



(21)申請案號：109121235

(22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 06 月 23 日

(51)Int. Cl.：

*A61K31/137 (2006.01)**A61K31/198 (2006.01)**A61K31/277 (2006.01)**A61K31/357 (2006.01)**A61K31/397 (2006.01)**A61K31/40 (2006.01)**A61K31/41 (2006.01)**A61K31/42 (2006.01)**A61K31/4375 (2006.01)**A61K31/44 (2006.01)**A61K31/45 (2006.01)**A61K31/49 (2006.01)**A61K31/519 (2006.01)**A61K31/53 (2006.01)**A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2019/06/24

世界智慧財產權組織

PCT/CN2019/092485

2020/06/17

中國大陸

202010554193.0

(71)申請人：大陸商上海再極醫藥科技有限公司 (中國大陸) SHANGHAI MAXINOVEL
PHARMACEUTICALS CO., LTD. (CN)

中國大陸

(72)發明人：王 玉光 WANG, YUGUANG (US)；王 飛瀾 WANG, FEILAN (US)；張農
ZHANG, NONG (CN)

(74)代理人：洪蘭心

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：14 項 圖式數：0 共 70 頁

(54)名稱

用於治療具有高間質壓力的腫瘤受試者的癌症的小分子抑制劑

(57)摘要

本發明提供了用於治療具有至少 10 mmHg 的間質液壓 (IFP) 的腫瘤受試者的癌症的方法，所述方法包括向該受試者施用治療有效量的化合物或其藥學上可接受的鹽或前藥，該化合物為 PD-1 受體與其配體 PD-L1 之間的相互作用的抑制劑，並且不是蛋白質，單獨施用或與其他藥劑組合施用，例如與抗 PD-1/PD-L1 抗體組合使用，與 CTLA-4/B7 相互作用的抑制劑組合，或與結合 VEGF 的抑制劑組合。

The present invention provides a method for treating cancer in a tumor subject with an interstitial fluid pressure (IFP) of at least 10 mmHg, the method comprises administering to the subject a therapeutically effective amount of a compound or a pharmaceutically acceptable salt or a prodrug thereof, the compound is an inhibitor that inhibits an interaction between PD-1 receptor and its ligand PD-L1, and is not a protein. The administration is alone or in combination with other agents such as with anti-PD-1/PD-L1 antibodies, with inhibitors that interact with CTLA-4/B7, or with inhibitors that bind VEGF.



202114647

【發明摘要】

【中文發明名稱】 用於治療具有高間質壓力的腫瘤受試者的癌症的小分子抑制劑

【英文發明名稱】 Small Molecule Inhibitor for Treating Cancer in Tumor Subject with High Interstitial Fluid Pressure

【中文】

本發明提供了用於治療具有至少 10 mmHg 的間質液壓（IFP）的腫瘤受試者的癌症的方法，所述方法包括向該受試者施用治療有效量的化合物或其藥學上可接受的鹽或前藥，該化合物為 PD-1 受體與其配體 PD-L1 之間的相互作用的抑制劑，並且不是蛋白質，單獨施用或與其他藥劑組合施用，例如與抗 PD-1/PD-L1 抗體組合使用，與 CTLA-4/B7 相互作用的抑制劑組合，或與結合 VEGF 的抑制劑組合。

【英文】

The present invention provides a method for treating cancer in a tumor subject with an interstitial fluid pressure (IFP) of at least 10 mmHg, the method comprises administering to the subject a therapeutically effective amount of a compound or a pharmaceutically acceptable salt or a prodrug thereof, the compound is an inhibitor that inhibits an interaction between PD-1 receptor and its ligand PD-L1, and is not a protein. The administration is alone or in combination with other agents such as with anti-PD-1/PD-L1 antibodies, with inhibitors that interact with CTLA-4/B7, or with inhibitors that bind VEGF.

【指定代表圖】 無

【代表圖之符號簡單說明】 無

【發明說明書】

【中文發明名稱】 用於治療具有高間質壓力的腫瘤受試者的癌症的小分子抑制劑

【英文發明名稱】 Small Molecule Inhibitor for Treating Cancer in Tumor Subject with High Interstitial Fluid Pressure

【技術領域】

【0001】 本發明涉及使用靶向PD-1和PD-L1的相互作用的小分子抑制劑治療以高間質壓力為特徵的腫瘤患者的方法，所述腫瘤例如對用針對PD-L1的單克隆抗體的治療具有抗性。本發明還涉及在治療癌症中改善治療效果和響應率的方法。

【先前技術】

【0002】 本發明要求2019年6月24日提交的PCT/CN2019/092485的優先權，將其內容以其全文併入本文。

【0003】 PD-1（程序性死亡1，CD279）是一種主要的免疫抑制分子。它是CD28超家族的成員並最初是從凋亡性小鼠T細胞雜交瘤2B4.11克隆的。PD-1主要分布在例如T細胞、B細胞和NK細胞等免疫相關細胞中，並在例如自身免疫性疾病、腫瘤、感染、器官移植或變態反應的免疫應答過程中發揮重要作用。

【0004】 程序性死亡配體1（PD-L1）（也稱為B7-H1）屬於B7家族並廣泛分布於外周組織和造血細胞中。PD-L1主要在造血細胞（例如CD4 T細胞、CD8 T細胞、B細胞、單核細胞、樹突狀細胞（DC）、巨噬細胞）和一些非造血細胞（例如內皮細胞、胰島細胞和肥大細胞）中表達。PD-L1

在各種腫瘤，例如肺癌、胃癌、黑色素瘤和乳腺癌中高度表達。程序性死亡1（PD-1）是PD-L1的主要受體。

【0005】 PD-1/PD-L1發揮負免疫調節作用。當免疫細胞表面的PD-1與癌細胞（例如腫瘤細胞）表面的PD-L1相互作用時，這種相互作用會引起一系列訊號傳導應答，從而導致T淋巴細胞增殖和相關細胞因子的分泌受到抑制，腫瘤抗原特異性T細胞的凋亡和/或無法免疫，最終抑制免疫應答並促進腫瘤細胞的逃逸。靶向PD-1或PD-L1的單克隆抗體可通過特異性阻斷PD-1/PD-L1的相互作用來破壞腫瘤的免疫耐受性，恢復腫瘤特異性T細胞對腫瘤細胞的殺傷功能，並實現腫瘤清除。到目前為止，在中國和美國有四種PD-1抗體藥物和四種PD-L1抗體藥物。批准的PD-1抗體藥物包括默克公司（Merck）的Keytruda[®]（稱為K藥物）、必治妥施貴寶公司（Bristol-Myers Squibb）的Opdivo[®]（稱為O藥物）、君實生物醫藥公司（Junshi Bioscience）的特瑞普利單抗和信达公司（Innovent）的信迪利單抗。批准的PD-L1抗體藥物包括羅氏公司（Roche）的Atezolizumab[®]、阿斯特捷利康公司（AstraZeneca）的Durvalumab[®]、輝瑞公司（Pfizer）和默克公司（Merck）（德國）的Avelumab[®]以及雷傑納榮公司（Regeneron）的Cemiplimab[®]。另外，許多其他公司正在開發靶向PD-1/PD-L1的抗體藥物。

【0006】 還積極開發了結合PD-1/PD-L1的小分子抑制劑。WO 2018006795（通過引用以其整體併入本文）公開了結合PD-1/PD-L1的新型小分子抑制劑。其中公開的小分子抑制劑在小鼠腫瘤模型中表現出抗腫瘤效果，並且目前正在進行臨床前研究。

【0007】 許多癌症患者受益於針對PD-1/PD-L1的單克隆抗體。但是，研究發現PD-1/PD-L1抗體並非對所有癌症患者都是有效的。臨床試驗數據表明，單獨的PD-1/PD-L1抗體的有效應答率為約20%。

【0008】 這種不良應答率的原因尚不完全清楚。藥物向腫瘤組織的遞送受多種因素影響，包括腫瘤內的血流（灌注）、毛細血管壁和腫瘤組織的滲透性、壓力梯度（對流）和濃度梯度（擴散）。與正常血管相比，腫瘤血管通常是非常「洩漏的」，因為基底膜可能不是連續的，且內皮細胞可能是紊亂的，使得較大的分子可以輕鬆通過。但是，腫瘤的血管化可能較差，並且腫瘤可能包含膠原基質、鈣沉積物或其他屏障。

【0009】 一些腫瘤在腫瘤組織內顯示出大大升高的液壓，使得它們較不易進行藥物治療。腫瘤組織之間的液壓增加並形成針對治療藥物的經毛細血管運輸屏障，這降低了液壓傳導率、對流和擴散到組織中，並阻礙了藥物和氧氣在間質空間中的運輸，從而降低了藥物和氧氣在癌細胞中的濃度，導致應答率降低。

【0010】 需要提高癌症免疫療法中的有效應答率，特別是在對針對PD-1/PD-L1的單克隆抗體沒有應答的患者以及表現出升高的間質壓力的腫瘤患者的情況下。

【發明內容】

【0011】 我們已經發現，PD-1/PD-L1相互作用的小分子抑制劑比針對PD-1或PD-L1的單克隆抗體在治療表現出升高的間質壓力的腫瘤方面更有效。

【0012】 在一方面，本發明提供了用於治療具有至少10 mmHg的間質液壓（IFP）的腫瘤受試者的癌症的方法，所述方法包括向該受試者施用治療有效量的化合物或其藥學上可接受的鹽或前藥，其中該化合物是PD-1受體與其配體PD-L1之間的相互作用的抑制劑，並且其中該化合物不是蛋白質。

【0013】 在另一方面，本發明提供了用於治療具有至少10 mmHg的間質液壓（IFP）的腫瘤受試者的癌症的方法，所述方法包括向該受試者施用治療有效量的化合物或其藥學上可接受的鹽或前藥，其中該化合物的分子量（MW）小於1500道爾頓。

【0014】 在另一方面，本發明提供了用於治療具有至少10 mmHg的間質液壓（IFP）的腫瘤受試者的癌症的方法，所述方法包括向該受試者施用治療有效量的化合物或其藥學上可接受的鹽或前藥，其中該化合物在PD-1/PD-L1結合測定中的IC₅₀小於100 nM。

【0015】 在另一方面，本發明提供了用於治療具有至少10 mmHg的間質液壓（IFP）的腫瘤受試者的癌症的方法，所述方法包括向該受試者施用治療有效量的化合物或其藥學上可接受的鹽或前藥，以及結合PD-1和/或PD-L1的抗體，其中該化合物是PD-1受體與其配體PD-L1之間相互作用的抑制劑，任選地其中該化合物的分子量（MW）小於1000 g/mol，任選地其中該化合物在PD-1/PD-L1結合測定中的IC₅₀小於100 nM。

【0016】 在另一方面，本發明提供了用於治療具有至少10 mmHg的間質液壓（IFP）的腫瘤受試者的癌症的方法，所述方法包括向該受試者施用治療有效量的化合物或其藥學上可接受的鹽或前藥，以及結合PD-1和/或PD-L1的抗體，其中該化合物是PD-1受體與其配體PD-L1之間相互作用的抑制劑，任選地其中該化合物的分子量（MW）小於1500 g/mol，任選地其中該化合物在PD-1/PD-L1結合測定中的IC₅₀小於100 nM。

【0017】 在另一方面，本發明提供了用於治療具有至少10 mmHg的間質液壓（IFP）的腫瘤受試者的癌症的方法，所述方法包括向該受試者施用治療有效量的化合物或其藥學上可接受的鹽或前藥、以及CTLA-4/B7相互作用的抑制劑（例如抗CTLA4單克隆抗體和/或CTLA-4-Ig），其中該化合物是

PD-1受體與其配體PD-L1之間相互作用的抑制劑，其中該化合物的分子量（MW）小於1500道爾頓，或其中該化合物在PD-1/PD-L1結合測定中的IC₅₀小於100 nM。

【0018】 在另一方面，本發明進一步提供了用於治療具有至少10 mmHg的間質液壓（IFP）的腫瘤受試者的癌症的方法，所述方法包括向該受試者施用治療有效量的化合物或其藥學上可接受的鹽或前藥以及結合血管內皮生長因子（VEGF）的抑制劑，其中該化合物是PD-1受體與其配體PD-L1之間相互作用的抑制劑，其中該化合物的分子量（MW）小於1500道爾頓，或其中該化合物在PD-1/PD-L1結合測定中的IC₅₀小於100 nM。

【0019】 在另一方面，本發明提供了PD-1/PD-L1相互作用的小分子抑制劑，其用於治療表現出升高的間質液壓（例如至少10 mmHg）的腫瘤。

【0020】 為讓本發明之上述和其他目的、特徵和優點能更明顯易懂，下文特舉實施例，並配合所附圖式，作詳細說明如下。

【圖式簡單說明】

【0021】 無

【實施方式】

【0022】 本發明提供了用於治療具有至少10 mmHg的間質液壓（IFP）的腫瘤受試者的癌症的方法，所述方法包括向該受試者施用治療有效量的化合物或其藥學上可接受的鹽或前藥。本發明還提供了用於治療具有至少10 mmHg的間質液壓（IFP）的腫瘤受試者的癌症的方法，所述方法包括向該受試者施用治療有效量的化合物或其藥學上可接受的鹽或前藥以及結合PD-1/PD-L1的抗體。本發明進一步提供了用於治療具有至少10 mmHg的間

質液壓（IFP）的腫瘤受試者的癌症的方法，所述方法包括向該受試者施用治療有效量的化合物或其藥學上可接受的鹽或前藥以及CTLA-4/B7相互作用的抑制劑。本發明進一步提供了用於治療具有至少10 mmHg的間質液壓（IFP）的腫瘤受試者的癌症的方法，所述方法包括向該受試者施用治療有效量的化合物或其藥學上可接受的鹽或前藥以及結合VEGF的抑制劑。

【0023】 除非本文另有特別說明，否則單數形式的提及也可以包括複數形式。例如，「一個/種（a和an）」可以指一個，或一個或多個。

【0024】 下面列出用於描述本公開的各種術語的定義。除非在具體情況下另有限定外，這些定義適用於如整個說明書中所使用的術語，無論它們是單獨使用或是作為更大基團的一部分使用。本文闡述的定義優先於通過引用併入本文的任何專利、專利申請和/或專利申請公開中闡述的定義。

【0025】 如本文所用，「藥學上可接受的」是指在合理的醫學判斷範圍內適用於與人類和動物的組織接觸而無過度毒性、刺激、過敏反應或其他問題或併發症，與合理的利益/風險比相稱的那些化合物、材料、組合物和/或劑型。

【0026】 如本文所用，「個體」或「受試者」是哺乳動物。哺乳動物包括但不限於家養動物（例如牛、綿羊、貓、狗和馬）、靈長類動物（例如人類和非人類靈長類動物，例如猴子）、兔子和齧齒動物（例如小鼠和大鼠）。在一些實施例中，個體或受試者是人類。

【0027】 如本文所用，「蛋白質」是指由鏈中連接（每個胺基酸的 α -羧基基團通過醯胺鍵與下一個胺基酸的 α -胺基基團連接）的至少50個胺基酸組成的化合物，包括蛋白質多聚體，例如，抗體、翻譯後修飾的蛋白質（例如糖基化的蛋白質）以及與金屬複合的蛋白質。

【0028】 如本文所用，「治療有效量」旨在包括單獨的本公開的化合物的量或所要求保護的化合物的組合的量或本公開的化合物與其他活性成分的組合的量，該化合物有效充當PD-1和PD-L1相互作用的抑制劑或有效治療或預防癌症。

【0029】 如本文所用，「治療（treatment/treating）」是用於獲得有益的或期望的結果（包括並優選包括臨床結果）的方法。處於本發明的目的，有益的或期望的臨床結果包括但不限於以下一種或多種：減少由疾病引起的症狀，提高罹患疾病的人的生活質量，減少治療疾病所需的其他藥物的劑量，延緩疾病的進展，和/或延長個體的存活。

【0030】 在本文中對「約」值或參數的提及包括（並描述）涉及該值或參數本身的實施例。例如，提及「約X」的描述包括「X」的描述。

【0031】 應當理解，本文描述的本發明的實施例、方面和變型包括「由實施例、方面和變型組成」和/或「基本上由實施例、方面和變型組成」。

【0032】 在過去的50年，癌症藥物治療已經歷了從化學療法到靶向療法再到免疫療法的多個階段。雖然化學療法和靶向療法涉及藥物直接靶向癌細胞，而免疫療法則依靠藥物調節患者自身的免疫系統，進而殺死腫瘤細胞。因此，三種療法在治療效果和毒性方面存在差異。當前，免疫療法由於其對某些腫瘤的持久應答和副作用的低發生率而獲得了領導作用。

【0033】 最成功的免疫療法是免疫檢查點抑制（ICI）。自2011年FDA批准伊匹木單抗（抗CTLA4）用於治療轉移性黑色素瘤以來，更多的全部靶向PD-1/PD-L1軸的免疫檢查點抑制劑已被批准用於治療多種腫瘤類型。ICI靶向腫瘤微環境（TME）內的T細胞和免疫抑制細胞之間的抑制性配體-受體相互作用，特別是腫瘤細胞介導的相互作用（Pardoll, D. M. *Nat. Rev. Cancer*[自然癌症綜述] 2012, 12, 252-264）。惡性腫瘤通常選擇免疫抑制和

耐受機制以避免免疫破壞。抗PD1/L1抗體抑制T細胞負性共刺激以釋放識別腫瘤抗原的抗腫瘤T細胞應答。

【0034】 在T和B淋巴細胞活化後表達的PD-1通過與PD-L1和PD-L2的相互作用來調節T細胞活化。（Wei, S. C.等人 *Cancer Discov.*[癌症發現] 2018, 8(9), 1069-86）。當與PD-L1結合時，PD-1主要通過酪胺酸磷酸酶SHP2傳遞負性共刺激訊號以減弱T細胞活化。因此，用抗PD-1/L1抗體抑制PD-1/PD-L1可阻止負性共刺激訊號，並恢復T細胞活化以實現腫瘤抑制。

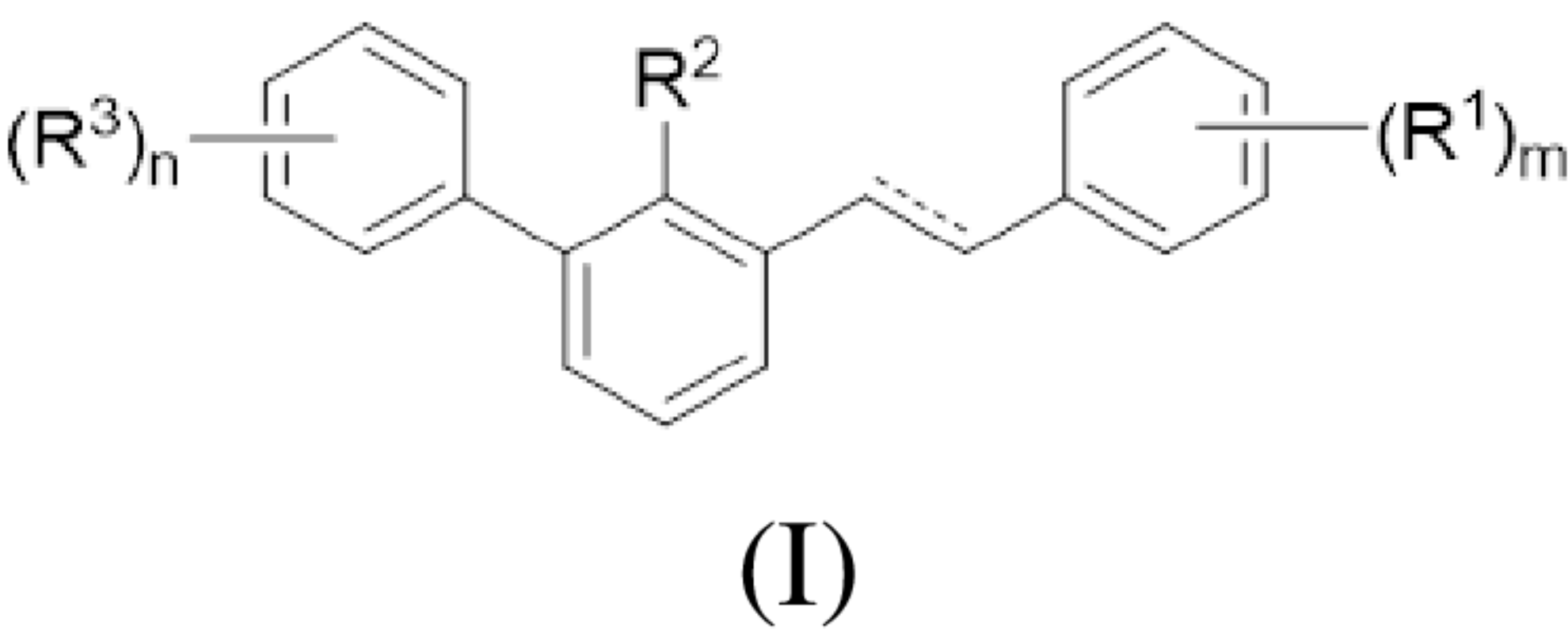
【0035】 對可商購的PD-1/L1抗體藥物的廣泛研究已揭示了這些抗體藥物如何與它們的靶蛋白相互作用。已經公開了抗PD-1抗體派姆單抗與PD-1蛋白的結合結構。（Tan, S.等人 *Protein Cell* [蛋白質與細胞] 2016, 7:866-877）。與hPD-1複合的派姆單抗片段的晶體結構顯示了對腫瘤的基於治療性抗體的免疫檢查點抑制的分子基礎。派姆單抗與hPD-1的相互作用主要位於兩個區域：柔性C'D環和C, C'鏈。

【0036】 抗PD-L1抗體藥物如德瓦魯單抗（Durvalumab）的蛋白結合模型也已經發表在Tan, S.等人 *Protein Cell* [蛋白質與細胞] 2017中。基於德瓦魯單抗的PD-1/PD-L1阻斷的分子基礎是德瓦魯單抗VH和VL與PD-L1的無偏結合提供了空間位阻（steric clash）以廢止PD-1/PD-L1的結合。因其殘基參與和配體的競爭性結合，該德瓦魯單抗完全不同於抗PD-1抗體派姆單抗。

【0037】 這些抗PD1/L1抗體藥物在分子水平上的結合信息為我們設計下一代免疫檢查點抑制劑提供了關鍵起點。由於當前的抗體ICI療法僅適用於20%-30%的患者，因此迫切需要儘快開發下一代藥物。因此，下一代免疫檢查點抑制劑需要：1)相比當前的抗體療法對更多腫瘤具有更寬的治療應答；2)患者友好的口服給藥方案；3)有效的腦滲透，以及4)對於副作用管理具有較短的半衰期。

【0038】 在一方面，本發明提供了一種用於治療具有至少10 mmHg的間質液壓（IFP）的腫瘤受試者的癌症的方法（方法1），該方法包括向該受試者施用治療有效量的化合物或其藥學上可接受的鹽或前藥，其中該化合物是PD-1受體與其配體PD-L1之間相互作用的抑制劑，並且其中該化合物不是蛋白質：

- 1.1 方法1，其中該化合物結合PD-L1。
- 1.2 方法1或1.1，其中該化合物的分子量小於1500道爾頓。
- 1.3 任何前述方法，其中該化合物在PD-1/PD-L1結合測定（例如，如在WO 2018006795中所述的測定）中的IC₅₀小於100 nM。
- 1.4 方法1，其中該化合物是芳族乙炔或芳族乙烯PD-L1抑制劑，例如，如WO 2018006795中所述，將其通過引用併入本文。
- 1.5 方法1，其中該化合物是芳族乙烯或芳族乙基PD-L1抑制劑，例如，如PCT/CN2018/123066中所述，將其通過引用併入本文。
- 1.6 方法1，其中該化合物為苺基苯基醚PD-L1抑制劑，例如，如WO 2015034820和/或WO 2015160641中所述，將所述申請的內容通過引用併入本文，例如BMS-1001或BMS-1166。
- 1.7 方法1，其中該化合物是具有式 (I) 的芳族乙烯或芳族乙基的衍生物，或其藥學上可接受的鹽、代謝物、代謝前體或前藥；



其中，
====是單鍵或雙鍵；

每個 R^1 是相同或不同的，獨立地選自氬、鹵素、取代或未取代的羥基、取代或未取代的氨基、取代或未取代的烷基、或取代或未取代的烷氧基；或兩個相鄰的 R^1 與它們所附接的苯基上的碳原子一起形成5至7元碳環基或雜環基；雜環基為其中雜原子選自由氧和/或氮組成的組的雜環基，雜原子數為1至4；

R^2 選自取代或未取代的烷基或鹵素；

每個 R^3 是相同或不同的，獨立地選自氬、鹵素、取代或未取代的烷硫基、取代或未取代的羥基、取代或未取代的氨基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、 NH_2 或 OR^{1a} ，其中 R^{1a} 是 C_1 - C_4 烷基，或兩個相鄰的 R^3 與它們所附接的苯基上的碳原子一起形成5至7元碳環基或雜環基；雜環基為其中雜原子選自由氧和/或氮組成的組的雜環基，雜原子數為1至4；當兩個 R^3 相鄰且兩個 R^3 和與它們連接的兩個碳原子一起形成5至7元碳環基或雜環基時，碳環基或雜環基進一步被一個或多個 C_1 - C_4 烷基取代；

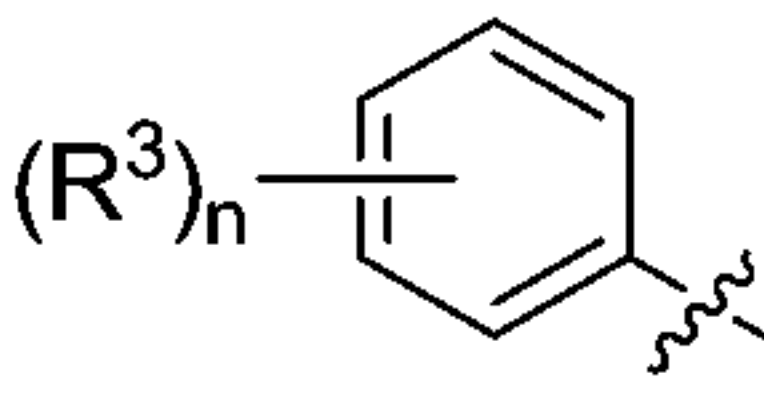
R^1 、 R^2 和 R^3 中的每一個中的取代的烷基， R^1 和 R^3 中的每一個中的取代的烷氧基和 R^3 中的每一個中的取代的烷硫基選自由鹵素、 C_{1-4} 烷基、羥基、 $\text{N}(\text{R}^a)(\text{R}^b)$ 、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 羧基、 C_{1-4} 酯基和 C_{1-4} 醯胺基組成的組中的一種或多種；當存在多個取代基時，這些取代基是相同或不同的； R^a 和 R^b 獨立地選自鹵素、或取代或未取代的烷基； R^a 和 R^b 還可以獨立地選自氬、或取代或未取代的烷基；在 R^a 或 R^b 中，取代的烷基的取代基選自由鹵素、 C_1 - C_4 烷基、羥基、 $\text{N}(\text{R}^{a1})(\text{R}^{b1})$ 、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 羧基、 C_1 - C_4 酯基或 C_1 - C_4 醯胺基組成的組； R^{a1} 和 R^{b1} 獨立地選自氬或 C_1 - C_4 烷基；

每個 R^1 或每個 R^3 中，取代的羥基或取代的氨基的取代基選自由 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 羧基、 C_{1-4} 酯基和 C_{1-4} 醯胺基組成的組中的一種或多種；
 m 為1、2或3；

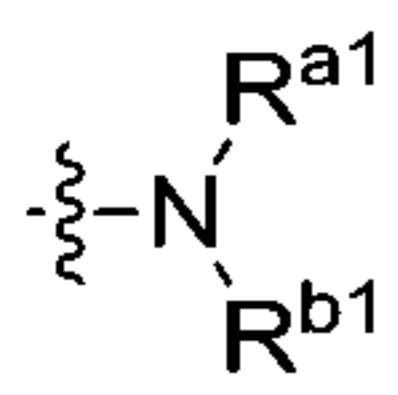
n 為0、1、2或3；

當 --- 為雙鍵， m 為2，並且兩個 R^1 分別佔據苯基的鄰位和間位時，兩個 R^1 是相同或不同的；

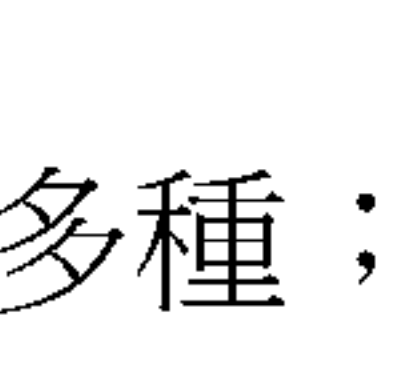
當 --- 為雙鍵， m 為3，兩個 R^1 相鄰，並且兩個相鄰的 R^1 與它們所附接的苯基上的碳原子一起形成5至7元雜環基或具有式 (I) 的芳族乙烯或芳族乙

基的衍生物時，被取代或未取代的雜芳環取代，該雜芳環的

雜原子選自氧、氮或硫，雜原子數為1-4；取代的雜芳環的取代基選自由

鹵素、 C_{1-4} 烷基、羥基、、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 羧基、 C_{1-4} 酯基或 C_{1-4} 醯

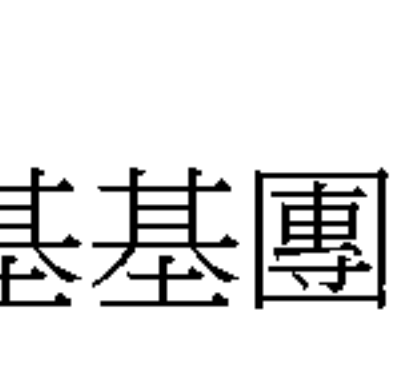
胺基組成的組中的一種或多種；取代的雜芳環的取代基還可選自由鹵

素、 C_{1-4} 烷基、羥基、、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 羧基、 C_{1-4} 酯基或 C_{1-4} 醯胺基

組成的組中的一種或多種；當存在多個取代基時，這些取代基是相同或

不同的； R^{a1} 和 R^{b1} 獨立地選自鹵素、或取代或未取代的烷基； R^a 和 R^b 獨立

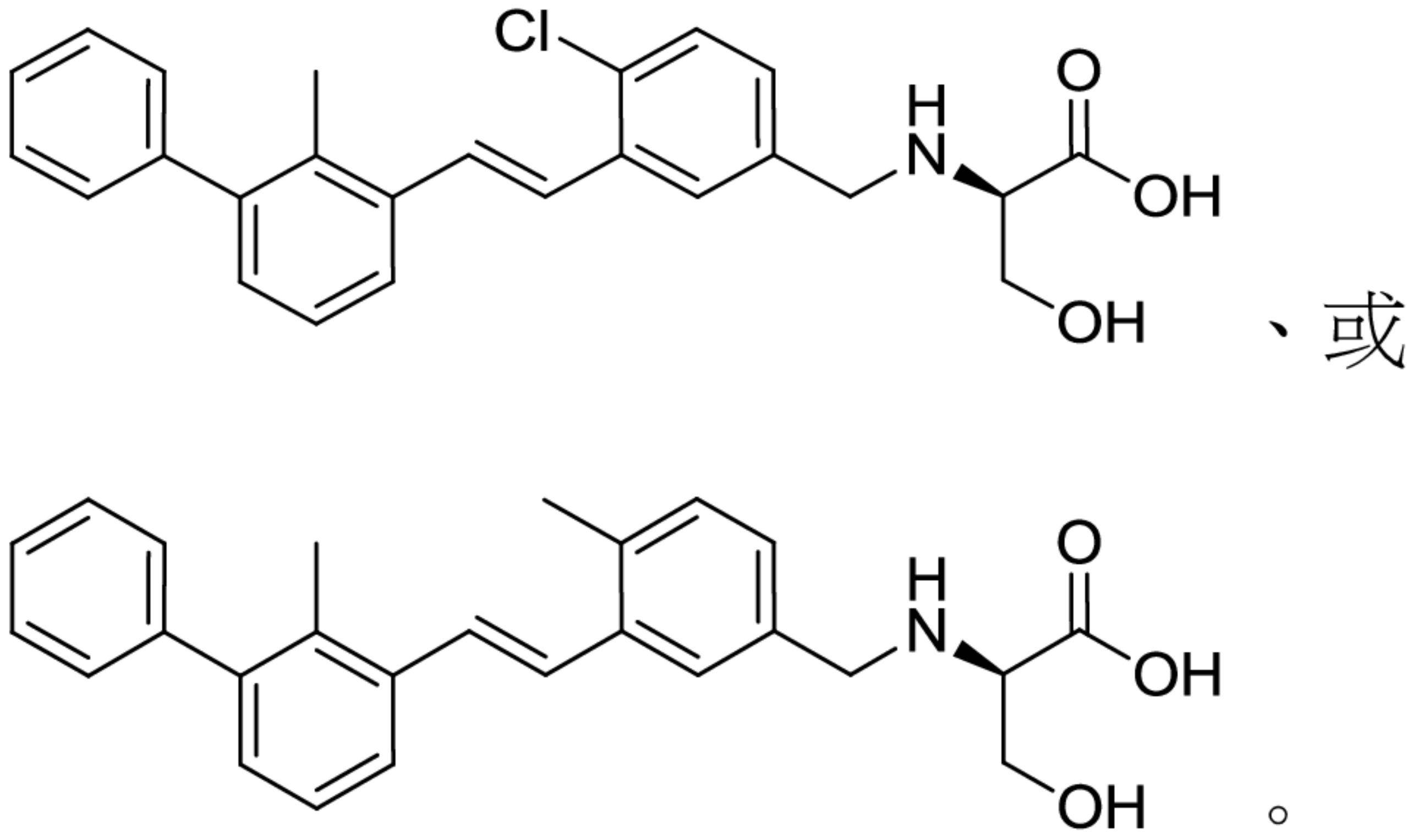
地選自氫、或取代或未取代的烷基；在 R^a 或 R^b 中，取代的烷基的取代基

選自由鹵素、 C_1 - C_4 烷基、羥基、、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 羧基、 C_1 - C_4

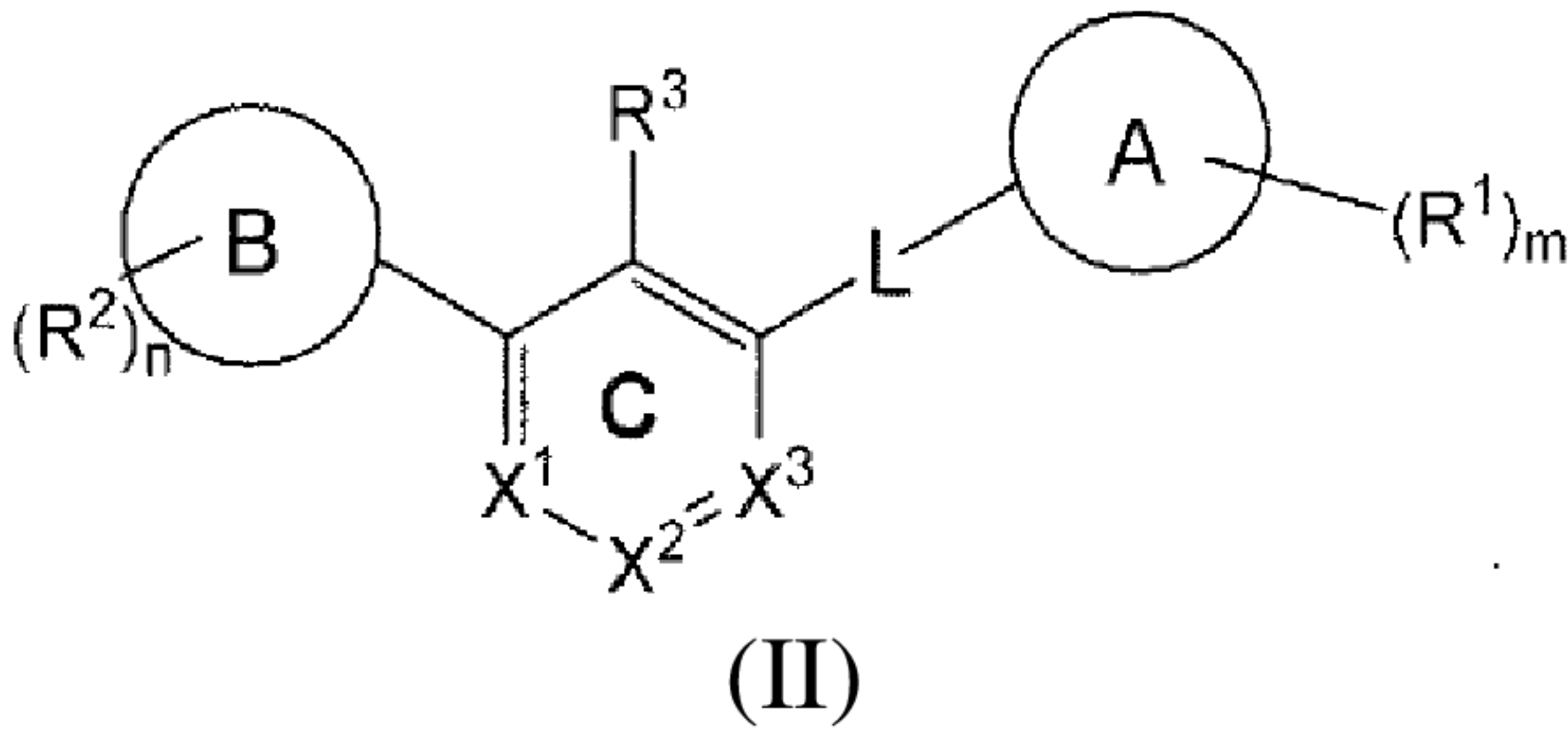
酯基或 C_1 - C_4 醯胺基組成的組中的一種或多種； R^{a1} 和 R^{b1} 獨立地選自氫或
 C_1 - C_4 烷基；並且

具有式 (I) 的芳族乙烯或芳族乙基基團的衍生物不包含以下化合物：





1.8 方法1，其中該化合物為游離或藥學上可接受的鹽形式的、具有通式II的芳族乙炔或乙烯基芳族化合物：



其中，環A和環B獨立地為芳環或雜芳環；

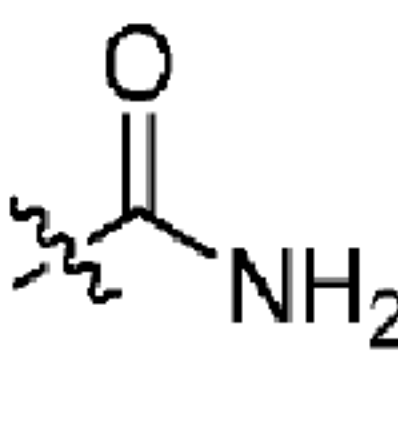
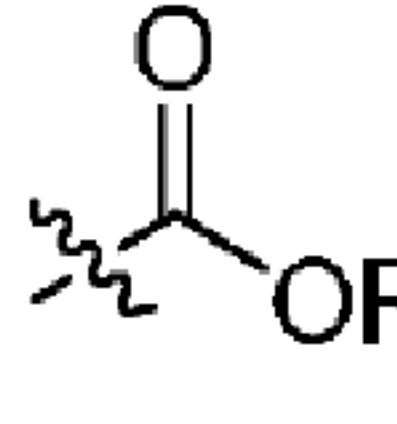
L為炔基、-C(R⁴)=C(R⁵)-或具有至少一個N的C₂-C₁₀雜芳基；

X¹是N或-CR⁶；

X²是N或-CR⁷；

X³是N或-CR⁸；

X¹、X²和X³不同時為N；

每個R¹獨立地為氫、氖、取代或未取代的羥基、取代或未取代的氨基、鹵素、取代或未取代的烷基或取代或未取代的烷氧基；每個R²獨立地為氫、氖、取代或未取代的羥基、取代或未取代的氨基、鹵素、取代或未取代的烷基或取代或未取代的烷氧基、或，其中R^{1a}為C₁-C₄烷基；或兩個相鄰的R²與它們所附接的環B上的兩個原子一起形成5-7元取代或未取代的碳環、或取代或未取代的雜環；在該雜環中，雜原子為氧和/或氮，雜原子數為1-4；

R^3 是氬、鹵素、氰基、或取代或未取代的烷基；

R^4 和 R^5 各自獨立地為氬、氬、取代或未取代的烷基、取代或未取代的環烷基，或 R^4 和 R^5 與它們所附接的碳-碳雙鍵一起形成5-7元取代或未取代的碳環、取代或未取代的雜環；在該雜環中，雜原子為氧和/或氮，雜原子數為1-4；

R^6 、 R^7 和 R^8 各自獨立地為氬、氬、取代或未取代的羥基、鹵素、取代或未取代的氨基、取代或未取代的烷基、或取代或未取代的烷氧基，或 R^6 和 R^7 與它們所附接的環C上的兩個原子一起形成5-7元取代或未取代的雜環；或 R^7 和 R^8 與它們所附接的環C上的兩個原子一起形成5-7元取代或未取代的雜環；在該雜環中，雜原子為氧和/或氮，雜原子數為1-4；

m為1、2或3；

n為1或2；

在每個 R^1 的定義中，取代的烷基或取代的烷氧基中的取代基選自由鹵素、 C_1 - C_4 烷基、羥基、 $\begin{matrix} R^{11} \\ | \\ \text{---}N \\ | \\ R^{12} \end{matrix}$ 、苄基、被氰基取代的苄基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 羧基、 C_1 - C_4 酯基或 C_1 - C_4 醯胺基組成的組；取代的羥基或取代的氨基中的取代基選自由 C_1 - C_4 烷基、苄基、被氰基取代的苄基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 羧基、 C_1 - C_4 酯基或 C_1 - C_4 醯胺基組成的組；

在每個 R^2 的定義中，取代的烷基或取代的烷氧基中的取代基選自由鹵素、 C_1 - C_4 烷基、羥基、 $\begin{matrix} R^{11} \\ | \\ \text{---}N \\ | \\ R^{12} \end{matrix}$ 、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 羧基、 C_1 - C_4 酯基或 C_1 - C_4 醯胺基組成的組；取代的羥基或取代的氨基中的取代基選自由 C_1 - C_4 烷基、苄基、被氰基取代的苄基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 羧基、 C_1 - C_4 酯基或 C_1 - C_4 醯胺基組成的組；當兩個相鄰的 R^2 與它們所附接的環B上的兩個原子一起形成5-7元取代的碳環或取代的雜環時，取代的碳環或取代的雜環

中的取代基選自由鹵素、C₁-C₄烷基、羥基、 $\begin{smallmatrix} & R^{11} \\ & | \\ \xi-N \\ & | \\ & R^{12} \end{smallmatrix}$ 、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄羧基、C₁-C₄酯基或C₁-C₄醯胺基組成的組；當存在多於一個的取代基時，這些取代基是相同或不同的；

在R⁴或R⁵的定義中，取代的烷基或取代的環烷基中的取代基選自由鹵素、C₁-C₄烷基、羥基、氨基、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄羧基、C₁-C₄酯基或C₁-C₄醯胺基組成的組；在R⁴和R⁵與它們所附接的碳-碳雙鍵一起形成5-7元取代的碳環、或取代的雜環的情況下，取代的碳環或取代的雜環中的取代基

選自由鹵素、C₁-C₄烷基、羥基、 $\begin{smallmatrix} & R^{11} \\ & | \\ \xi-N \\ & | \\ & R^{12} \end{smallmatrix}$ 、C₁-C₄羧基、C₁-C₄酯基或C₁-C₄醯胺基組成的組；當存在多於一個的取代基時，這些取代基是相同或不同的；

