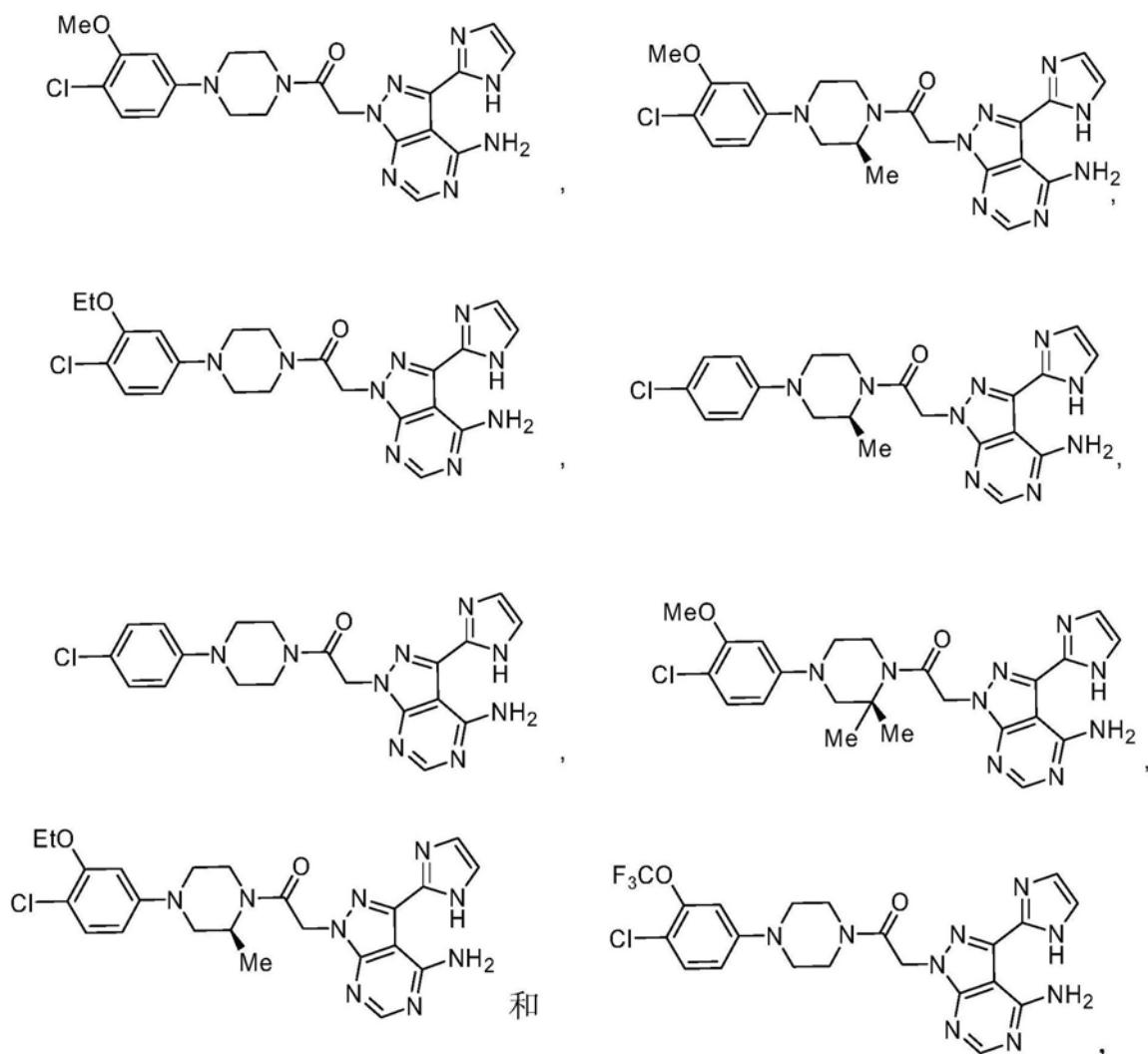
或其药学上可接受的盐。

[0272] 在一些实施方案中,CCR1趋化因子受体拮抗剂选自:



或其药学上可接受的盐。

[0273] 在一些实施方案中,CCR1趋化因子受体拮抗剂选自:



或其药学上可接受的盐。

[0274] 在一些实施方案中,CCR1趋化因子受体拮抗剂选自BL-5923、UCB-35625、BX-471、BI-638683、PS-031291、MLN-3701、AZD-4818、MLN-3897、CP-481715、F-18-CCR1、AOP-RANTES、PS-375179和NSC-651016。

[0275] 在一些实施方案中,所述受试者是人受试者。

[0276] 在一些实施方案中,所述实体瘤选自脑癌、乳腺癌、三阴性乳腺癌、膀胱癌、骨癌、结肠直肠癌、肺癌、肾癌、肝癌、胃癌、前列腺癌、肉瘤、黑色素瘤、癌和淋巴瘤。

[0277] 在一些实施方案中,实体瘤是三阴性乳腺癌。

[0278] 在一些实施方案中,CCR1拮抗剂与一种或多种另外的治疗剂一起施用。

[0279] 在一些实施方案中,一种或多种另外的治疗剂是PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂。

[0280] 在一些实施方案中,PD-1抑制剂选自派姆单抗、纳武单抗、IBI-308、mDX-400、BGB-108、MEDI-0680、SHR-1210、PF-06801591、PDR-001、GB-226、STI-1110,其生物类似物,其生物增强物,和其生物等效物。

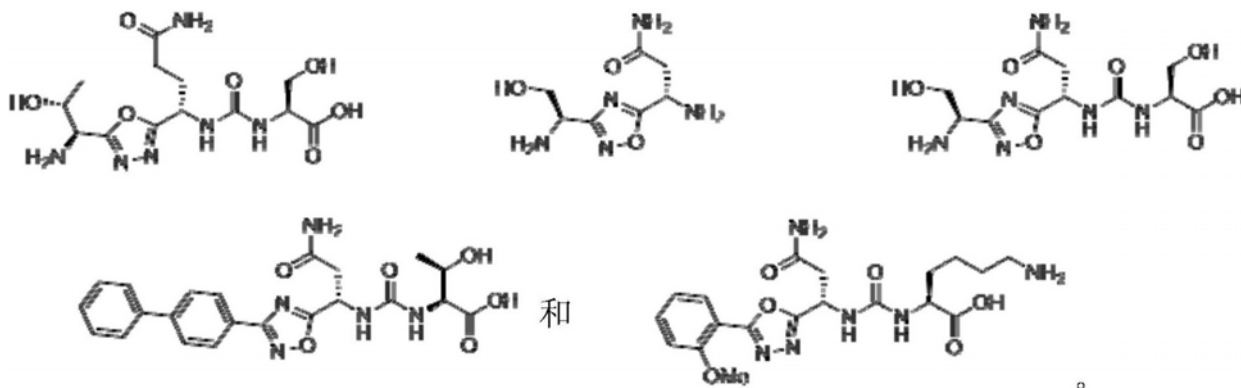
[0281] 在一些实施方案中,PD-L1抑制剂选自德瓦鲁单抗、阿特朱单抗、艾维路单抗、BMS-