在R⁶、R⁷或R⁸的定義中，取代的烷基或取代的烷氧基中的取代基選自由鹵素、C₁-C₄烷基、羥基、 $\begin{smallmatrix} & R^{11} \\ & | \\ \xi-N \\ & | \\ & R^{12} \end{smallmatrix}$ 、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄羧基、C₁-C₄酯基

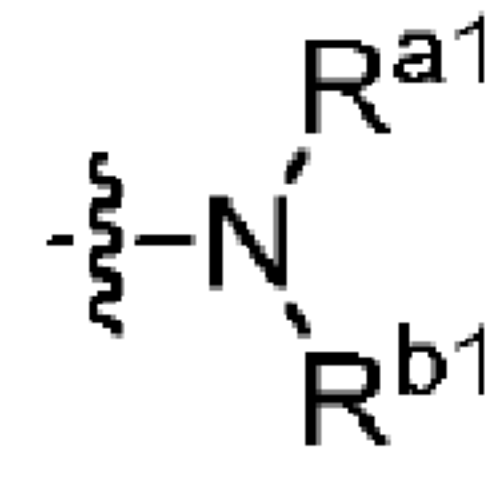
或C₁-C₄醯胺基組成的組；取代的羥基或取代的氨基中的取代基選自由C₁-C₄烷基、苄基、被氰基取代的苄基、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄羧基、C₁-C₄酯基或C₁-C₄醯胺基組成的組；其中R⁶和R⁷與它們所附接的環C上的兩個原子一起形成5-7元取代的雜環，或當R⁷和R⁸與它們所附接的環C上的兩個原子一起形成5-7元取代的雜環時，取代的雜環中的取代基選自由鹵

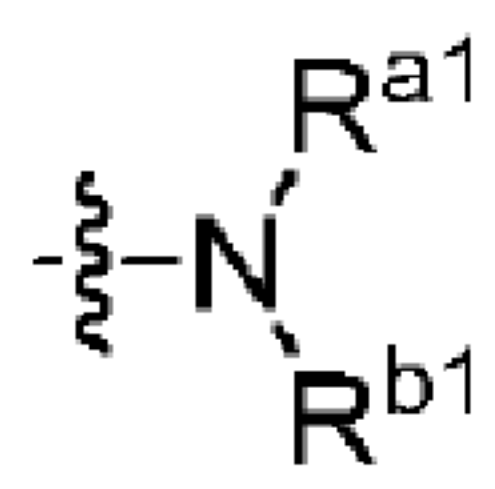
素、C₁-C₄烷基、羥基、 $\begin{smallmatrix} & R^{11} \\ & | \\ \xi-N \\ & | \\ & R^{12} \end{smallmatrix}$ 、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄酯基或C₁-C₄醯胺基組成的組；當存在多於一個的取代基時，這些取代基是相同或不同的；

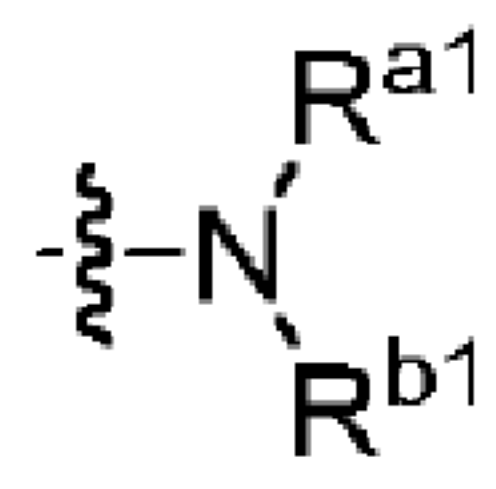
在 $\begin{smallmatrix} & R^{11} \\ & | \\ \xi-N \\ & | \\ & R^{12} \end{smallmatrix}$ 中，R¹¹和R¹²獨立地為氫、取代或未取代的烷基、烷氧基、羥烷基、氨基烷基、取代或未取代的C₆-C₁₄芳基或取代或未取代的C₃-C₆環烷

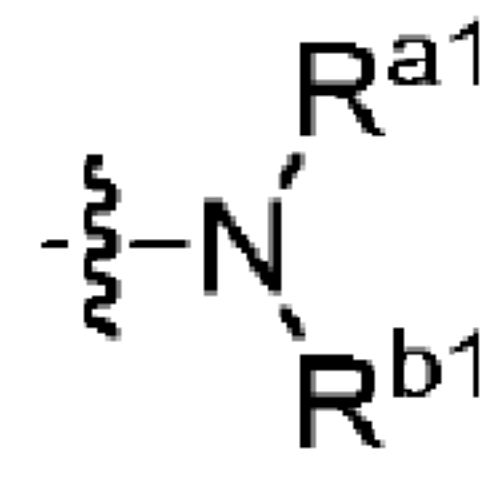
基；或 R^{11} 和 R^{12} 與它們所附接的氮原子一起形成5-7元取代或未取代的雜環；在該雜環中，雜原子為氮、或氮和氧，雜原子數為1-4；

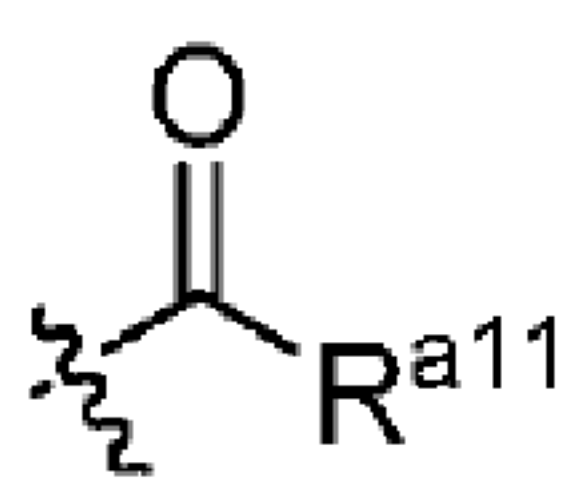
在 R^{11} 和 R^{12} 的定義中，取代的烷基、取代的 C_6-C_{14} 芳基或取代的 C_3-C_6 環烷

基中的取代基選自由鹵素、 C_1-C_4 烷基、羥基、、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 羧基、 C_1-C_4 酯基或 C_1-C_4 醯胺基組成的組；當 R^{11} 和 R^{12} 與它們所附接的氮原子一起形成5-7元取代或未取代的雜環時，取代的雜環中的取代基

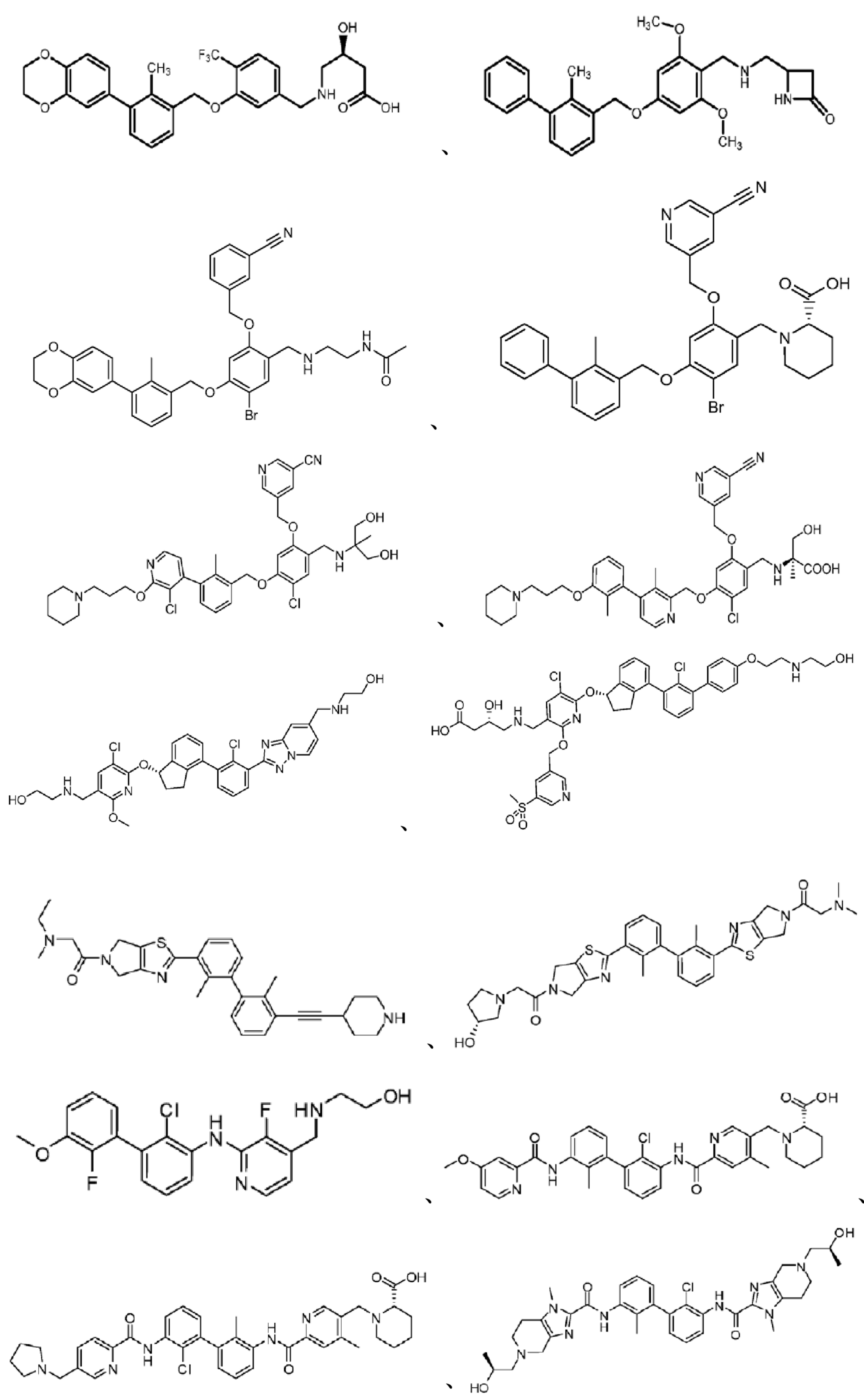
選自由鹵素、 C_1-C_4 烷基、取代的 C_1-C_4 烷基、羥基、、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 羧基、 C_1-C_4 酯基或 C_1-C_4 醯胺基組成的組；取代的 C_1-C_4 烷基中

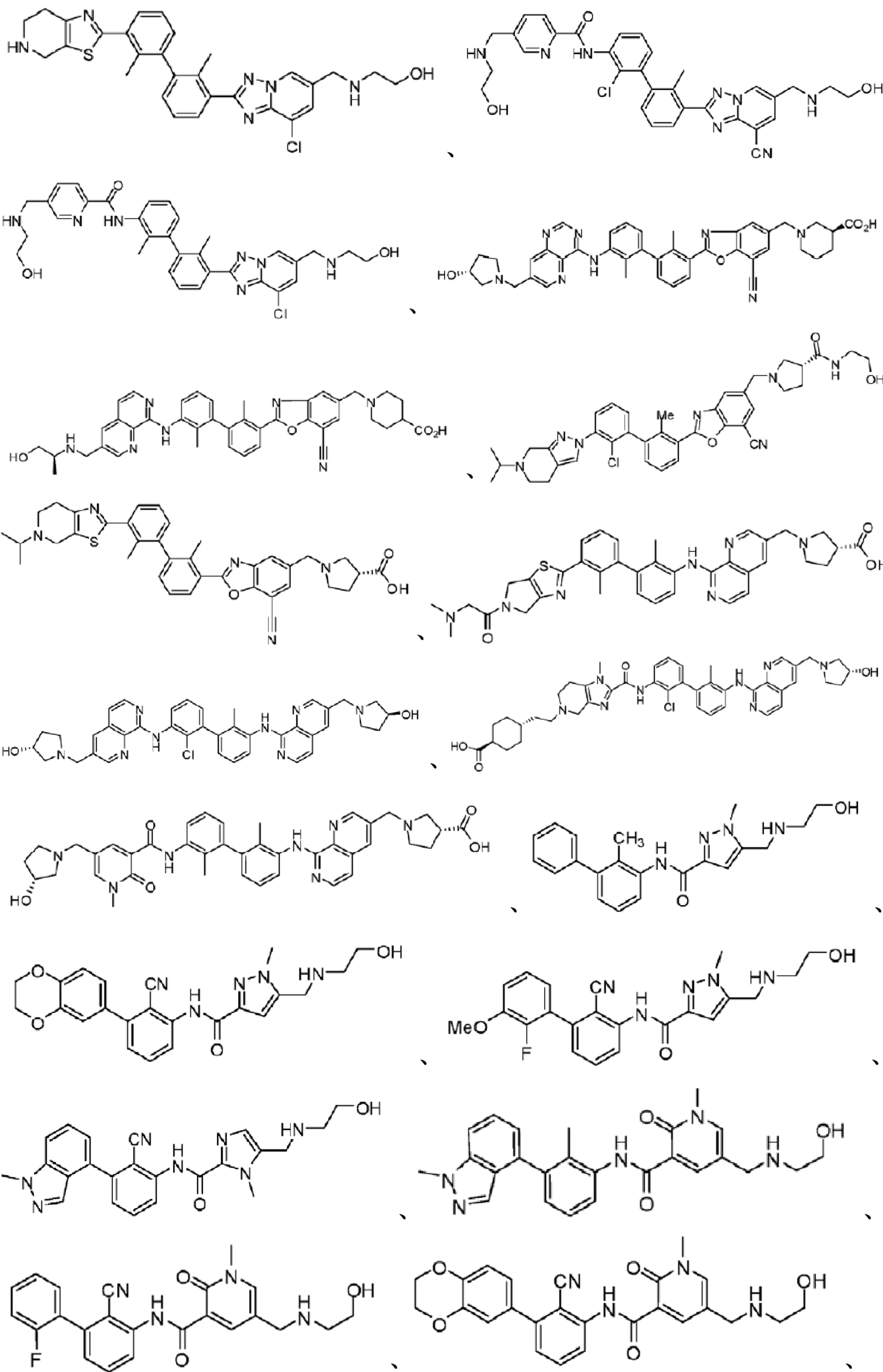
的取代基選自由鹵素、 C_1-C_4 烷基、羥基、、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 羧基、 C_1-C_4 酯基或 C_1-C_4 醯胺基組成的組；當存在多於一個的取代基時，

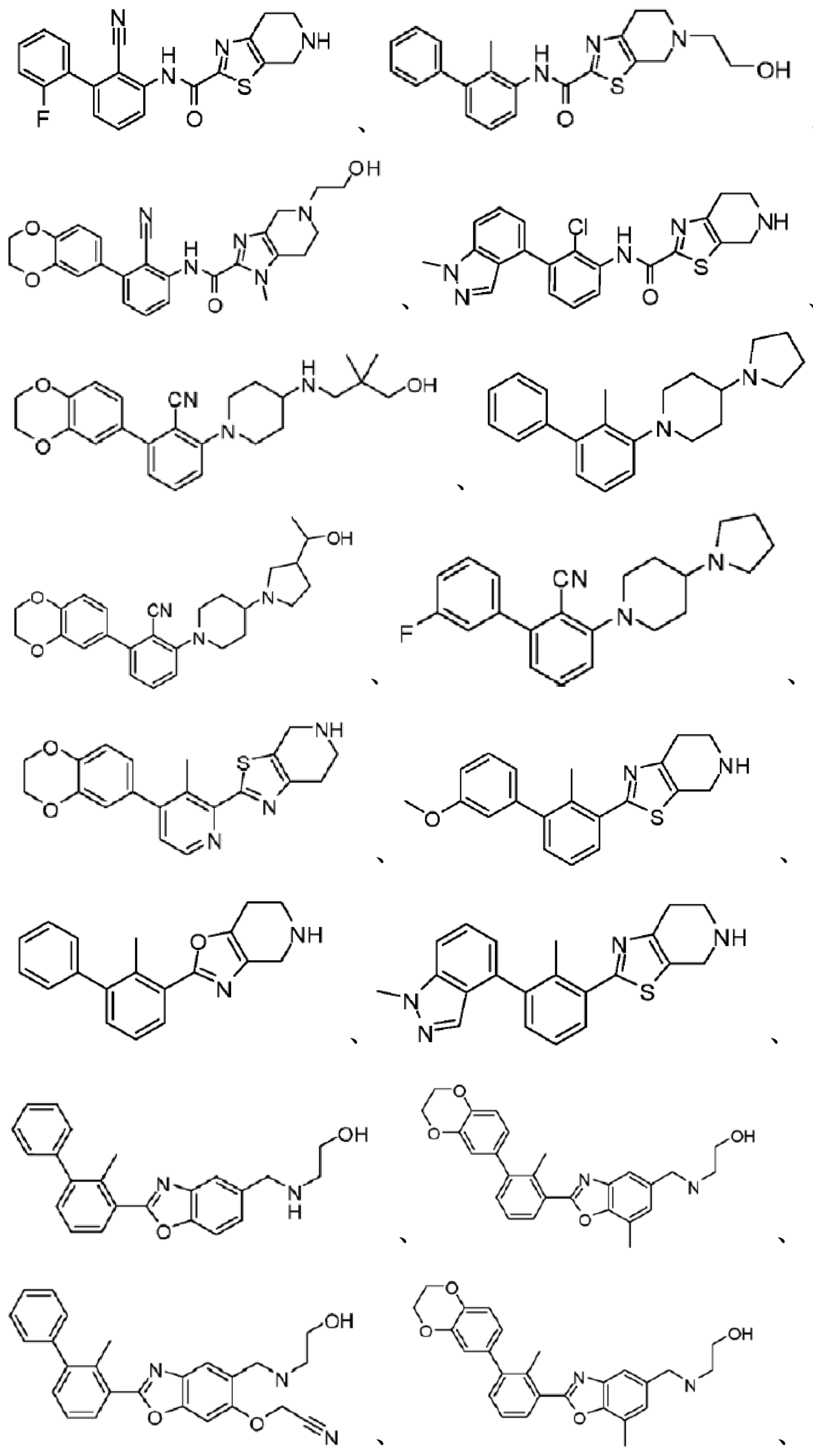
這些取代基是相同或不同的；在中， R^{a1} 和 R^{b1} 獨立地為氫、 C_1-C_4

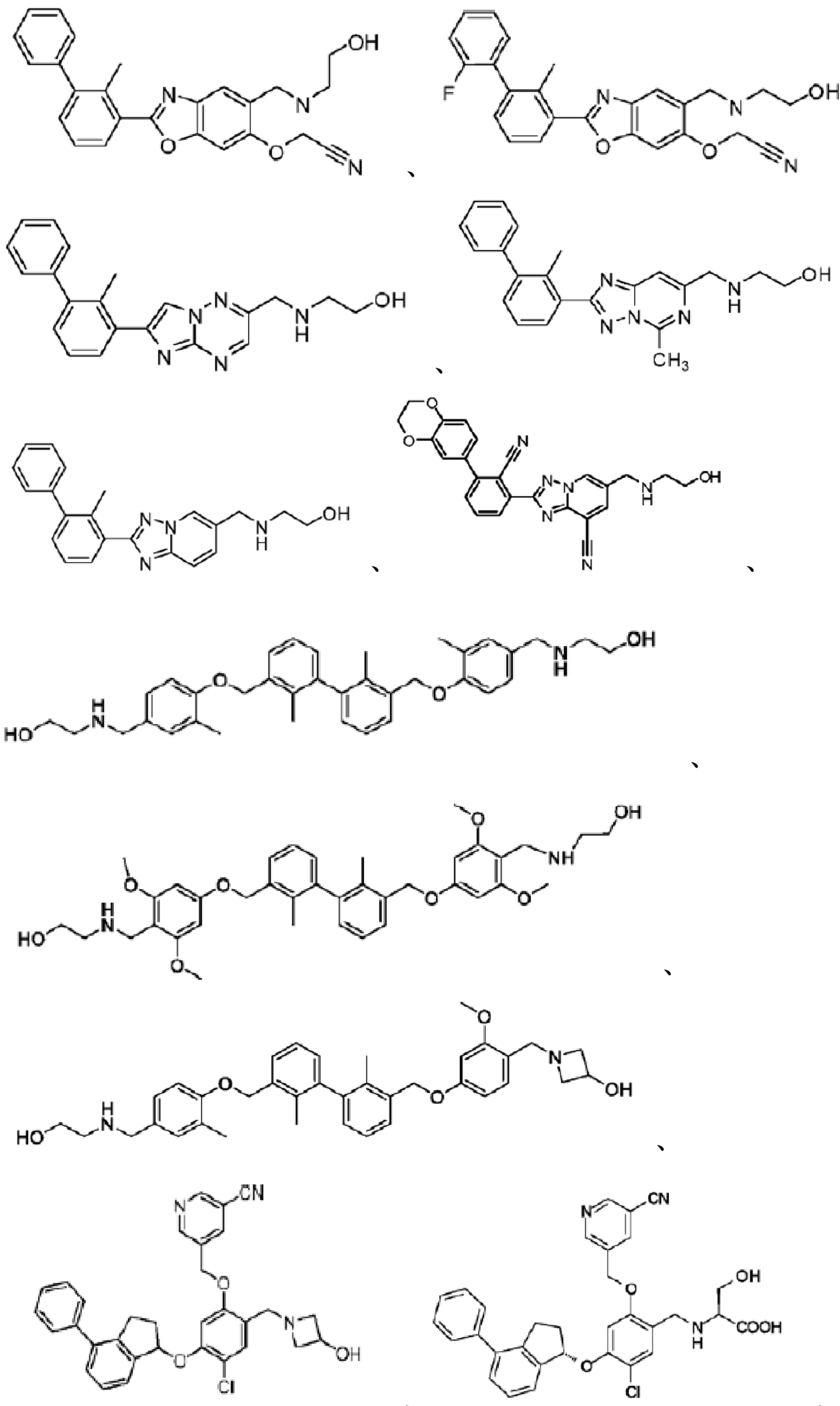
烷基或, R^{a11} 為 C_1-C_4 烷基。

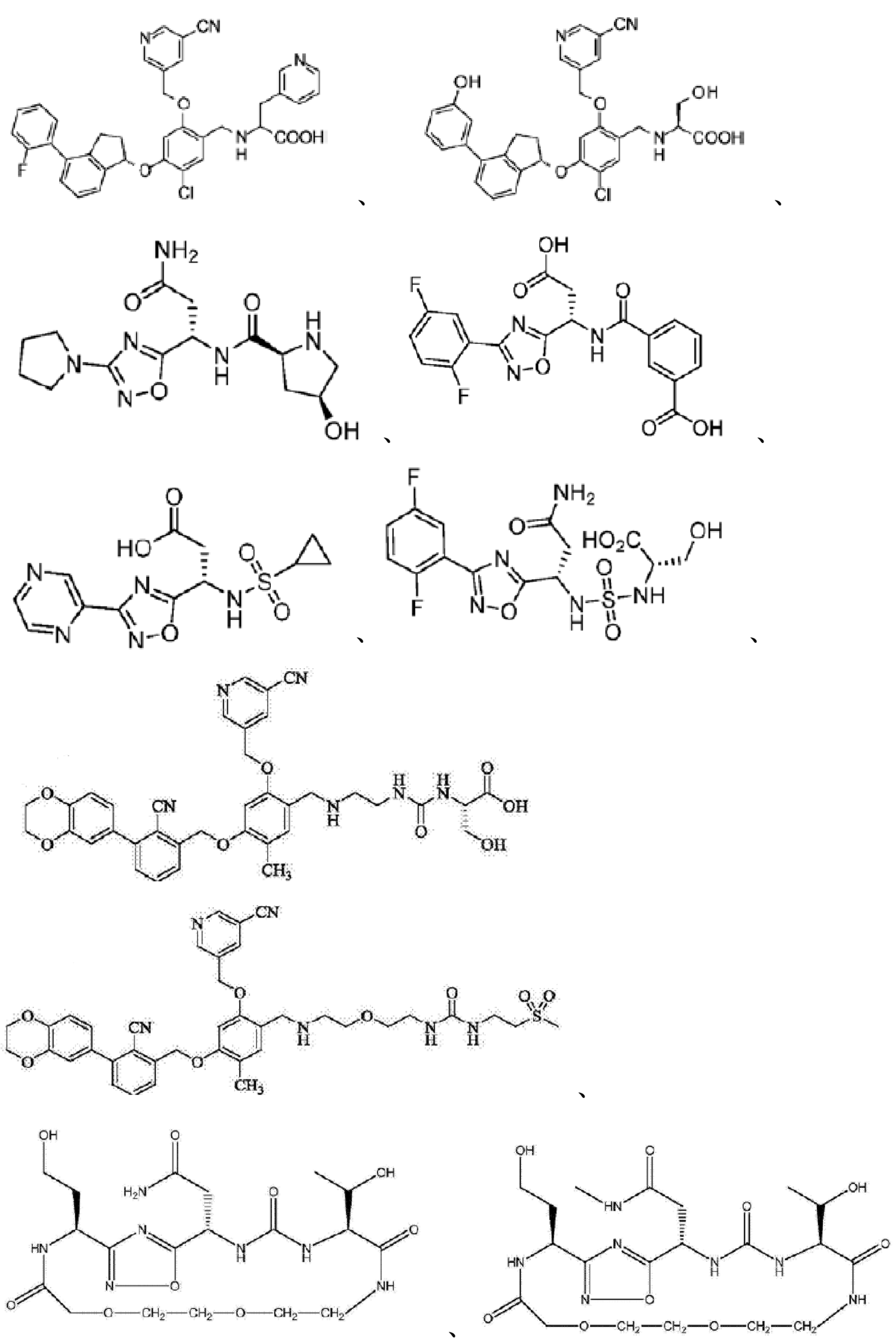
1.9 方法1或方法1.1，其中該化合物選自由以下組成的組：

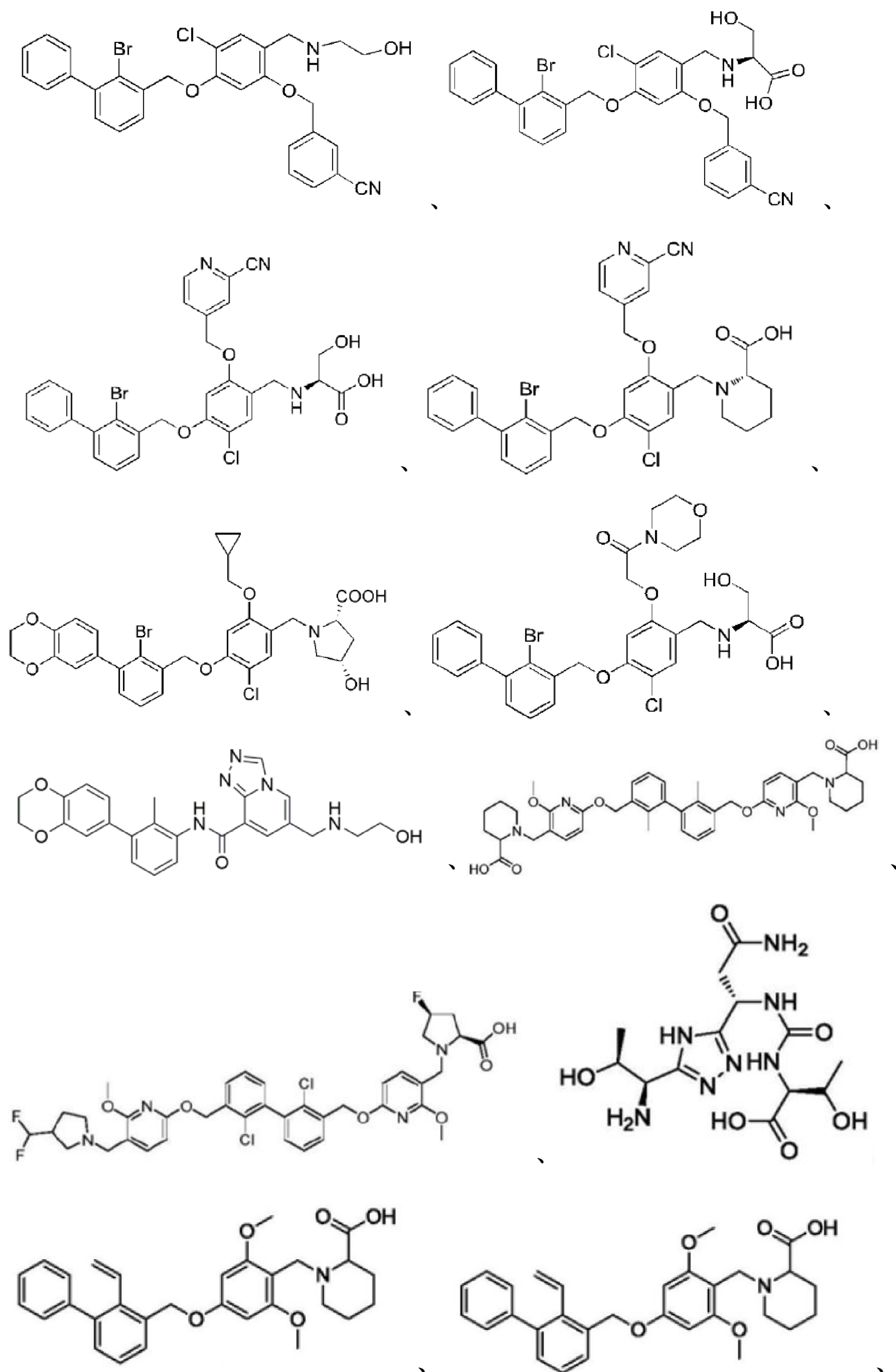


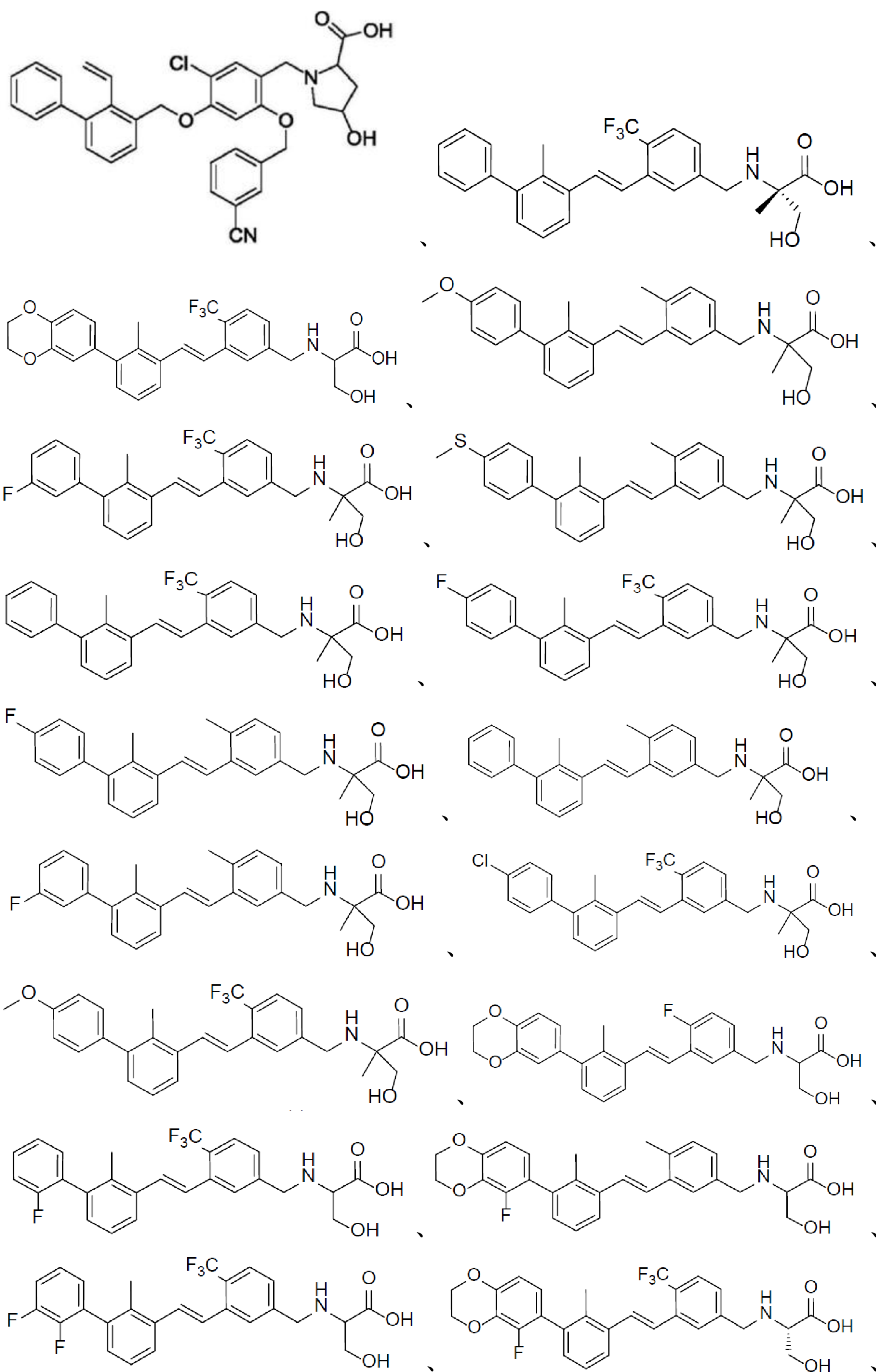


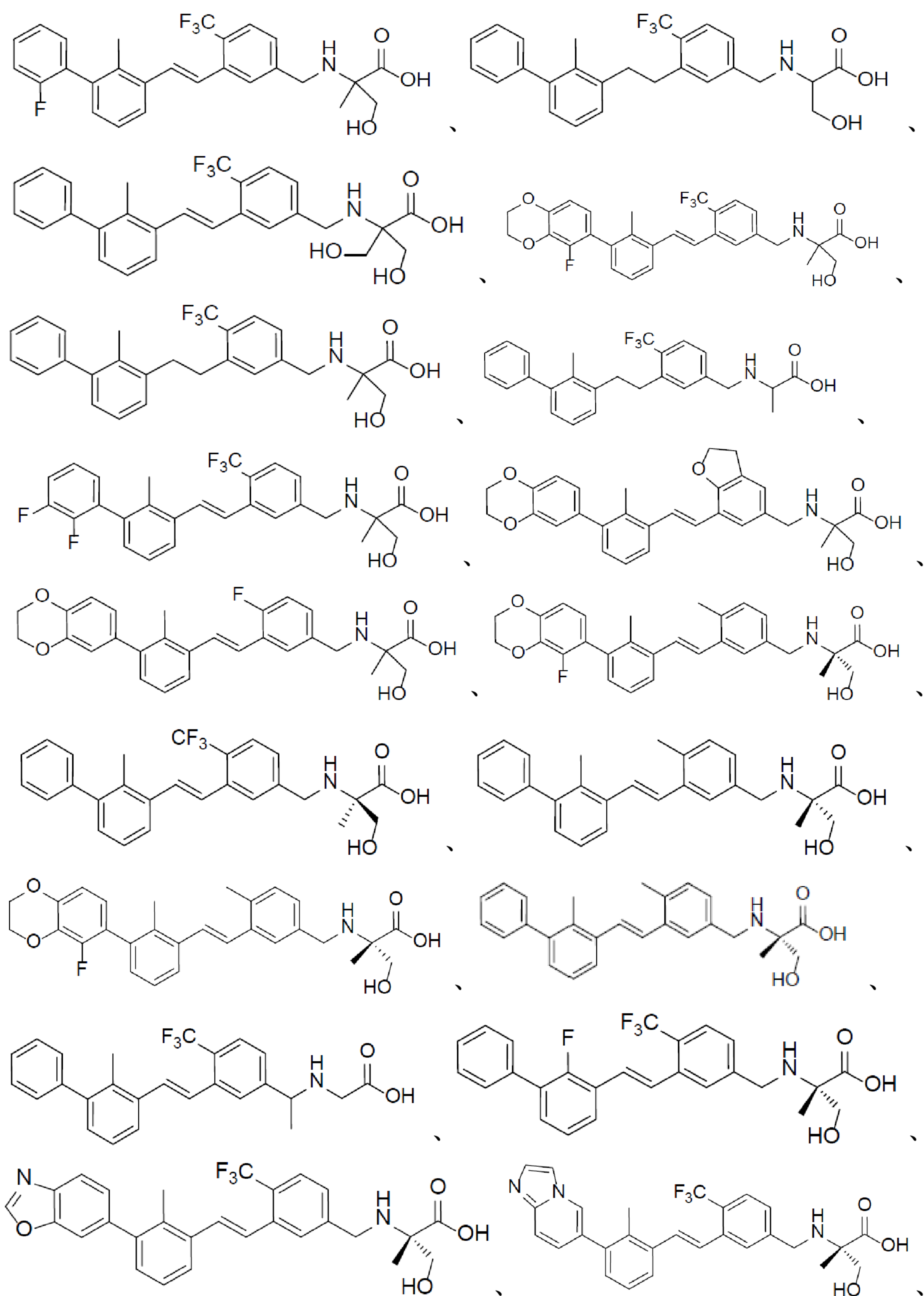


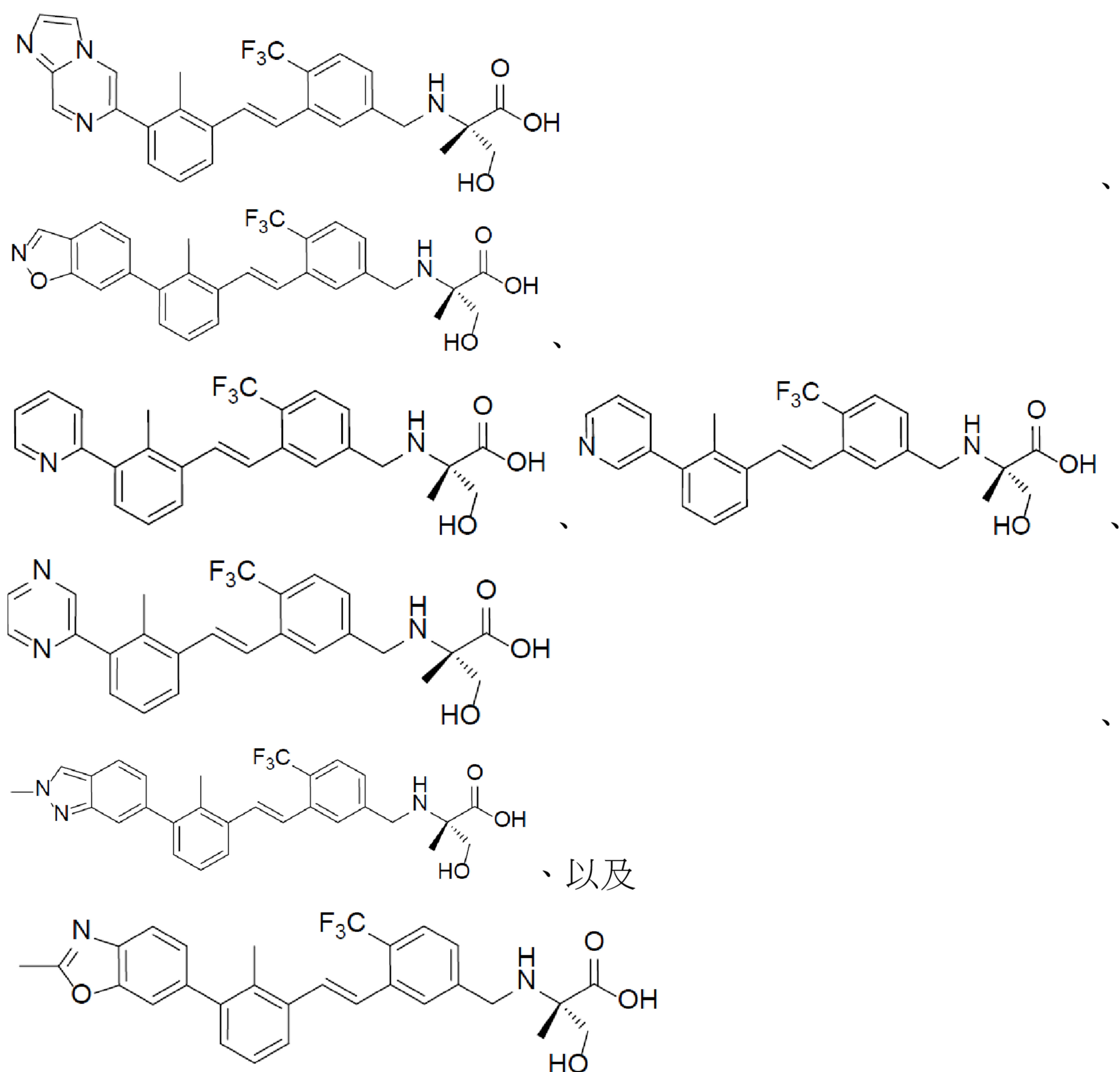






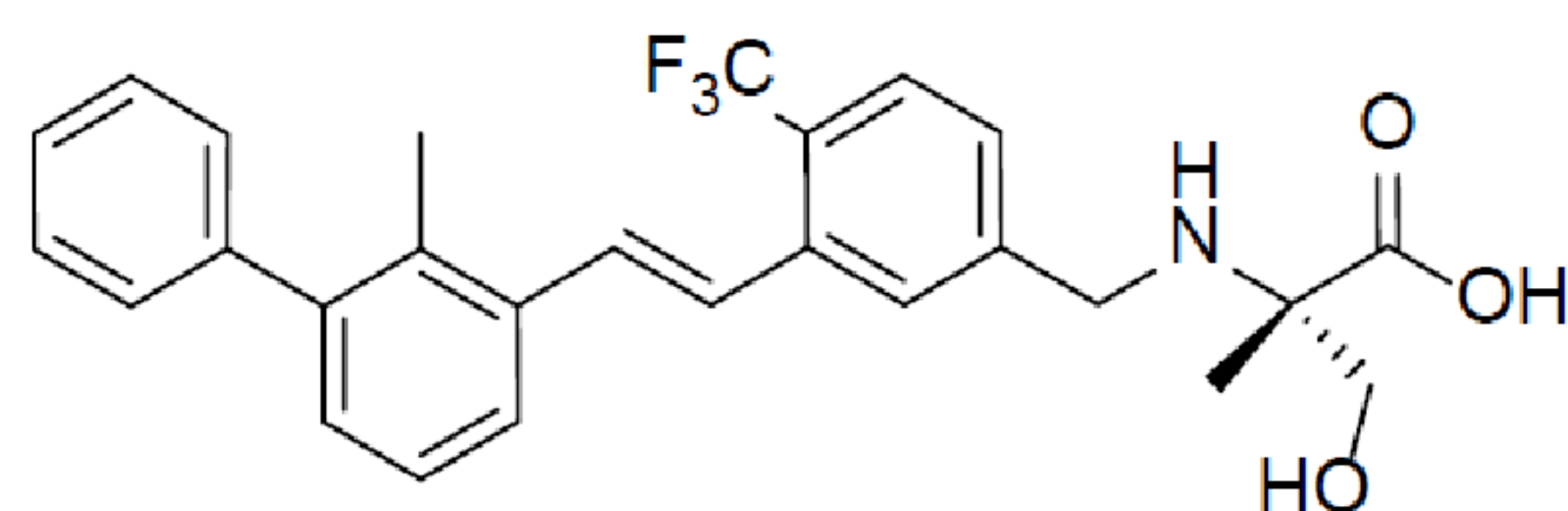






呈游離或藥學上可接受的鹽形式。

1.10 方法1-1.9中的任一項，其中該化合物



呈游離或藥學上可接受的鹽形式。

1.11 方法1-1.10中的任一項，其中該癌症是骨癌、胰腺癌、皮膚癌、頭或頸癌、皮膚或眼內惡性黑色素瘤、子宮癌、卵巢癌、直腸癌、肛門區域癌、胃癌、睪丸癌、子宮癌、輸卵管癌、子宮內膜癌、子宮頸癌、陰道癌、外陰癌、霍奇金病、非霍奇金淋巴瘤、食道癌、小腸癌、內分泌系