936559、ALN-PDL、TSR-042、KD-033、CA-170、CA-327、STI-1014、KY-1003,其生物类似物,其生物增强物,及其生物等效物。

[0282] 在一些实施方案中,PD-1和/或PD-L1抑制剂选自W014151634、W015160641、W016039749、W016077518、W016100608、W016149351、W02016057624、W02016100285、US2016194307、US2016222060和US2014294898(百时美施贵宝公司)中公开的化合物,其通过引用并入本文。

[0283] 在一些实施方案中,PD-1或PD-L1抑制剂选自美国临时专利申请号62/355,119或62/440,100中公开的化合物,其通过引用并入本文。

[0284] 在一些实施方案中,PD-1和/或PD-L1抑制剂选自:



[0285] 在一些实施方案中,PD-1和/或PD-L1抑制剂选自W006142886、W016142894、W016142852、W016142833、W015033301、W015033299、W011161699、W012168944、W013132317、W013144704、W015033303、W015036927、W015044900、W016142835、US2015073024、US8907053、US9044442、US9096642、US9233940和US2016194295(奥金发现科技有限公司)中公开的化合物,其通过引用并入本文。

[0286] 在一些实施方案中,PD-1和/或PD-L1抑制剂选自德瓦鲁单抗、阿特朱单抗、派姆单抗、纳武单抗、AP-106、AP-105、MSB-2311、CBT-501、艾维路单抗、AK-105、IO-102、IO-103、PDR-001、CX-072、SHR-1316、JTX-4014、GNS-1480、重组人源化抗PD1mAb(上海君实生物科学)、REGN-2810、佩拉雷普(pelareorep)、SHR-1210、PD1/PDL1抑制剂疫苗(THERAVECTYS)、BGB-A317、重组人源化抗-PD-1mAb(百奥泰生物科技(广州)有限公司—Bio-Thera Solutions)、针对PD-1的前体(CytomX)、XmAb-20717、FS-118、PSI-001、SN-PDL01、SN-PD07、PD-1修饰的TIL(圣加蒙疗法公司)、PRS-332、FPT-155、杰诺mAb(金诺生物医药公司—Genor Biopharma)、TSR-042、REGN-1979、REGN-2810、雷司敏诺特(resminostat)、FAZ-053、PD-1/CTLA-4双特异性抗体(MacroGenics)、MGA-012、MGD-013、M-7824、基于PD-1的双特异性抗体(北京汉米制药)、AK-112、AK-106、AK-104、AK-103、BI-754091、ENUM-244C8、MCLA-145、MCLA-134、抗PD1溶瘤单克隆抗体(转基因SA公司—Transgene SA)、AGEN-2034、IBI-308、WBP-3155、JNJ-63723283、MEDI-0680、SSI-361、CBT-502、抗-PD-1双特异性抗体、双重靶向抗-PD-1/LAG-3单克隆抗体(TESARO)、双重靶向抗PD-1/TIM-3单克隆抗体(TESARO)、PF-06801591、LY-3300054、BCD-100、STI-1110、派姆单抗生物类似物、纳武单抗生物类似物、PD-L1-TGF- β 疗法、KY-1003、STI-1014、GLS-010、AM-0001、GX-P2、KD-033、PD-L1/BCMA双特异性抗体(免疫生物医药公司)、PD-1/Ox40靶向双特异性抗体(免疫生物医药公司)、BMS-936559、抗-PD-1/VEGF-A DARPins(分子合作伙伴公司)、mDX-400、ALN-PDL、PD-1抑制肽(奥

金——Aurigene)、siRNA负载的树突细胞疫苗(奥尼兰姆制药公司)、GB-226、PD-L1靶向基于CAR-TNK的免疫疗法(TNK治疗公司/NantKwest公司)、INSIX RA、INDUS-903、AMP-224、抗-CTLA-4/抗-PD-1双特异性人源化抗体(Akeso生物制药公司)、B7-H1疫苗(癌症生物学国家重点实验室/第四军医大学)、以及GX-D1。

IV. 实施例

[0287] 提供以下实施例来说明但不限制要求保护的发明。

[0288] 使用的小分子CCR1拮抗剂是化合物3.002, 抗PD-L1单克隆抗体是BioLegend® 10F.9G2。

实施例1. 小鼠乳腺癌模型中趋化因子受体抑制加PD-L1阻断的联合治疗增强抗肿瘤作用

[0289] 髓源性抑制细胞(MDSCs)的迁移和扩增在肿瘤的免疫抑制中起主要作用。MDSC表达趋化因子受体, 趋化因子受体可能介导其向肿瘤微环境的募集。T细胞的抑制也由程序性死亡蛋白-1(PD-1)及其在癌细胞中大量表达的配体和免疫浸润物(包括MDSC)的相互作用介导。

[0290] 乳腺癌是癌症相关死亡的主要原因之一。2015年估计有231,840个新病例。针对某些乳腺癌亚型的靶向治疗是成功的, 例如, 用于HER2+亚型的曲妥珠单抗(赫赛汀®)和用于雌激素受体(ER)+或孕酮受体(PR)+亚型的激素疗法。不幸的是, 对于三阴性乳腺癌(TNBC; HER2-ER-PR-)没有有效的靶向疗法。TNBC比其他类型更具免疫原性。三阴性乳腺癌具有高度诱变性, 可产生可诱导免疫反应的新抗原。免疫调节疗法可有效治疗这种以及类似的癌症。

[0291] 该实施例显示通过施用小分子趋化因子受体拮抗剂(阻断CCR1的化合物3.002)和抗PD-L1单克隆抗体(BioLegend® 10F.9G2)而靶向的两种途径显著降低了原位乳腺癌小鼠模型的肿瘤负荷。

[0292] 来自癌症基因组图谱(TCGA)数据库的人乳腺癌患者样品的分析显示, 与正常乳腺组织相比, CCR1配体、MCP-7(CCL7)和RANTES(CCL5)在乳腺癌中以显著更高的水平存在。此外, 三阴性乳腺癌样品中的CCR1及其配体以及PD-L1显著高于其他乳腺癌亚型。

[0293] 与来自正常组织和所有其他类型乳腺癌组织样品的样品相比较, 在来自患有三阴性乳腺癌的人类患者的组织样品中检测出趋化因子受体CCR1配体-CCL5(RANTES; 图1A)和CCL7(MCP-3; 图1B), 以及PD-1配体(PD-L1; 图1D)的表达水平更高。表达的升高具有统计学意义。CCR1配体CCL3的mRNA表达(MIP-1 α ; 图1C)在乳腺癌(例如, 三阴性乳腺癌样品)中没有升高。

[0294] CCR1和PD-L1的表达在人乳腺癌患者样品中具有良好的相关性(图1E)。该图的每个点代表来自患有乳腺癌的单个患者的乳腺肿瘤样品。在图1E中, “r”表示皮尔逊相关系数。

[0295] 在该研究中, 使用鼠三阴性乳腺癌模型(4T1乳腺癌小鼠模型)来研究CCR1阻断与PD-L1单克隆抗体组合的治疗效果。

[0296] 将 5×10^4 个4T1乳腺癌细胞原位注射到6-8周雌性BALB/C小鼠的乳腺中。植入后13天, 基于肿瘤体积随机分组小鼠, 使得每组具有约 150 mm^3 的相似平均体积。通过卡尺测量测

定肿瘤体积,并通过宽度 $\times$ (长度)²/2计算肿瘤体积。在植入后第13天,CCR1拮抗剂3.002在接下来的10天内通过口服填喂法以15mg/kg给药,每天两次。在第13、17和20天腹膜内施用抗PD-L1单克隆抗体(BioLegend,10F.9G2),每只小鼠200 μ g。在载体组的小鼠中施用相同体积的载体(PEG400)和相同量的同种型对照抗体(大鼠IgG,BioLegend)。每周三次测量肿瘤体积,直至植入后第23天(图3A-3D)。与仅接受CCR1拮抗剂的小鼠(图3B)、接受PD-L1mAb的小鼠(图3C)和接受载体的小鼠(图3A)相比,接受联合治疗的小鼠表现出肿瘤进展减少(图3D)。

[0297] 在植入后第23天,处死小鼠并收获肿瘤和肺。测量肿瘤的总湿重。图3E显示施用包括CCR1拮抗剂和抗PD-L1单克隆抗体治疗的小鼠具有最低的肿瘤重量。

[0298] 单独使用任何一种药物均未显著改变原发性肿瘤的生长(图3B和3C),但CCR1抑制剂加抗PD-L1抗体的组合(图3D)导致肿瘤负荷显著降低。接受联合治疗的小鼠肿瘤重量显著降低(图3E)。

[0299] 肺用布恩(Bouin's)溶液固定过夜,并用肉眼计数表面转移淋巴结的数目。(图4A)。进行学生t-检验以进行统计分析。*;p<0.05,**;p<0.005,***;p<0.0001。与用载体治疗的小鼠相比,单独施用CCR1拮抗剂的小鼠每肺的转移淋巴结较少(图4B)。

[0300] 4T1小鼠模型单独施用CCR1拮抗剂后,肺转移在统计学上降低。图4A显示,与载体相比,接受CCR1拮抗剂治疗的小鼠中每肺的转移淋巴结数量减少。

[0301] 髓样抑制细胞(MDSCs)在炎症、感染和癌症期间迅速扩增,并抑制免疫应答。MDSC与抑制肿瘤诱导的免疫应答密切相关。有两种主要类型的MDSC,如表1所示。

表1

	粒细胞的-MDSC (G-MDSC)	单核细胞的-MDSC (M-MDSC)
小鼠细胞表面标记物	CD11b ^{阳性} Ly6G ^高 Ly6C ^低	CD11b ^{阳性} Ly6G ^{阴性} Ly6C ^高
人细胞表面标记物	CD11b ^{阳性} CD15 ^{阳性} CD14 ^{阴性}	CD11b ^{阳性} CD14 ^{阳性} HLA-DR ^低
病因	粒细胞不成熟的骨髓细胞	单核细胞不成熟的骨髓细胞
先前报道的趋化因子受体	G-MDSC 为 CXCR2+ 且一些为 CCR1+	M-MDSC 为 CCR2+

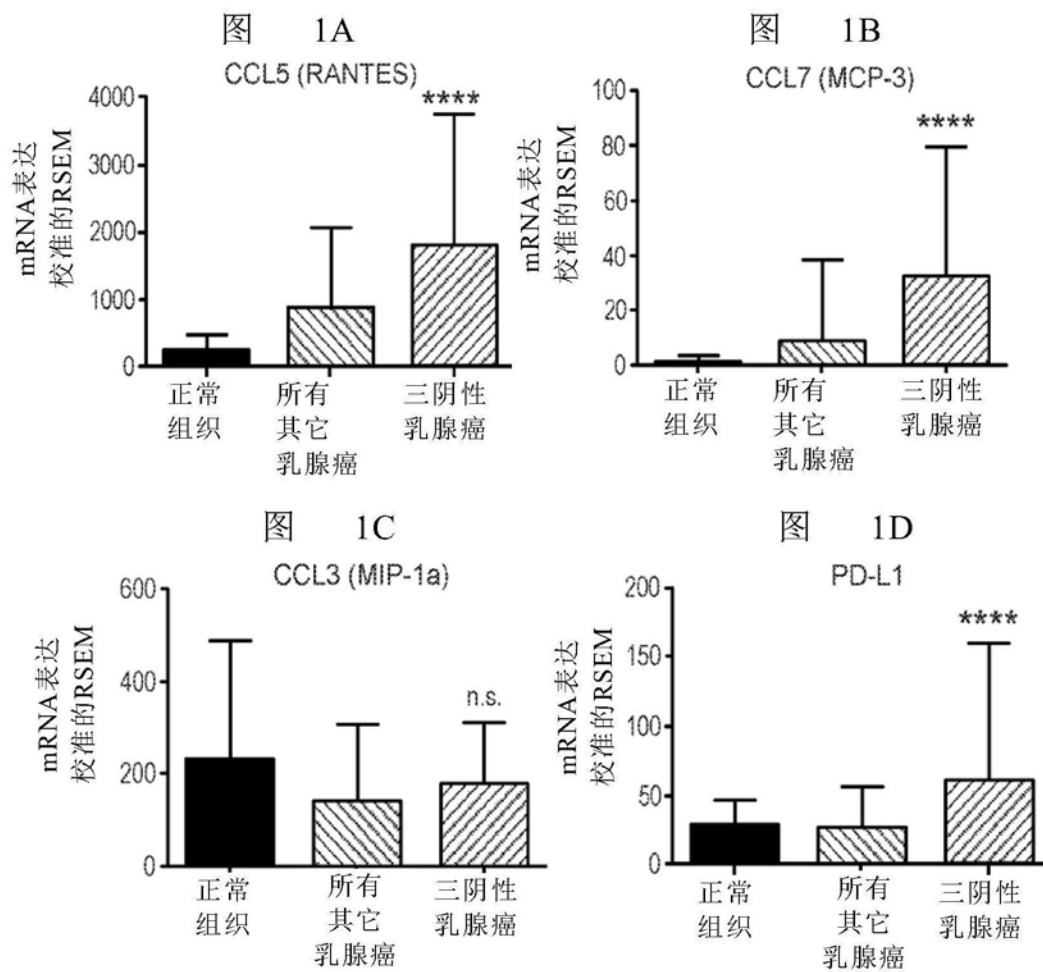
[0302] 正交异性乳腺癌细胞植入诱导CD11b^{阳性}Ly6G^高Ly6C^高MDSC或G-MDSC的强烈扩增,其为表达CCR1的亚群。图5A显示携带4T1肿瘤的小鼠血液(图5A)和脾脏(图5B)中的G-MDSC显著增加。浸润4T1肿瘤的大多数免疫细胞是G-MDSC(图5C)。此外,4T1肿瘤小鼠脾脏中的大多数表达CCR1的细胞是G-MDSC。如图6A所示的FACS分析显示来自脾脏的群体CD45^{pos}和CCR1^{pos}细胞。进一步分析该群体以确定这些细胞中G-MDSC(CD11b^{阳性}Ly6G^高Ly6C^高),M-MDSC(CD11b^{阳性}Ly6G^{阴性}Ly6C^高)和巨噬细胞(CD11b^{阳性}Ly6G^{阴性}F4/80^{阳性})的百分比。该分析还显示,具有更多G-MDSC和更少T细胞浸润的肿瘤更大。例如,图7A显示肿瘤重量与肿瘤浸润免疫细胞中G-MDSC的比例增加相关。图7B显示肿瘤重量还与肿瘤浸润免疫细胞中CD8⁺T细胞的百分比降低相关。