統癌、甲狀腺癌、甲狀旁腺癌、腎上腺癌、軟組織肉瘤、尿道癌、陰莖癌、慢性或急性白血病（包括急性髓性白血病、慢性髓性白血病、急性淋巴細胞性白血病、慢性淋巴細胞性白血病）、兒童實體瘤、淋巴細胞性淋巴瘤、膀胱癌、腎癌或尿道癌、腎盂癌、中樞神經系統（CNS）腫瘤、原發性CNS淋巴瘤、腫瘤血管生成、脊髓軸腫瘤、腦幹神經膠質瘤、垂體腺瘤、卡波西氏肉瘤、表皮樣癌、鱗狀細胞癌、T細胞淋巴瘤、環境誘導的癌症（包括由石棉誘導的那些）或這些癌症的組合。

1.12 方法1-1.11中的任一項，其中該癌症是乳腺癌。

1.13 方法1-1.11中的任一項，其中該癌症是黑色素瘤。

1.14 方法1-1.11中的任一項，其中該癌症是結腸直腸癌。

1.15 方法1-1.14中的任一項，其中該受試者是人類。

1.16 方法1-1.15中的任一項，其中該化合物口服施用。

1.17 方法1-1.16中的任一項，其中該化合物以每天20-300 mg/kg、30-240 mg/kg、40-200 mg/kg、50-190 mg/kg、60-180 mg/kg、70-170 mg/kg、80-160 mg/kg、90-150 mg/kg或100-140 mg/kg的總劑量施用。

1.18 方法1-1.17中的任一項，其中該化合物以約10-150 mg/kg、15-120 mg/kg、20-100 mg/kg、30-90 mg/kg或40-80 mg/kg體重的量每天兩次（BID）施用。

1.19 方法1-1.18中的任一項，其中該化合物以約30 mg/kg、35 mg/kg、40 mg/kg、45 mg/kg、50 mg/kg、55 mg/kg、60 mg/kg、65 mg/kg、70 mg/kg、75 mg/kg、80 mg/kg、85 mg/kg、90 mg/kg、95 mg/kg、100 mg/kg、105 mg/kg、110 mg/kg、115 mg/kg、120 mg/kg、125 mg/kg、130 mg/kg、135 mg/kg、140 mg/kg、145 mg/kg或150 mg/kg體重的量BID施用。

- 1.20 方法1-1.19中的任一項，其中該化合物以約30 mg/kg體重的量BID施用。
- 1.21 方法1-1.19中的任一項，其中該化合物以約60 mg/kg體重的量BID施用。
- 1.22 方法1-1.19中的任一項，其中該化合物以約90 mg/kg體重的量BID施用。
- 1.23 方法1-1.19中的任一項，其中該化合物以約120 mg/kg體重的量BID施用。
- 1.24 方法1-1.23中的任一項，其中該受試者先前已經接受癌症治療。
- 1.25 方法1.24，其中該癌症治療是化學療法。
- 1.26 方法1.25，其中該化學療法包括含鉑化療劑。
- 1.27 方法1.25或方法1.26中的任一項，其中該化學療法是含鉑雙重化療。
- 1.28 方法1.24，其中該癌症治療包括向受試者施用抗PD-1抗體。
- 1.29 方法1.28，其中該抗PD-1抗體是派姆單抗、納武單抗或塞米普利單抗（cemiplimab）。
- 1.30 方法1.24，其中該癌症治療包括向受試者施用抗PD-L1抗體。
- 1.31 方法1.30，其中該抗PD-L1抗體是阿特珠單抗、德瓦魯單抗或阿維魯單抗。
- 1.32 方法1.22-1.31中的任一項，其中該受試者對癌症治療無應答。
- 1.33 方法1-1.32中的任一項，其中該受試者沒有明顯的自身免疫性疾病的病史。
- 1.34 方法1-1.33中的任一項，其中該受試者尚未接受器官或骨髓移植。
- 1.35 方法1-1.34中的任一項，其中該受試者的IFP為10-50 mmHg、15-45 mmHg或20-40 mmHg。

1.36 方法1-1.35中的任一項，其中該受試者的IFP為至少15 mmHg、至少20 mmHg、至少25 mmHg、至少30 mmHg、至少35 mmHg、至少40 mmHg、至少45 mmHg或至少50 mmHg。

1.37 方法 1-1.36 中的任一項，其中該 IFP 通過微穿刺技術、針芯（wick-in-needle）技術或MRI技術來測量。

1.38 任何前述方法，所述方法進一步包括施用選自以下至少一種的另外的活性劑：結合PD-1或PD-L1的抗體、CTLA-4/B7相互作用的抑制劑、或結合血管內皮生長因子（VEGF）的抑制劑。

【0039】 在另一個實施例中，本發明提供如方法1-1.10中任一項所定義的化合物或其藥學上可接受的鹽或前藥在製造用於治療具有至少10 mmHg的間質液壓（IFP）的腫瘤受試者的癌症的藥物中的用途，例如用於方法1-1.38中的任一項。

【0040】 在另一個實施例中，本發明提供了一種化合物，該化合物是PD-1受體與其配體PD-L1之間相互作用的抑制劑，並且不是蛋白質，例如如方法1.1-1.10中任一項所定義的化合物，其用於治療具有至少10 mmHg的間質液壓（IFP）的腫瘤受試者的癌症，例如用於方法1-1.38中的任一項。

【0041】 在另一方面，本發明提供了一種用於治療具有至少10 mmHg的間質液壓（IFP）的腫瘤受試者的癌症的方法（方法2），該方法包括向該受試者施用治療有效量的 (i) 化合物或其藥學上可接受的鹽或前藥，其中該化合物是PD-1受體與其配體PD-L1之間相互作用的非蛋白抑制劑，以及 (ii) 結合PD-1或PD-L1的抗體：

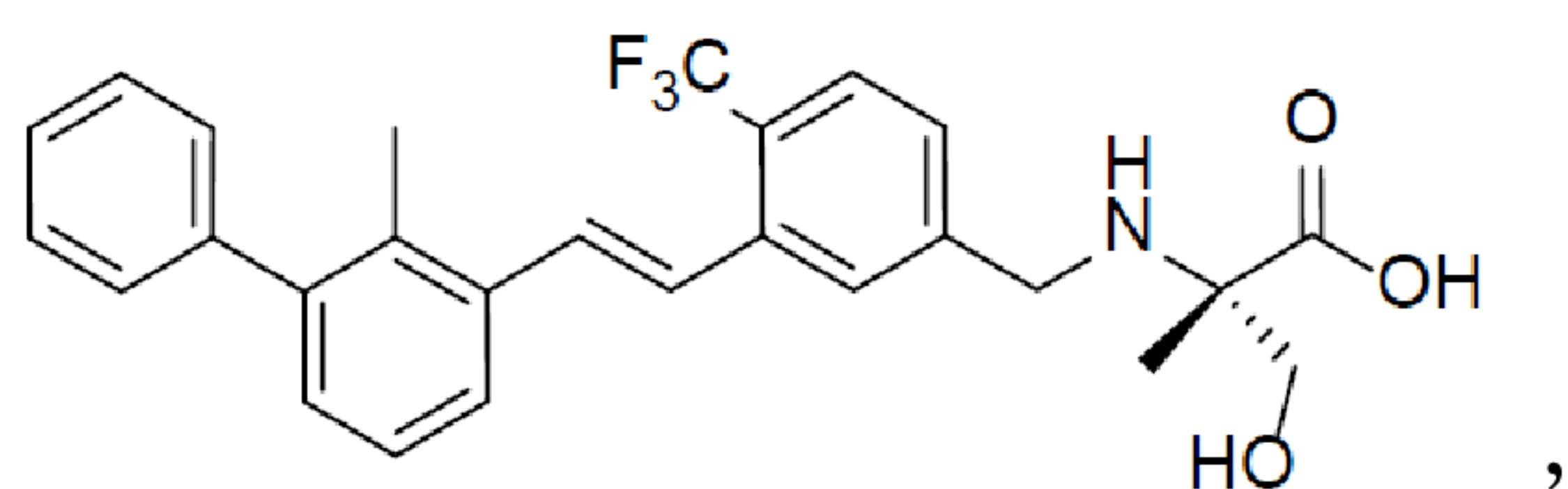
2.1 方法2，其中該化合物結合PD-L1。

2.2 方法2或2.1中的任一項，其中該化合物的分子量（MW）小於1500道爾頓。

2.3 方法2-2.2中的任一項，其中該化合物在PD-1/PD-L1結合測定中的IC₅₀小於100 nM。

2.4 方法2-2.3中的任一項，其中該化合物具有如方法1.2-1.10中任一項所述的結構，呈游離或藥學上可接受的鹽形式。

2.5 方法2-2.4中的任一項，其中該化合物具有以下結構



呈游離或藥學上可接受的鹽形式。

2.6 方法2-2.5中的任一項，其中該癌症是骨癌、胰腺癌、皮膚癌、頭或頸癌、皮膚或眼內惡性黑色素瘤、子宮癌、卵巢癌、直腸癌、肛門區域癌、胃癌、睪丸癌、子宮癌、輸卵管癌、子宮內膜癌、子宮頸癌、陰道癌、外陰癌、霍奇金病、非霍奇金淋巴瘤、食道癌、小腸癌、內分泌系統癌、甲狀腺癌、甲狀旁腺癌、腎上腺癌、軟組織肉瘤、尿道癌、陰莖癌、慢性或急性白血病（包括急性髓性白血病、慢性髓性白血病、急性淋巴細胞性白血病、慢性淋巴細胞性白血病）、兒童實體瘤、淋巴細胞性淋巴瘤、膀胱癌、腎癌或尿道癌、腎盂癌、中樞神經系統（CNS）腫瘤、原發性CNS淋巴瘤、腫瘤血管生成、脊髓軸腫瘤、腦幹神經膠質瘤、垂體腺瘤、卡波西氏肉瘤、表皮樣癌、鱗狀細胞癌、T細胞淋巴瘤、環境誘導的癌症（包括由石棉誘導的那些）或這些癌症的組合。

2.7 方法2-2.6中的任一項，其中該癌症是乳腺癌。

2.8 方法2-2.6中的任一項，其中該癌症是黑色素瘤。

2.9 方法2-2.6中的任一項，其中該癌症是結腸直腸癌。

2.10 方法2-2.9中的任一項，其中該受試者是人類。

- 2.11 方法2-2.10中的任一項，其中該化合物與該抗體同時施用。
- 2.12 方法2-2.11中的任一項，其中該化合物在施用該抗體之後施用。
- 2.13 方法2-2.12中的任一項，其中該抗體選自由派姆單抗、納武單抗、塞米普利單抗、阿特珠單抗、德瓦魯單抗和阿維魯單抗組成的組。
- 2.14 方法2-2.13中的任一項，其中該化合物口服施用。
- 2.15 方法2-2.14中的任一項，其中該抗體以靜脈內輸注或皮下施用。
- 2.16 方法2-2.15中的任一項，其中該受試者先前已經接受癌症治療。
- 2.17 方法2.16，其中該癌症治療是化學療法。
- 2.18 方法2.17，其中該化學療法包括含鉑化療劑。
- 2.19 方法2.17或2.18，其中該化學療法是含鉑雙重化療。
- 2.20 方法2-2.19中的任一項，其中該受試者對該癌症治療無應答。
- 2.21 方法2-2.20中的任一項，其中該受試者沒有明顯的自身免疫性疾病的病史。
- 2.22 方法2-2.21中的任一項，其中該受試者尚未接受器官或骨髓移植。
- 2.23 方法2-2.22中的任一項，其中該化合物以每天20-300 mg/kg、30-240 mg/kg、40-200 mg/kg、50-190 mg/kg、60-180 mg/kg、70-170 mg/kg、80-160 mg/kg、90-150 mg/kg或100-140 mg/kg的總劑量施用。
- 2.24 方法2-2.23中的任一項，其中該化合物以約10-150 mg/kg、15-120 mg/kg、20-100 mg/kg、30-90 mg/kg或40-80 mg/kg體重的量每天兩次(BID)施用。
- 2.25 方法2-2.24中的任一項，其中該化合物以約30 mg/kg、35 mg/kg、40 mg/kg、45 mg/kg、50 mg/kg、55 mg/kg、60 mg/kg、65 mg/kg、70 mg/kg、75 mg/kg、80 mg/kg、85 mg/kg、90 mg/kg、95 mg/kg、100 mg/kg、105 mg/kg、

110 mg/kg、115 mg/kg、120 mg/kg、125 mg/kg、130 mg/kg、135 mg/kg、140 mg/kg、145 mg/kg或150 mg/kg體重的量BID施用。

2.26 方法2-2.25中的任一項，其中該化合物以約30 mg/kg體重的量BID施用。

2.27 方法2-2.25中的任一項，其中該化合物以約60 mg/kg體重的量BID施用。

2.28 方法2-2.25中的任一項，其中該化合物以約90 mg/kg體重的量BID施用。

2.29 方法2-2.25中的任一項，其中該化合物以約120 mg/kg體重的量BID施用。

2.30 方法2-2.29中的任一項，其中該受試者先前已經接受癌症治療。

2.31 方法2.30，其中該癌症治療是化學療法。

2.32 方法2.31，其中該化學療法包括含鉑化療劑。

2.33 方法2.31或方法2.32，其中該化學療法是含鉑雙重化療。

2.34 方法2-2.33中的任一項，其中該受試者對該癌症治療無應答。

2.35 方法2-2.34中的任一項，其中該受試者沒有明顯的自身免疫性疾病的病史。

2.36 方法2-2.35中的任一項，其中該受試者尚未接受器官或骨髓移植。

2.37 方法2-2.36中的任一項，其中該受試者的IFP為10-50 mmHg、15-45 mmHg或20-40 mmHg。

2.38 方法2-2.37中的任一項，其中該受試者的IFP為至少15 mmHg、至少20 mmHg、至少25 mmHg、至少30 mmHg、至少35 mmHg、至少40 mmHg、至少45 mmHg或至少50 mmHg。

2.39 方法2-2.38中的任一項，其中該IFP通過微穿刺技術、針芯技術或MRI技術來測量。

【0042】 在另一個實施例中，本發明提供如方法1-1.10中任一項所定義的化合物或其藥學上可接受的鹽或前藥與結合PD-1/PD-L1的抗體一起在製造用於治療具有至少10 mmHg的間質液壓（IFP）的腫瘤受試者的癌症的藥物中的用途，例如用於方法2-2.39中的任一項。

【0043】 在另一個實施例中，本發明提供了一種化合物，該化合物是PD-1受體與其配體PD-L1之間相互作用的抑制劑，並且不是蛋白質，例如如方法1.1-1.10中任一項所定義的化合物，其與結合PD-1/PD-L1的抗體組合用於治療具有至少10 mmHg的間質液壓（IFP）的腫瘤受試者的癌症，例如用於方法2-2.39中的任一項。

【0044】 在另一方面，本發明提供了一種用於治療具有至少10 mmHg的間質液壓（IFP）的腫瘤受試者的癌症的方法（方法3），該方法包括向該受試者施用治療有效量的 (i) 化合物或其藥學上可接受的鹽或前藥，其中該化合物是PD-1受體與其配體PD-L1之間相互作用的非蛋白抑制劑，以及 (ii) CTLA-4/B7相互作用的抑制劑：

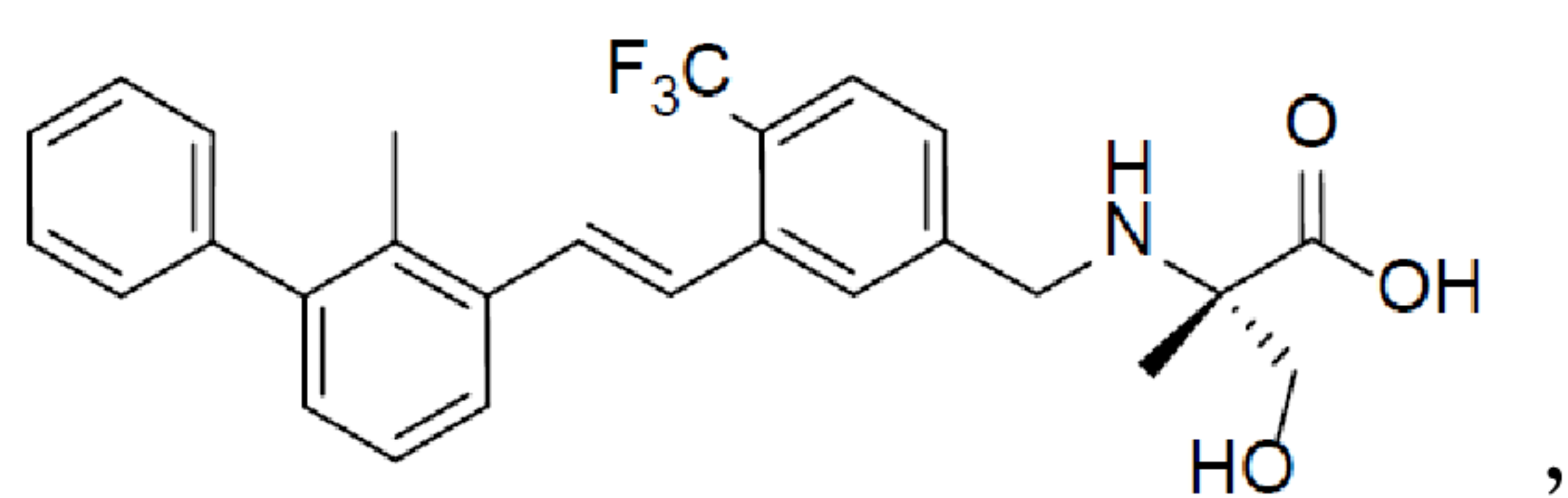
3.1 方法3，其中該化合物結合PD-L1。

3.2 方法3或3.1中的任一項，其中該化合物的分子量（MW）小於1500道爾頓。

3.3 方法3-3.2中的任一項，其中該化合物在PD-1/PD-L1結合測定中的IC₅₀小於100 nM。

3.4 方法3-3.3中的任一項，其中該化合物具有如方法1.2-1.10中任一項所述的結構，呈游離或藥學上可接受的鹽形式。

3.5 方法 3-3.4 中的任一項，其中該化合物具有以下結構



呈游離或藥學上可接受的鹽形式。

3.6 方法3-3.5中的任一項，其中該癌症是骨癌、胰腺癌、皮膚癌、頭或頸癌、皮膚或眼內惡性黑色素瘤、子宮癌、卵巢癌、直腸癌、肛門區域癌、胃癌、睪丸癌、子宮癌、輸卵管癌、子宮內膜癌、子宮頸癌、陰道癌、外陰癌、霍奇金病、非霍奇金淋巴瘤、食道癌、小腸癌、內分泌系統癌、甲狀腺癌、甲狀旁腺癌、腎上腺癌、軟組織肉瘤、尿道癌、陰莖癌、慢性或急性白血病（包括急性髓性白血病、慢性髓性白血病、急性淋巴細胞性白血病、慢性淋巴細胞性白血病）、兒童實體瘤、淋巴細胞性淋巴瘤、膀胱癌、腎癌或尿道癌、腎盂癌、中樞神經系統（CNS）腫瘤、原發性CNS淋巴瘤、腫瘤血管生成、脊髓軸腫瘤、腦幹神經膠質瘤、垂體腺瘤、卡波西氏肉瘤、表皮樣癌、鱗狀細胞癌、T細胞淋巴瘤、環境誘導的癌症（包括由石棉誘導的那些）或這些癌症的組合。

3.7 方法3-3.6中的任一項，其中該癌症是乳腺癌。

3.8 方法3-3.6中的任一項，其中該癌症是黑色素瘤。

3.9 方法3-3.6中的任一項，其中該癌症是結腸直腸癌。

3.10 方法3-3.9中的任一項，其中該受試者是人類。

3.11 方法3-3.10中的任一項，其中該化合物與該抗體同時施用。

3.12 方法3-3.11中的任一項，其中該化合物在施用CTLA-4/B7相互作用的抑制劑之後施用。

3.13 方法3-3.12中的任一項，其中CTLA-4/B7相互作用的抑制劑是伊匹木單抗。

3.14 方法3-3.13中的任一項，其中該化合物口服施用。

3.15 方法3-3.14中的任一項，其中CTLA-4/B7相互作用的抑制劑以靜脈內輸注或皮下施用。

3.16 方法3-3.15中的任一項，其中該受試者先前已經接受癌症治療。

3.17 方法3.16，其中該癌症治療是化學療法。

3.18 方法3.17，其中該化學療法包括含鉑化療劑。

3.19 方法3.17或3.18，其中該化學療法是含鉑雙重化療。

3.20 方法3-3.19中的任一項，其中該受試者對該癌症治療無應答。

3.21 方法3-3.20中的任一項，其中該受試者沒有明顯的自身免疫性疾病的病史。

3.22 方法3-3.21中的任一項，其中該受試者尚未接受器官或骨髓移植。

3.23 方法3-3.22中的任一項，其中該化合物以每天20-300 mg/kg、30-240 mg/kg、40-200 mg/kg、50-190 mg/kg、60-180 mg/kg、70-170 mg/kg、80-160 mg/kg、90-150 mg/kg或100-140 mg/kg的總劑量施用。

3.24 方法3-3.23中的任一項，其中該化合物以約10-150 mg/kg、15-120 mg/kg、20-100 mg/kg、30-90 mg/kg或40-80 mg/kg體重的量每天兩次(BID)施用。

3.25 方法3-3.24中的任一項，其中該化合物以約30 mg/kg、35 mg/kg、40 mg/kg、45 mg/kg、50 mg/kg、55 mg/kg、60 mg/kg、65 mg/kg、70 mg/kg、75 mg/kg、80 mg/kg、85 mg/kg、90 mg/kg、95 mg/kg、100 mg/kg、105 mg/kg、110 mg/kg、115 mg/kg、120 mg/kg、125 mg/kg、130 mg/kg、135 mg/kg、140 mg/kg、145 mg/kg或150 mg/kg體重的量BID施用。

3.26 方法3-3.25中的任一項，其中該化合物以約30 mg/kg體重的量BID施用。

3.27 方法3-3.25中的任一項，其中該化合物以約60 mg/kg體重的量BID施用。

3.28 方法3-3.25中的任一項，其中該化合物以約90 mg/kg體重的量BID施用。

3.29 方法3-3.25中的任一項，其中該化合物以約120 mg/kg體重的量BID施用。

3.30 方法3-3.29中的任一項，其中該受試者先前已經接受癌症治療。

3.31 方法3.30，其中該癌症治療是化學療法。

3.32 方法3.31，其中該化學療法包括含鉑化療劑。

3.33 方法3.31或方法3.32，其中該化學療法是含鉑雙重化療。

3.34 方法3-3.33中的任一項，其中該受試者對該癌症治療無應答。

3.35 方法3-3.34中的任一項，其中該受試者沒有明顯的自身免疫性疾病的病史。

3.36 方法3-3.35中的任一項，其中該受試者尚未接受器官或骨髓移植。

3.37 方法3-3.36中的任一項，其中該受試者的IFP為10-50 mmHg、15-45 mmHg或20-40 mmHg。

3.38 方法3-3.37中的任一項，其中該受試者的IFP為至少15 mmHg、至少20 mmHg、至少25 mmHg、至少30 mmHg、至少35 mmHg、至少40 mmHg、至少45 mmHg或至少50 mmHg。

3.39 方法3-3.38中的任一項，其中該IFP通過微穿刺技術、針芯技術或MRI技術來測量。

【0045】 在另一個實施例中，本發明提供如方法1-1.10中任一項所定義的化合物或其藥學上可接受的鹽或前藥與CTLA-4A/B7相互作用的抑制劑一起在製備用於治療具有至少10 mmHg的間質液壓（IFP）的腫瘤受試者的癌症的藥物中的用途，例如用於方法3-3.39中的任一項。

【0046】 在另一個實施例中，本發明提供了一種化合物，該化合物是PD-1受體與其配體PD-L1之間相互作用的抑制劑，並且不是蛋白質，例如如方法1.1-1.10中任一項所定義的化合物，其與CTLA-4A/B7相互作用的抑制劑組合用於治療具有至少10 mmHg的間質液壓（IFP）的腫瘤受試者的癌症，例如用於方法3-3.39中的任一項。

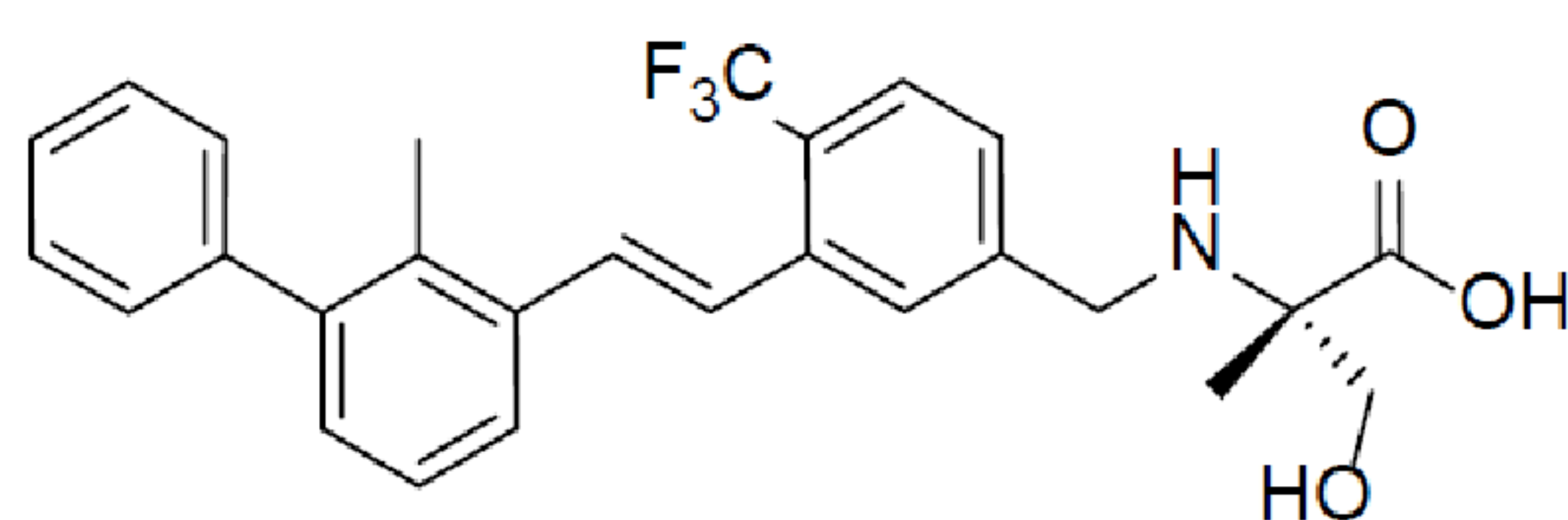
【0047】 在另一方面，本發明提供了一種用於治療具有至少10 mmHg的間質液壓（IFP）的腫瘤受試者的癌症的方法（方法4），該方法包括向該受試者施用治療有效量的化合物或其藥學上可接受的鹽或前藥以及結合血管內皮生長因子（VEGF）的抑制劑：

4.1 方法4，其中該化合物是PD-1受體與其配體PD-L1之間相互作用的抑制劑。

4.2 方法4或4.1中的任一項，其中該化合物的分子量（MW）小於1500道爾頓。

4.3 方法4-4.2中的任一項，其中該化合物在PD-1/PD-L1結合測定中的IC₅₀小於100 nM；

4.4 方法4-4.3中的任一項，其中該化合物具有如方法1.2-1.10中任一項所述的結構，呈游離或藥學上可接受的鹽形式，例如結構



呈游離或藥學上可接受的鹽形式。

4.5 方法4-4.4中的任一項，其中該癌症是骨癌、胰腺癌、皮膚癌、頭或頸癌、皮膚或眼內惡性黑色素瘤、子宮癌、卵巢癌、直腸癌、肛門區域癌、胃癌、睪丸癌、子宮癌、輸卵管癌、子宮內膜癌、子宮頸癌、陰道癌、外陰癌、霍奇金病、非霍奇金淋巴瘤、食道癌、小腸癌、內分泌系統癌、甲狀腺癌、甲狀旁腺癌、腎上腺癌、軟組織肉瘤、尿道癌、陰莖癌、慢性或急性白血病（包括急性髓性白血病、慢性髓性白血病、急性淋巴細胞性白血病、慢性淋巴細胞性白血病）、兒童實體瘤、淋巴細胞性淋巴瘤、膀胱癌、腎癌或尿道癌、腎盂癌、中樞神經系統（CNS）腫瘤、原發性CNS淋巴瘤、腫瘤血管生成、脊髓軸腫瘤、腦幹神經膠質瘤、垂體腺瘤、卡波西氏肉瘤、表皮樣癌、鱗狀細胞癌、T細胞淋巴瘤、環境誘導的癌症（包括由石棉誘導的那些）或這些癌症的組合。

4.6 方法4-4.5中的任一項，其中該癌症是乳腺癌。

4.7 方法4-4.5中的任一項，其中該癌症是黑色素瘤。

4.8 方法4-4.5中的任一項，其中該癌症是結腸直腸癌。

4.9 方法4-4.8中的任一項，其中該受試者是人類。

4.10 方法4-4.9中的任一項，其中該化合物口服施用。

4.11 方法4-4.9中的任一項，其中該化合物以靜脈內輸注、皮下或通過注射施用。

4.12 方法4-4.11中的任一項，其中結合VEGF的抑制劑以靜脈內輸注、皮下或口服施用。

4.13 方法4-4.12中的任一項，其中該化合物與結合VEGF的抑制劑同時施用。

4.14 方法4-4.12中的任一項，其中該化合物在施用結合VEGF的抑制劑之後施用。

4.15 方法4-4.14中的任一項，其中該受試者先前已經接受癌症治療。

4.16 方法4.15，其中該癌症治療是化學療法。

4.17 方法4.16，其中該化學療法包括含鉑化療劑。

4.18 方法4.16或方法4.17，其中該化學療法是含鉑雙重化療。

4.19 方法4.15-4.18中的任一項，其中該受試者對該癌症治療無應答。

4.20 方法4-4.19中的任一項，其中該受試者沒有明顯的自身免疫性疾病的病史。

4.21 方法4-4.20中的任一項，其中該受試者尚未接受器官或骨髓移植。

4.22 方法4-4.21中的任一項，其中該化合物以每天20-300 mg/kg、30-240 mg/kg、40-200 mg/kg、50-190 mg/kg、60-180 mg/kg、70-170 mg/kg、80-160 mg/kg、90-150 mg/kg或100-140 mg/kg的總劑量施用。

4.23 方法4-4.22中的任一項，其中該化合物以約10-150 mg/kg、15-120 mg/kg、20-100 mg/kg、30-90 mg/kg或40-80 mg/kg體重的量每天兩次(BID)施用。

4.24 方法4-4.23中的任一項，其中該化合物以約30 mg/kg、35 mg/kg、40 mg/kg、45 mg/kg、50 mg/kg、55 mg/kg、60 mg/kg、65 mg/kg、70 mg/kg、75 mg/kg、80 mg/kg、85 mg/kg、90 mg/kg、95 mg/kg、100 mg/kg、105 mg/kg、110 mg/kg、115 mg/kg、120 mg/kg、125 mg/kg、130 mg/kg、135 mg/kg、140 mg/kg、145 mg/kg或150 mg/kg體重的量BID施用。

4.25 方法4-4.24中的任一項，其中該化合物以約30 mg/kg體重的量BID施用。

4.26 方法4-4.24中的任一項，其中該化合物以約60 mg/kg體重的量BID施用。

4.27 方法4-4.24中的任一項，其中該化合物以約90 mg/kg體重的量BID施用。

4.28 方法4-4.24中的任一項，其中該化合物以約120 mg/kg體重的量BID施用。

4.29 方法4-4.28中的任一項，其中結合VEGF的抑制劑選自由貝伐單抗、帕唑帕尼、卡博替尼、索拉非尼、阿西替尼、瑞格非尼、帕納替尼、卡博替尼、凡德他尼、雷莫蘆單抗、樂伐替尼和貝伐單抗組成的組。

4.30 方法4-4.29中的任一項，其中該受試者的IFP為10-50 mmHg、15-45 mmHg或20-40 mmHg。

4.31 方法4-4.30中的任一項，其中該受試者的IFP為至少15 mmHg、至少20 mmHg、至少25 mmHg、至少30 mmHg、至少35 mmHg、至少40 mmHg、至少45 mmHg或至少50 mmHg。

4.32 方法4-4.31中的任一項，其中該IFP通過微穿刺技術、針芯技術或MRI技術來測量。

【0048】 在另一個實施例中，本發明提供如方法1-1.10中任一項所定義的化合物或其藥學上可接受的鹽或前藥與結合血管內皮生長因子（VEGF）的抑制劑一起在製造用於治療具有至少10 mmHg的間質液壓（IFP）的腫瘤受試者的癌症的藥物中的用途，例如用於方法4-4.32中的任一項。

【0049】 在另一個實施例中，本發明提供了一種化合物，該化合物是PD-1受體與其配體PD-L1之間相互作用的抑制劑，並且不是蛋白質，例如如方法1.1-1.10中任一項所定義的化合物，其與結合血管內皮生長因子（VEGF）

的抑制劑組合用於治療具有至少10 mmHg的間質液壓（IFP）的腫瘤受試者的癌症，例如用於方法4-4.32中的任一項。

【0050】 對於口服施用，包含本文公開的化合物的藥物組合物可以呈例如片劑、膠囊、液體膠囊、懸浮液或液體的形式。藥物組合物優選地製成含有特定量的活性成分的劑量單位形式。例如，藥物組合物可以以包含約0.1至1000 mg範圍內的活性成分的量的片劑或膠囊提供。用於人或其他哺乳動物的合適日劑量可根據患者的狀況和其他因素而廣泛變化，但可以使用常規方法確定。

【0051】 本文考慮的任何藥物組合物可以例如通過任何可接受和合適的口服製劑口服遞送。示例性口服製劑包括但不限於例如片劑、糖錠、錠劑、水性和油性懸浮液、可分散的粉劑或顆粒劑、乳劑、硬膠囊和軟膠囊、液體膠囊、糖漿和酏劑。用於口服施用的藥物組合物可以根據本領域已知的用於製造用於口服施用的藥物組合物的任何方法來製備。為了提供藥學上可口的製劑，根據本公開的藥物組合物可以包含至少一種選自以下的試劑：甜味劑、調味劑、著色劑、緩和劑、抗氧化劑和防腐劑。

【0052】 用於腸胃外施用的製劑可以呈水性或非水性等滲無菌注射溶液或懸浮液的形式。這些溶液和懸浮液可以由無菌粉末或顆粒、使用一種或多種提到的用於口服施用製劑中的載體或稀釋劑或者通過使用其他合適的分散劑或潤濕劑和懸浮劑來製備。化合物可溶於水、聚乙二醇、丙二醇、乙醇、玉米油、棉籽油、花生油、芝麻油、苯甲醇、氯化鈉、黃耆膠和/或各種緩衝劑中。其他助劑和施用方式在製藥領域是眾所周知的。活性成分還可以作為與合適的載體（包括鹽水、右旋糖或水）或與環糊精（即Captisol）、增溶助溶劑（即丙二醇）或增溶膠束（即吐溫80）的組合物通過注射施用。

【0053】 無菌可注射製劑還可以在無毒的腸胃外可接受的稀釋劑或溶劑中的無菌可注射溶液或懸浮液，例如在1,3-丁二醇中的溶液。可以使用的可接受的媒介物和溶劑是水、林格氏溶液和等滲氯化鈉溶液。另外，通常採用無菌不揮發性油作為溶劑或懸浮介質。為此目的，可以使用任何溫和的不揮發性油，包括合成的單甘油單酯或甘油二酯。另外，發現脂肪酸（如油酸）可用於製備可注射劑。

【0054】 無菌可注射的水包油微乳劑可以例如通過以下製備：1) 將至少一種具有式 (I) 或式 (II) 的化合物溶解在油相，例如大豆油和卵磷脂的混合物中；2) 將含有式 (I) 或式 (II) 的油相與水和甘油的混合物合併；以及3) 加工所述組合以形成微乳劑。

【0055】 可以根據本領域已知的方法製備無菌水性或油性懸浮液。例如，無菌水溶液或懸浮液可以用無毒的腸胃外可接受的稀釋劑或溶劑（例如1,3-丁二醇）製備；並且無菌油性懸浮液可以用無菌無毒的可接受的溶劑或懸浮介質（例如無菌的不揮發性油，例如合成的甘油單酯或甘油二酯）；和脂肪酸（例如油酸）製備。

【0056】 可以在本公開的藥物組合物中使用的藥學上可接受的載體、助劑和媒介物包括但不限於離子交換劑，氧化鋁，硬脂酸鋁，卵磷脂，自乳化藥物遞送系統（SEDDS）例如d- α -生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯，用於藥物劑型中的表面活性劑如吐溫，聚乙氧基化蓖麻油如CREMOPHOR表面活性劑（BASF）或其他類似的聚合物遞送基質，血清蛋白如人血清白蛋白，緩衝物質如磷酸鹽、甘氨酸、山梨酸、山梨酸鉀、飽和植物脂肪酸的部分甘油酯混合物、水、鹽或電解質（如硫酸魚精蛋白、磷酸氫二鈉、磷酸氫鉀、氯化鈉、鋅鹽），膠體二氧化矽，三矽酸鎂，聚乙烯吡咯烷酮，纖維素基物質，聚乙二醇，羧甲基纖維素鈉，聚丙烯酸酯，蠟，聚乙烯-聚氧丙

烯嵌段聚合物，聚乙二醇以及羊毛脂。環糊精（例如 α -、 β -和 γ -環糊精）或化學修飾的衍生物（例如羥烷基環糊精，包括2-和3-羥丙基-環糊精）或其他可溶的衍生物也可以有利地用於增強具有文中所述式的化合物的遞送。

【0057】 可以根據藥劑學的常規方法加工本公開的藥物活性化合物，以產生用於施用給患者（包括人類和其他哺乳動物）的藥劑。可以對藥物組合物進行常規的製藥操作，如滅菌，和/或其可以包含常規的助劑，例如防腐劑、穩定劑、潤濕劑、乳化劑、緩衝劑等。片劑和丸劑可另外用腸溶包衣製備。此類組合物還可包含助劑，例如潤濕劑、甜味劑、調味劑和芳香劑。

【0058】 所施用的化合物的量以及用本公開的化合物和/或組合物治療疾病症狀的給藥方案取決於多種因素，包括年齡、體重、性別、受試者的醫學病症、疾病類型、疾病的嚴重程度、施用途徑和頻率以及所用的特定化合物。因此，給藥方案可以廣泛變化，但是可以使用標準方法常規地確定。約0.001至250 mg/kg體重、優選地約0.0025與約150 mg/kg體重之間、最優選地約0.005至120 mg/kg體重之間的日劑量可能是合適的。日劑量可以以每天一到四個劑量施用。其他給藥方案包括每週一個劑量和每兩天的週期一個劑量。

【0059】 出於治療目的，本公開的活性化合物通常與適合於指定施用途徑的一種或多種助劑組合。如果口服施用，可將化合物與乳糖、蔗糖、澱粉粉末、鏈烷酸的纖維素酯、纖維素烷基酯、滑石、硬脂酸、硬脂酸鎂、氧化鎂、磷酸和硫酸的鈉鹽和鈣鹽、明膠、阿拉伯膠、海藻酸鈉、聚乙烯吡咯烷酮和/或聚乙烯醇混合，然後壓片或封裝以方便施用。這樣的膠囊或片劑可以包含控釋製劑，其可以以活性化合物在羥丙基甲基纖維素中的分散體的形式提供。

【0060】 PD-L1阻斷也可以與標準癌症治療組合。PD-L1阻斷可以與化療方案有效組合。在這些情況下，減少所施用的化療劑的劑量是可能的（Mokyr, M.等人 (1998) *Cancer Research* [癌症研究] 58: 5301-5304）。PD-L1阻斷還可與結合PD-1或PD-L1的現有抗體組合。

【0061】 腫瘤通過多種機制逃避宿主免疫監視。可以通過由腫瘤表達並且具有免疫抑制性的蛋白質的失活來克服這些機制中的許多機制。這些尤其包括TGF- β （Kehrl, J.等人 (1986) *J. Exp. Med.*[實驗醫學雜誌] 163: 1037-1050）、IL-10（Howard, M.和O'Garra, A. (1992) *Immunology Today* [今日免疫學] 13: 198-200）和Fas配體（Hahne, M.等人 (1996) *Science* [科學] 274: 1363-1365）。關於這些實體中的每一種的大環肽可以與本公開的化合物組合使用，以抵消免疫抑制劑的作用並有助於宿主的腫瘤免疫應答。

【0062】 激活宿主免疫應答的大環肽可以與抗PD-1組合使用。這些包括樹突狀細胞表面上的激活DC功能和抗原呈遞的分子。抗CD40大環肽能夠有效代替輔助性T細胞活性（Ridge, J.等人 (1998) *Nature* [自然] 393: 474-478），並可與PD-1大環肽結合使用（Ito, N.等人 (2000) *Immunobiology* [免疫生物學] 201 (5) 527-40）。將大環肽激活成T細胞共刺激分子也可提供增加的T細胞激活水平，所述T細胞共刺激分子例如CTLA-4（例如美國專利號5,811,097）、OX-40（Weinberg, A.等人 (2000) *Immunol* [免疫學] 164: 2160-2169）、4-1BB（Melero, I.等人 (1997) *Nature Medicine* [自然醫學] 3: 682-685 (1997)）和ICOS（Hutloff, A.等人 (1999) *Nature* [自然] 397: 262-266）。

【0063】 血管內皮生長因子（VEGF）是促進血管生成的最重要的蛋白質之一，血管生成是從預先存在的血管網絡形成新血管的嚴格調控的過程（Ferrara, N., (2004), *Endocrine Reviews* [內分泌綜述], 25(4): 581-611）。在

發育和諸如傷口癒合等正常生理過程中需要血管生成，並且血管生成還涉及許多疾病發病機理，包括AMD、RA、糖尿病性視網膜病變、腫瘤生長和轉移。已顯示抑制血管生成在治療應用中是有效的。

【0064】 本公開的化合物（例如，如方法1.2-1.10中所述）可與一種或多種其他治療劑（例如細胞毒性劑、放射毒性劑或免疫抑制劑）共同施用。本公開的化合物可以在另一種治療劑之前、之後或同時施用，或者可以與其他已知的療法（例如抗癌療法，例如放射）共同施用。此類治療劑尤其包括抗腫瘤劑，例如多柔比星（阿黴素）、順鉑硫酸博來黴素、卡莫司汀、苯丁酸氮芥、氮烯咪胺和環磷醯胺羥基脲，它們自身僅在對患者有毒性或亞毒性的水平上是有效的。順鉑每四周一次以100 mg/劑量靜脈內施用，阿黴素每21天一次以60-75 mg/ml劑量靜脈內施用。具有式 (I)、式 (II) 的化合物或其鹽與化療劑的共同施用提供了兩種抗癌劑，這兩種抗癌劑通過對人類腫瘤細胞產生細胞毒性作用的不同機制起作用。這種共同施用可以解決由於腫瘤細胞抗藥性的發展或抗原性的改變（使得腫瘤細胞不與抗體反應）而引起的問題。

【0065】 當與本公開的化合物組合使用時，上述其他治療劑可以例如以醫生桌上參考手冊（Physicians' Desk Reference，PDR）中指示的量或由本領域普通技術人員另外確定的量使用。在本公開的方法中，此類其他治療劑可以在如方法1及以下、方法2及以下、方法3及以下和方法4及以下中所公開的化合物的施用之前、同時或之後施用。

【0066】 實例

【0067】 在以下實例中進一步限定本公開。應當理解，實例僅以舉例說明的方式給出。根據以上討論和實例，本領域技術人員可以確定本公開的基本特徵，並且在不脫離其精神和範圍的情況下，可以進行各種改變和修改

以使本公開適應多種用途和條件。因此，本公開不限於下文闡述的說明性實例，而是由所附申請專利範圍限定。

【0068】 實例1：各種腫瘤中IFP的測量

【0069】 間質液壓(IFP)通過Millar Mikro-Tip壓力導管傳感器(SPR-1000)測量。將導管連接到PCU-2000壓力控制單元和AD Instruments PowerLab數據採集系統(米勒儀器公司(Millar Instruments, Inc.))。記錄後，使用LabChart軟件（米勒儀器公司（ Millar Instruments, Inc. ））分析數據。每次測量前，將系統校準至水柱中的0 mm Hg。為了放置導管，首先將18號針插入每個腫瘤的中心，然後在針拔出後將探針引入該空間並保持在那裡，直到測量到穩定的壓力輸出訊號。結果顯示在表1中並表明這些腫瘤中的IFP為至少10 mmHg。

表 1：各種腫瘤中 IFP 的總結

	MC-38	B16F10	4T1
IFP (mmHg)	15.54	16.08	48.3
	25.32	23.28	45.78
	45	12.72	74.64
	/	/	66
	/	/	54.42

【0070】 實例2：化合物的體外研究

【0071】 生物學測定：使用PD-1/PD-L1均相時間分辨螢光（HTRF）結合測定法研究本文公開的化合物結合PD-L1的能力。

【0072】 所有結合研究均在HTRF測定緩衝液中進行，該緩衝液由補充了0.1%（ v ）牛血清白蛋白和0.05%（ v/v ）吐溫 -20的dPBS組成。對於PD-1-Ig/PD-L1-His結合測定，將抑制劑與PD-L1-His（最終10 nM）在4 .mu.l測定緩衝液中預孵育15分鐘，然後加入在1.mu.l測定緩衝液中的PD-1-Ig（最終20 nM），再孵育15分鐘。使用來自人類、食蟹猴或小鼠的PD-L1。使用

銑穴狀物標記的抗Ig（最終1 nM）和別藻藍蛋白（APC）標記的抗His（最終20 nM）來實現HTRF檢測。將抗體在HTRF檢測緩衝液中稀釋，並將5.μl分配在結合反應的頂部。使反應混合物平衡30分鐘，並使用EnVision螢光計獲得訊號（665 nm/620 nm比率）。在PD-i-Ig/PD-L2-His（分別為20和5 nM）、CD80-His/PD-L1-Ig（分別為100和10 nM）和CD80-His/CTLA4-Ig（分別為10和5 nM）之間建立另外的結合測定。如下進行生物素化多肽（AISGGGGSTYYADSVKD）與人PD-L1-His之間的競爭研究。將抑制劑與PD-L1-His（最終10 nM）在4.μl測定緩衝液中預孵育60分鐘，然後加入在1.μl測定緩衝液中的生物素化多肽（最終0.5 nM）。使結合平衡30分鐘，然後加入在5.μl HTRF緩衝液中的銑穴狀物標記的鏈黴親和素（最終2.5 pM）和APC標記的抗His（最終20 nM）。使反應平衡30分鐘，並使用EnVision螢光計獲得訊號（665 nm/620 nm比率）。在HTRF測定中，化合物有效抑制hPD-1和hPD-L1之間的結合，IC₅₀為19 nM。

【0073】 為了測量該化合物的細胞活性，使用了PD-L1抑制的T細胞的激活方案。在此方案中，用人PD-L1穩定轉染人Hep3B細胞。通過與這些PD-L1轉染的細胞共培養使含有PD-1的人T細胞失活。然後選擇抗PD-1抗體Keytruda[®]作為參考，以分析該化合物對PD-L1抑制的人T細胞的激活。以劑量依賴性方式，該化合物有效地恢復了PD-L1抑制的人T細胞的激活，這通過將Keytruda用作陽性對照時細胞因子IFN-γ的增加來表明。

【0074】 實例3：化合物在BALB/c小鼠的皮下4T1鼠乳腺癌模型中的抗腫瘤功效的體內試驗

【0075】 實驗所需的材料：抗體：小鼠PD-1抗體，產品規格：7.09 mg/mL（50 mg/mL），批號：695318A1，購自BioXcell公司，在4°C下儲存。實驗動物：60只BALB/C小鼠，雌性，6-8周齡，20-23 g，購自上海靈昌生物技

術有限公司（Shanghai Lingchang Biotechnology Co. Ltd.）。配製材料：蓖麻油（Cremophor RH40），CAS號：61788-85-0，批號：29761847G0，購自上海協泰化工有限公司（Shanghai Xietai Chemical Co. Ltd.）； β -環糊精（SBE- β -CD），CAS號：128446-35-5，批號：20180110，購自上海韶遠化工有限公司（Shanghai Shaoyuan Chemical Co. Ltd.）；RPMI-1640培養基，產品號：1869036，批號：11875-093，購自Gibco有限公司（Gibco Co. Ltd.）；PBS，產品號：SH30256.01，批號：AB10141338，購自HyClone有限公司（HyClone Co. Ltd.）；胎牛血清：CAS號：10099-141，批號：1966174C，購自Gibco有限公司。

【0076】 細胞製備和植入：將4T1細胞（CRL-2539™）與補充有10%熱滅活的FBS的RPMI 1640一起在37°C下在5% CO₂培養箱中進行培養。每週將細胞傳代3次。收穫細胞，計數並傳代，約70%匯合時進行接種。

【0077】 腫瘤細胞接種和分組施用：將含有 1×10^5 4T1腫瘤細胞（懸浮在基礎RPMI-1640培養基中的細胞）的50 μ L細胞懸浮液接種到小鼠左腹部的第四個脂肪墊中。接種後第二天，根據腫瘤接種的順序，採用分層隨機進行分組，並在分組當天開始施用。

【0078】 測試物質的製備：製劑的製備：在磁力攪拌下將490 mL無菌水加入容量瓶中以形成渦流。用勺子將100 g蓖麻油（Cremophor RH40）緩慢地加入渦流中，並保持溶液攪拌。加入200 g β -環糊精（SBE- β -CD），同時保持溶液攪拌直至溶液澄清，將總體積設定為1000 mL，其含有10%（w/v）Cremophor RH40 + 20%（w/v）SBE- β -CD水溶液。

【0079】 化合物懸浮液的製備：稱量178.88 mg化合物，並加入14.817 mL 10%（w/v）Cremophor RH40 + 20%（w/v）SBE- β -CD水溶液。通過在磁力攪拌下充分混合，獲得濃度為12.0 mg/mL的懸浮液。移液7.0 mL濃度為12.0

mg/mL的化合物懸浮液，並加入7.0 mL水性配製溶液。通過在磁力攪拌下充分混合，獲得濃度為6.0 mg/mL的懸浮液。移液7.0 mL濃度為6.0 mg/mL的化合物懸浮液，並加入7.0 mL水性配製溶液。通過在磁力攪拌下充分混合，獲得濃度為3.0 mg/mL的懸浮液。移液7.0 mL濃度為3.0 mg/mL的化合物懸浮液，並加入7.0 mL水性配製溶液。通過在磁力攪拌下充分混合，獲得濃度為1.5 mg/mL的懸浮液。每天製備化合物懸浮液一次。

【0080】 mPD-1抗體的製備：移液0.339 mL mPD-L1抗體（7.09 mg/mL）原始溶液，並加入2.061 mL PBS溶液。將溶液充分混合，獲得最終濃度為1 mg/mL的溶液。

【0081】 程序：將媒介物組中的小鼠秤重並根據其體重數記錄在電子天平中。對媒介物組中的小鼠根據其體重通過口服施用每天兩次給予所製備的製劑溶液，容量為0.1 mL/10 g。每只小鼠花費約20秒，每組10只小鼠共計花費約5分鐘。

【0082】 將抗體（10 mg/kg）組中的小鼠秤重並根據其體重數記錄在電子天平中。對抗體組中的小鼠根據其體重通過IP施用每週兩次給予所製備的抗體溶液，容量為0.1 ml/10 g。每只小鼠花費約20秒，每組10只小鼠共計花費約5分鐘。

【0083】 將化合物（15 mg/kg）組中的小鼠秤重並根據其體重數記錄在電子天平中。對該組中的小鼠根據其體重通過口服施用每天兩次給予所製備的化合物懸浮液，容量為0.1 ml/10 g。每只小鼠花費約20秒，每組10只小鼠共計花費約5分鐘。

【0084】 將化合物（30 mg/kg）組中的小鼠秤重並根據其體重數記錄在電子天平中。對該組中的小鼠根據其體重通過口服施用每天兩次給予所製備

的化合物懸浮液，容量為0.1 ml/10 g。每只小鼠花費約20秒，每組10只小鼠共計花費約5分鐘。

【0085】 將化合物（60 mg/kg）組中的小鼠秤重並根據其體重數記錄在電子天平中。對該組中的小鼠根據其體重通過口服施用每天兩次給予所製備的化合物懸浮液，容量為0.1 ml/10 g。每只小鼠花費約20秒，每組10只小鼠共計花費約5分鐘。

【0086】 將化合物（120 mg/kg）組中的小鼠秤重並根據其體重數記錄在電子天平中。對該組中的小鼠根據其體重通過口服施用每天兩次給予所製備的化合物懸浮液，容量為0.1 ml/10 g。每只小鼠花費約20秒，每組10只小鼠共計花費約5分鐘。

【0087】 用數字遊標卡尺每週三次測量腫瘤並計算腫瘤體積。如果腫瘤的大小超過2000 mm³，或當動物具有嚴重的疾病、疼痛或不能自由進食和飲水時，則實施安樂死。每天通過電子天平測量動物的體重。當動物明顯瘦弱並且其體重減少超過20%時，則需要安樂死。在施用化合物後20天，實驗結束。

【0088】 如下計算腫瘤抑制率：

$$\text{TGI}(\%) = (1 - (\text{施用當天的腫瘤體積} - \text{施用第一天的腫瘤體積}) / (\text{施用當天的腫瘤體積} - \text{媒介物組第一天的腫瘤體積})) \times 100\%$$

【0089】 使用GraphPad Prism 5.0軟件，通過雙向方差分析來分析小鼠的腫瘤體積變化，並根據邦費羅尼（Bonferroni）事後檢驗方法與媒介物組比較， $P < 0.05$ 被認為是顯著不同的。

【0090】 在該測定中，該化合物和mPD-1抗體在腫瘤生長抑制（TGI）中表現出相似的功效。此外，該化合物的最小有效劑量為30 mpk（ $p < 0.05$ ）。結果總結在表2中。

表 2：化合物在 BALB/c 小鼠的皮下 4T1 鼠乳腺癌模型中的抗腫瘤
功效的體內試驗結果。

組	腫瘤體積 (mm ³)	TGI (%)	p-值
空白對照	860.89 ± 42.52	--	--
mPD-1 抗體，10 mg/kg，IP，BIW	700.96 ± 39.56	18.58	< 0.001
化合物，15 mg/kg，PO，BID	689.03 ± 43.97	19.96	< 0.001
化合物，30 mg/kg，PO，BID	573.9 ± 43.18	33.34	< 0.001
化合物，60 mg/kg，PO，BID	548.24 ± 31.39	36.32	< 0.001
化合物，120 mg/kg，PO，BID	503.16 ± 32.93	41.55	< 0.001

【0091】 實例4.化合物在B16F10模型中的抗腫瘤功效的體內試驗

【0092】 實驗所需的材料：抗體：小鼠PD-1抗體，產品規格：7.09 mg/mL（50 mg/mL），批號：695318A1，購自BioXcell公司，在4°C下儲存。實驗動物：60只C57BL/6小鼠，雌性，6-8周齡，17-21 g，購自上海靈昌生物技術有限公司。配製材料：蓖麻油（Cremophor RH40），CAS號：61788-85-0，批號：29761847G0，購自上海協泰化工有限公司；β-環糊精（SBE-β-CD），CAS號：128446-35-5，批號：20180110，購自上海韶遠化工有限公司；DMEM培養基，產品號：11995-065，批號：2025378，購自Gibco有限公司；PBS，產品號：SH30256.01，批號：AB10141338，購自HyClone有限公司；胎牛血清：產品號：04-002-1A，批號：1625436，購自百靈佳殷格翰公司（Boehringer Ingelheim Co. Ltd.）；甲基纖維素（MC），產品號：M7027-250G，批號：079K0054V，購自西格瑪公司（Sigma）。

【0093】 細胞製備和植入：在37°C下在5% CO₂的空氣氣氛中，將B16-F10腫瘤細胞（ATCC CRL-6475™）以單層培養物體外維持在補充有10%熱滅

活的胎牛血清的DMEM培養基中。通過胰蛋白酶-EDTA處理，每週三次常規傳代培養腫瘤細胞。收穫生長到約70%-80%匯合的細胞，並計數用於腫瘤接種。

【0094】 腫瘤細胞接種和分組施用：將含有 1×10^6 B16F10腫瘤細胞（懸浮在基礎DMEM培養基中的細胞）的100 μ L細胞懸浮液接種到小鼠的右側皮下。接種後第二天，根據腫瘤接種的順序，採用分層隨機進行分組，並在分組當天開始施用。

【0095】 測試物質的製備：製劑的製備：在磁力攪拌下將700 mL無菌水加入容量瓶中以形成渦流。用勺子將100 g蓖麻油（Cremophor RH40）緩慢地加入渦流中，並保持溶液攪拌。加入200 g β -環糊精（SBE- β -CD），同時保持溶液攪拌直至溶液澄清，將總體積設定為1000 mL，其含有10%（w/v）Cremophor RH40 + 20%（w/v）SBE- β -CD水溶液。

【0096】 化合物懸浮液的製備：稱量169.16 mg化合物，並加入14.012 mL 10%（w/v）Cremophor RH40 + 20%（w/v）SBE- β -CD水溶液，通過在磁力攪拌下充分混合，獲得濃度為12.0 mg/mL的懸浮液。移液6.0 mL濃度為12.0 mg/mL的化合物懸浮液，並加入6.0 mL水性配製溶液。通過在磁力攪拌下充分混合，獲得濃度為6.0 mg/mL的懸浮液。移液6.0 mL濃度為6.0 mg/mL的化合物懸浮液，並加入6.0 mL水性配製溶液。通過在磁力攪拌下充分混合，獲得濃度為3.0 mg/mL的懸浮液。每天製備化合物懸浮液一次。

【0097】 mPD-1抗體的製備：移液0.564 mL mPD-L1抗體（7.09 mg/mL）原始溶液，並加入3.307 mL PBS溶液。將溶液充分混合，獲得最終濃度為1 mg/mL的溶液。

【0098】 程序：將媒介物組中的小鼠稱重並根據其體重數記錄在電子天平中。對媒介物組中的小鼠根據其體重通過口服施用每天兩次給予所製備的

製劑溶液，容量為0.1 mL/10 g。每只小鼠花費約20秒，每組10只小鼠共計花費約5分鐘。

【0099】 將抗體（10 mg/kg）組中的小鼠秤重並根據其體重數記錄在電子天平中。對抗體組中的小鼠根據其體重通過IP施用每週兩次給予所製備的抗體溶液，容量為0.1 ml/10 g。每只小鼠花費約20秒，每組10只小鼠共計花費約5分鐘。

【0100】 將化合物（30 mg/kg）組中的小鼠秤重並根據其體重數記錄在電子天平中。對該組中的小鼠根據其體重通過口服施用每天兩次給予所製備的化合物懸浮液，容量為0.1 ml/10 g。每只小鼠花費約20秒，每組10只小鼠共計花費約5分鐘。

【0101】 將化合物（60 mg/kg）組中的小鼠秤重並根據其體重數記錄在電子天平中。對該組中的小鼠根據其體重通過口服施用每天兩次給予所製備的化合物懸浮液，容量為0.1 ml/10 g。每只小鼠花費約20秒，每組10只小鼠共計花費約5分鐘。

【0102】 將化合物（120 mg/kg）組中的小鼠秤重並根據其體重數記錄在電子天平中。對該組中的小鼠根據其體重通過口服施用每天兩次給予所製備的化合物懸浮液，容量為0.1 ml/10 g。每只小鼠花費約20秒，每組10只小鼠共計花費約5分鐘。

【0103】 將組合組（化合物，60 mg/kg；mPD-1，10 mg/kg）中的小鼠秤重並根據其體重數記錄在電子天平中。對該組中的小鼠根據其體重通過口服施用每天兩次給予所製備的化合物懸浮液，容量為0.1 ml/10 g，並且根據其體重通過IP施用每週兩次給予小鼠抗體溶液，容量為0.1 ml/10 g。每只小鼠花費約20秒，每組10只小鼠共計花費約5分鐘。

【0104】用數字遊標卡尺每週三次測量腫瘤並計算腫瘤體積。如果腫瘤的大小超過2000 mm³，或動物具有嚴重的疾病、疼痛或不能自由進食和飲水，則實施安樂死。每天通過電子天平測量動物的體重。當動物明顯瘦弱並且其體重減少超過20%時，則需要安樂死。在施用化合物後20天，實驗結束。

【0105】如下計算腫瘤抑制率：

$$\text{TGI}(\%) = (1 - (\text{施用當天的腫瘤體積} - \text{施用第一天的腫瘤體積}) / (\text{施用當天的腫瘤體積} - \text{媒介物組第一天的腫瘤體積})) \times 100\%$$

【0106】使用GraphPad Prism 5.0軟件，通過雙向方差分析來分析小鼠的腫瘤體積變化，並根據邦費羅尼事後檢驗方法與媒介物組比較，P < 0.05被認為是顯著不同的。

【0107】結果表明，該化合物可以顯著抑制小鼠皮下移植的黑色素瘤細胞系的生長，並且其在C57BL/6小鼠中具有良好的耐受性，且沒有明顯的不良反應。結果總結在以下表中。

表3：化合物在B16F10模型中的抗腫瘤功效的體內試驗結果

組	腫瘤體積（mm ³ ）	TGI（%）	p-值
空白對照	1235.87 ± 220.28	--	--
mPD-1 抗體，10 mg/kg，IP，BIW	693.74 ± 272.23	43.87	0.0007
化合物，30 mg/kg，PO，BID	795.99 ± 112.92	35.59	0.0098
化合物，60 mg/kg，PO，BID	755.48 ± 155.85	38.87	0.0037
化合物，120 mg/kg，PO，BID	650.67 ± 157.53	47.35	0.0002
mPD-1 抗體，10 mg/kg，IP，BIW + 化合物，60 mg/kg，PO，BID	487.05 ± 131.39	60.59	< 0.0001

【0108】實例5 化合物和PD-L1抗體德瓦魯單抗在MC-38-hPD-L1模型中的抗腫瘤功效的體內試驗

【0109】實驗所需的材料：抗體：PD-L1抗體德瓦魯單抗，產品規格：120 mg/2.4 mL（50 mg/mL），批號：041E17C，製造：阿斯特捷利康公司（AstraZeneca），購自香港明創醫療有限公司（Hongkong Mingchuang Medical Limited），在2°C-8°C下儲存。實驗動物：120只C57BL/6-hPD-1小鼠，雌性，6-8周齡，18-21 g，購自江蘇集萃藥康有限公司（Jiangsu Gem Pharmatech Co. Ltd.）。配製材料：蓖麻油（Cremophor RH40），CAS號：61788-85-0，批號：29761847G0，購自上海協泰化工有限公司；β-環糊精（SBE-β-CD），CAS號：128446-35-5，批號：R1804474，購自上海韶遠化工有限公司；DMEM培養基，CAS號：11995-065，批號：2025378，購自Gibco有限公司；PBS，產品號：SH30256.01，批號：AB10141338，購自HyClone有限公司；胎牛血清：CAS號：10099-141，批號：1966174C，購自Gibco有限公司；潮黴素B：CAS號：10687010，批號：HY069-L12，購自英傑公司（Invitrogen）。

【0110】細胞培養：在37°C下在5% CO₂的空氣氣氛中，將MC-38腫瘤細胞（NCI）以單層培養物體外維持在補充有10%熱滅活的胎牛血清、100 μg/mL潮黴素B的DMEM培養基中。通過胰蛋白酶-EDTA處理，每週三次常規傳代培養腫瘤細胞。收穫生長到約70%-80%匯合的細胞，並計數用於腫瘤接種。

【0111】腫瘤細胞接種和分組施用：將含有1 x 10⁶ MC-38-hPD-L1腫瘤細胞（懸浮在基礎DMEM培養基中的細胞）的100 uL細胞懸浮液接種到小鼠的右背部皮下區域。接種後6天，選擇60只具有31.49 mm³至110.26 mm³範圍

內的移植腫瘤的荷瘤小鼠，採用分層隨機進行分組，並在分組當天開始施用。

【0112】測試物質的製備：製劑的製備：在磁力攪拌下將800 mL無菌水加入容量瓶中以形成渦流。用勺子將100 g蓖麻油（Cremophor RH40）緩慢地加入渦流中，並保持溶液攪拌。加入200 g β -環糊精（SBE- β -CD），同時保持溶液攪拌直至溶液澄清，將總體積設定為1000 mL，其含有10%（w/v）Cremophor RH40 + 20%（w/v）SBE- β -CD水溶液。

【0113】化合物懸浮液的製備：稱量150.92 mg化合物，並加入12.5 mL 10%（w/v）Cremophor RH40 + 20%（w/v）SBE- β -CD水溶液。通過渦旋2分鐘並超聲30分鐘獲得濃度為12.0 mg/mL的懸浮液。移液5.0 mL濃度為12.0 mg/mL的化合物懸浮液，並加入5.0 mL水性配製溶液。通過渦旋1分鐘並超聲處理5分鐘獲得濃度為6.0 mg/mL的懸浮液。移液2.0 mL濃度為6.0 mg/mL的化合物懸浮液，並加入6.0 mL水性配製溶液。通過渦旋1分鐘並超聲處理5分鐘獲得濃度為3.0 mg/mL的懸浮液。每天製備化合物懸浮液一次。

【0114】hPD-L1抗體的製備：移液0.12 mL PD-L1抗體德瓦魯單抗（50 mg/mL）原始溶液，並在5 mL無菌離心管中分成6份，每份裝有6.0 mg。將它們儲存在4°C的冰箱中。施用前，取含有0.12 mL和50 mg/mL的粗溶液，並加入2.88 mL 0.9%氯化鈉溶液以使溶液充分混合。獲得3 mL濃度為2 mg/mL的德瓦魯單抗溶液。

【0115】程序：將媒介物組中的小鼠秤重並根據其體重數記錄在電子天平中。對媒介物組中的小鼠根據其體重通過口服施用每天兩次給予所製備的製劑溶液，容量為0.1 mL/10 g。每只小鼠花費約20秒，每組10只小鼠共計花費約5分鐘。

【0116】將化合物（30 mg/kg）組中的小鼠秤重並根據其體重數記錄在電子天平中。對該組中的小鼠根據其體重通過口服施用每天兩次給予所製備的化合物懸浮液，容量為0.1 ml/10 g。每只小鼠花費約20秒，每組10只小鼠共計花費約5分鐘。

【0117】將化合物（60 mg/kg）組中的小鼠秤重並根據其體重數記錄在電子天平中。對該組中的小鼠根據其體重通過口服施用每天兩次給予所製備的化合物懸浮液，容量為0.1 ml/10 g。每只小鼠花費約20秒，每組10只小鼠共計花費約5分鐘。

【0118】將化合物（120 mg/kg）組中的小鼠秤重並根據其體重數記錄在電子天平中。對該組中的小鼠根據其體重通過口服施用每天兩次給予所製備的化合物懸浮液，容量為0.1 ml/10 g。每只小鼠花費約20秒，每組10只小鼠共計花費約5分鐘。

【0119】將組合組（化合物，60 mg/kg；德瓦魯單抗，20 mg/kg）中的小鼠秤重並根據其體重數記錄在電子天平中。對該組中的小鼠根據其體重通過口服施用每天兩次給予所製備的化合物懸浮液，容量為0.1 ml/10 g，並且根據其體重通過IP施用每週兩次給予德瓦魯單抗，容量為0.1 ml/10 g。每只小鼠花費約20秒，每組10只小鼠共計花費約5分鐘。

【0120】將德瓦魯單抗（20 mg/kg）組中的小鼠秤重並根據其體重數記錄在電子天平中。對抗體組中的小鼠根據其體重通過IP施用每週兩次給予所製備的抗體溶液，容量為0.1 ml/10 g。每只小鼠花費約20秒，每組10只小鼠共計花費約5分鐘。

【0121】用數字遊標卡尺每週三次測量腫瘤並計算腫瘤體積。如果腫瘤的大小超過2000 mm³，或如果動物具有嚴重的疾病、疼痛或不能自由進食和飲水，則實施安樂死。每天通過電子天平測量動物的體重。當動物明顯瘦

弱並且其體重減少超過20%時，則需要安樂死。在施用化合物後19天，實驗結束。

【0122】如下計算腫瘤抑制率：

$$TGI(\%) = (1 - (\text{施用當天的腫瘤體積} - \text{施用第一天的腫瘤體積}) / (\text{施用當天的腫瘤體積} - \text{媒介物組第一天的腫瘤體積})) \times 100\%$$

【0123】使用GraphPad Prism 5.0軟件，通過雙向方差分析來分析小鼠的腫瘤體積變化，並根據邦費羅尼事後檢驗方法與媒介物組比較，P < 0.05被認為是顯著不同的。

【0124】結果表明，該化合物可以顯著抑制小鼠皮下移植的黑色素瘤細胞系的生長，並且其在C57BL/6-hPD-1小鼠中具有良好的耐受性，且沒有明顯的不良反應。結果總結在表4中。

表 4.化合物和 PD-L1 抗體德瓦魯單抗在 MC-38-hPD-L1 模型中的抗腫瘤功效的體內試驗結果

組	腫瘤體積 (mm ³)	TGI (%)	p-值
空白對照	588.68 ± 58.56	--	--
德瓦魯單抗（抗-hPD-L1），20 mg/kg，IP，BIW	341.19 ± 56.59	48.17	< 0.0001
化合物，30 mg/kg，PO，BID	459.82 ± 58.24	24.95	0.0309
化合物，60 mg/kg，PO，BID	439.04 ± 51.23	29.06	0.0075
化合物，120 mg/kg，PO，BID	325.23 ± 38.59	51.21	< 0.0001
化合物，60 mg/kg，PO，BID + 德瓦魯單抗（抗 hPD-L1），20 mg/kg，IP，BIW	265.55 ± 64.11	62.82	< 0.0001

【0125】雖然已經參考實施例描述了本發明，但是本領域技術人員應理解，在不脫離如所附申請專利範圍限定的本發明的範圍的情況下，可以在其中進行各種修改和變化。

【符號說明】

【0126】 無

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種用於治療具有至少10 mmHg的間質液壓（IFP）的腫瘤受試者的癌症的方法，該方法包括向該受試者施用治療有效量的化合物或其藥學上可接受的鹽或前藥，其中該化合物是PD-1受體與其配體PD-L1之間的相互作用的抑制劑，並且其中該化合物不是蛋白質。

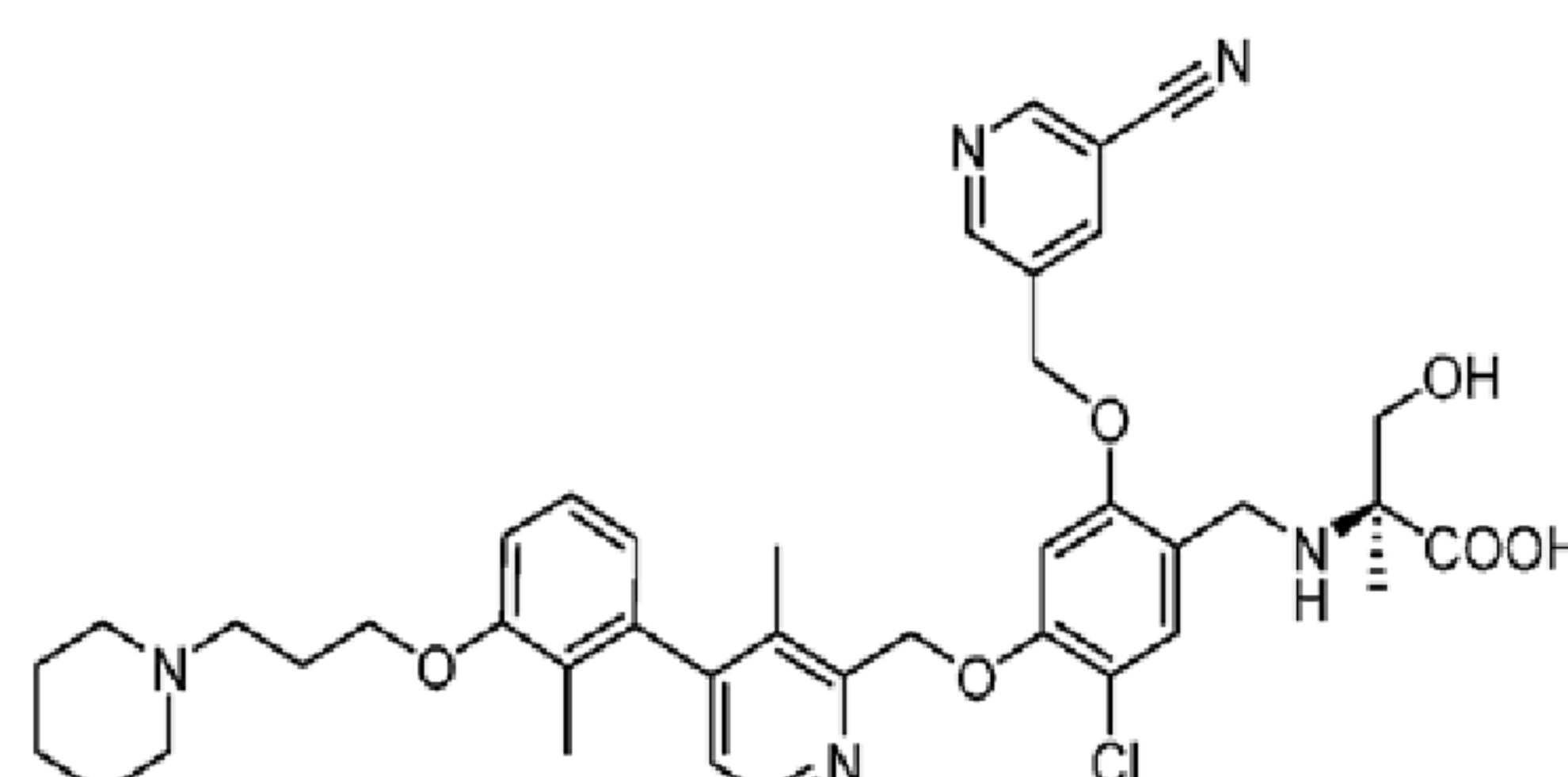
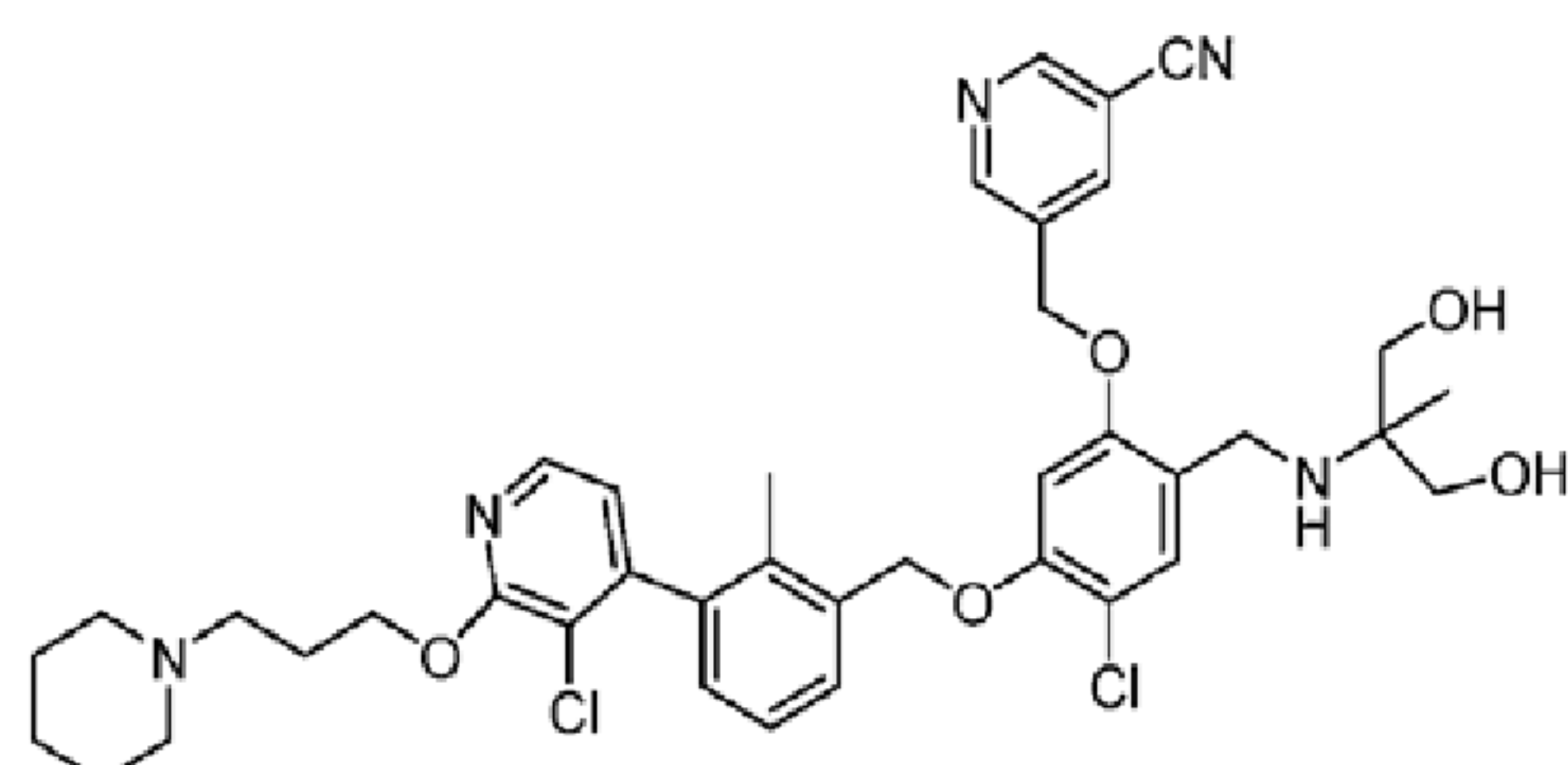
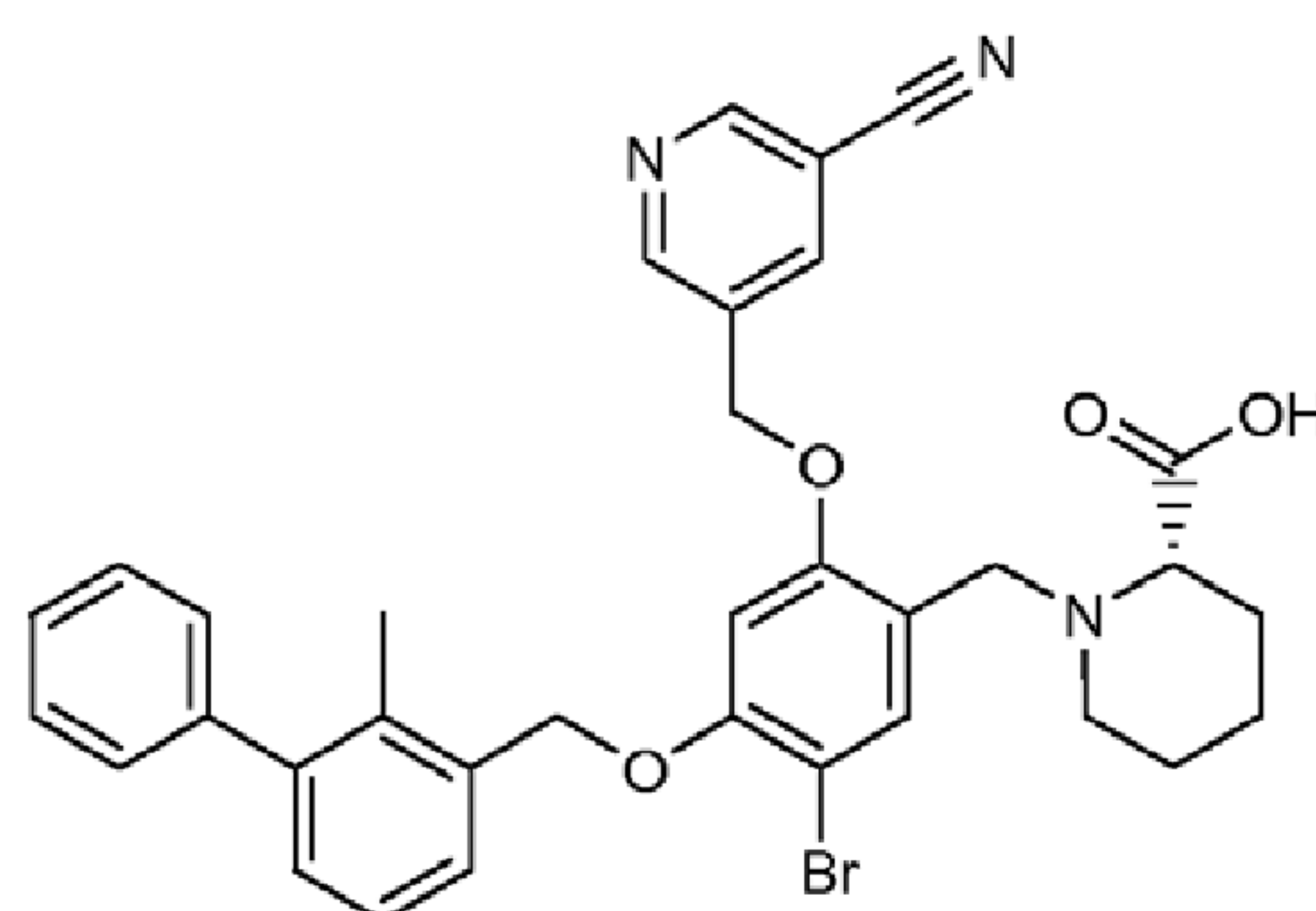
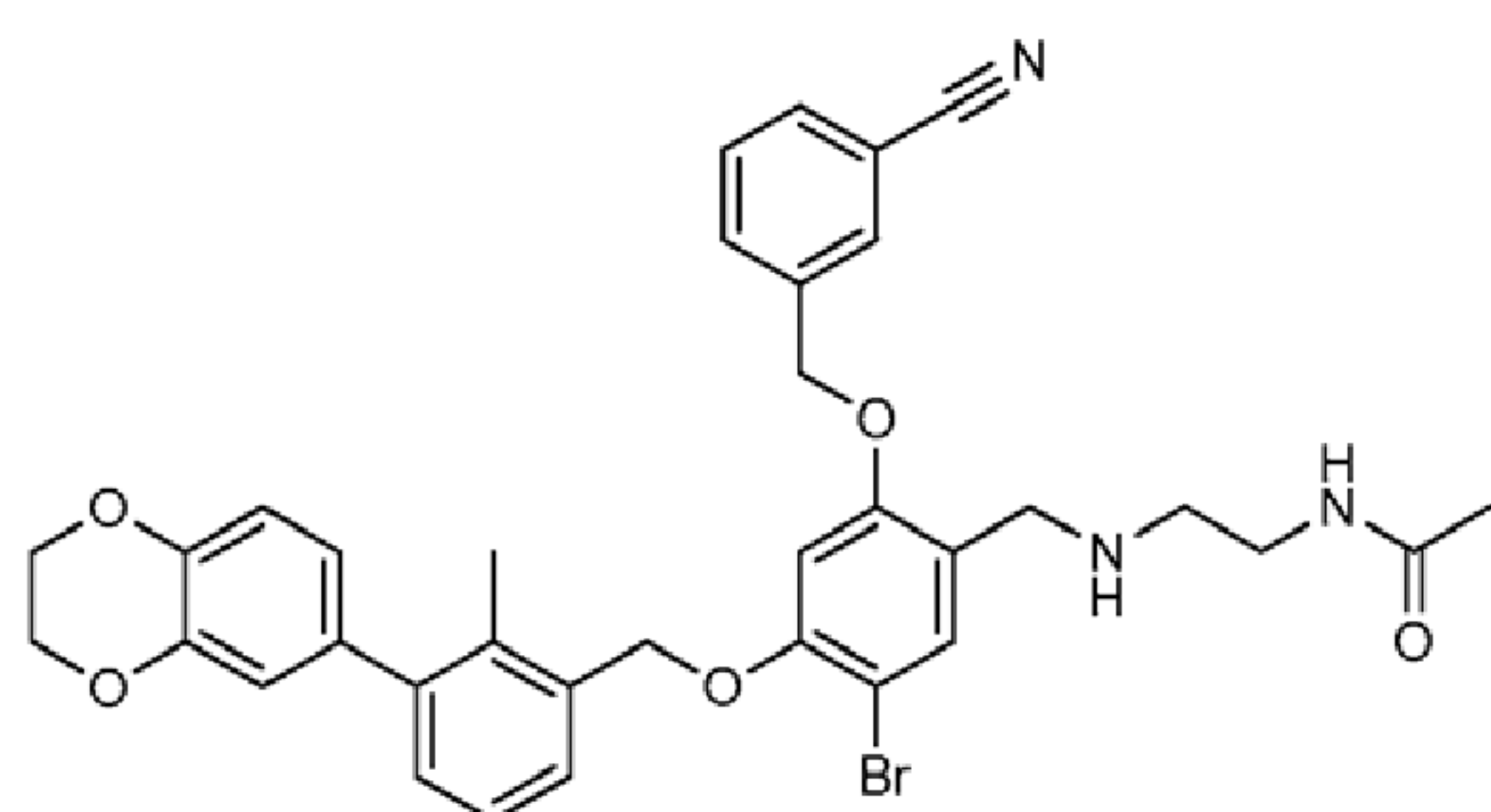
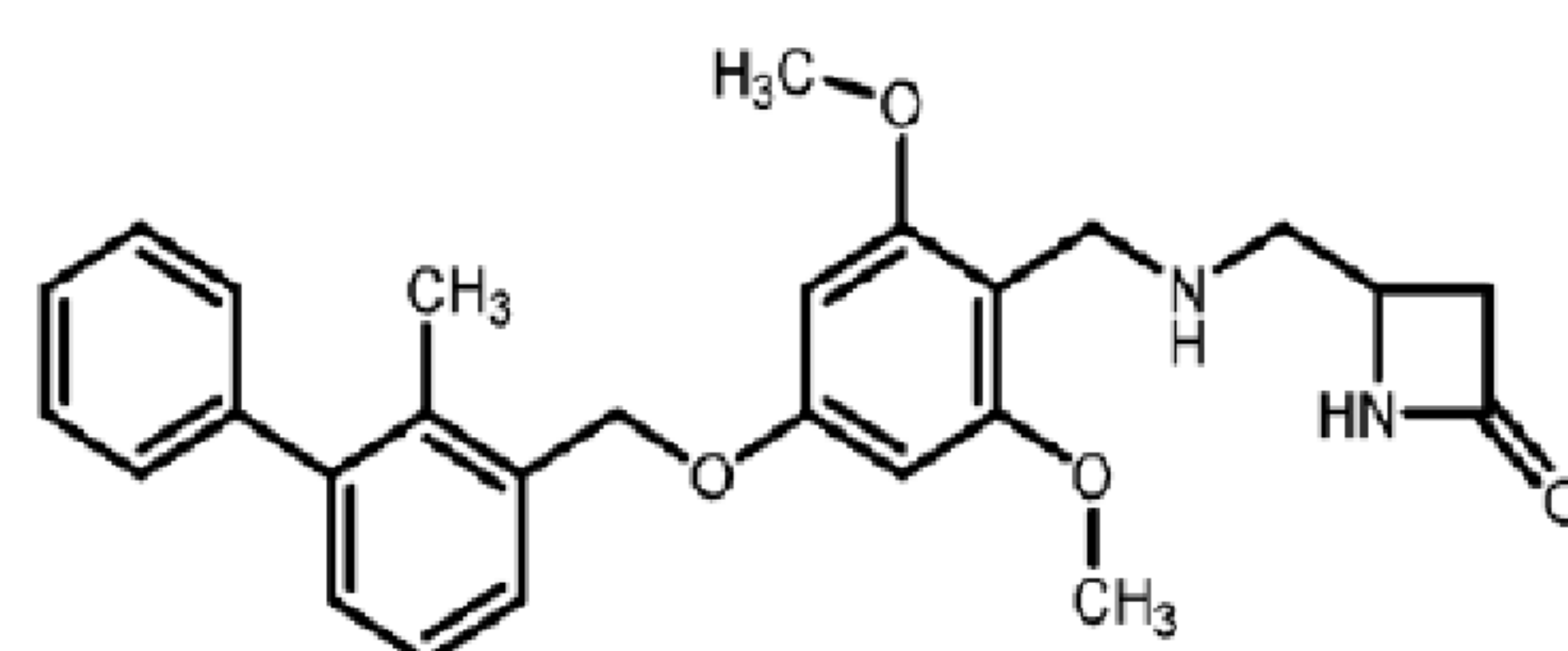
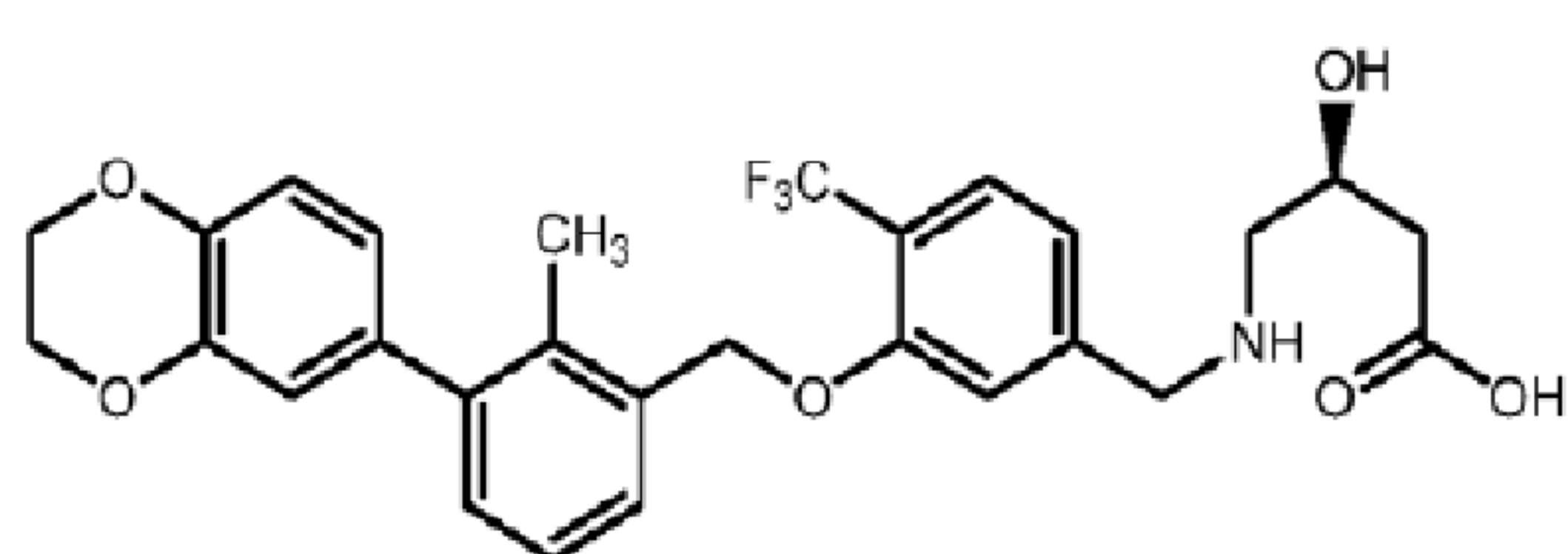
【請求項2】 根據請求項1所述的方法，其中該化合物是PD-L1的抑制劑；