[0303] 用小分子CCR1拮抗剂(3.002)和PD-L1mAb的联合治疗小鼠后,4T1肿瘤小鼠血液中肿瘤浸润细胞中G-MDSC的数量或百分比显著降低(图8A)。联合治疗不影响血液中M-MDSC的数量或百分比(图8B)。

[0304] 对肿瘤浸润细胞的分析显示单独使用3.002或与PD-L1mAb组合显著减少原发性肿瘤中G-MDSC的数量(图9A)。结果显示CCR1阻断G-MDSC迁移转化为减少的肿瘤负荷。治疗方案没有改变原发肿瘤中M-MDSC的数量或百分比(图9B)。单独使用CCR1拮抗剂或与PD-L1mAb组合治疗显著增加了CD8⁺T细胞的百分比(图9C)。在一些4T1肿瘤中,单独的3.002或与PD-L1mAb组合也增加B细胞浸润。

[0305] 总之,数据显示CCR1介导了G-MDSC的募集到肿瘤或肿瘤微环境,并促进肿瘤进展(图10)。CCR1受体配体和PD-L1表达在人乳腺癌肿瘤中显著升高,特别是在三阴性乳腺癌中。携带4T1三阴性乳腺肿瘤的小鼠的G-MDSC增加,并且与较大的肿瘤正相关。与PD-L1mAb组合施用小分子CCR1拮抗剂3.002显著减少原发性肿瘤进展。施用小分子CCR1拮抗剂3.002显著减少肺转移。此外,CCR1拮抗剂和PD-L1mAb减少循环和肿瘤浸润的G-MDSC并增加4T1三阴性肿瘤的CD8⁺T细胞和B细胞浸润。该组合疗法增强了抗肿瘤免疫应答。因此,包括CCR1拮抗剂和PD-L1mAb的组合疗法可以在治疗患有三阴性乳腺癌的人类患者中具有治疗功效。

[0306] 尽管为了清楚理解的目的,已经通过说明和实施例详细地描述了前述发明,但是本领域技术人员将理解,可以在所附权利要求的范围内实施某些改变和修改。另外,本文提供的每篇参考文献的全部内容通过引用并入本文,如同每篇参考文献通过引用单独并入。



从癌症基因组图谱(TCGA)分析mRNA数据
RSEM: 通过期望值最大化的RNA-序列****: $p < 0.0001$

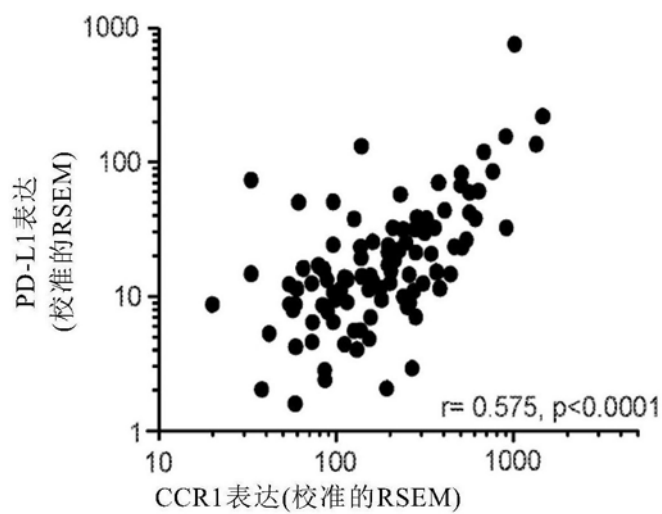


图1E

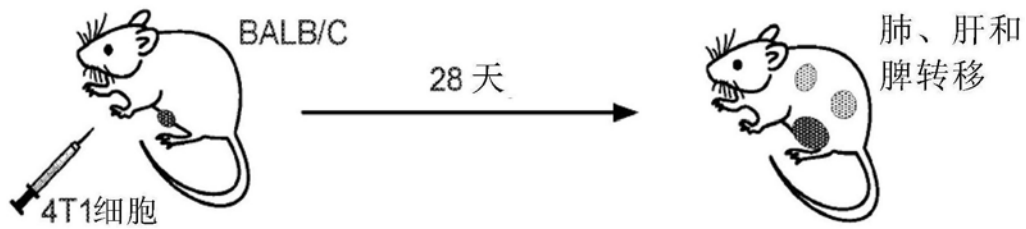
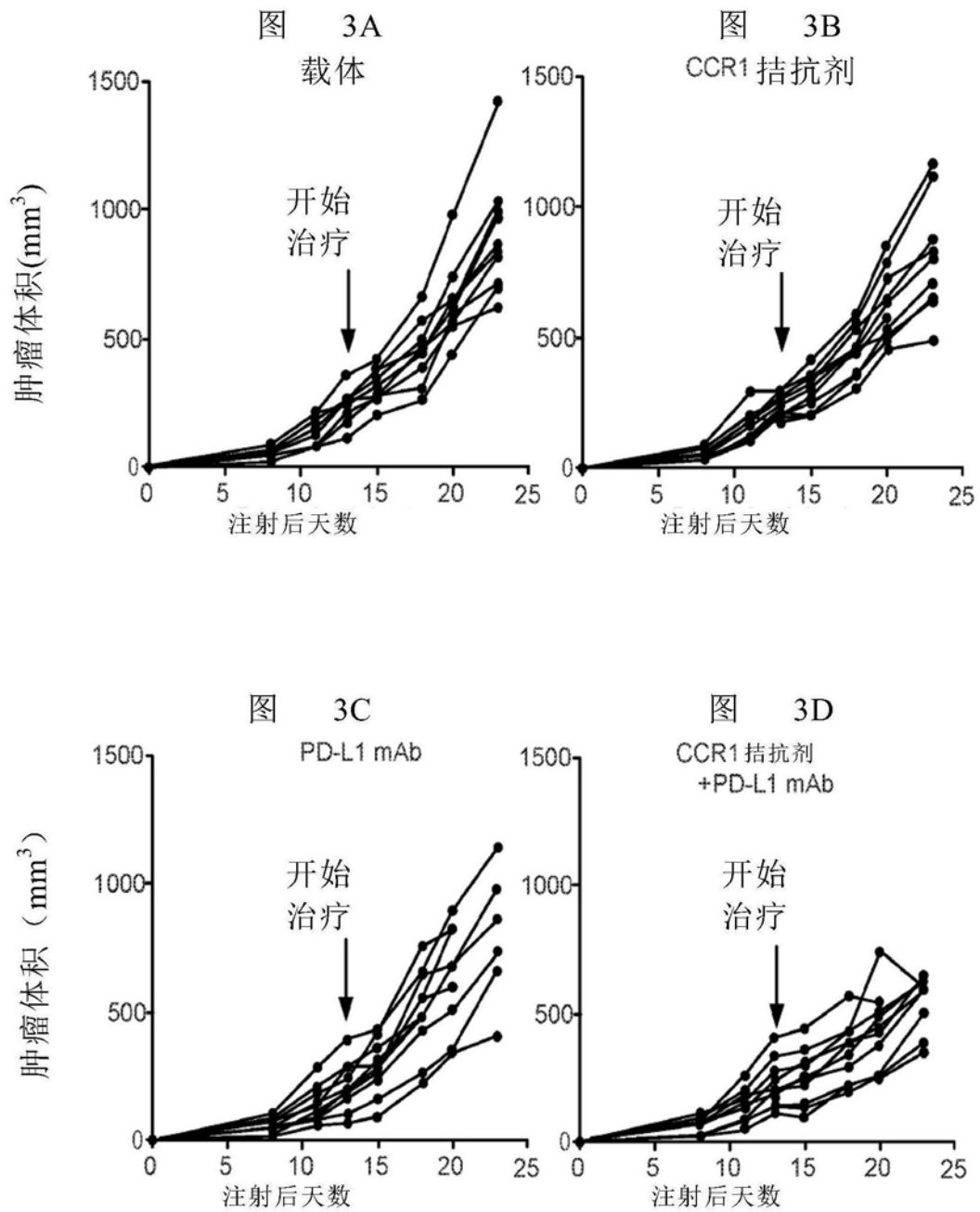