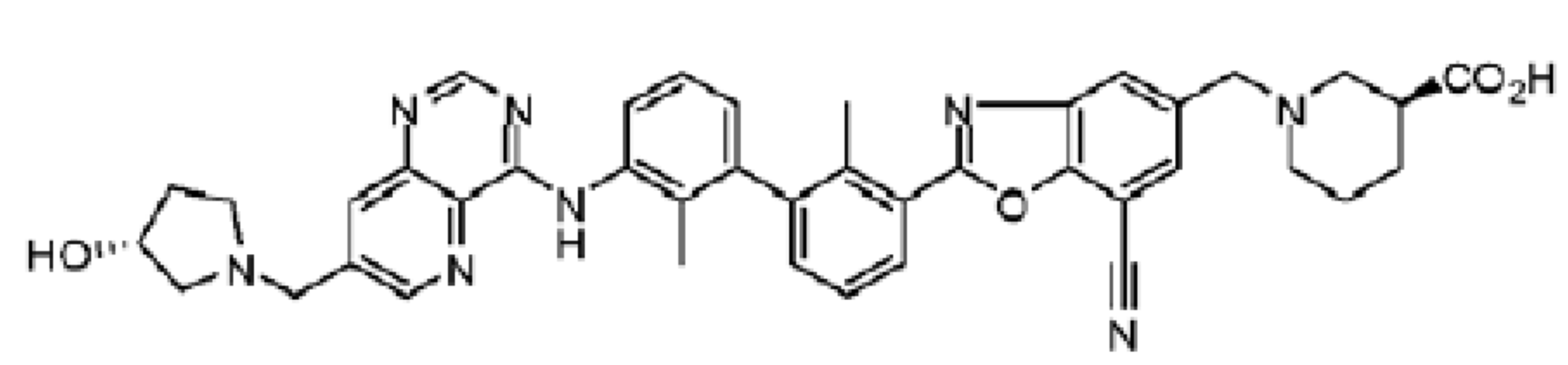
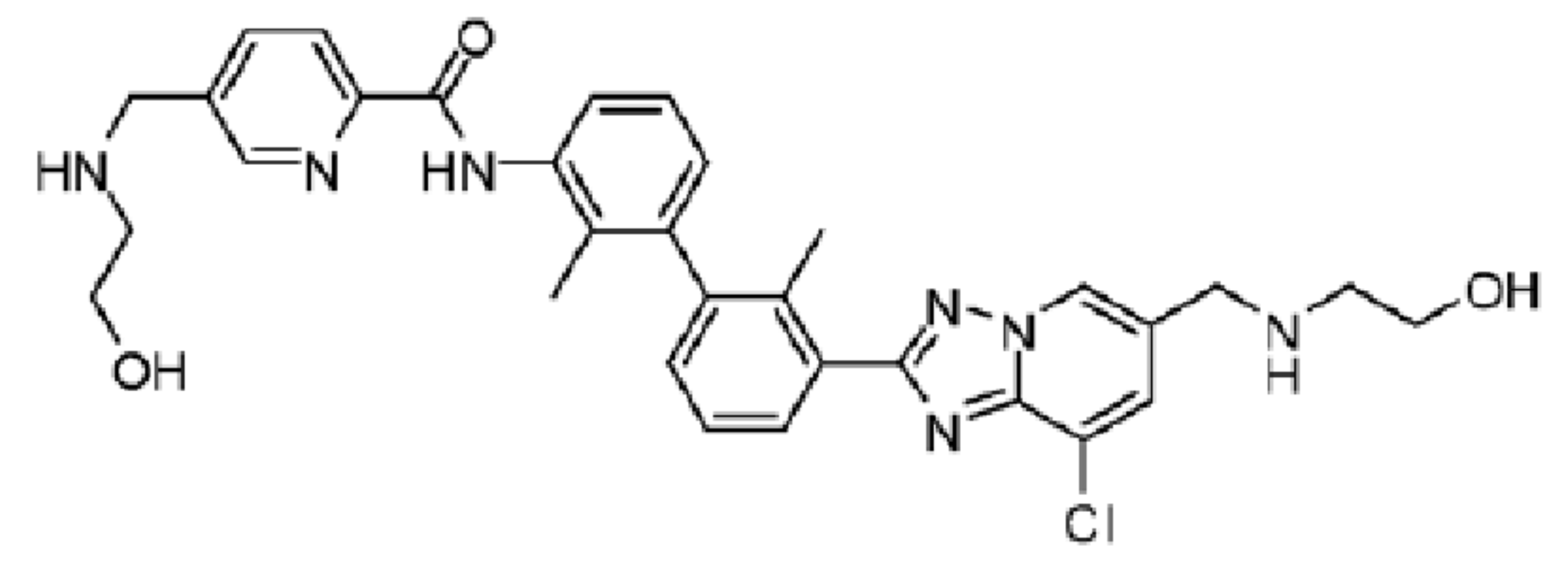
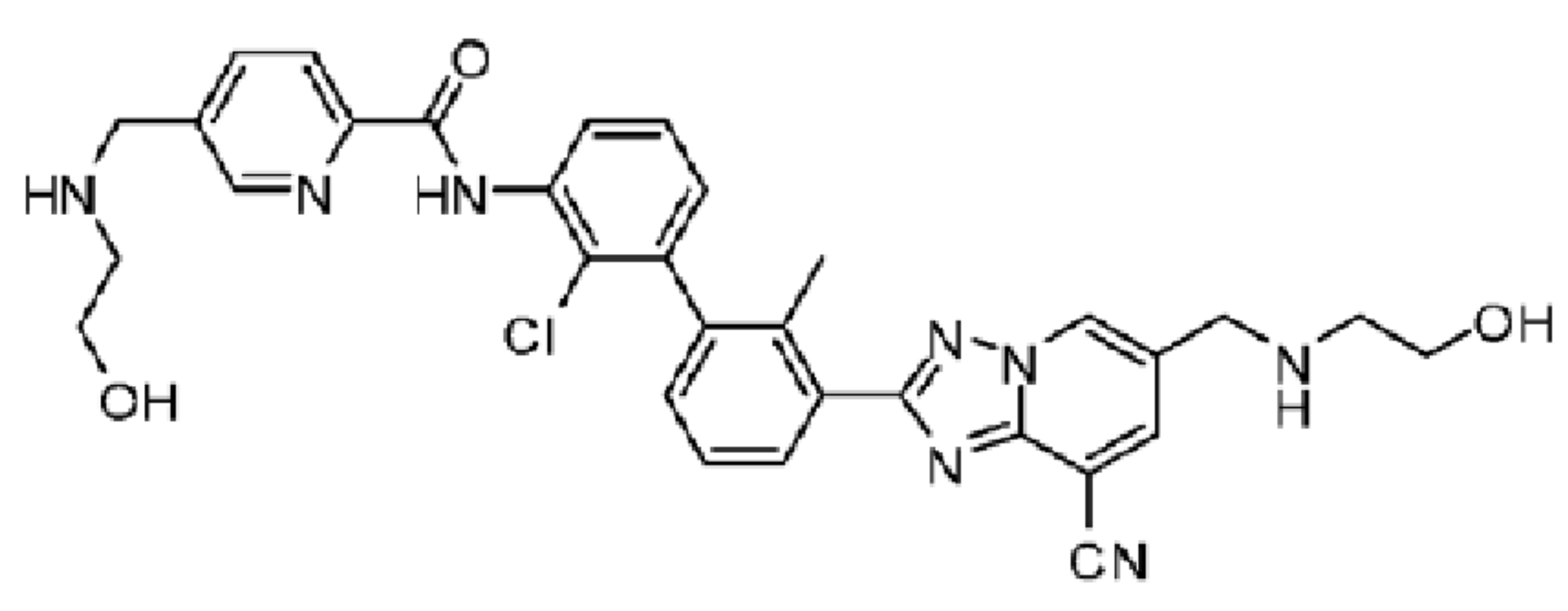
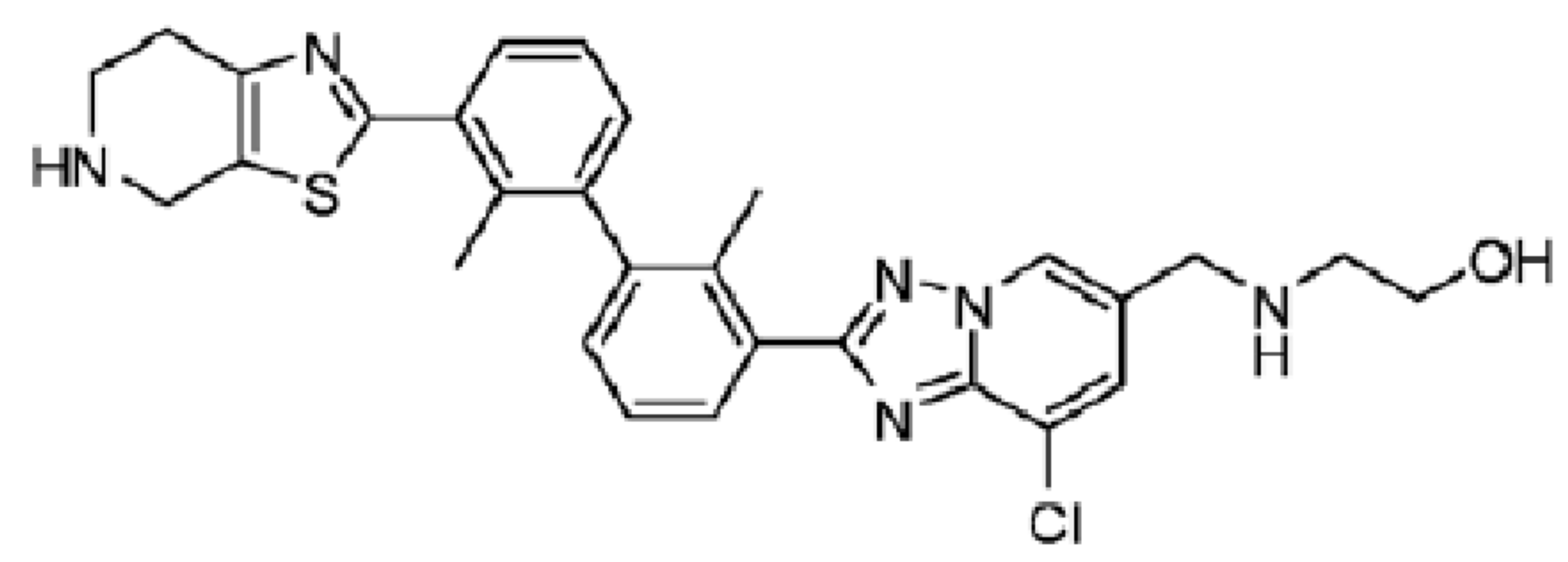
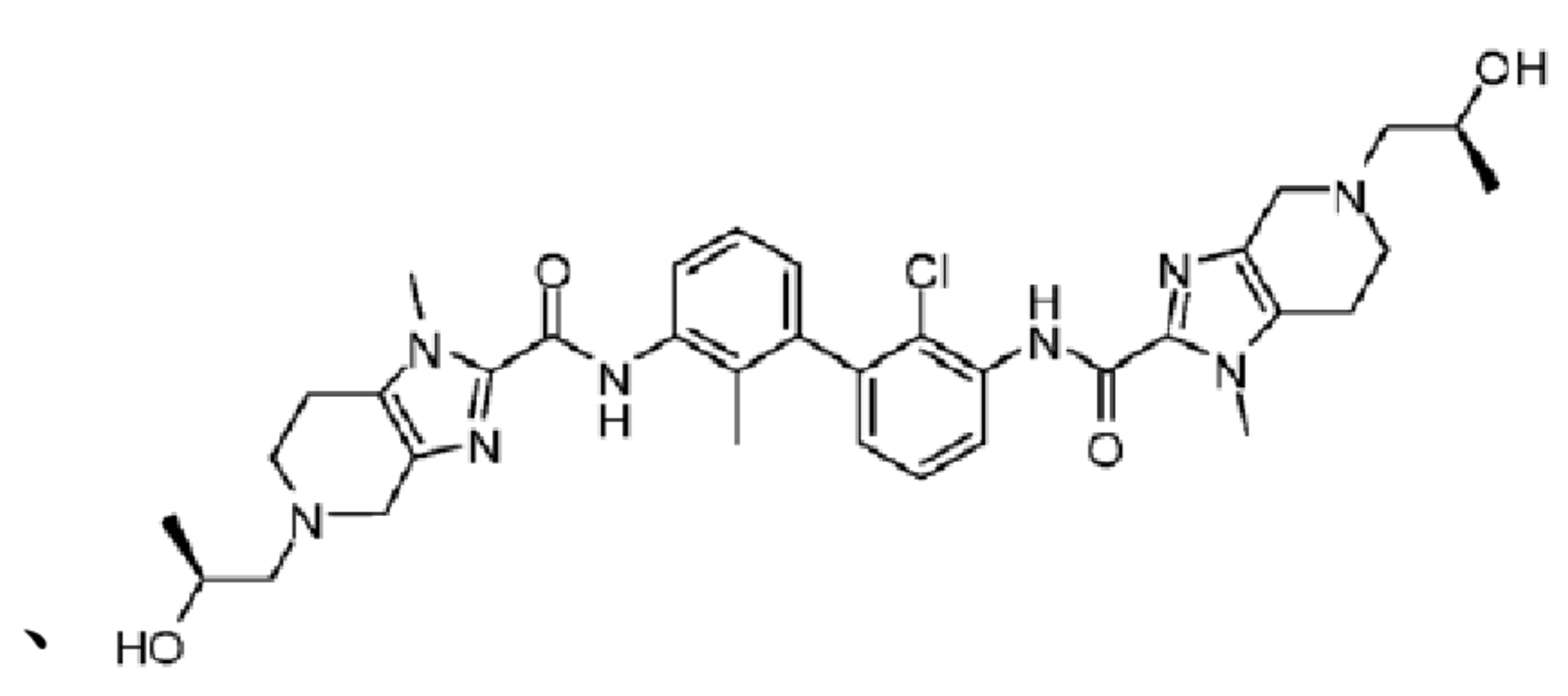
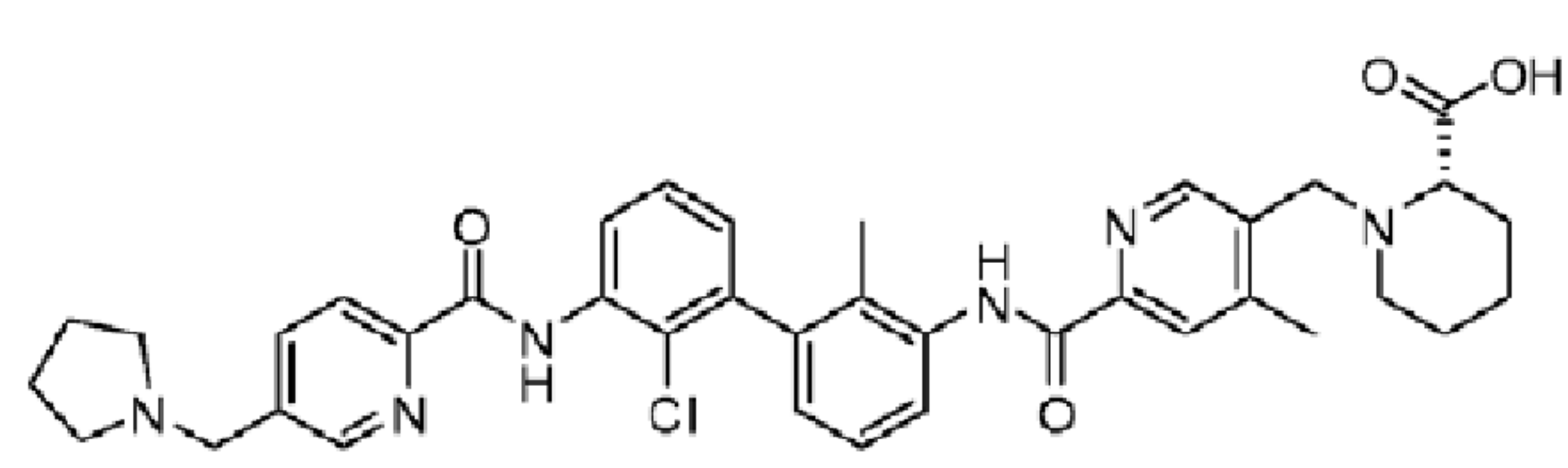
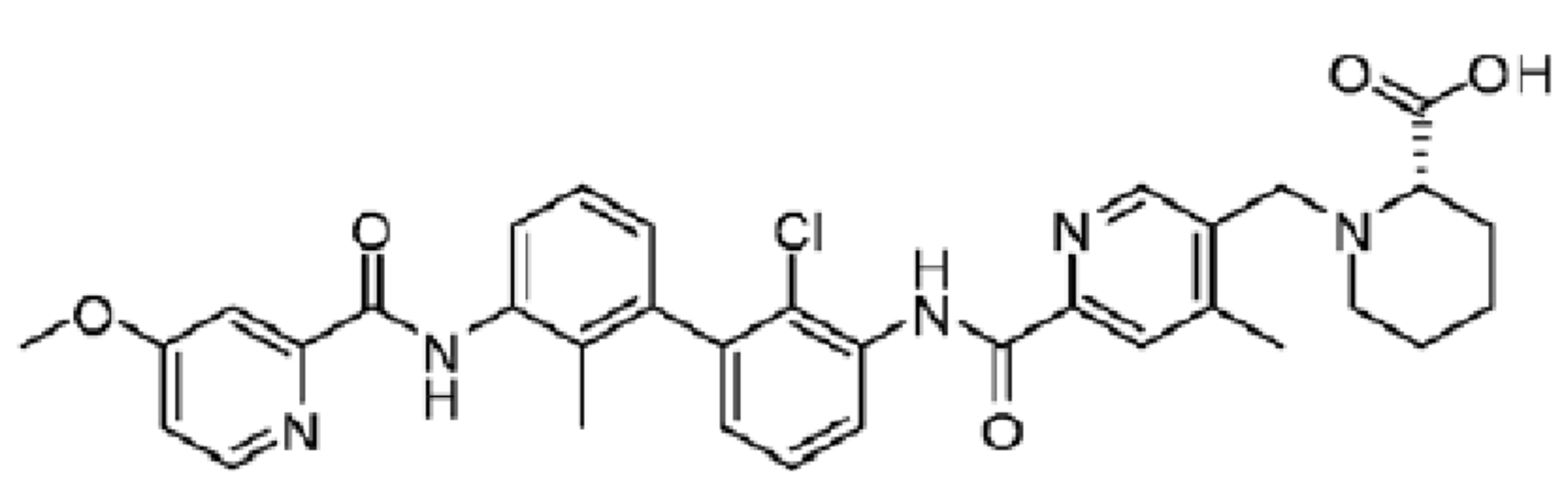
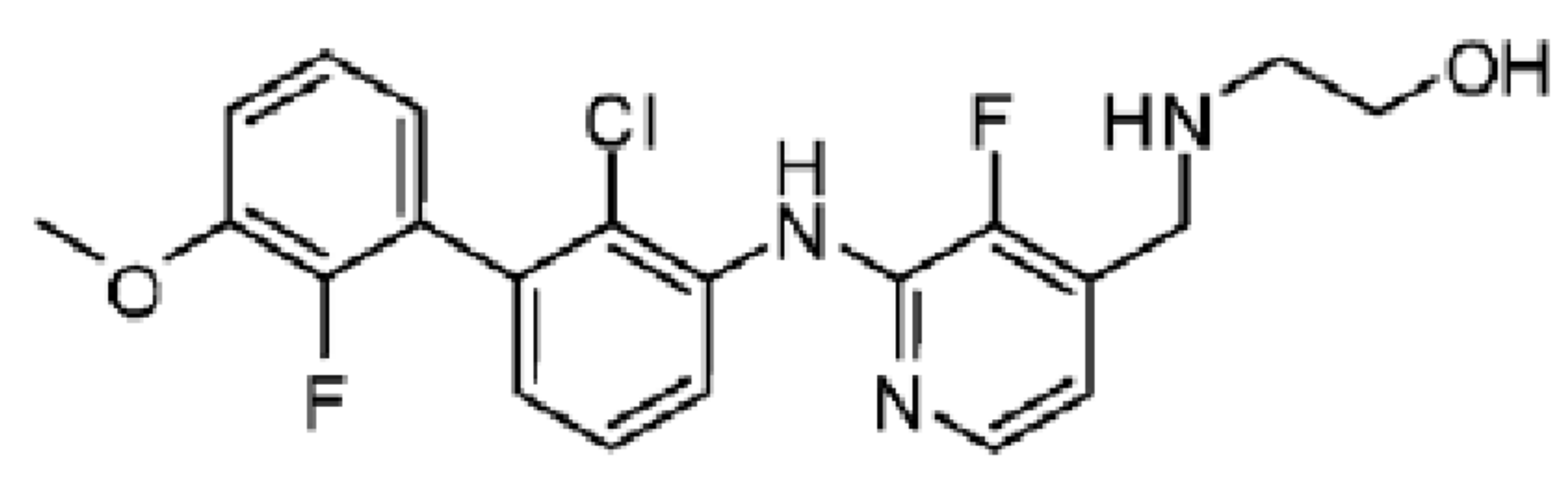
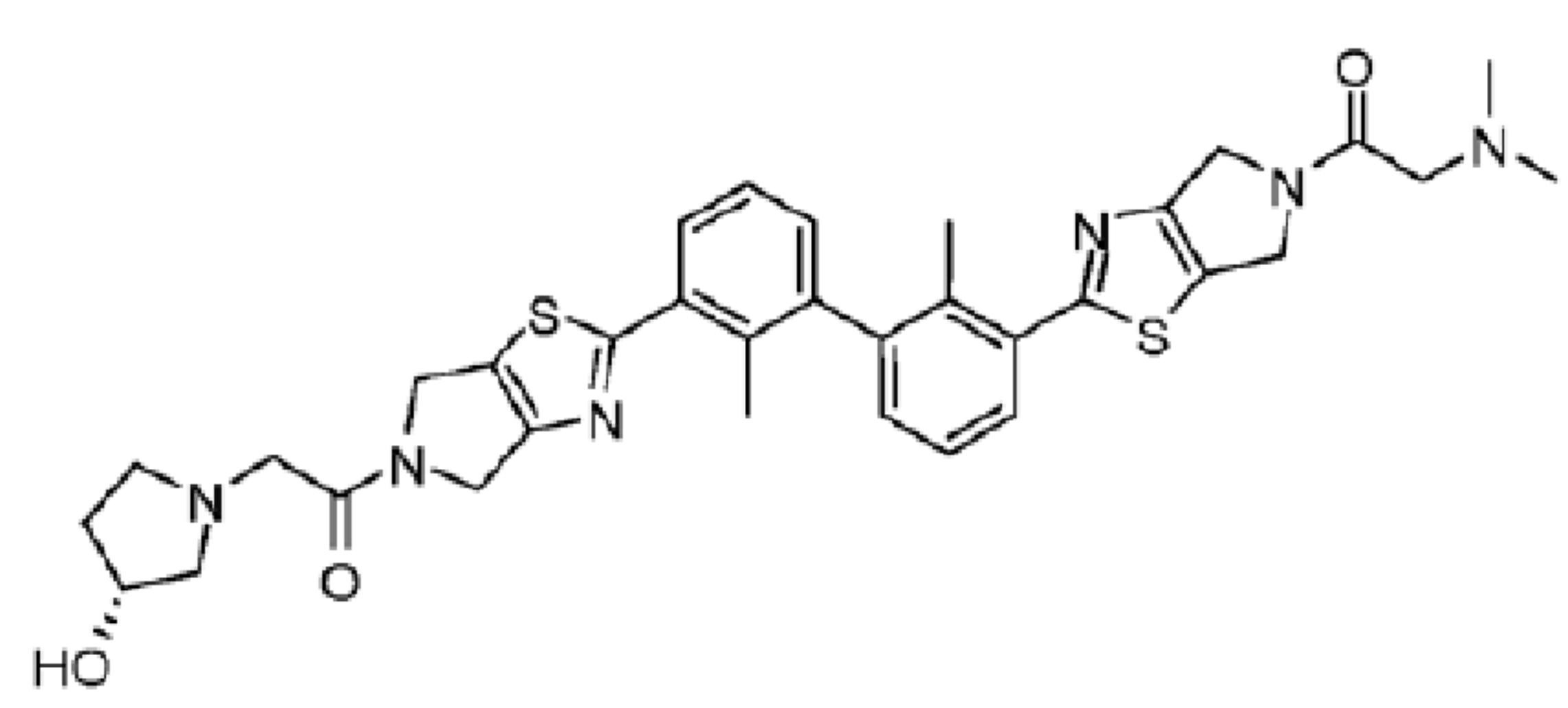
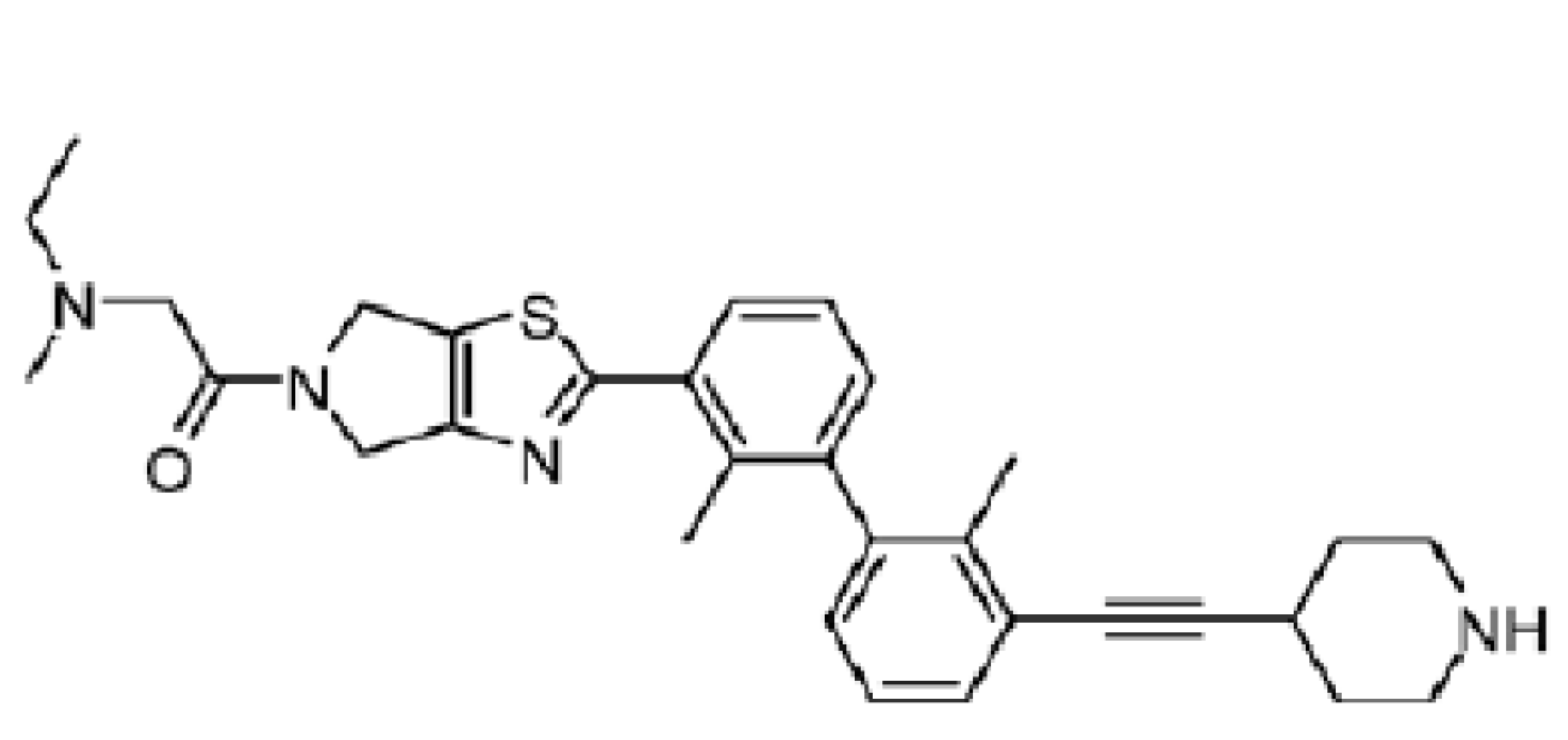
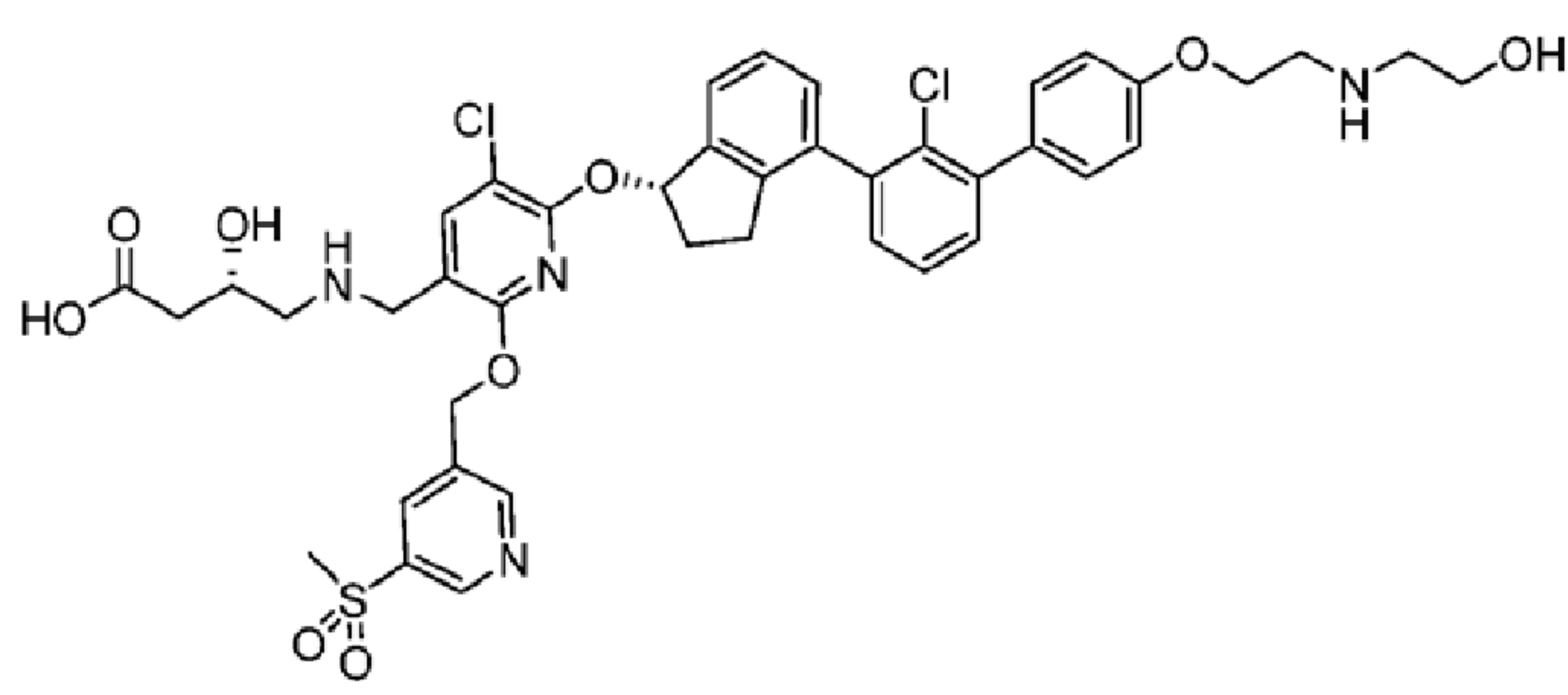
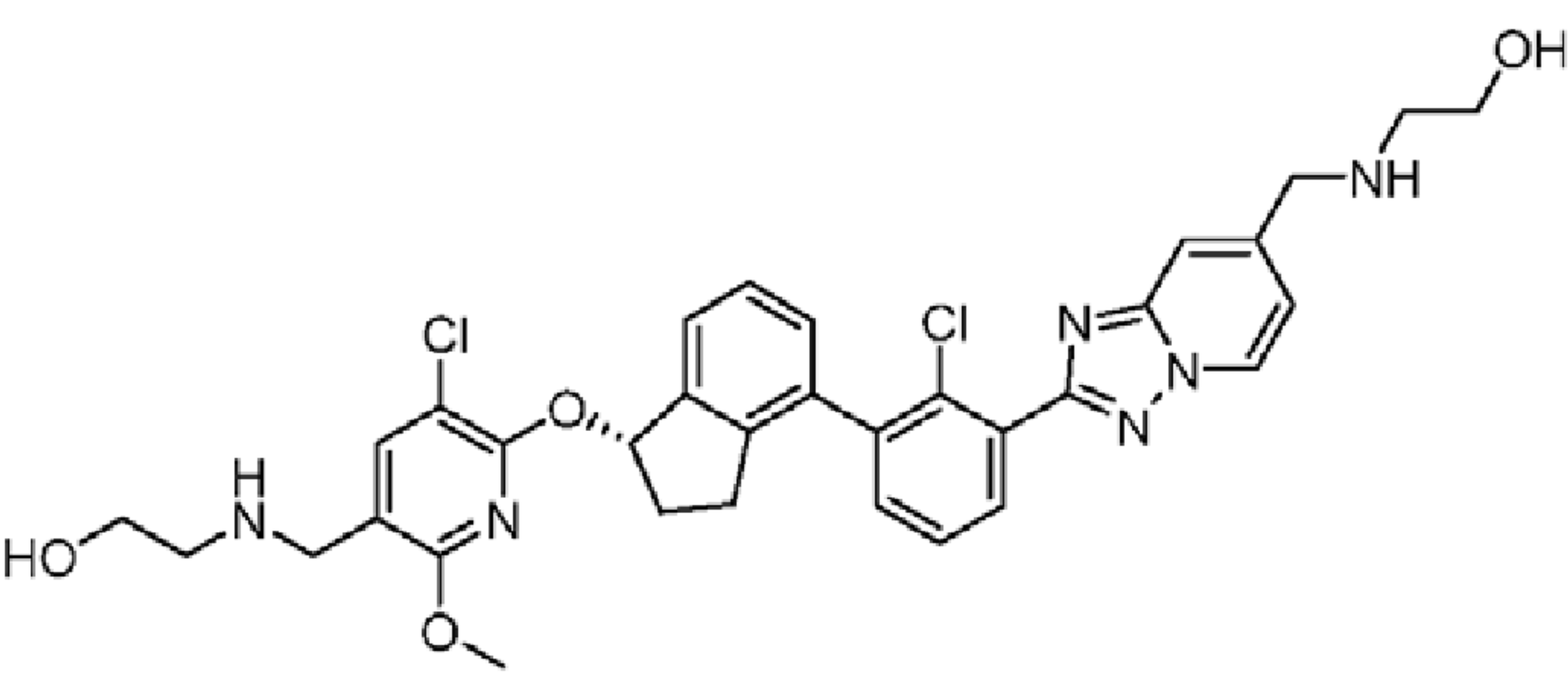
和/或，該化合物的分子量（MW）小於 1500 道爾頓；

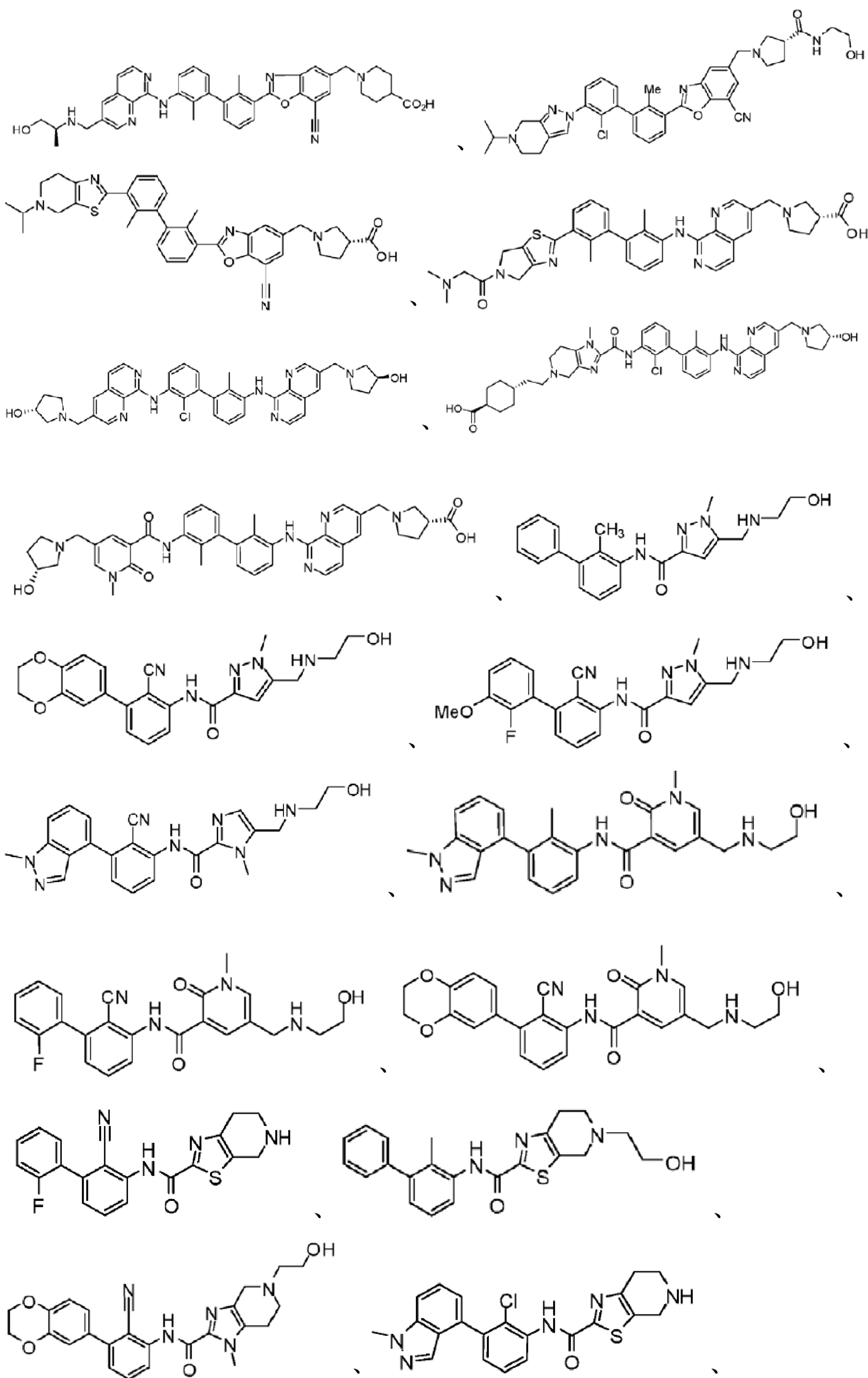
和/或，該化合物在 PD-1/PD-L1 結合測定中的 IC₅₀ 小於 100 nM；