图2



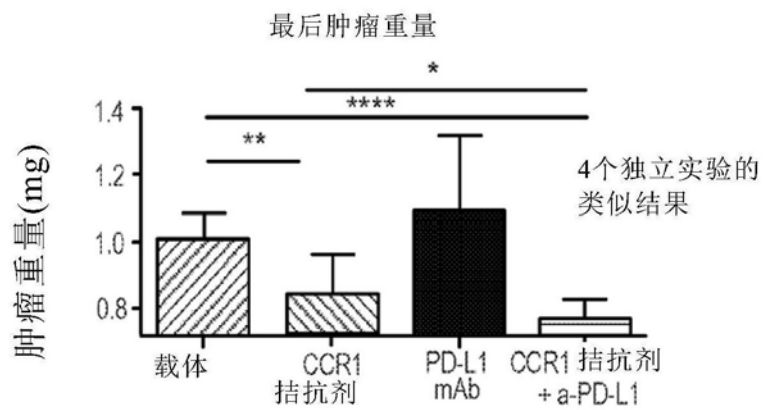


图3E

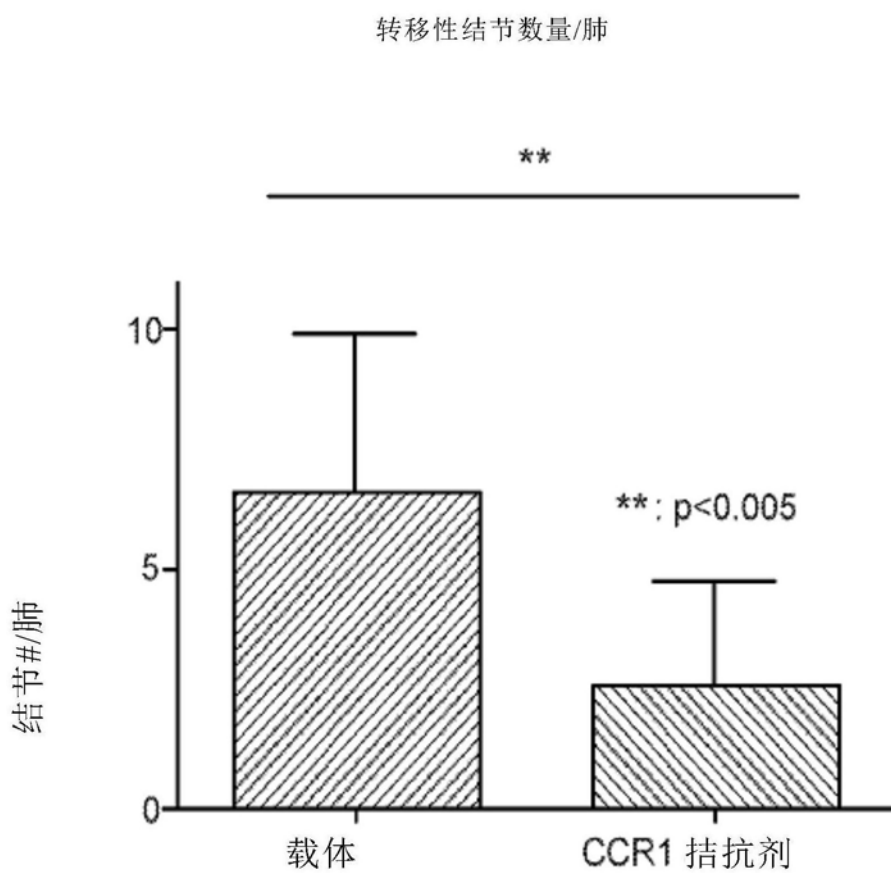


图4A

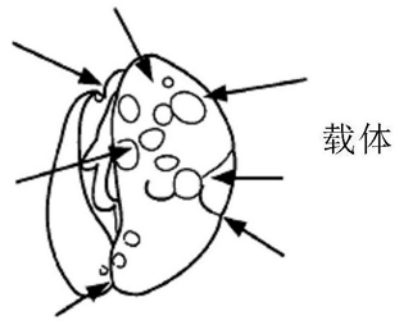
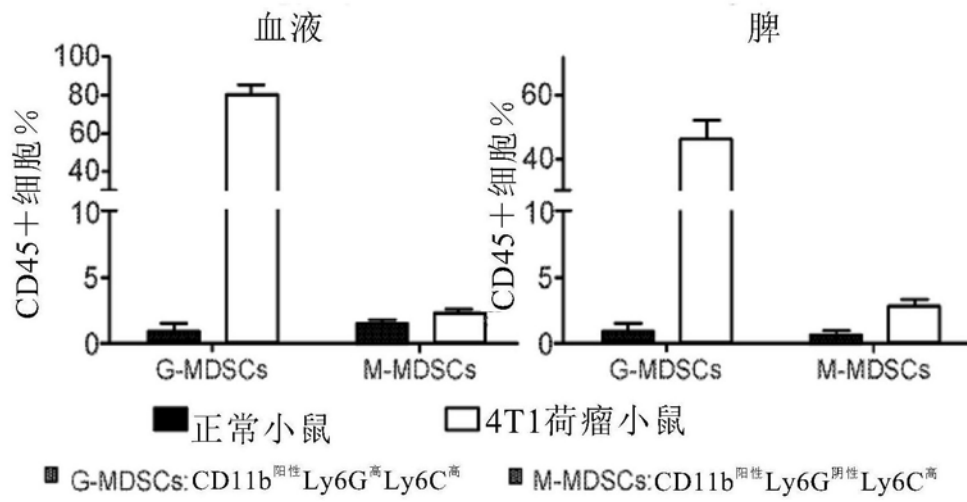


图4B

图 5A

图 5B



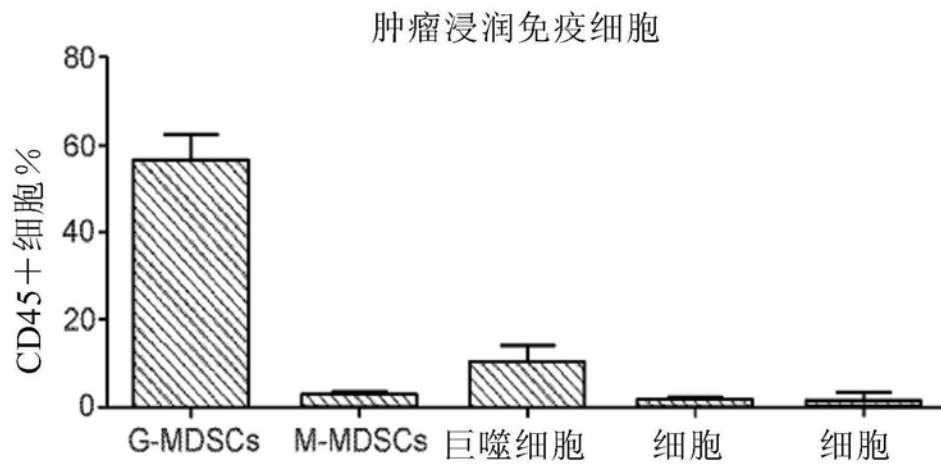
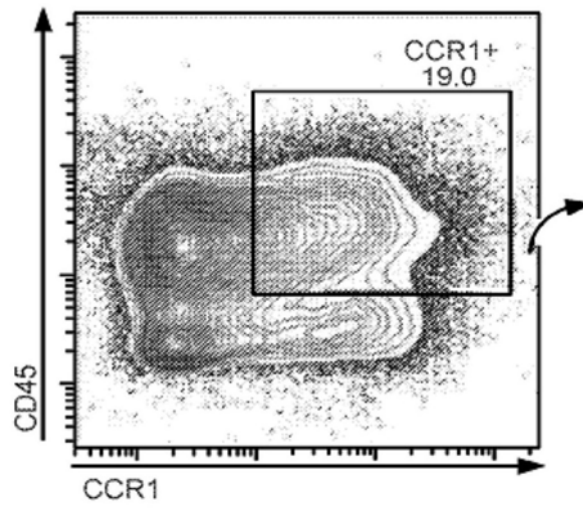


图5C



门是基于异型对照的染色

图6A

CCR1+4T1荷瘤小鼠细胞

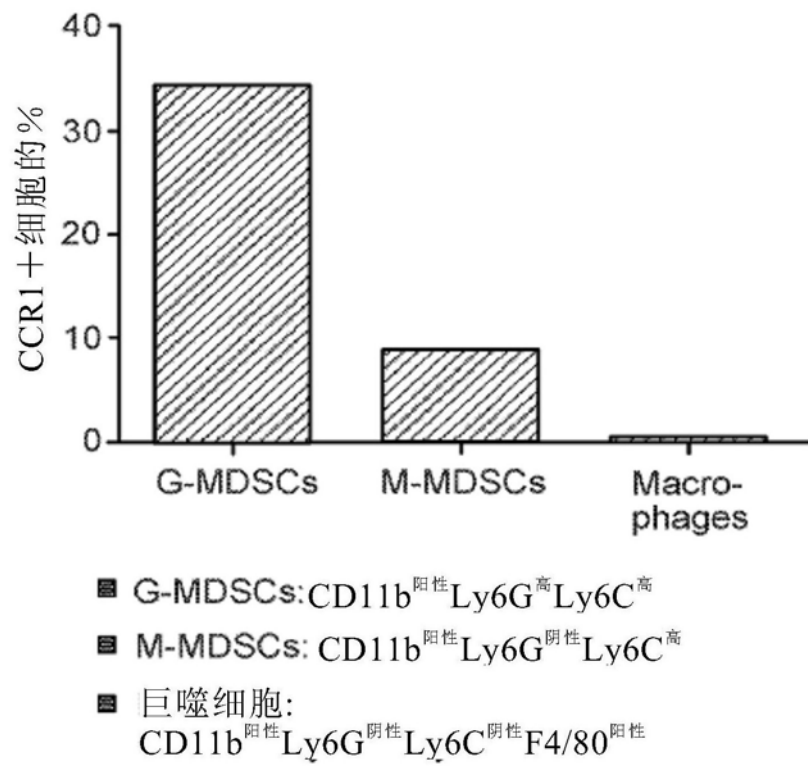


图6B

G-MDSC vs. 肿瘤重量

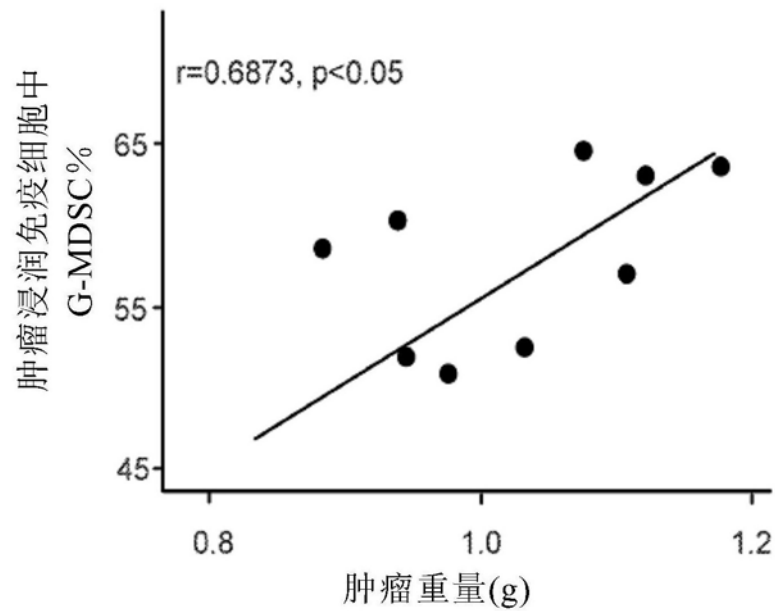


图7A

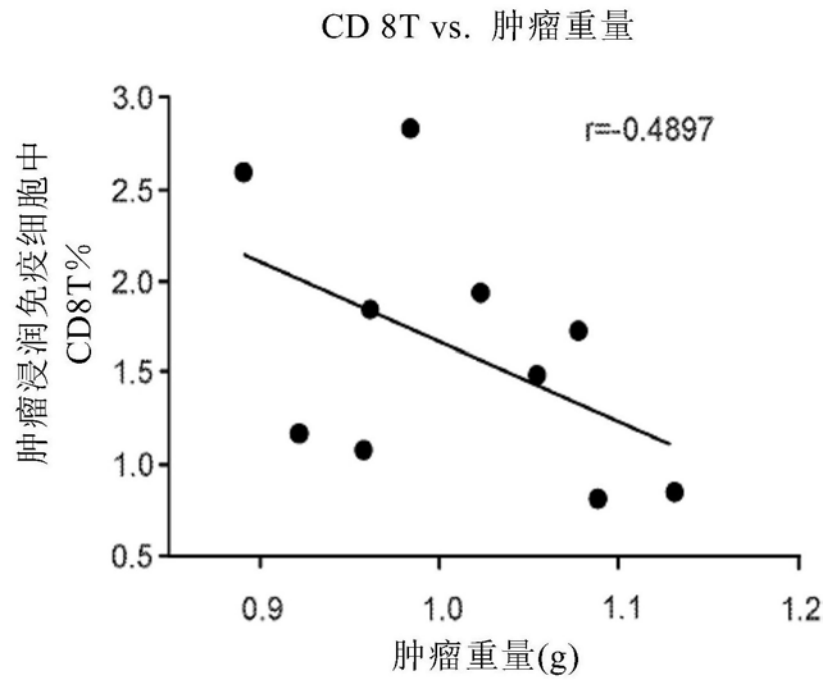


图7B

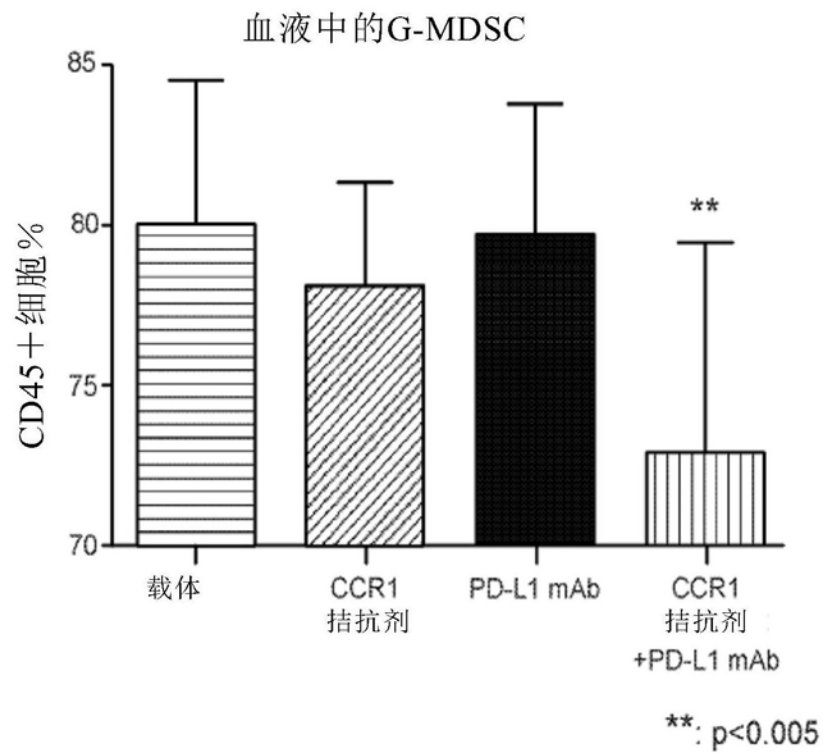