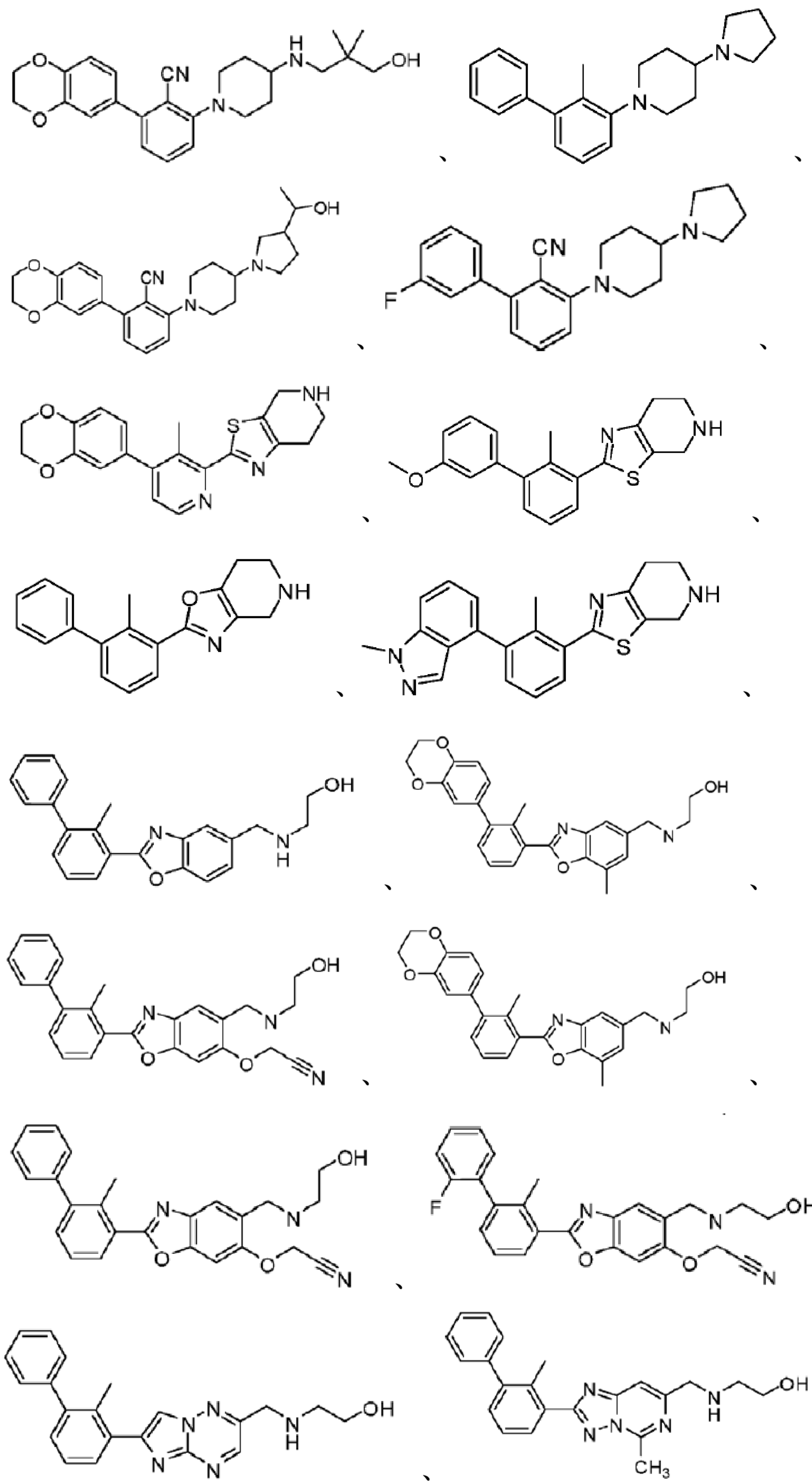
和/或，該化合物與 PD-L1 結合；

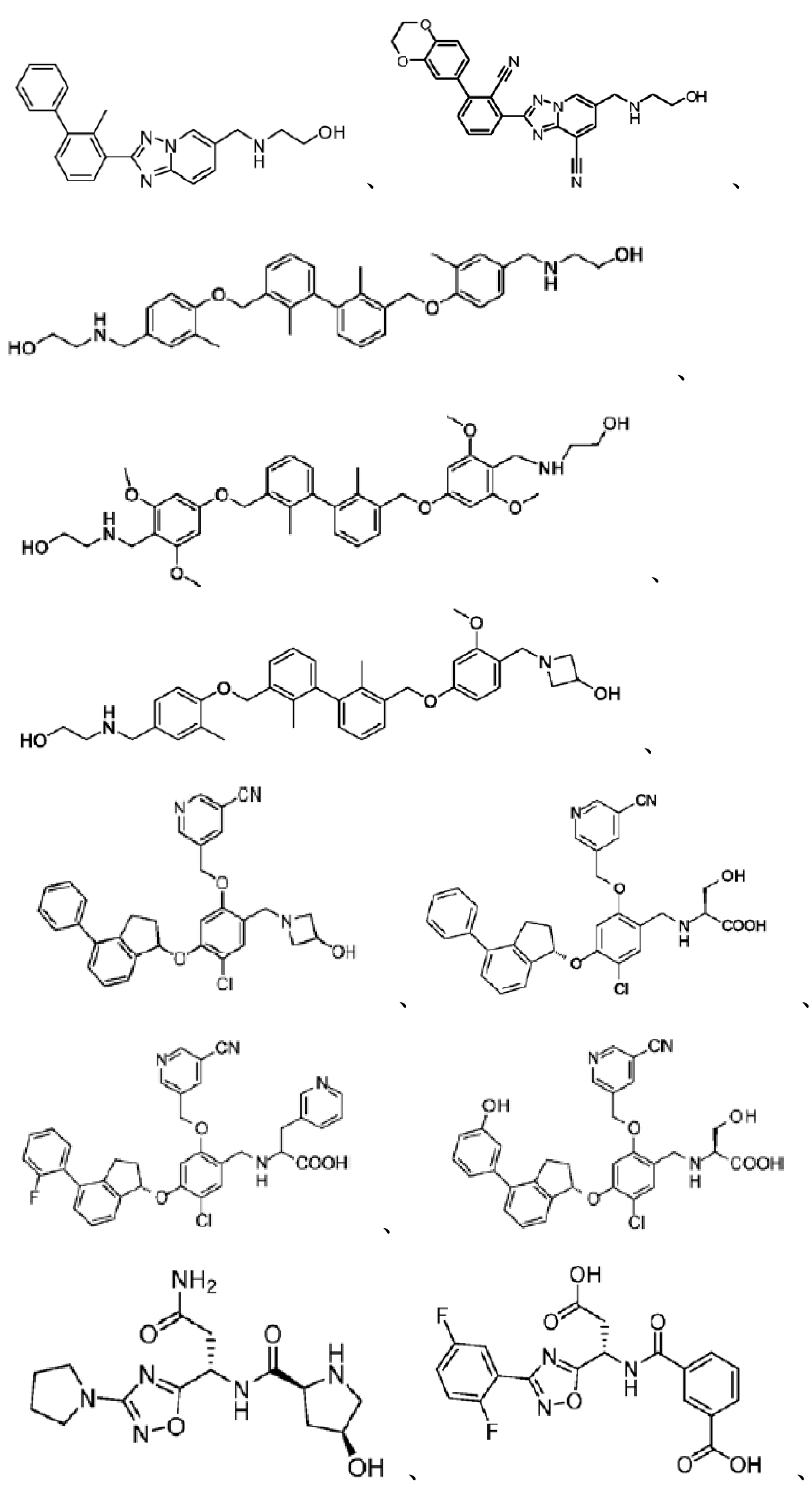
和/或，該化合物選自由以下組成的組：

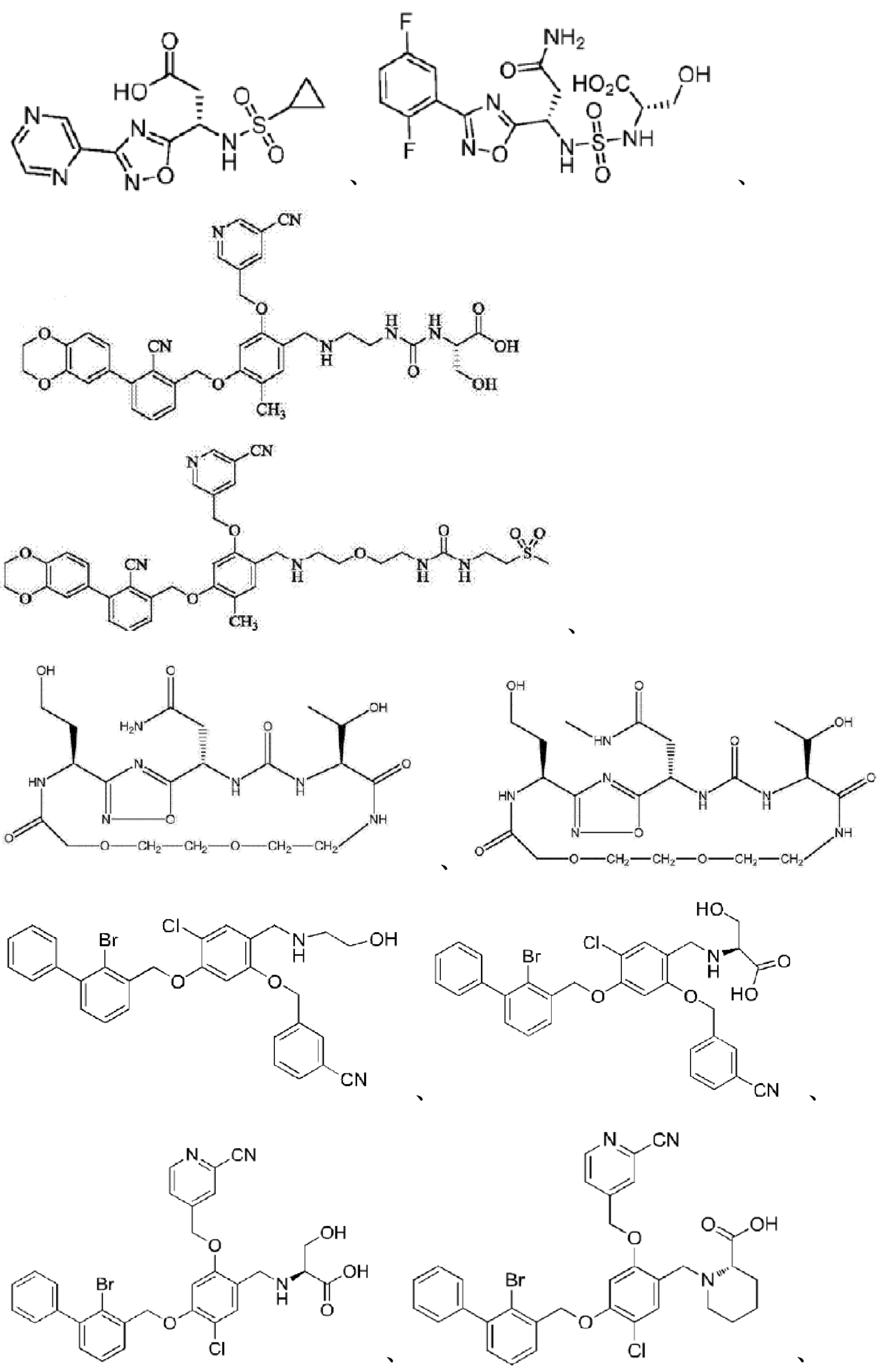


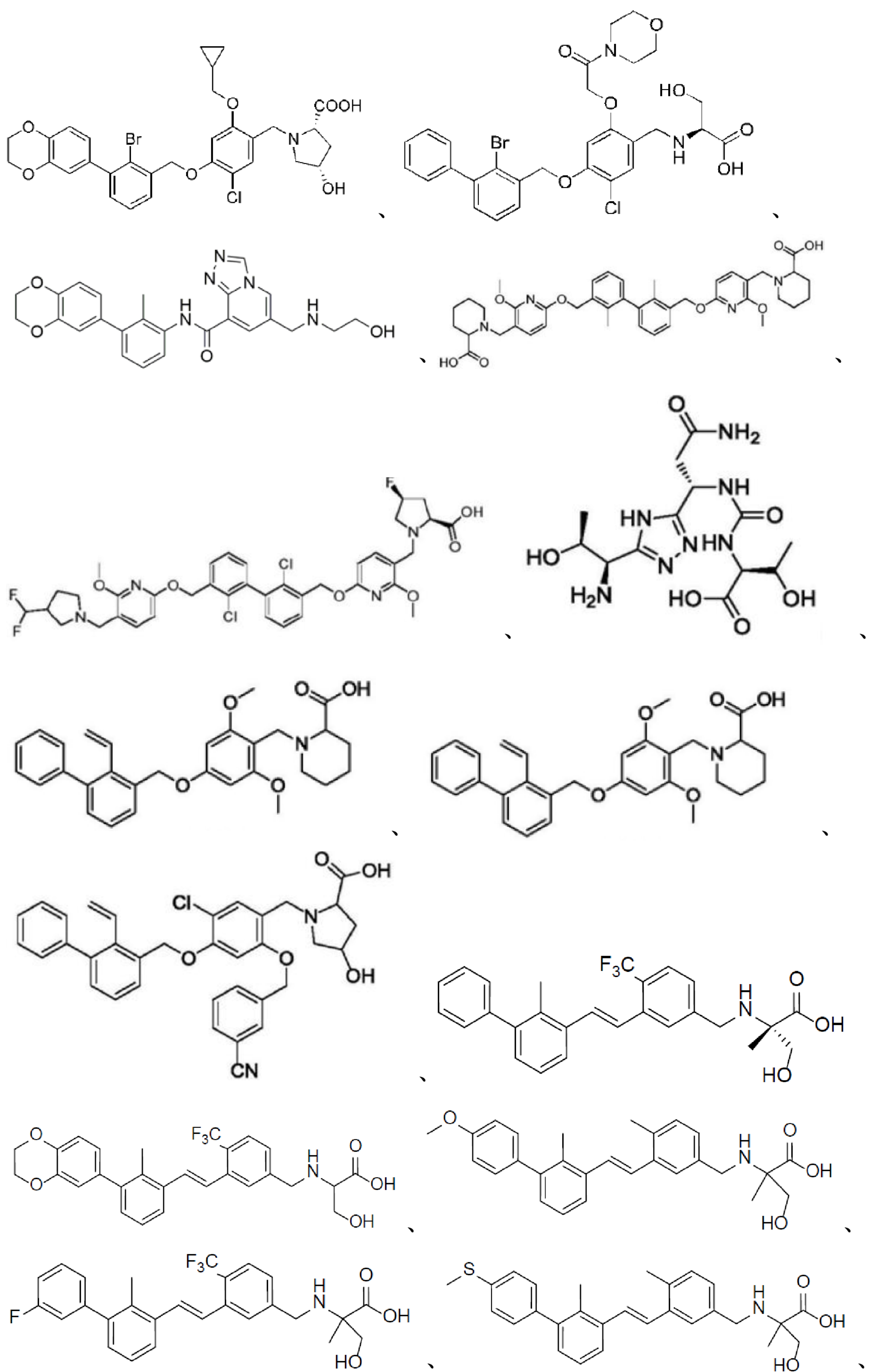


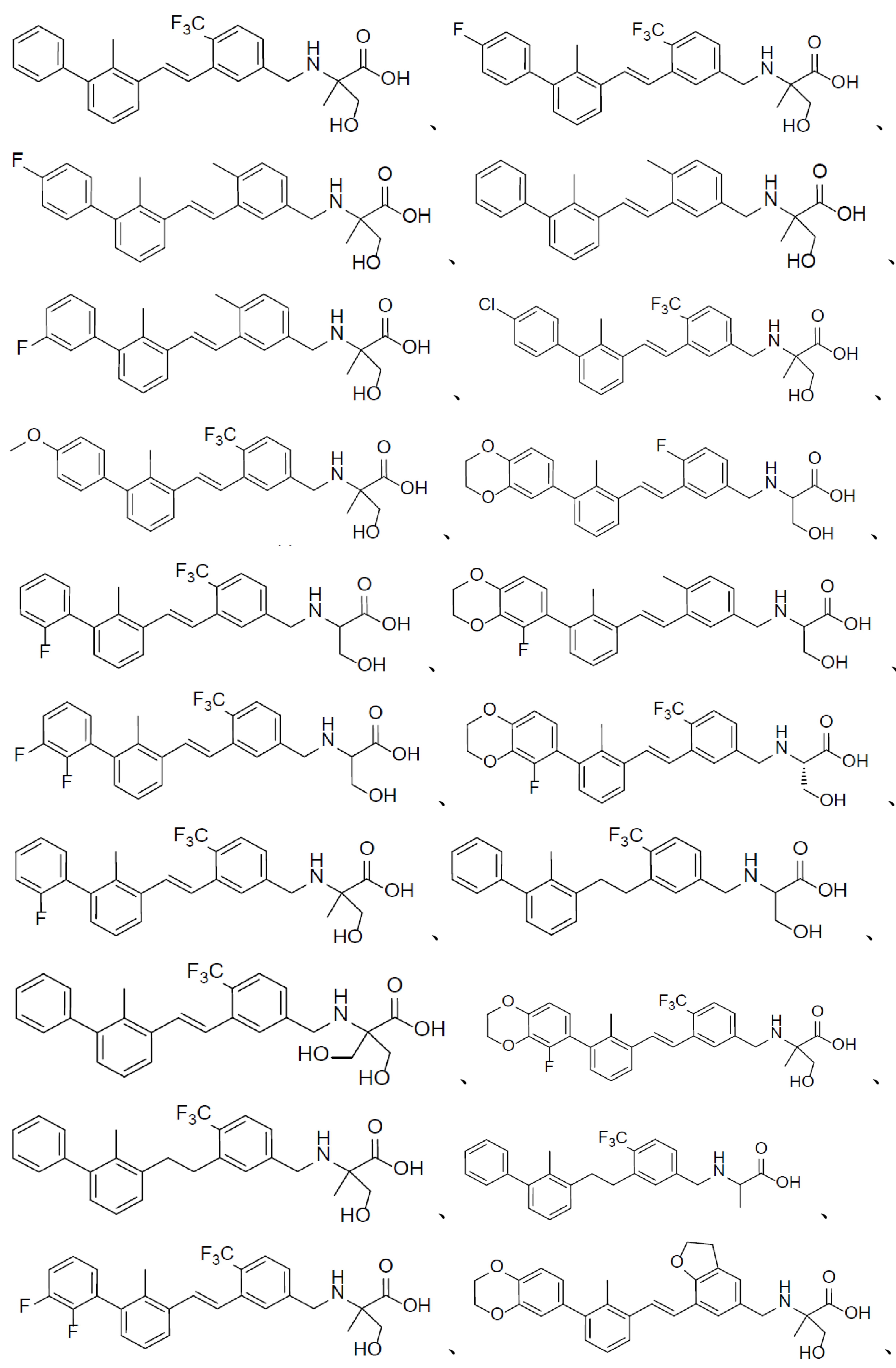


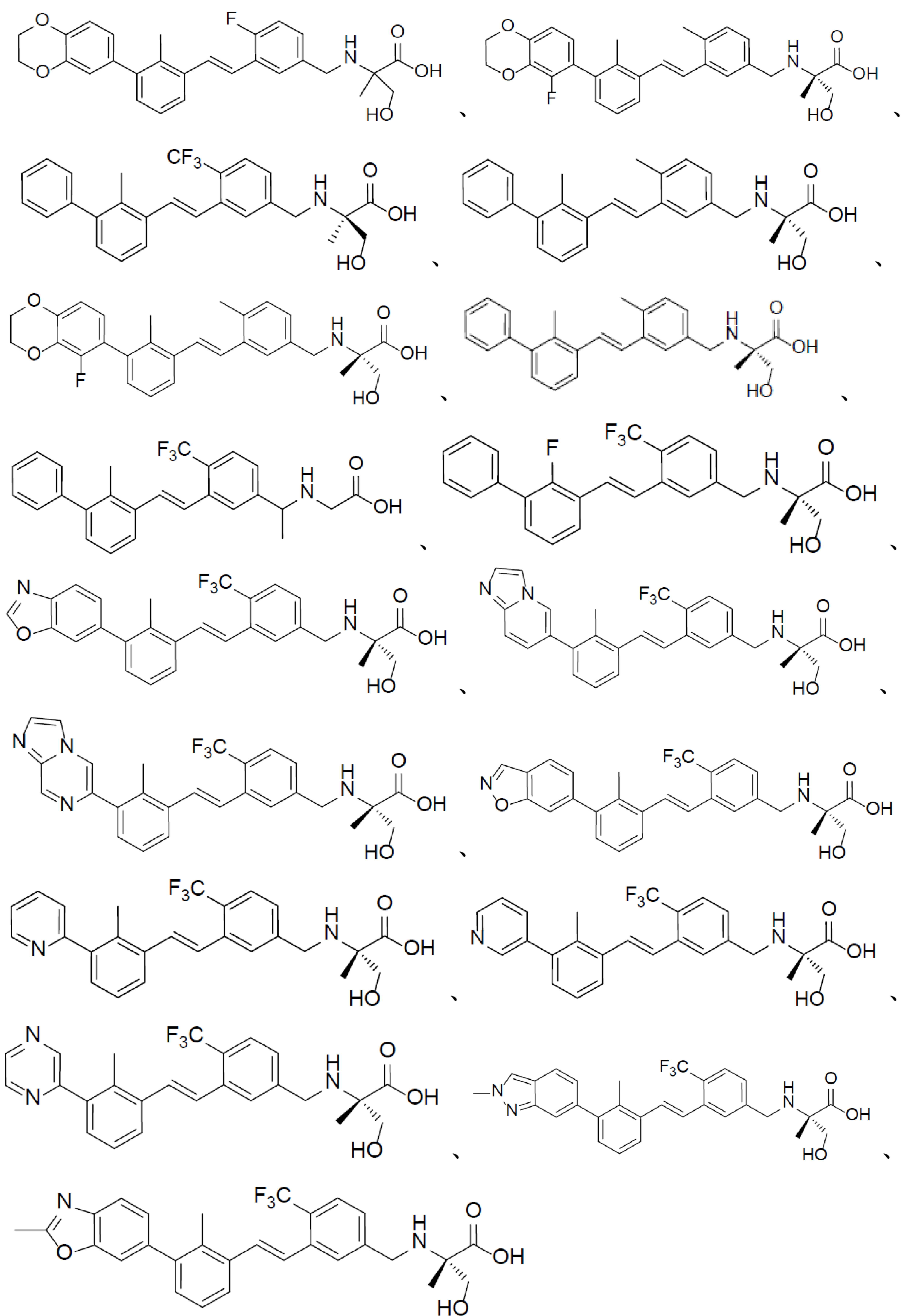




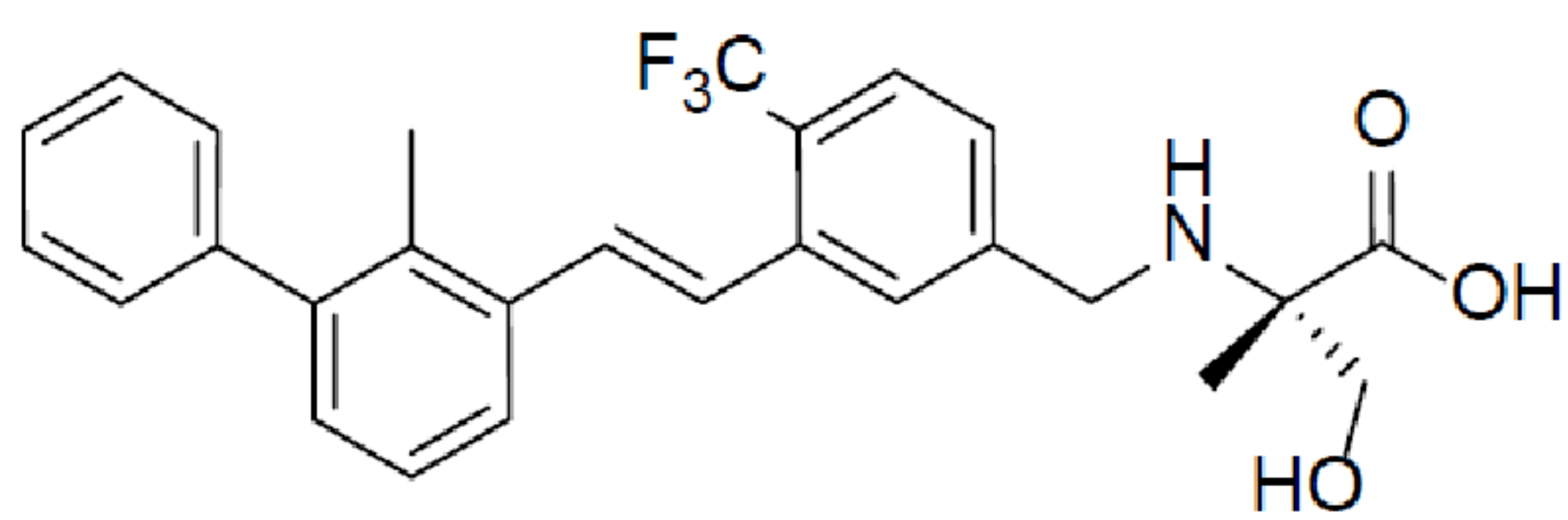








呈游離或藥學上可接受的鹽形式；優選地，該化合物為



呈游離或藥學上可接受的鹽形式。

【請求項3】 根據任何前述請求項所述的方法，其中該癌症是子宮頸癌、腎細胞癌、黑色素瘤、乳腺癌、結直腸癌或頭頸部鱗狀細胞癌（HNSCC）；優選地，該癌症是乳腺癌、黑色素瘤或結直腸癌。

【請求項4】 根據任何前述請求項所述的方法，其中該受試者是人類。

【請求項5】 根據任何前述請求項所述的方法，其中該化合物口服施用。

【請求項6】 根據任何前述請求項所述的方法，其中該化合物以每天20-300 mg/kg或30-240 mg/kg的總劑量施用。

【請求項7】 根據任何前述請求項所述的方法，其中該化合物以約10-150 mg/kg或15-120 mg/kg體重的量每天兩次（BID）施用；優選地，該化合物以約30 mg/kg、約60 mg/kg或約120 mg/kg體重的量每天兩次（BID）施用。

【請求項8】 根據任何前述請求項所述的方法，其中該受試者先前已經接受癌症治療。

【請求項9】 根據請求項8所述的方法，其中該癌症治療是化學療法，任選地其中該化學療法包括含鉑化療劑，任選地其中該化學療法是含鉑雙重化療；

和/或，該癌症治療包括向該受試者施用抗 PD-1 抗體，任選地其中該抗 PD-1 抗體是派姆單抗、納武單抗或塞米普利單抗；

和/或，該癌症治療包括向該受試者施用抗 PD-L1 抗體，任選地其中該抗 PD-L1 抗體是阿特珠單抗、德瓦魯單抗或阿維魯單抗；

和/或，該受試者對該癌症治療無應答。

【請求項10】 根據任何前述請求項所述的方法，其中該受試者沒有明顯的自身免疫性疾病的病史；

和/或，該受試者尚未接受器官或骨髓移植；

和/或，該受試者的 IFP 為至少 20 mmHg、至少 30 mmHg、至少 40 mmHg 或至少 50 mmHg。

【請求項11】 根據任何前述請求項所述的方法，其中該 IFP 通過微穿刺技術、針芯技術或MRI技術來測量。

【請求項12】 根據任何前述請求項所述的方法，該方法進一步包括施用選自以下至少一種的另外的活性劑：結合PD-1或PD-L1的抗體、CTLA-4/B7相互作用的抑制劑、或結合血管內皮生長因子（VEGF）的抑制劑。

【請求項13】 作為PD-1受體與其配體PD-L1之間相互作用的抑制劑且非蛋白質的化合物或其藥學上可接受的鹽或前藥，例如如請求項2-4中任一項所定義的，在製造用於治療具有至少10 mmHg的間質液壓（IFP）的腫瘤受試者的癌症的藥物中的用途，例如用於請求項1-12的方法中的任一項。

【請求項14】 一種化合物，該化合物是PD-1受體與其配體PD-L1之間相互作用的抑制劑，並且不是蛋白質，例如如請求項2-4中任一項所定義的化合物，其用於治療具有至少10 mmHg的間質液壓（IFP）的腫瘤受試者的癌症，例如用於請求項1-12的方法中的任一項。

【發明說明書】

【中文發明名稱】 用於治療具有高間質壓力的腫瘤受試者的癌症的小分子抑制劑

【英文發明名稱】 Small Molecule Inhibitor for Treating Cancer in Tumor Subject with High Interstitial Fluid Pressure

【技術領域】

【0001】 本發明涉及使用靶向PD-1和PD-L1的相互作用的小分子抑制劑治療以高間質壓力為特徵的腫瘤患者的方法，所述腫瘤例如對用針對PD-L1的單克隆抗體的治療具有抗性。本發明還涉及在治療癌症中改善治療效果和響應率的方法。

【先前技術】

【0002】 本發明要求2019年6月24日提交的PCT/CN2019/092485的優先權、2020年6月17日提交的中國申請CN2020105541930的優先權，將其內容以其全文併入本文。

【0003】 PD-1（程序性死亡1，CD279）是一種主要的免疫抑制分子。它是CD28超家族的成員並最初是從凋亡性小鼠T細胞雜交瘤2B4.11克隆的。PD-1主要分布在例如T細胞、B細胞和NK細胞等免疫相關細胞中，並在例如自身免疫性疾病、腫瘤、感染、器官移植或變態反應的免疫應答過程中發揮重要作用。

【0004】 程序性死亡配體1（PD-L1）（也稱為B7-H1）屬於B7家族並廣泛分布於外周組織和造血細胞中。PD-L1主要在造血細胞（例如CD4 T細胞、CD8 T細胞、B細胞、單核細胞、樹突狀細胞（DC）、巨噬細胞）和

一些非造血細胞（例如內皮細胞、胰島細胞和肥大細胞）中表達。PD-L1 在各種腫瘤，例如肺癌、胃癌、黑色素瘤和乳腺癌中高度表達。程序性死亡1（PD-1）是PD-L1的主要受體。

【0005】 PD-1/PD-L1發揮負免疫調節作用。當免疫細胞表面的PD-1與癌細胞（例如腫瘤細胞）表面的PD-L1相互作用時，這種相互作用會引起一系列訊號傳導應答，從而導致T淋巴細胞增殖和相關細胞因子的分泌受到抑制，腫瘤抗原特異性T細胞的凋亡和/或無法免疫，最終抑制免疫應答並促進腫瘤細胞的逃逸。靶向PD-1或PD-L1的單克隆抗體可通過特異性阻斷PD-1/PD-L1的相互作用來破壞腫瘤的免疫耐受性，恢復腫瘤特異性T細胞對腫瘤細胞的殺傷功能，並實現腫瘤清除。到目前為止，在中國和美國有四種PD-1抗體藥物和四種PD-L1抗體藥物。批准的PD-1抗體藥物包括默克公司（Merck）的Keytruda[®]（稱為K藥物）、必治妥施貴寶公司（Bristol-Myers Squibb）的Opdivo[®]（稱為O藥物）、君實生物醫藥公司（Junshi Bioscience）的特瑞普利單抗和信達公司（Innovent）的信迪利單抗。批准的PD-L1抗體藥物包括羅氏公司（Roche）的Atezolizumab[®]、阿斯特捷利康公司（AstraZeneca）的Durvalumab[®]、輝瑞公司（Pfizer）和默克公司（Merck）（德國）的Avelumab[®]以及雷傑納榮公司（Regeneron）的Cemiplimab[®]。另外，許多其他公司正在開發靶向PD-1/PD-L1的抗體藥物。

【0006】 還積極開發了結合PD-1/PD-L1的小分子抑制劑。WO 2018006795（通過引用以其整體併入本文）公開了結合PD-1/PD-L1的新型小分子抑制劑。其中公開的小分子抑制劑在小鼠腫瘤模型中表現出抗腫瘤效果，並且目前正在進行臨床前研究。

【0007】 許多癌症患者受益於針對PD-1/PD-L1的單克隆抗體。但是，研究發現PD-1/PD-L1抗體並非對所有癌症患者都是有效的。臨床試驗數據表明，單獨的PD-1/PD-L1抗體的有效應答率為約20%。

【0008】 這種不良應答率的原因尚不完全清楚。藥物向腫瘤組織的遞送受多種因素影響，包括腫瘤內的血流（灌注）、毛細血管壁和腫瘤組織的滲透性、壓力梯度（對流）和濃度梯度（擴散）。與正常血管相比，腫瘤血管通常是非常「洩漏的」，因為基底膜可能不是連續的，且內皮細胞可能是紊亂的，使得較大的分子可以輕鬆通過。但是，腫瘤的血管化可能較差，並且腫瘤可能包含膠原基質、鈣沉積物或其他屏障。

【0009】 一些腫瘤在腫瘤組織內顯示出大大升高的液壓，使得它們較不易進行藥物治療。腫瘤組織之間的液壓增加並形成針對治療藥物的經毛細血管運輸屏障，這降低了液壓傳導率、對流和擴散到組織中，並阻礙了藥物和氧氣在間質空間中的運輸，從而降低了藥物和氧氣在癌細胞中的濃度，導致應答率降低。

【0010】 需要提高癌症免疫療法中的有效應答率，特別是在對針對PD-1/PD-L1的單克隆抗體沒有應答的患者以及表現出升高的間質壓力的腫瘤患者的情況下。

【發明內容】

【0011】 我們已經發現，PD-1/PD-L1相互作用的小分子抑制劑比針對PD-1或PD-L1的單克隆抗體在治療表現出升高的間質壓力的腫瘤方面更有效。

【0012】 在一方面，本發明提供了用於治療具有至少10 mmHg的間質液壓（IFP）的腫瘤受試者的癌症的方法，所述方法包括向該受試者施用治療有

效量的化合物或其藥學上可接受的鹽或前藥，其中該化合物是PD-1受體與其配體PD-L1之間的相互作用的抑制劑，並且其中該化合物不是蛋白質。

【0013】 在另一方面，本發明提供了用於治療具有至少10 mmHg的間質液壓（IFP）的腫瘤受試者的癌症的方法，所述方法包括向該受試者施用治療有效量的化合物或其藥學上可接受的鹽或前藥，其中該化合物的分子量（MW）小於1500道爾頓。

【0014】 在另一方面，本發明提供了用於治療具有至少10 mmHg的間質液壓（IFP）的腫瘤受試者的癌症的方法，所述方法包括向該受試者施用治療有效量的化合物或其藥學上可接受的鹽或前藥，其中該化合物在PD-1/PD-L1結合測定中的IC₅₀小於100 nM。

【0015】 在另一方面，本發明提供了用於治療具有至少10 mmHg的間質液壓（IFP）的腫瘤受試者的癌症的方法，所述方法包括向該受試者施用治療有效量的化合物或其藥學上可接受的鹽或前藥，以及結合PD-1和/或PD-L1的抗體，其中該化合物是PD-1受體與其配體PD-L1之間相互作用的抑制劑，任選地其中該化合物的分子量（MW）小於1000 g/mol，任選地其中該化合物在PD-1/PD-L1結合測定中的IC₅₀小於100 nM。

【0016】 在另一方面，本發明提供了用於治療具有至少10 mmHg的間質液壓（IFP）的腫瘤受試者的癌症的方法，所述方法包括向該受試者施用治療有效量的化合物或其藥學上可接受的鹽或前藥，以及結合PD-1和/或PD-L1的抗體，其中該化合物是PD-1受體與其配體PD-L1之間相互作用的抑制劑，任選地其中該化合物的分子量（MW）小於1500 g/mol，任選地其中該化合物在PD-1/PD-L1結合測定中的IC₅₀小於100 nM。

【0017】 在另一方面，本發明提供了用於治療具有至少10 mmHg的間質液壓（IFP）的腫瘤受試者的癌症的方法，所述方法包括向該受試者施用治療

有效量的化合物或其藥學上可接受的鹽或前藥、以及CTLA-4/B7相互作用的抑制劑（例如抗CTLA4單克隆抗體和/或CTLA-4-Ig），其中該化合物是PD-1受體與其配體PD-L1之間相互作用的抑制劑，其中該化合物的分子量（MW）小於1500道爾頓，或其中該化合物在PD-1/PD-L1結合測定中的IC₅₀小於100 nM。

【0018】 在另一方面，本發明進一步提供了用於治療具有至少10 mmHg的間質液壓（IFP）的腫瘤受試者的癌症的方法，所述方法包括向該受試者施用治療有效量的化合物或其藥學上可接受的鹽或前藥以及結合血管內皮生長因子（VEGF）的抑制劑，其中該化合物是PD-1受體與其配體PD-L1之間相互作用的抑制劑，其中該化合物的分子量（MW）小於1500道爾頓，或其中該化合物在PD-1/PD-L1結合測定中的IC₅₀小於100 nM。

【0019】 在另一方面，本發明提供了PD-1/PD-L1相互作用的小分子抑制劑，其用於治療表現出升高的間質液壓（例如至少10 mmHg）的腫瘤。

【0020】 為讓本發明之上述和其他目的、特徵和優點能更明顯易懂，下文特舉實施例，並配合所附圖式，作詳細說明如下。

【圖式簡單說明】

【0021】 無

【實施方式】

【0022】 本發明提供了用於治療具有至少10 mmHg的間質液壓（IFP）的腫瘤受試者的癌症的方法，所述方法包括向該受試者施用治療有效量的化合物或其藥學上可接受的鹽或前藥。本發明還提供了用於治療具有至少10 mmHg的間質液壓（IFP）的腫瘤受試者的癌症的方法，所述方法包括向該

受試者施用治療有效量的化合物或其藥學上可接受的鹽或前藥以及結合 PD-1/PD-L1 的抗體。本發明進一步提供了用於治療具有至少 10 mmHg 的間質液壓 (IFP) 的腫瘤受試者的癌症的方法，所述方法包括向該受試者施用治療有效量的化合物或其藥學上可接受的鹽或前藥以及 CTLA-4/B7 相互作用的抑制劑。本發明進一步提供了用於治療具有至少 10 mmHg 的間質液壓 (IFP) 的腫瘤受試者的癌症的方法，所述方法包括向該受試者施用治療有效量的化合物或其藥學上可接受的鹽或前藥以及結合 VEGF 的抑制劑。

【0023】 除非本文另有特別說明，否則單數形式的提及也可以包括複數形式。例如，「一個/種 (a 和 an)」可以指一個，或一個或多個。

【0024】 下面列出用於描述本公開的各種術語的定義。除非在具體情況下另有限定外，這些定義適用於如整個說明書中所使用的術語，無論它們是單獨使用或是作為更大基團的一部分使用。本文闡述的定義優先於通過引用併入本文的任何專利、專利申請和/或專利申請公開中闡述的定義。

【0025】 如本文所用，「藥學上可接受的」是指在合理的醫學判斷範圍內適用於與人類和動物的組織接觸而無過度毒性、刺激、過敏反應或其他問題或併發症，與合理的利益/風險比相稱的那些化合物、材料、組合物和/或劑型。

【0026】 如本文所用，「個體」或「受試者」是哺乳動物。哺乳動物包括但不限於家養動物（例如牛、綿羊、貓、狗和馬）、靈長類動物（例如人類和非人類靈長類動物，例如猴子）、兔子和齧齒動物（例如小鼠和大鼠）。在一些實施例中，個體或受試者是人類。

【0027】 如本文所用，「蛋白質」是指由鏈中連接（每個胺基酸的 α -羧基基團通過醯胺鍵與下一個胺基酸的 α -胺基基團連接）的至少 50 個胺基酸組

成的化合物，包括蛋白質多聚體，例如，抗體、翻譯後修飾的蛋白質（例如糖基化的蛋白質）以及與金屬複合的蛋白質。

【0028】 如本文所用，「治療有效量」旨在包括單獨的本公開的化合物的量或所要求保護的化合物的組合的量或本公開的化合物與其他活性成分的組合的量，該化合物有效充當PD-1和PD-L1相互作用的抑制劑或有效治療或預防癌症。

【0029】 如本文所用，「治療（treatment/treating）」是用於獲得有益的或期望的結果（包括並優選包括臨床結果）的方法。處於本發明的目的，有益的或期望的臨床結果包括但不限於以下一種或多種：減少由疾病引起的症狀，提高罹患疾病的人的生活質量，減少治療疾病所需的其他藥物的劑量，延緩疾病的進展，和/或延長個體的存活。

【0030】 在本文中對「約」值或參數的提及包括（並描述）涉及該值或參數本身的實施例。例如，提及「約X」的描述包括「X」的描述。

【0031】 應當理解，本文描述的本發明的實施例、方面和變型包括「由實施例、方面和變型組成」和/或「基本上由實施例、方面和變型組成」。

【0032】 在過去的50年，癌症藥物治療已經歷了從化學療法到靶向療法再到免疫療法的多個階段。雖然化學療法和靶向療法涉及藥物直接靶向癌細胞，而免疫療法則依靠藥物調節患者自身的免疫系統，進而殺死腫瘤細胞。因此，三種療法在治療效果和毒性方面存在差異。當前，免疫療法由於其對某些腫瘤的持久應答和副作用的低發生率而獲得了領導作用。

【0033】 最成功的免疫療法是免疫檢查點抑制（ICI）。自2011年FDA批准伊匹木單抗（抗CTLA4）用於治療轉移性黑色素瘤以來，更多的全部靶向PD-1/PD-L1軸的免疫檢查點抑制劑已被批准用於治療多種腫瘤類型。ICI靶向腫瘤微環境（TME）內的T細胞和免疫抑制細胞之間的抑制性配體-受

體相互作用，特別是腫瘤細胞介導的相互作用（Pardoll, D. M. *Nat. Rev. Cancer*[自然癌症綜述] 2012, 12, 252-264）。惡性腫瘤通常選擇免疫抑制和耐受機制以避免免疫破壞。抗PD1/L1抗體抑制T細胞負性共刺激以釋放識別腫瘤抗原的抗腫瘤T細胞應答。

【0034】 在T和B淋巴細胞活化後表達的PD-1通過與PD-L1和PD-L2的相互作用來調節T細胞活化。（Wei, S. C.等人 *Cancer Discov.*[癌症發現] 2018, 8(9), 1069-86）。當與PD-L1結合時，PD-1主要通過酪胺酸磷酸酶SHP2傳遞負性共刺激訊號以減弱T細胞活化。因此，用抗PD-1/L1抗體抑制PD-1/PD-L1可阻止負性共刺激訊號，並恢復T細胞活化以實現腫瘤抑制。

【0035】 對可商購的PD-1/L1抗體藥物的廣泛研究已揭示了這些抗體藥物如何與它們的靶蛋白相互作用。已經公開了抗PD-1抗體派姆單抗與PD-1蛋白的結合結構。（Tan, S.等人 *Protein Cell* [蛋白質與細胞] 2016, 7:866-877）。與hPD-1複合的派姆單抗片段的晶體結構顯示了對腫瘤的基於治療性抗體的免疫檢查點抑制的分子基礎。派姆單抗與hPD-1的相互作用主要位於兩個區域：柔性C'D環和C, C'鏈。

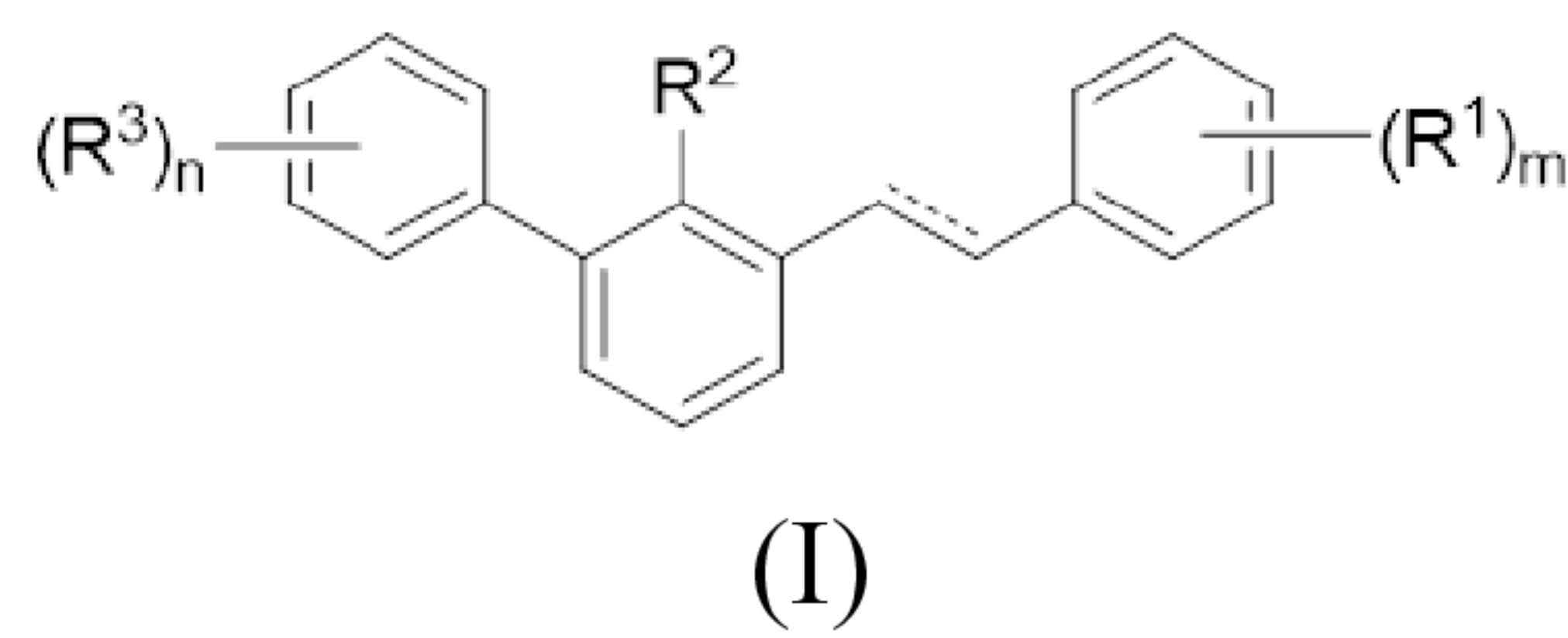
【0036】 抗PD-L1抗體藥物如德瓦魯單抗（Durvalumab）的蛋白結合模型也已經發表在Tan, S.等人 *Protein Cell* [蛋白質與細胞] 2017中。基於德瓦魯單抗的PD-1/PD-L1阻斷的分子基礎是德瓦魯單抗VH和VL與PD-L1的無偏結合提供了空間位阻（steric clash）以廢止PD-1/PD-L1的結合。因其殘基參與和配體的競爭性結合，該德瓦魯單抗完全不同於抗PD-1抗體派姆單抗。

【0037】 這些抗PD1/L1抗體藥物在分子水平上的結合信息為我們設計下一代免疫檢查點抑制劑提供了關鍵起點。由於當前的抗體ICI療法僅適用於20%-30%的患者，因此迫切需要儘快開發下一代藥物。因此，下一代免疫檢查點抑制劑需要：1)相比當前的抗體療法對更多腫瘤具有更寬的治療應

答；2)患者友好的口服給藥方案；3)有效的腦滲透，以及4)對於副作用管理具有較短的半衰期。

【0038】 在一方面，本發明提供了一種用於治療具有至少10 mmHg的間質液壓（IFP）的腫瘤受試者的癌症的方法（方法1），該方法包括向該受試者施用治療有效量的化合物或其藥學上可接受的鹽或前藥，其中該化合物是PD-1受體與其配體PD-L1之間相互作用的抑制劑，並且其中該化合物不是蛋白質：

- 1.1 方法1，其中該化合物結合PD-L1。
- 1.2 方法1或1.1，其中該化合物的分子量小於1500道爾頓。
- 1.3 任何前述方法，其中該化合物在PD-1/PD-L1結合測定（例如，如在WO 2018006795中所述的測定）中的IC₅₀小於100 nM。
- 1.4 方法1，其中該化合物是芳族乙炔或芳族乙烯PD-L1抑制劑，例如，如WO 2018006795中所述，將其通過引用併入本文。
- 1.5 方法1，其中該化合物是芳族乙烯或芳族乙基PD-L1抑制劑，例如，如PCT/CN2018/123066中所述，將其通過引用併入本文。
- 1.6 方法1，其中該化合物為苺基苯基醚PD-L1抑制劑，例如，如WO 2015034820和/或WO 2015160641中所述，將所述申請的內容通過引用併入本文，例如BMS-1001或BMS-1166。
- 1.7 方法1，其中該化合物是具有式 (I) 的芳族乙烯或芳族乙基的衍生物，或其藥學上可接受的鹽、代謝物、代謝前體或前藥；

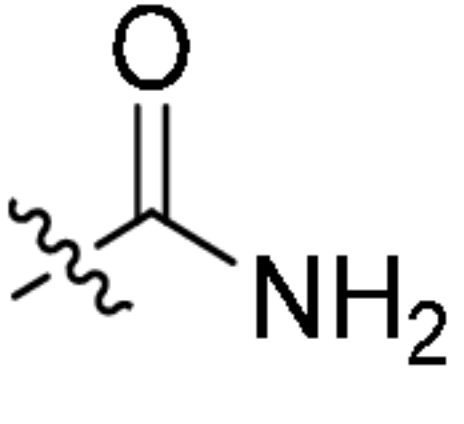
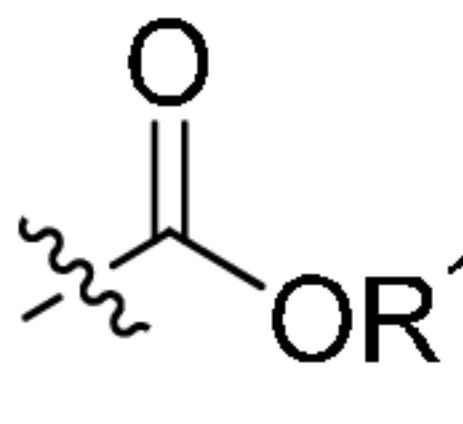


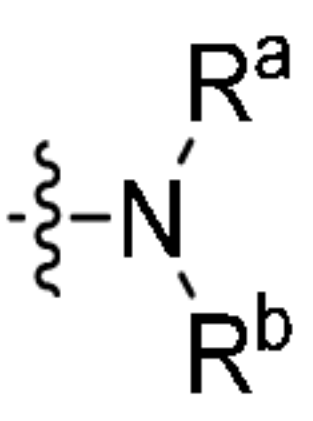
其中，

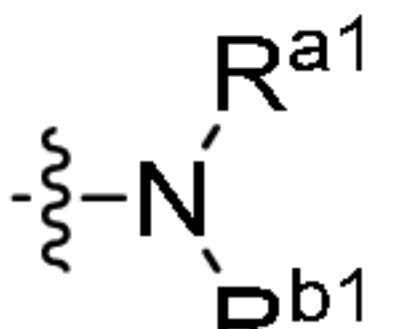
====是單鍵或雙鍵；

每個 R^1 是相同或不同的，獨立地選自氬、鹵素、取代或未取代的羥基、取代或未取代的氨基、取代或未取代的烷基、或取代或未取代的烷氧基；或兩個相鄰的 R^1 與它們所附接的苯基上的碳原子一起形成5至7元碳環基或雜環基；雜環基為其中雜原子選自由氧和/或氮組成的組的雜環基，雜原子數為1至4；

R^2 選自取代或未取代的烷基或鹵素；

每個 R^3 是相同或不同的，獨立地選自氬、鹵素、取代或未取代的烷硫基、取代或未取代的羥基、取代或未取代的氨基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、或，其中 R^{1a} 是 C_1 - C_4 烷基，或兩個相鄰的 R^3 與它們所附接的苯基上的碳原子一起形成5至7元碳環基或雜環基；雜環基為其中雜原子選自由氧和/或氮組成的組的雜環基，雜原子數為1至4；當兩個 R^3 相鄰且兩個 R^3 和與它們連接的兩個碳原子一起形成5至7元碳環基或雜環基時，碳環基或雜環基進一步被一個或多個 C_1 - C_4 烷基取代；

R^1 、 R^2 和 R^3 中的每一個中的取代的烷基， R^1 和 R^3 中的每一個中的取代的烷氧基和 R^3 中的每一個中的取代的烷硫基選自由鹵素、 C_{1-4} 烷基、羥基、、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 羧基、 C_{1-4} 酯基和 C_{1-4} 醯胺基組成的組中的一種或多種；當存在多個取代基時，這些取代基是相同或不同的； R^a 和 R^b 獨立地選自鹵素、或取代或未取代的烷基； R^a 和 R^b 還可以獨立地選自氬、或取代或未取代的烷基；在 R^a 或 R^b 中，取代的烷基的取代基選自由鹵素、

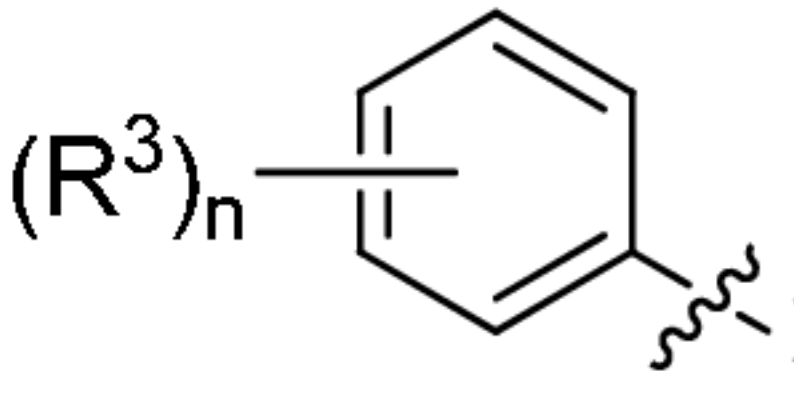
C₁-C₄烷基、羥基、、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄羧基、C₁-C₄酯基或C₁-C₄醯胺基組成的組；R^{a1}和R^{b1}獨立地選自氫或C₁-C₄烷基；

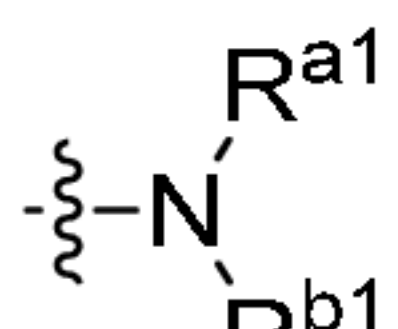
每個R¹或每個R³中，取代的羥基或取代的氨基的取代基選自由C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄羧基、C₁₋₄酯基和C₁₋₄醯胺基組成的組中的一種或多種；
m為1、2或3；

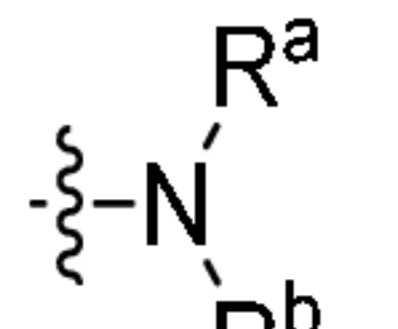
n為0、1、2或3；

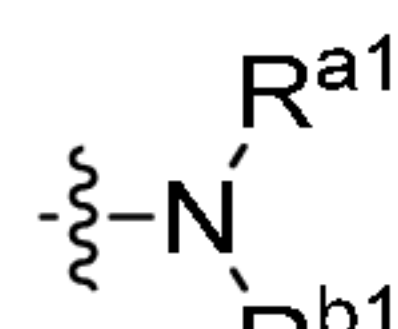
當====為雙鍵，m為2，並且兩個R¹分別佔據苯基的鄰位和間位時，兩個R¹是相同或不同的；

當====為雙鍵，m為3，兩個R¹相鄰，並且兩個相鄰的R¹與它們所附接的苯基上的碳原子一起形成5至7元雜環基或具有式 (I) 的芳族乙烯或芳族乙

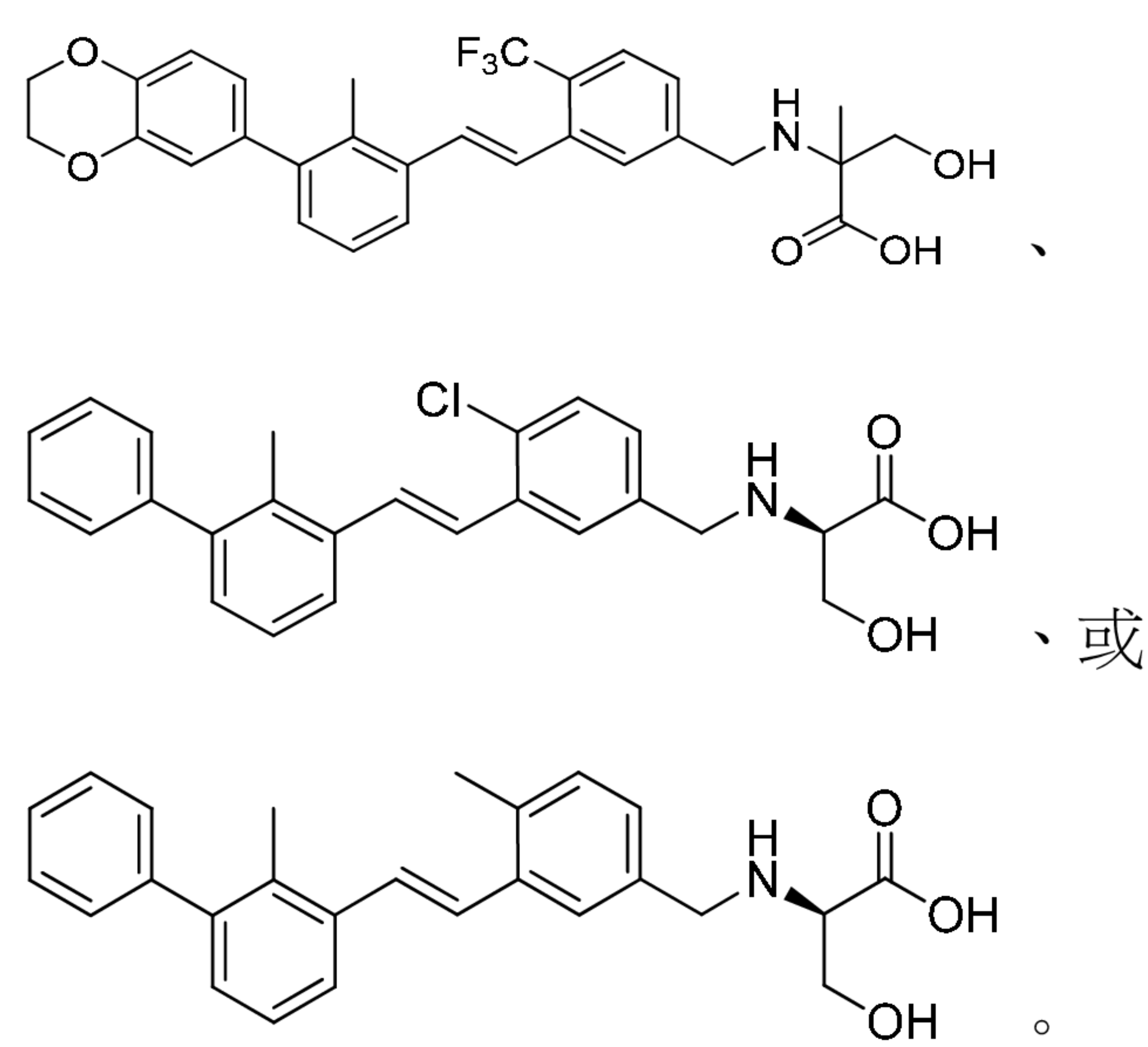
基的衍生物時，被取代或未取代的雜芳環取代，該雜芳環的雜原子選自氧、氮或硫，雜原子數為1-4；取代的雜芳環的取代基選自由

鹵素、C₁₋₄烷基、羥基、、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄羧基、C₁₋₄酯基或C₁₋₄醯胺基組成的組中的一種或多種；取代的雜芳環的取代基還可選自由鹵

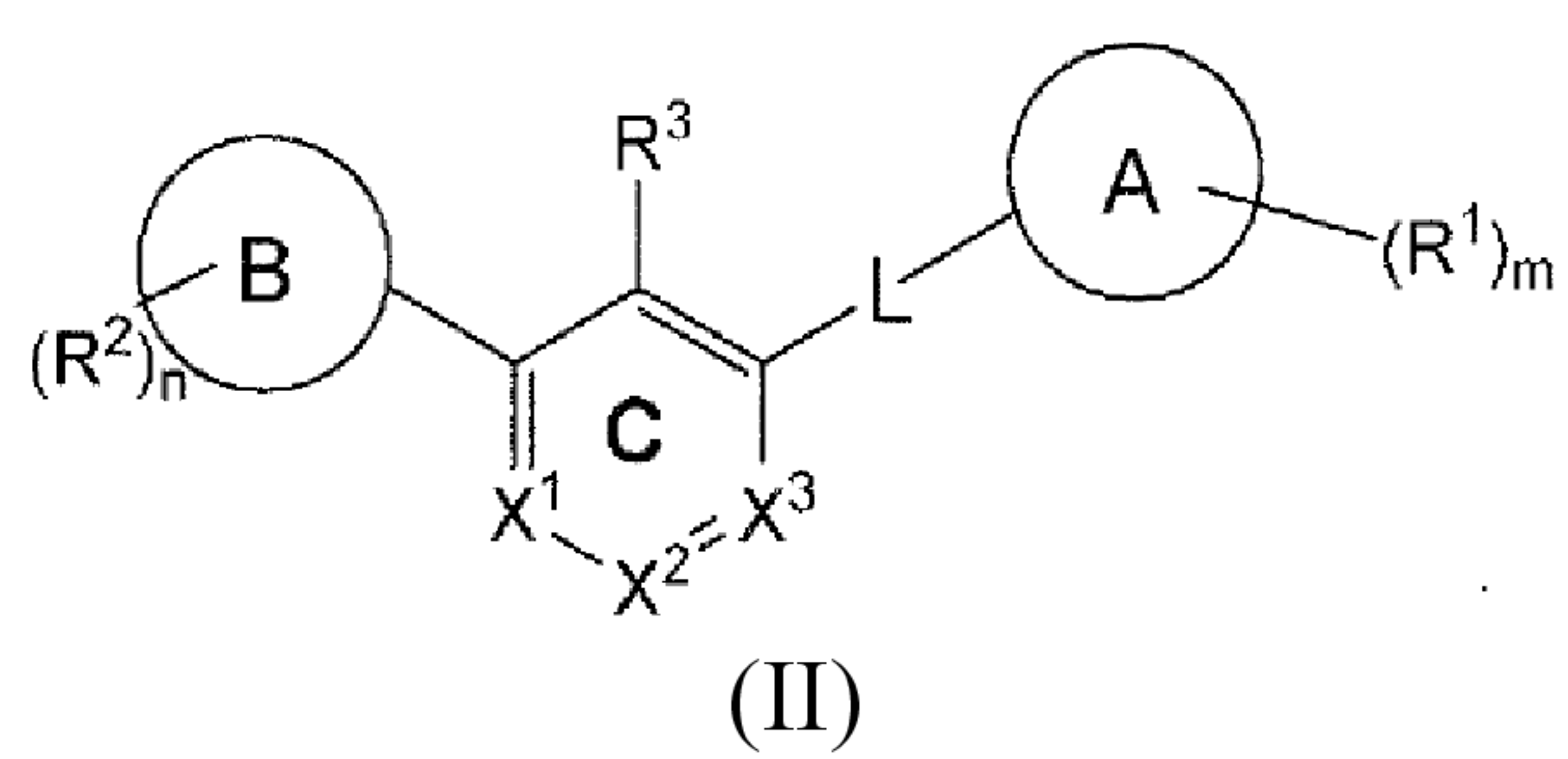
素、C₁₋₄烷基、羥基、、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄羧基、C₁₋₄酯基或C₁₋₄醯胺基組成的組中的一種或多種；當存在多個取代基時，這些取代基是相同或不同的；R^{a1}和R^{b1}獨立地選自鹵素、或取代或未取代的烷基；R^a和R^b獨立地選自氫、或取代或未取代的烷基；在R^a或R^b中，取代的烷基的取代基

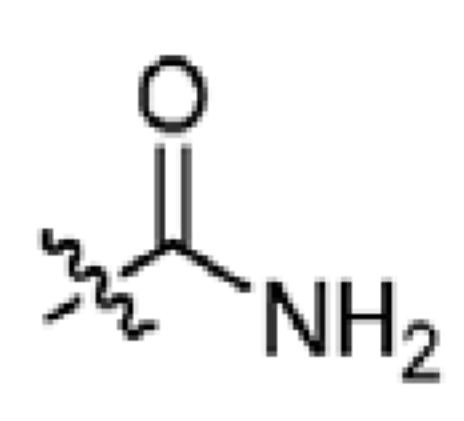
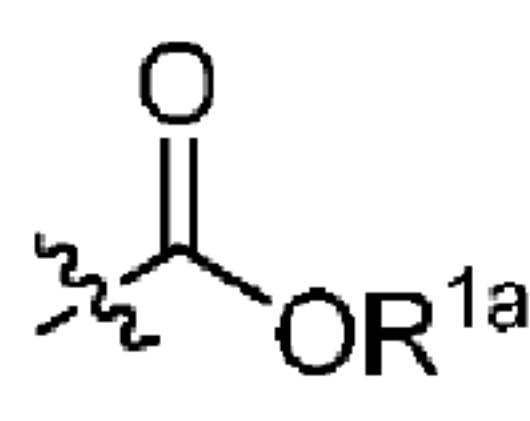
選自由鹵素、C₁-C₄烷基、羥基、、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄羧基、C₁-C₄酯基或C₁-C₄醯胺基組成的組中的一種或多種；R^{a1}和R^{b1}獨立地選自氫或C₁-C₄烷基；並且

具有式 (I) 的芳族乙烯或芳族乙基基團的衍生物不包含以下化合物：



1.8 方法1，其中該化合物為游離或藥學上可接受的鹽形式的、具有通式II的芳族乙炔或乙烯基芳族化合物：



其中，環A和環B獨立地為芳環或雜芳環；
L為炔基、-C(R⁴)=C(R⁵)-或具有至少一個N的C₂-C₁₀雜芳基；
X¹是N或-CR⁶；
X²是N或-CR⁷；
X³是N或-CR⁸；
X¹、X²和X³不同時為N；
每個R¹獨立地為氫、氘、取代或未取代的經基、取代或未取代的氨基、鹵素、取代或未取代的烷基或取代或未取代的烷氧基；每個R²獨立地為氫、氘、取代或未取代的經基、取代或未取代的氨基、鹵素、取代或未取代的烷基或取代或未取代的烷氧基、 或 ，其中R^{1a}為

C₁-C₄烷基；或兩個相鄰的R²與它們所附接的環B上的兩個原子一起形成5-7元取代或未取代的碳環、或取代或未取代的雜環；在該雜環中，雜原子為氧和/或氮，雜原子數為1-4；

R³是氫、鹵素、氰基、或取代或未取代的烷基；

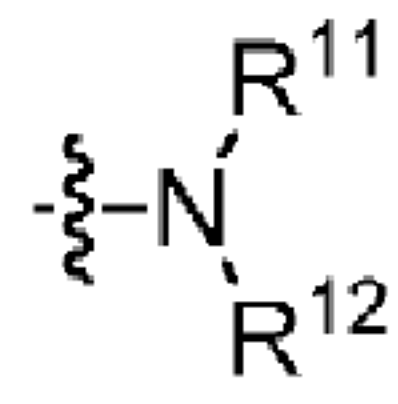
R⁴和R⁵各自獨立地為氫、氫、取代或未取代的烷基、取代或未取代的環烷基，或R⁴和R⁵與它們所附接的碳-碳雙鍵一起形成5-7元取代或未取代的碳環、取代或未取代的雜環；在該雜環中，雜原子為氧和/或氮，雜原子數為1-4；

R⁶、R⁷和R⁸各自獨立地為氫、氫、取代或未取代的羥基、鹵素、取代或未取代的氨基、取代或未取代的烷基、或取代或未取代的烷氧基，或R⁶和R⁷與它們所附接的環C上的兩個原子一起形成5-7元取代或未取代的雜環；或R⁷和R⁸與它們所附接的環C上的兩個原子一起形成5-7元取代或未取代的雜環；在該雜環中，雜原子為氧和/或氮，雜原子數為1-4；

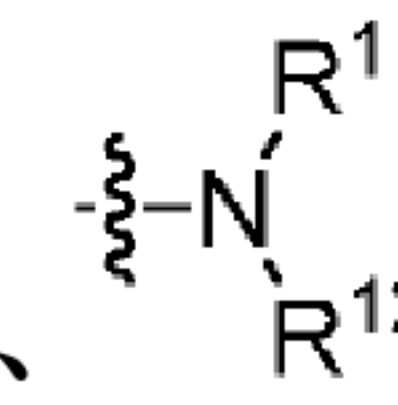
m為1、2或3；

n為1或2；

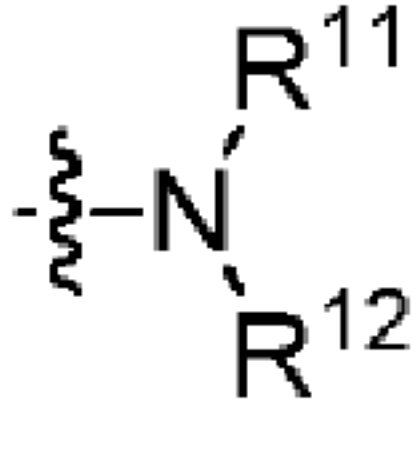
在每個R¹的定義中，取代的烷基或取代的烷氧基中的取代基選自由鹵

素、C₁-C₄烷基、羥基、、苄基、被氰基取代的苄基、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄羧基、C₁-C₄酯基或C₁-C₄醯胺基組成的組；取代的羥基或取代的氨基中的取代基選自由C₁-C₄烷基、苄基、被氰基取代的苄基、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄羧基、C₁-C₄酯基或C₁-C₄醯胺基組成的組；

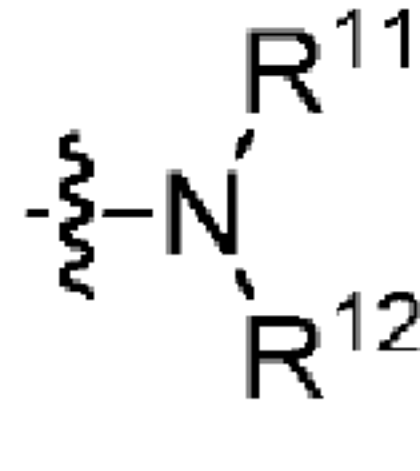
在每個R²的定義中，取代的烷基或取代的烷氧基中的取代基選自由鹵

素、C₁-C₄烷基、羥基、、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄羧基、C₁-C₄酯基或C₁-C₄醯胺基組成的組；取代的羥基或取代的氨基中的取代基選自由C₁-C₄烷

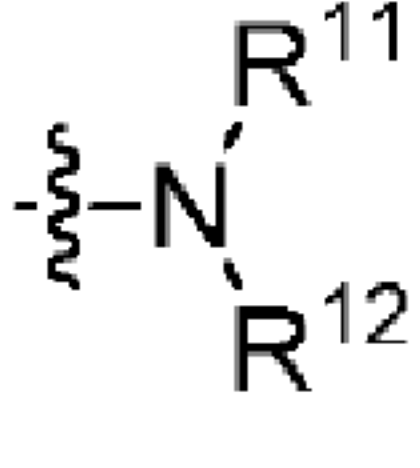
基、苄基、被氰基取代的苄基、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄羧基、C₁-C₄酯基或C₁-C₄醯胺基組成的組；當兩個相鄰的R²與它們所附接的環B上的兩個原子一起形成5-7元取代的碳環或取代的雜環時，取代的碳環或取代的雜環

中的取代基選自由鹵素、C₁-C₄烷基、羥基、、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄羧基、C₁-C₄酯基或C₁-C₄醯胺基組成的組；當存在多於一個的取代基時，這些取代基是相同或不同的；

在R⁴或R⁵的定義中，取代的烷基或取代的環烷基中的取代基選自由鹵素、C₁-C₄烷基、羥基、氨基、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄羧基、C₁-C₄酯基或C₁-C₄醯胺基組成的組；在R⁴和R⁵與它們所附接的碳-碳雙鍵一起形成5-7元取代的碳環、或取代的雜環的情況下，取代的碳環或取代的雜環中的取代基

選自由鹵素、C₁-C₄烷基、羥基、、C₁-C₄羧基、C₁-C₄酯基或C₁-C₄醯胺基組成的組；當存在多於一個的取代基時，這些取代基是相同或不同的；

在R⁶、R⁷或R⁸的定義中，取代的烷基或取代的烷氧基中的取代基選自由

鹵素、C₁-C₄烷基、羥基、、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄羧基、C₁-C₄酯基或C₁-C₄醯胺基組成的組；取代的羥基或取代的氨基中的取代基選自由C₁-C₄烷基、苄基、被氰基取代的苄基、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄羧基、C₁-C₄酯基或C₁-C₄醯胺基組成的組；其中R⁶和R⁷與它們所附接的環C上的兩個原子一起形成5-7元取代的雜環，或當R⁷和R⁸與它們所附接的環C上的兩個原子一起形成5-7元取代的雜環時，取代的雜環中的取代基選自由鹵

素、C₁-C₄烷基、羥基、 $\begin{smallmatrix} & R^{11} \\ & | \\ -\xi-N \\ & | \\ & R^{12} \end{smallmatrix}$ 、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄酯基或C₁-C₄醯胺基組成的組；當存在多於一個的取代基時，這些取代基是相同或不同的；

在 $\begin{smallmatrix} & R^{11} \\ & | \\ -\xi-N \\ & | \\ & R^{12} \end{smallmatrix}$ 中，R¹¹和R¹²獨立地為氫、取代或未取代的烷基、烷氧基、羥烷基、氨基烷基、取代或未取代的C₆-C₁₄芳基或取代或未取代的C₃-C₆環烷基；或R¹¹和R¹²與它們所附接的氮原子一起形成5-7元取代或未取代的雜環；在該雜環中，雜原子為氮、或氮和氧，雜原子數為1-4；

在R¹¹和R¹²的定義中，取代的烷基、取代的C₆-C₁₄芳基或取代的C₃-C₆環烷基

基中的取代基選自由鹵素、C₁-C₄烷基、羥基、 $\begin{smallmatrix} & R^{a1} \\ & | \\ -\xi-N \\ & | \\ & R^{b1} \end{smallmatrix}$ 、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄羧基、C₁-C₄酯基或C₁-C₄醯胺基組成的組；當R¹¹和R¹²與它們所附接的氮原子一起形成5-7元取代或未取代的雜環時，取代的雜環中的取代基

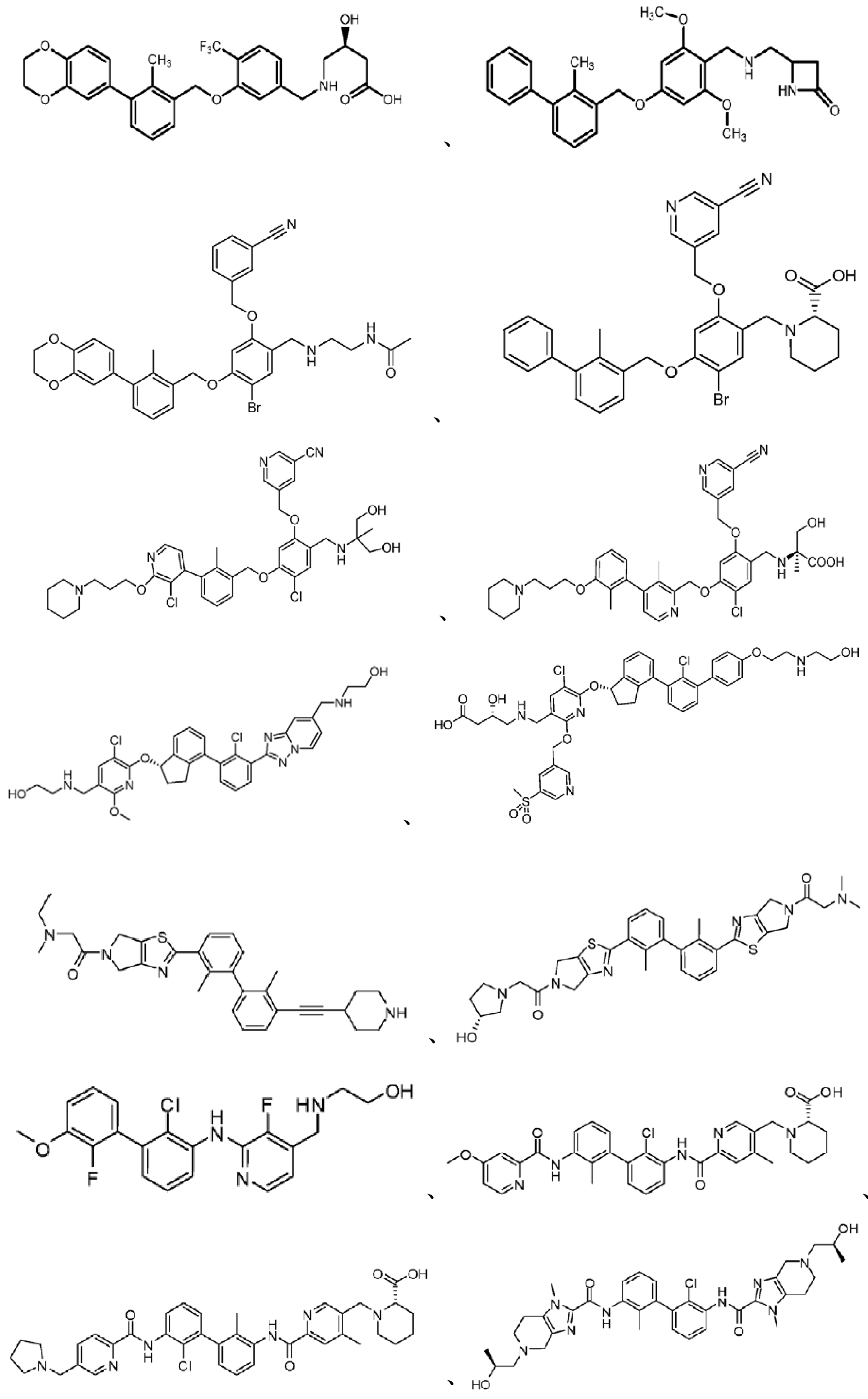
選自由鹵素、C₁-C₄烷基、取代的C₁-C₄烷基、羥基、 $\begin{smallmatrix} & R^{a1} \\ & | \\ -\xi-N \\ & | \\ & R^{b1} \end{smallmatrix}$ 、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄羧基、C₁-C₄酯基或C₁-C₄醯胺基組成的組；取代的C₁-C₄烷基中

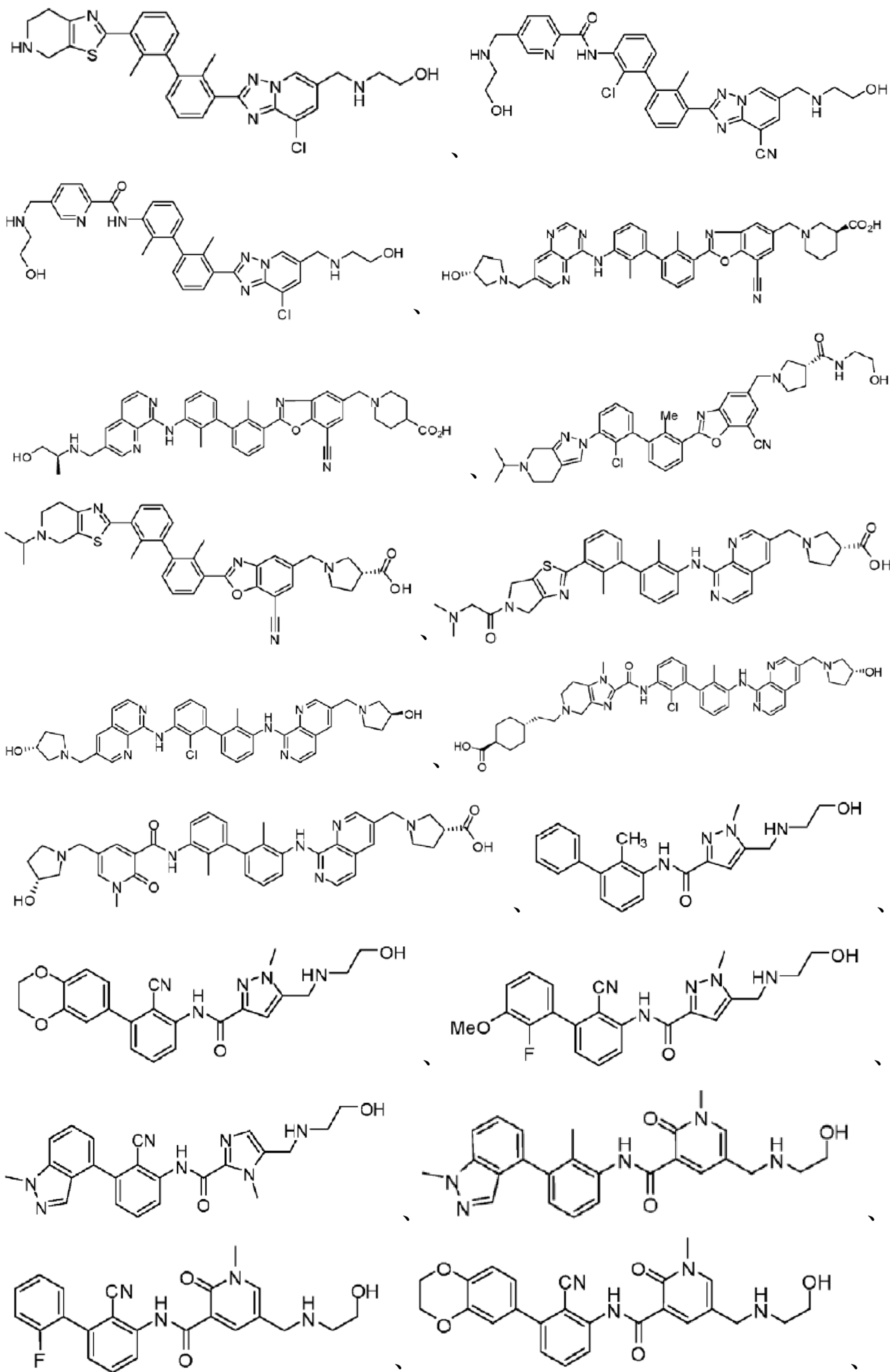
的取代基選自由鹵素、C₁-C₄烷基、羥基、 $\begin{smallmatrix} & R^{a1} \\ & | \\ -\xi-N \\ & | \\ & R^{b1} \end{smallmatrix}$ 、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄羧基、C₁-C₄酯基或C₁-C₄醯胺基組成的組；當存在多於一個的取代基時，

這些取代基是相同或不同的；在 $\begin{smallmatrix} & R^{a1} \\ & | \\ -\xi-N \\ & | \\ & R^{b1} \end{smallmatrix}$ 中，R^{a1}和R^{b1}獨立地為氫、C₁-C₄

烷基或 $\begin{smallmatrix} & O \\ & || \\ -\xi-C \\ & | \\ & R^{a11} \end{smallmatrix}$ ，R^{a11}為C₁-C₄烷基。