图8A

血液中的M-MDSC

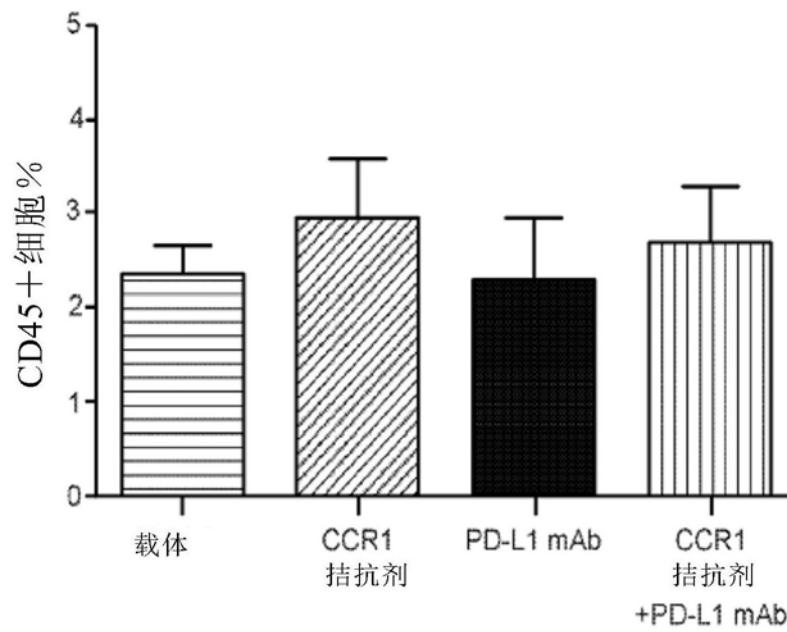
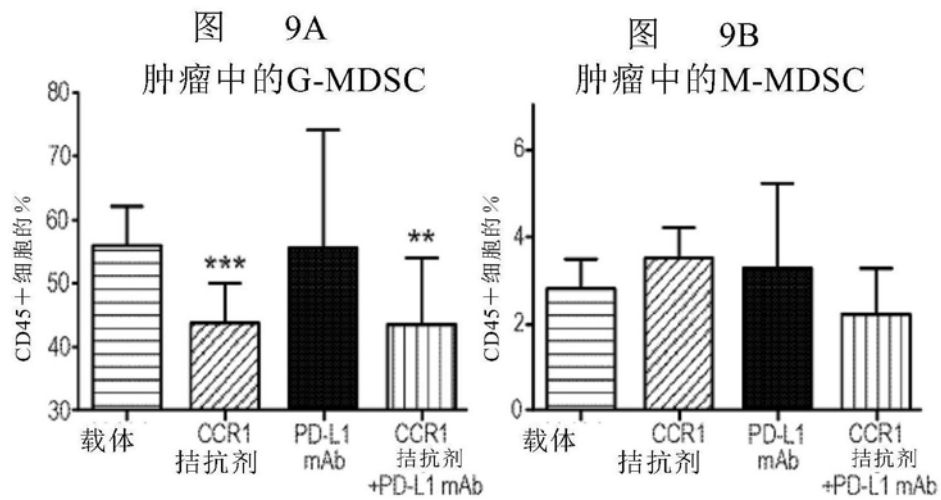


图8B



** : $p < 0.005$, *** : $p < 0.0005$

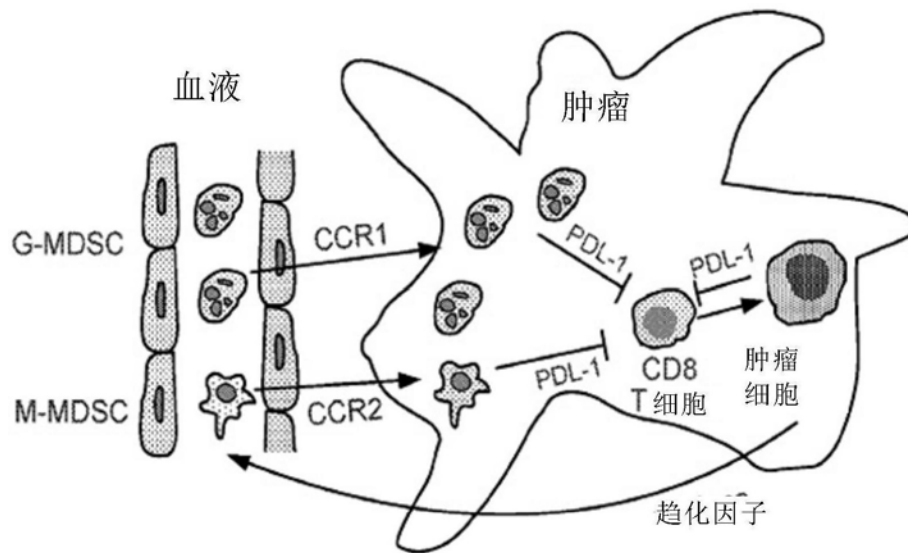
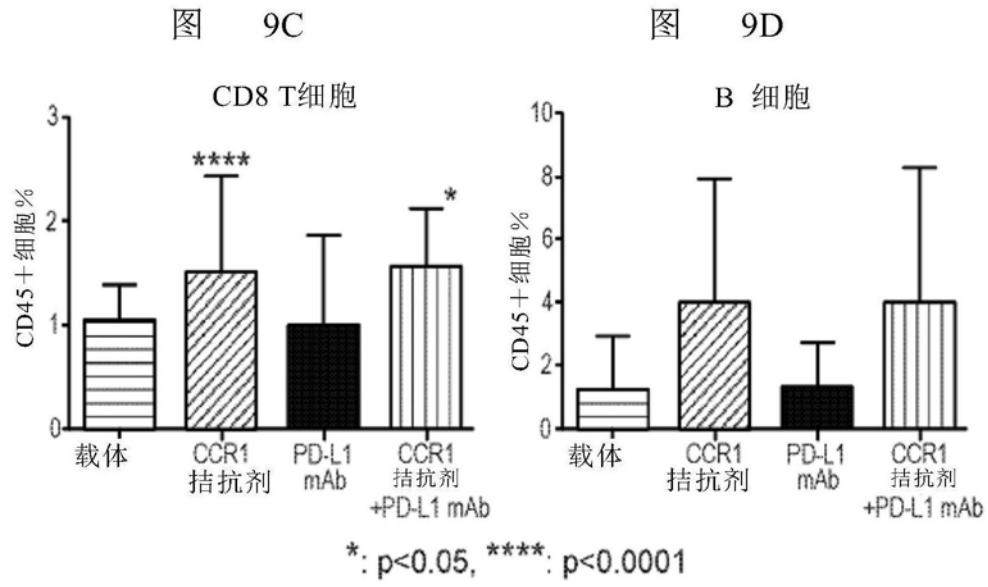


图10