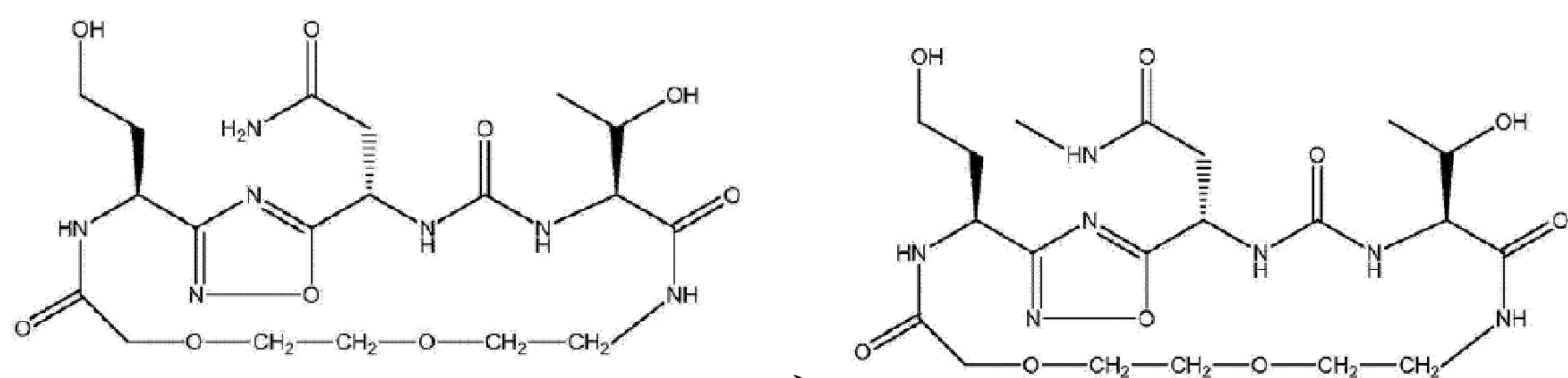
1.9 方法1或方法1.1，其中該化合物選自由以下組成的組：

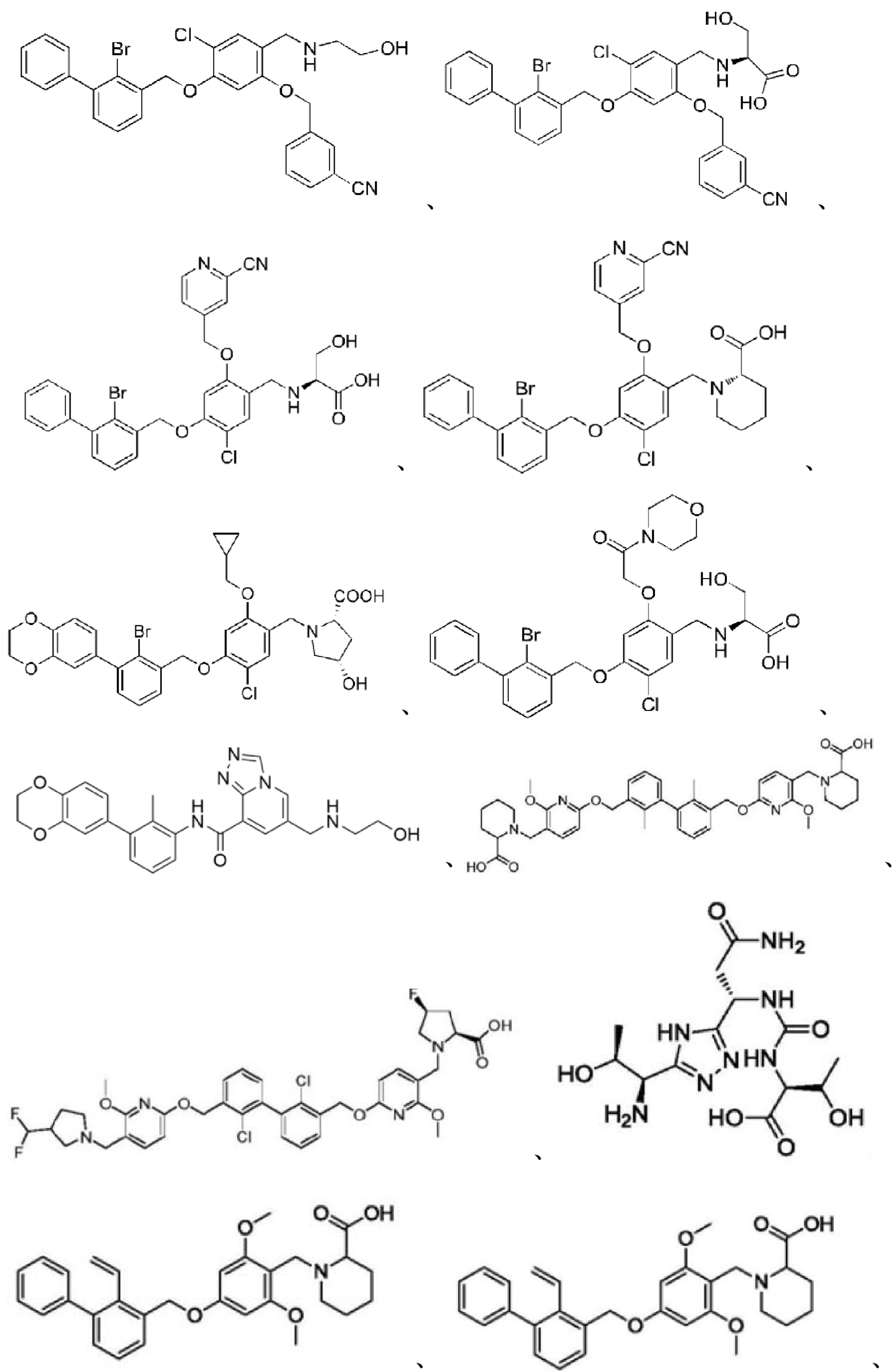


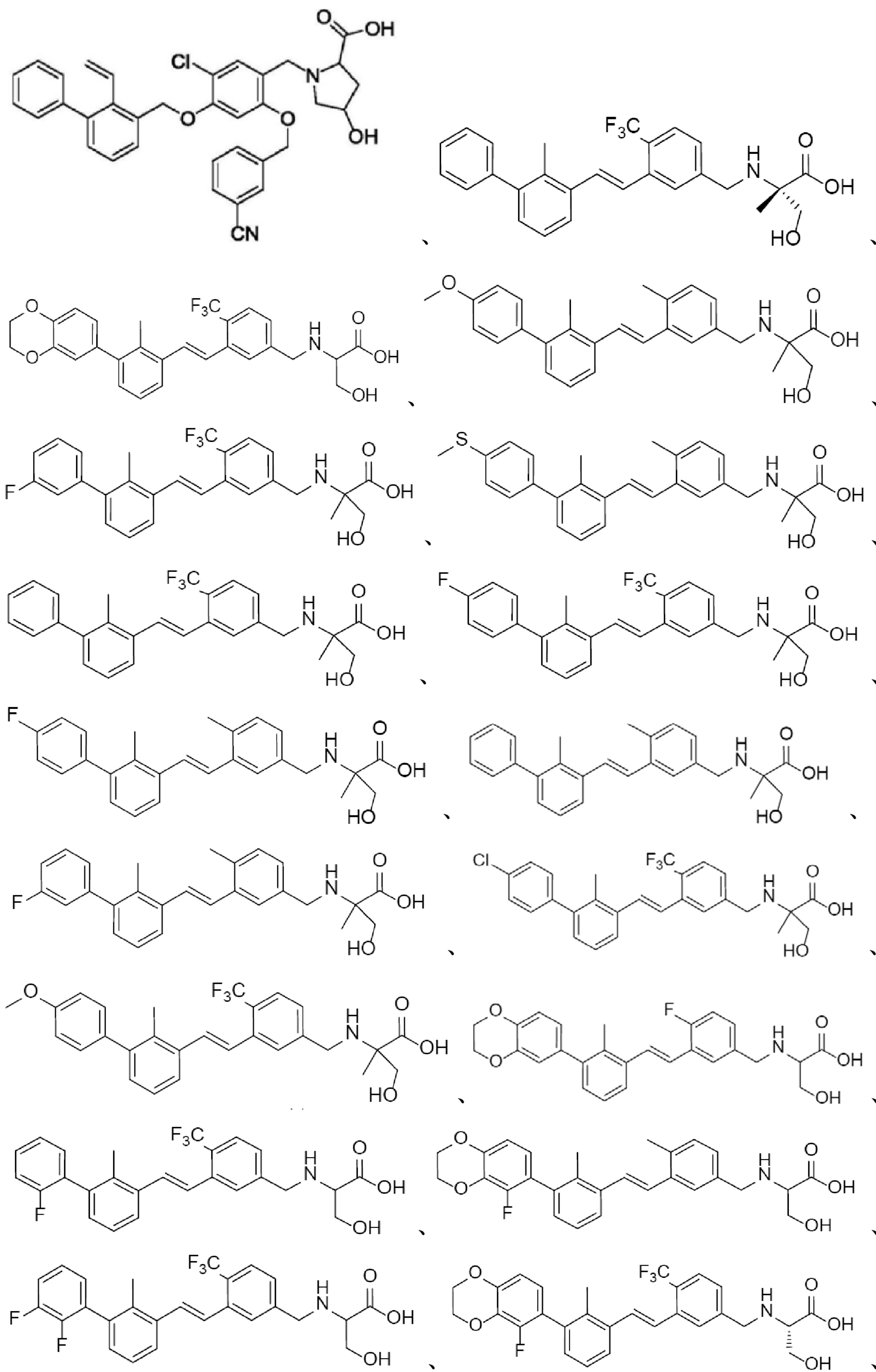


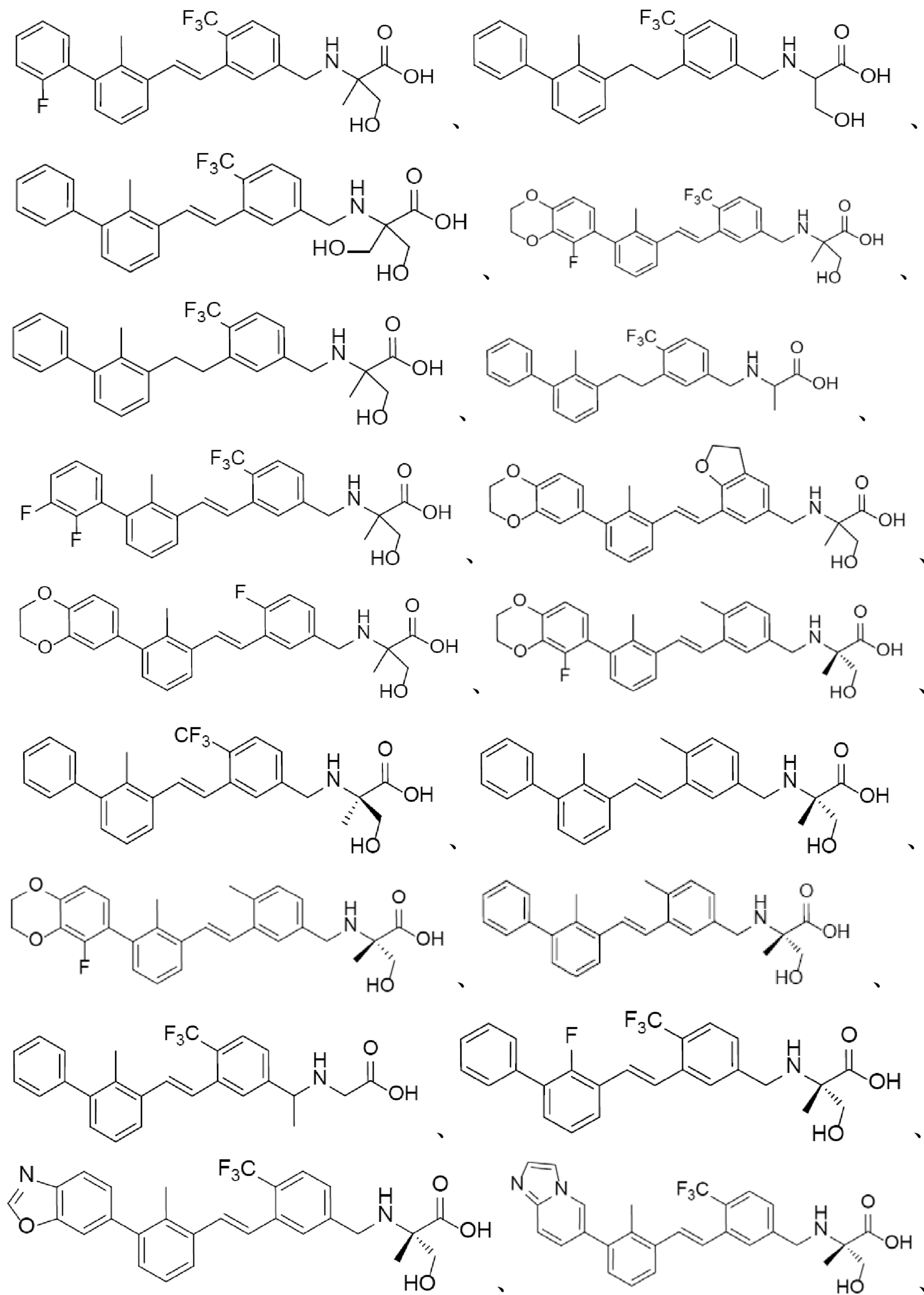


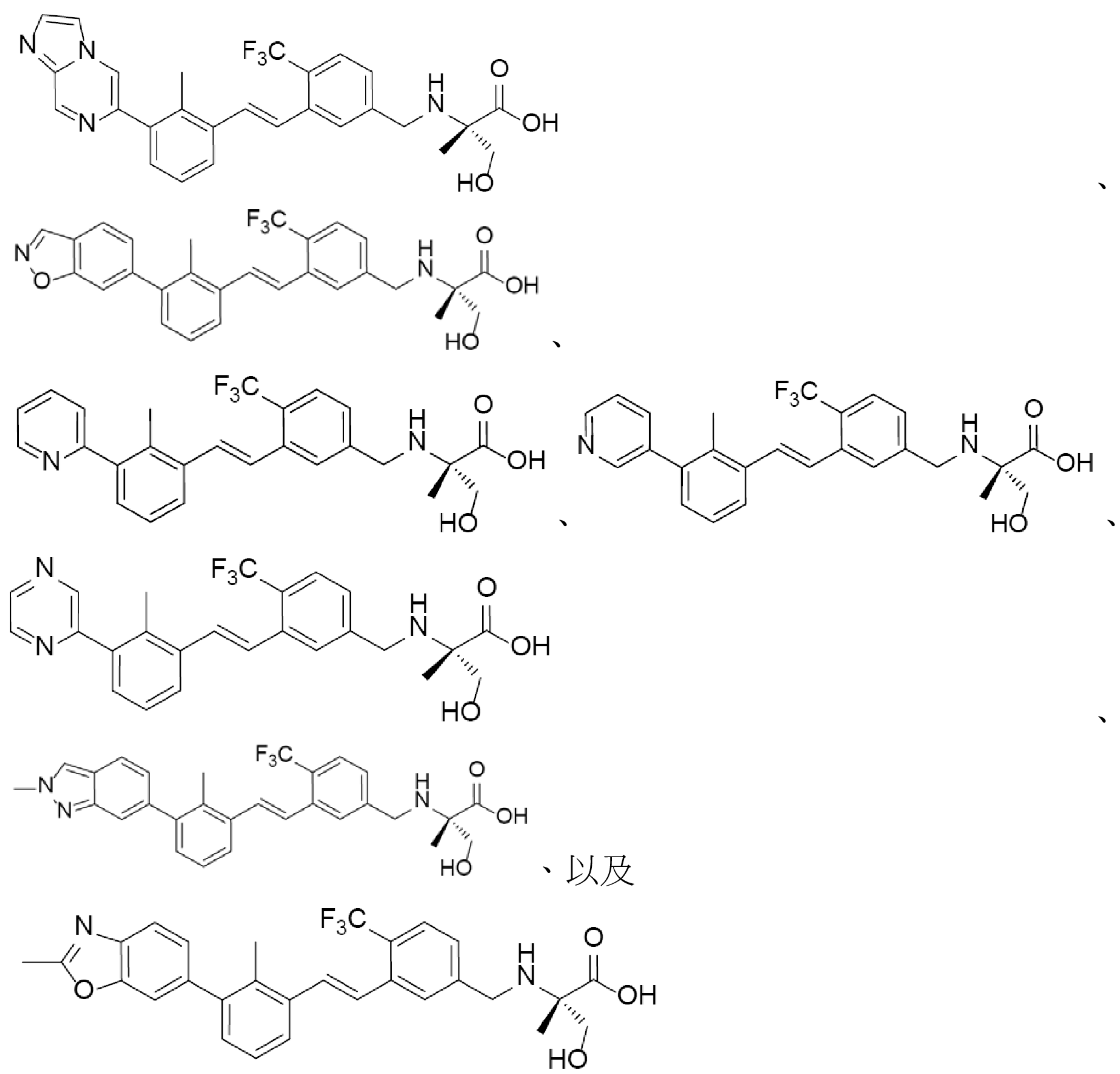






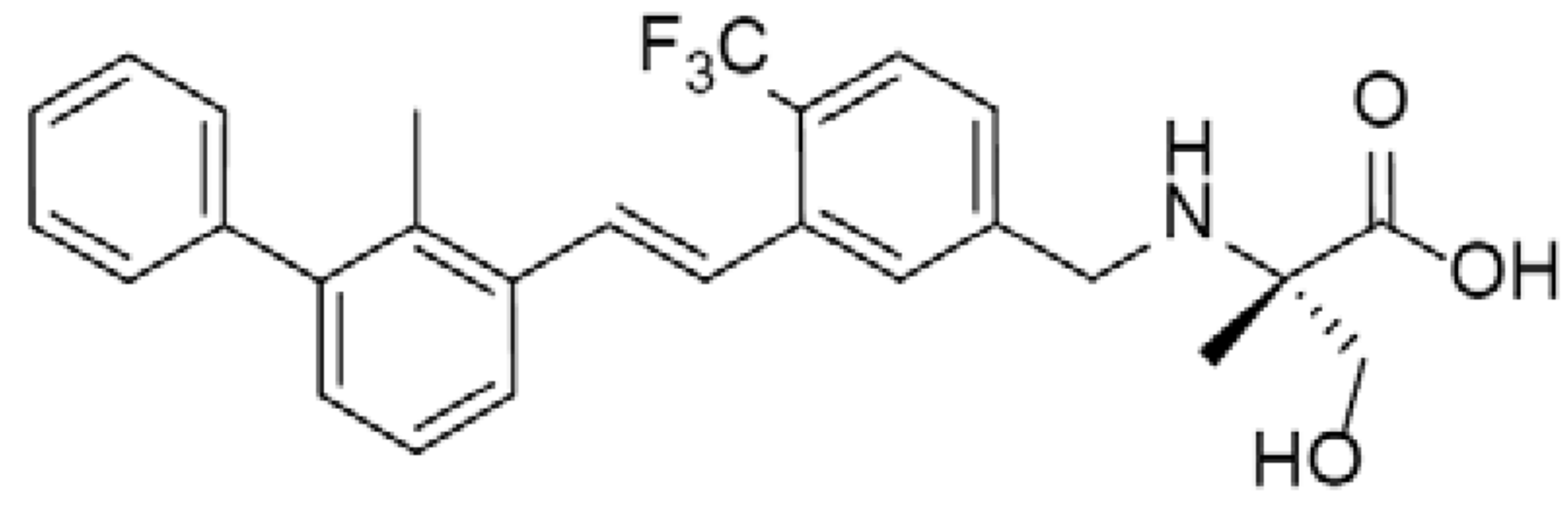






呈游離或藥學上可接受的鹽形式。

1.10 方法1-1.9中的任一項，其中該化合物



呈游離或藥學上可接受的鹽形式。

1.11 方法1-1.10中的任一項，其中該癌症是骨癌、胰腺癌、皮膚癌、頭或頸癌、皮膚或眼內惡性黑色素瘤、子宮癌、卵巢癌、直腸癌、肛門區域癌、胃癌、睪丸癌、子宮癌、輸卵管癌、子宮內膜癌、子宮頸癌、陰道癌、外陰癌、霍奇金病、非霍奇金淋巴瘤、食道癌、小腸癌、內分泌系

統癌、甲狀腺癌、甲狀旁腺癌、腎上腺癌、軟組織肉瘤、尿道癌、陰莖癌、慢性或急性白血病（包括急性髓性白血病、慢性髓性白血病、急性淋巴細胞性白血病、慢性淋巴細胞性白血病）、兒童實體瘤、淋巴細胞性淋巴瘤、膀胱癌、腎癌或尿道癌、腎盂癌、中樞神經系統（CNS）腫瘤、原發性CNS淋巴瘤、腫瘤血管生成、脊髓軸腫瘤、腦幹神經膠質瘤、垂體腺瘤、卡波西氏肉瘤、表皮樣癌、鱗狀細胞癌、T細胞淋巴瘤、環境誘導的癌症（包括由石棉誘導的那些）或這些癌症的組合。

1.12 方法1-1.11中的任一項，其中該癌症是乳腺癌。

1.13 方法1-1.11中的任一項，其中該癌症是黑色素瘤。

1.14 方法1-1.11中的任一項，其中該癌症是結腸直腸癌。

1.15 方法1-1.14中的任一項，其中該受試者是人類。

1.16 方法1-1.15中的任一項，其中該化合物口服施用。

1.17 方法1-1.16中的任一項，其中該化合物以每天20-300 mg/kg、30-240 mg/kg、40-200 mg/kg、50-190 mg/kg、60-180 mg/kg、70-170 mg/kg、80-160 mg/kg、90-150 mg/kg或100-140 mg/kg的總劑量施用。

1.18 方法1-1.17中的任一項，其中該化合物以約10-150 mg/kg、15-120 mg/kg、20-100 mg/kg、30-90 mg/kg或40-80 mg/kg體重的量每天兩次（BID）施用。

1.19 方法1-1.18中的任一項，其中該化合物以約30 mg/kg、35 mg/kg、40 mg/kg、45 mg/kg、50 mg/kg、55 mg/kg、60 mg/kg、65 mg/kg、70 mg/kg、75 mg/kg、80 mg/kg、85 mg/kg、90 mg/kg、95 mg/kg、100 mg/kg、105 mg/kg、110 mg/kg、115 mg/kg、120 mg/kg、125 mg/kg、130 mg/kg、135 mg/kg、140 mg/kg、145 mg/kg或150 mg/kg體重的量BID施用。

- 1.20 方法1-1.19中的任一項，其中該化合物以約30 mg/kg體重的量BID施用。
- 1.21 方法1-1.19中的任一項，其中該化合物以約60 mg/kg體重的量BID施用。
- 1.22 方法1-1.19中的任一項，其中該化合物以約90 mg/kg體重的量BID施用。
- 1.23 方法1-1.19中的任一項，其中該化合物以約120 mg/kg體重的量BID施用。
- 1.24 方法1-1.23中的任一項，其中該受試者先前已經接受癌症治療。
- 1.25 方法1.24，其中該癌症治療是化學療法。
- 1.26 方法1.25，其中該化學療法包括含鉑化療劑。
- 1.27 方法1.25或方法1.26中的任一項，其中該化學療法是含鉑雙重化療。
- 1.28 方法1.24，其中該癌症治療包括向受試者施用抗PD-1抗體。
- 1.29 方法1.28，其中該抗PD-1抗體是派姆單抗、納武單抗或塞米普利單抗（cemiplimab）。
- 1.30 方法1.24，其中該癌症治療包括向受試者施用抗PD-L1抗體。
- 1.31 方法1.30，其中該抗PD-L1抗體是阿特珠單抗、德瓦魯單抗或阿維魯單抗。
- 1.32 方法1.22-1.31中的任一項，其中該受試者對癌症治療無應答。
- 1.33 方法1-1.32中的任一項，其中該受試者沒有明顯的自身免疫性疾病的病史。
- 1.34 方法1-1.33中的任一項，其中該受試者尚未接受器官或骨髓移植。
- 1.35 方法1-1.34中的任一項，其中該受試者的IFP為10-50 mmHg、15-45 mmHg或20-40 mmHg。

1.36 方法1-1.35中的任一項，其中該受試者的IFP為至少15 mmHg、至少20 mmHg、至少25 mmHg、至少30 mmHg、至少35 mmHg、至少40 mmHg、至少45 mmHg或至少50 mmHg。

1.37 方法 1-1.36 中的任一項，其中該 IFP 通過微穿刺技術、針芯（wick-in-needle）技術或MRI技術來測量。

1.38 任何前述方法，所述方法進一步包括施用選自以下至少一種的另外的活性劑：結合PD-1或PD-L1的抗體、CTLA-4/B7相互作用的抑制劑、或結合血管內皮生長因子（VEGF）的抑制劑。

【0039】 在另一個實施例中，本發明提供如方法1-1.10中任一項所定義的化合物或其藥學上可接受的鹽或前藥在製造用於治療具有至少10 mmHg的間質液壓（IFP）的腫瘤受試者的癌症的藥物中的用途，例如用於方法1-1.38中的任一項。

【0040】 在另一個實施例中，本發明提供了一種化合物，該化合物是PD-1受體與其配體PD-L1之間相互作用的抑制劑，並且不是蛋白質，例如如方法1.1-1.10中任一項所定義的化合物，其用於治療具有至少10 mmHg的間質液壓（IFP）的腫瘤受試者的癌症，例如用於方法1-1.38中的任一項。

【0041】 在另一方面，本發明提供了一種用於治療具有至少10 mmHg的間質液壓（IFP）的腫瘤受試者的癌症的方法（方法2），該方法包括向該受試者施用治療有效量的 (i) 化合物或其藥學上可接受的鹽或前藥，其中該化合物是PD-1受體與其配體PD-L1之間相互作用的非蛋白抑制劑，以及 (ii) 結合PD-1或PD-L1的抗體：

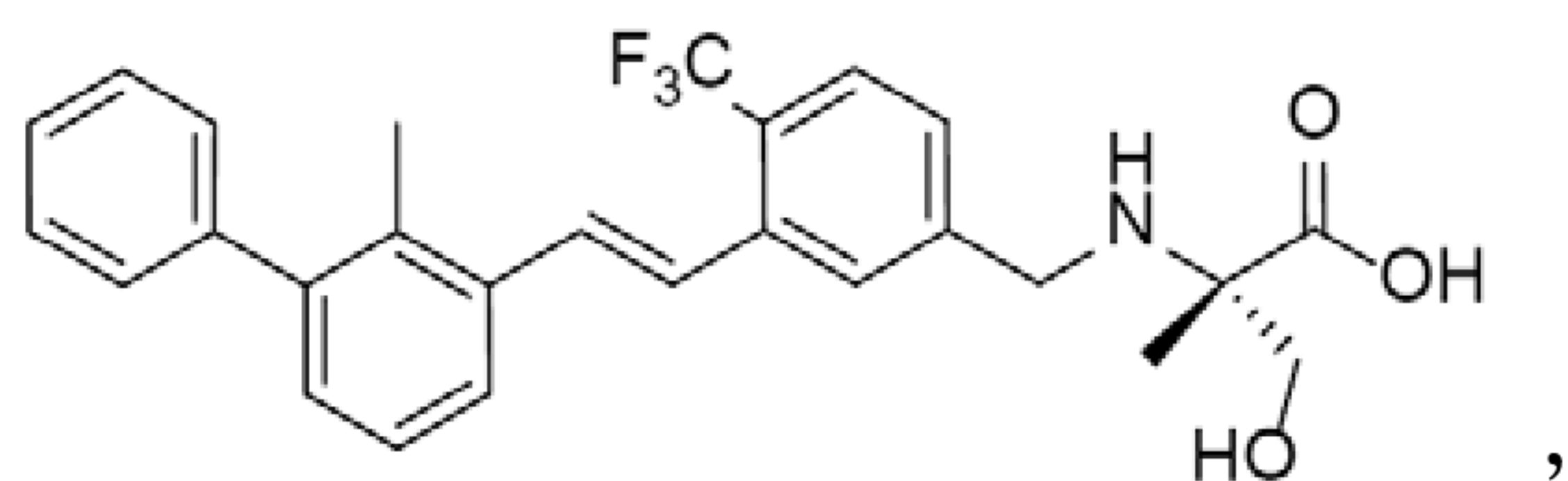
2.1 方法2，其中該化合物結合PD-L1。

2.2 方法2或2.1中的任一項，其中該化合物的分子量（MW）小於1500道爾頓。

2.3 方法2-2.2中的任一項，其中該化合物在PD-1/PD-L1結合測定中的 IC_{50} 小於100 nM。

2.4 方法2-2.3中的任一項，其中該化合物具有如方法1.2-1.10中任一項所述的結構，呈游離或藥學上可接受的鹽形式。

2.5 方法 2-2.4 中的任一項，其中該化合物具有以下結構



呈游離或藥學上可接受的鹽形式。

2.6 方法2-2.5中的任一項，其中該癌症是骨癌、胰腺癌、皮膚癌、頭或頸癌、皮膚或眼內惡性黑色素瘤、子宮癌、卵巢癌、直腸癌、肛門區域癌、胃癌、睪丸癌、子宮癌、輸卵管癌、子宮內膜癌、子宮頸癌、陰道癌、外陰癌、霍奇金病、非霍奇金淋巴瘤、食道癌、小腸癌、內分泌系統癌、甲狀腺癌、甲狀旁腺癌、腎上腺癌、軟組織肉瘤、尿道癌、陰莖癌、慢性或急性白血病（包括急性髓性白血病、慢性髓性白血病、急性淋巴細胞性白血病、慢性淋巴細胞性白血病）、兒童實體瘤、淋巴細胞性淋巴瘤、膀胱癌、腎癌或尿道癌、腎盂癌、中樞神經系統（CNS）腫瘤、原發性CNS淋巴瘤、腫瘤血管生成、脊髓軸腫瘤、腦幹神經膠質瘤、垂體腺瘤、卡波西氏肉瘤、表皮樣癌、鱗狀細胞癌、T細胞淋巴瘤、環境誘導的癌症（包括由石棉誘導的那些）或這些癌症的組合。

2.7 方法2-2.6中的任一項，其中該癌症是乳腺癌。

2.8 方法2-2.6中的任一項，其中該癌症是黑色素瘤。

2.9 方法2-2.6中的任一項，其中該癌症是結腸直腸癌。

2.10 方法2-2.9中的任一項，其中該受試者是人類。

- 2.11 方法2-2.10中的任一項，其中該化合物與該抗體同時施用。
- 2.12 方法2-2.11中的任一項，其中該化合物在施用該抗體之後施用。
- 2.13 方法2-2.12中的任一項，其中該抗體選自由派姆單抗、納武單抗、塞米普利單抗、阿特珠單抗、德瓦魯單抗和阿維魯單抗組成的組。
- 2.14 方法2-2.13中的任一項，其中該化合物口服施用。
- 2.15 方法2-2.14中的任一項，其中該抗體以靜脈內輸注或皮下施用。
- 2.16 方法2-2.15中的任一項，其中該受試者先前已經接受癌症治療。
- 2.17 方法2.16，其中該癌症治療是化學療法。
- 2.18 方法2.17，其中該化學療法包括含鉑化療劑。
- 2.19 方法2.17或2.18，其中該化學療法是含鉑雙重化療。
- 2.20 方法2-2.19中的任一項，其中該受試者對該癌症治療無應答。
- 2.21 方法2-2.20中的任一項，其中該受試者沒有明顯的自身免疫性疾病的病史。
- 2.22 方法2-2.21中的任一項，其中該受試者尚未接受器官或骨髓移植。
- 2.23 方法2-2.22中的任一項，其中該化合物以每天20-300 mg/kg、30-240 mg/kg、40-200 mg/kg、50-190 mg/kg、60-180 mg/kg、70-170 mg/kg、80-160 mg/kg、90-150 mg/kg或100-140 mg/kg的總劑量施用。
- 2.24 方法2-2.23中的任一項，其中該化合物以約10-150 mg/kg、15-120 mg/kg、20-100 mg/kg、30-90 mg/kg或40-80 mg/kg體重的量每天兩次(BID)施用。
- 2.25 方法2-2.24中的任一項，其中該化合物以約30 mg/kg、35 mg/kg、40 mg/kg、45 mg/kg、50 mg/kg、55 mg/kg、60 mg/kg、65 mg/kg、70 mg/kg、75 mg/kg、80 mg/kg、85 mg/kg、90 mg/kg、95 mg/kg、100 mg/kg、105 mg/kg、

110 mg/kg、115 mg/kg、120 mg/kg、125 mg/kg、130 mg/kg、135 mg/kg、140 mg/kg、145 mg/kg或150 mg/kg體重的量BID施用。

2.26 方法2-2.25中的任一項，其中該化合物以約30 mg/kg體重的量BID施用。

2.27 方法2-2.25中的任一項，其中該化合物以約60 mg/kg體重的量BID施用。

2.28 方法2-2.25中的任一項，其中該化合物以約90 mg/kg體重的量BID施用。

2.29 方法2-2.25中的任一項，其中該化合物以約120 mg/kg體重的量BID施用。

2.30 方法2-2.29中的任一項，其中該受試者先前已經接受癌症治療。

2.31 方法2.30，其中該癌症治療是化學療法。

2.32 方法2.31，其中該化學療法包括含鉑化療劑。

2.33 方法2.31或方法2.32，其中該化學療法是含鉑雙重化療。

2.34 方法2-2.33中的任一項，其中該受試者對該癌症治療無應答。

2.35 方法2-2.34中的任一項，其中該受試者沒有明顯的自身免疫性疾病的病史。

2.36 方法2-2.35中的任一項，其中該受試者尚未接受器官或骨髓移植。

2.37 方法2-2.36中的任一項，其中該受試者的IFP為10-50 mmHg、15-45 mmHg或20-40 mmHg。

2.38 方法2-2.37中的任一項，其中該受試者的IFP為至少15 mmHg、至少20 mmHg、至少25 mmHg、至少30 mmHg、至少35 mmHg、至少40 mmHg、至少45 mmHg或至少50 mmHg。

2.39 方法2-2.38中的任一項，其中該IFP通過微穿刺技術、針芯技術或MRI技術來測量。

【0042】 在另一個實施例中，本發明提供如方法1-1.10中任一項所定義的化合物或其藥學上可接受的鹽或前藥與結合PD-1/PD-L1的抗體一起在製造用於治療具有至少10 mmHg的間質液壓（IFP）的腫瘤受試者的癌症的藥物中的用途，例如用於方法2-2.39中的任一項。

【0043】 在另一個實施例中，本發明提供了一種化合物，該化合物是PD-1受體與其配體PD-L1之間相互作用的抑制劑，並且不是蛋白質，例如如方法1.1-1.10中任一項所定義的化合物，其與結合PD-1/PD-L1的抗體組合用於治療具有至少10 mmHg的間質液壓（IFP）的腫瘤受試者的癌症，例如用於方法2-2.39中的任一項。

【0044】 在另一方面，本發明提供了一種用於治療具有至少10 mmHg的間質液壓（IFP）的腫瘤受試者的癌症的方法（方法3），該方法包括向該受試者施用治療有效量的 (i) 化合物或其藥學上可接受的鹽或前藥，其中該化合物是PD-1受體與其配體PD-L1之間相互作用的非蛋白抑制劑，以及 (ii) CTLA-4/B7相互作用的抑制劑：

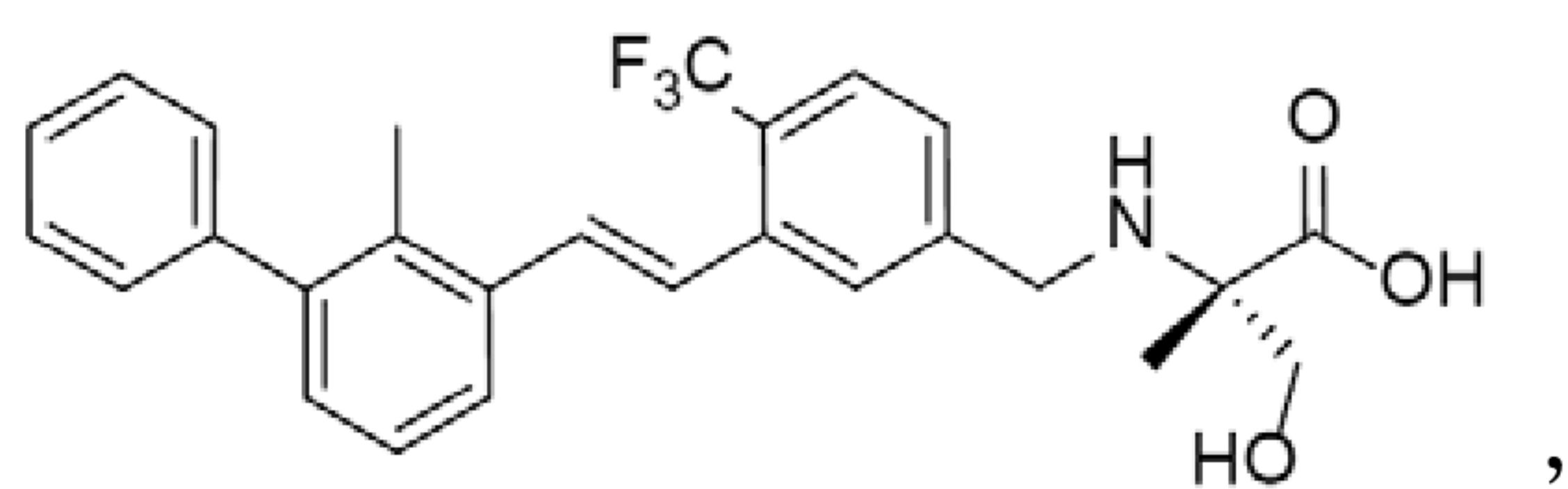
3.1 方法3，其中該化合物結合PD-L1。

3.2 方法3或3.1中的任一項，其中該化合物的分子量（MW）小於1500道爾頓。

3.3 方法3-3.2中的任一項，其中該化合物在PD-1/PD-L1結合測定中的IC₅₀小於100 nM。

3.4 方法3-3.3中的任一項，其中該化合物具有如方法1.2-1.10中任一項所述的結構，呈游離或藥學上可接受的鹽形式。

3.5 方法 3-3.4 中的任一項，其中該化合物具有以下結構



呈游離或藥學上可接受的鹽形式。

3.6 方法3-3.5中的任一項，其中該癌症是骨癌、胰腺癌、皮膚癌、頭或頸癌、皮膚或眼內惡性黑色素瘤、子宮癌、卵巢癌、直腸癌、肛門區域癌、胃癌、睪丸癌、子宮癌、輸卵管癌、子宮內膜癌、子宮頸癌、陰道癌、外陰癌、霍奇金病、非霍奇金淋巴瘤、食道癌、小腸癌、內分泌系統癌、甲狀腺癌、甲狀旁腺癌、腎上腺癌、軟組織肉瘤、尿道癌、陰莖癌、慢性或急性白血病（包括急性髓性白血病、慢性髓性白血病、急性淋巴細胞性白血病、慢性淋巴細胞性白血病）、兒童實體瘤、淋巴細胞性淋巴瘤、膀胱癌、腎癌或尿道癌、腎盂癌、中樞神經系統（CNS）腫瘤、原發性CNS淋巴瘤、腫瘤血管生成、脊髓軸腫瘤、腦幹神經膠質瘤、垂體腺瘤、卡波西氏肉瘤、表皮樣癌、鱗狀細胞癌、T細胞淋巴瘤、環境誘導的癌症（包括由石棉誘導的那些）或這些癌症的組合。

3.7 方法3-3.6中的任一項，其中該癌症是乳腺癌。

3.8 方法3-3.6中的任一項，其中該癌症是黑色素瘤。

3.9 方法3-3.6中的任一項，其中該癌症是結腸直腸癌。

3.10 方法3-3.9中的任一項，其中該受試者是人類。

3.11 方法3-3.10中的任一項，其中該化合物與該抗體同時施用。

3.12 方法3-3.11中的任一項，其中該化合物在施用CTLA-4/B7相互作用的抑制劑之後施用。

3.13 方法3-3.12中的任一項，其中CTLA-4/B7相互作用的抑制劑是伊匹木單抗。

3.14 方法3-3.13中的任一項，其中該化合物口服施用。

3.15 方法3-3.14中的任一項，其中CTLA-4/B7相互作用的抑制劑以靜脈內輸注或皮下施用。

3.16 方法3-3.15中的任一項，其中該受試者先前已經接受癌症治療。

3.17 方法3.16，其中該癌症治療是化學療法。

3.18 方法3.17，其中該化學療法包括含鉑化療劑。

3.19 方法3.17或3.18，其中該化學療法是含鉑雙重化療。

3.20 方法3-3.19中的任一項，其中該受試者對該癌症治療無應答。

3.21 方法3-3.20中的任一項，其中該受試者沒有明顯的自身免疫性疾病的病史。

3.22 方法3-3.21中的任一項，其中該受試者尚未接受器官或骨髓移植。

3.23 方法3-3.22中的任一項，其中該化合物以每天20-300 mg/kg、30-240 mg/kg、40-200 mg/kg、50-190 mg/kg、60-180 mg/kg、70-170 mg/kg、80-160 mg/kg、90-150 mg/kg或100-140 mg/kg的總劑量施用。

3.24 方法3-3.23中的任一項，其中該化合物以約10-150 mg/kg、15-120 mg/kg、20-100 mg/kg、30-90 mg/kg或40-80 mg/kg體重的量每天兩次(BID)施用。

3.25 方法3-3.24中的任一項，其中該化合物以約30 mg/kg、35 mg/kg、40 mg/kg、45 mg/kg、50 mg/kg、55 mg/kg、60 mg/kg、65 mg/kg、70 mg/kg、75 mg/kg、80 mg/kg、85 mg/kg、90 mg/kg、95 mg/kg、100 mg/kg、105 mg/kg、110 mg/kg、115 mg/kg、120 mg/kg、125 mg/kg、130 mg/kg、135 mg/kg、140 mg/kg、145 mg/kg或150 mg/kg體重的量BID施用。

- 3.26 方法3-3.25中的任一項，其中該化合物以約30 mg/kg體重的量BID施用。
- 3.27 方法3-3.25中的任一項，其中該化合物以約60 mg/kg體重的量BID施用。
- 3.28 方法3-3.25中的任一項，其中該化合物以約90 mg/kg體重的量BID施用。
- 3.29 方法3-3.25中的任一項，其中該化合物以約120 mg/kg體重的量BID施用。
- 3.30 方法3-3.29中的任一項，其中該受試者先前已經接受癌症治療。
- 3.31 方法3.30，其中該癌症治療是化學療法。
- 3.32 方法3.31，其中該化學療法包括含鉑化療劑。
- 3.33 方法3.31或方法3.32，其中該化學療法是含鉑雙重化療。
- 3.34 方法3-3.33中的任一項，其中該受試者對該癌症治療無應答。
- 3.35 方法3-3.34中的任一項，其中該受試者沒有明顯的自身免疫性疾病的病史。
- 3.36 方法3-3.35中的任一項，其中該受試者尚未接受器官或骨髓移植。
- 3.37 方法3-3.36中的任一項，其中該受試者的IFP為10-50 mmHg、15-45 mmHg或20-40 mmHg。
- 3.38 方法3-3.37中的任一項，其中該受試者的IFP為至少15 mmHg、至少20 mmHg、至少25 mmHg、至少30 mmHg、至少35 mmHg、至少40 mmHg、至少45 mmHg或至少50 mmHg。
- 3.39 方法3-3.38中的任一項，其中該IFP通過微穿刺技術、針芯技術或MRI技術來測量。

【0045】 在另一個實施例中，本發明提供如方法1-1.10中任一項所定義的化合物或其藥學上可接受的鹽或前藥與CTLA-4A/B7相互作用的抑制劑一起在製備用於治療具有至少10 mmHg的間質液壓（IFP）的腫瘤受試者的癌症的藥物中的用途，例如用於方法3-3.39中的任一項。

【0046】 在另一個實施例中，本發明提供了一種化合物，該化合物是PD-1受體與其配體PD-L1之間相互作用的抑制劑，並且不是蛋白質，例如如方法1.1-1.10中任一項所定義的化合物，其與CTLA-4A/B7相互作用的抑制劑組合用於治療具有至少10 mmHg的間質液壓（IFP）的腫瘤受試者的癌症，例如用於方法3-3.39中的任一項。

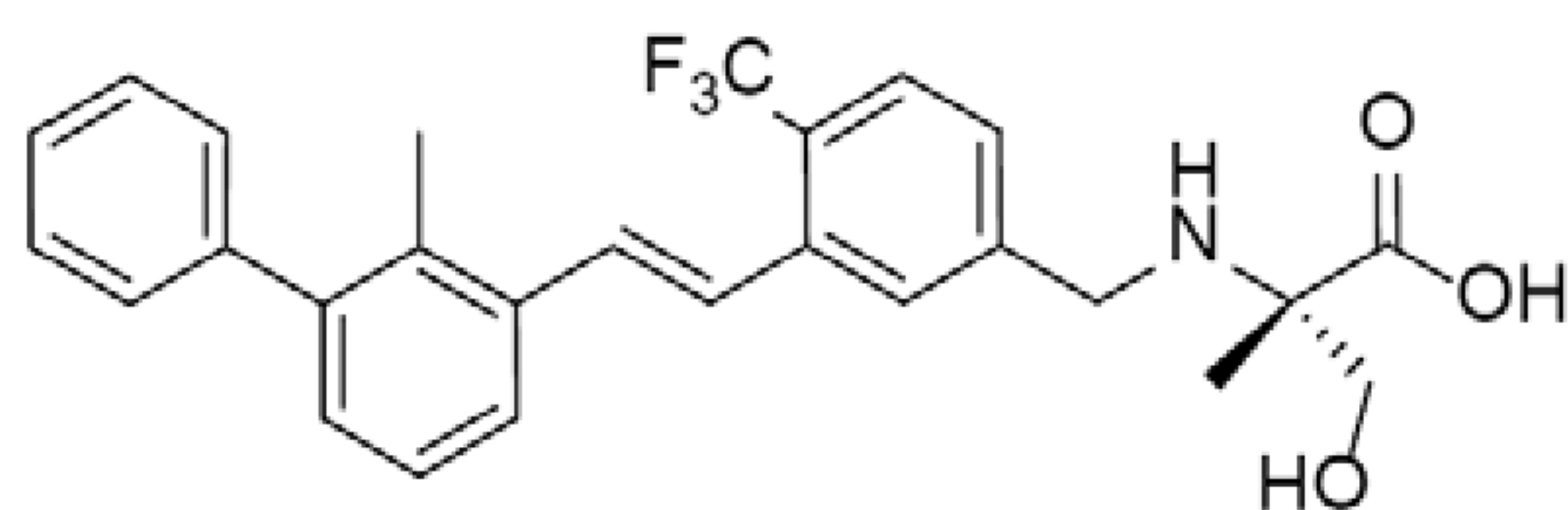
【0047】 在另一方面，本發明提供了一種用於治療具有至少10 mmHg的間質液壓（IFP）的腫瘤受試者的癌症的方法（方法4），該方法包括向該受試者施用治療有效量的化合物或其藥學上可接受的鹽或前藥以及結合血管內皮生長因子（VEGF）的抑制劑：

4.1 方法4，其中該化合物是PD-1受體與其配體PD-L1之間相互作用的抑制劑。

4.2 方法4或4.1中的任一項，其中該化合物的分子量（MW）小於1500道爾頓。

4.3 方法4-4.2中的任一項，其中該化合物在PD-1/PD-L1結合測定中的IC₅₀小於100 nM；

4.4 方法4-4.3中的任一項，其中該化合物具有如方法1.2-1.10中任一項所述的結構，呈游離或藥學上可接受的鹽形式，例如結構



呈游離或藥學上可接受的鹽形式。

4.5 方法4-4.4中的任一項，其中該癌症是骨癌、胰腺癌、皮膚癌、頭或頸癌、皮膚或眼內惡性黑色素瘤、子宮癌、卵巢癌、直腸癌、肛門區域癌、胃癌、睪丸癌、子宮癌、輸卵管癌、子宮內膜癌、子宮頸癌、陰道癌、外陰癌、霍奇金病、非霍奇金淋巴瘤、食道癌、小腸癌、內分泌系統癌、甲狀腺癌、甲狀旁腺癌、腎上腺癌、軟組織肉瘤、尿道癌、陰莖癌、慢性或急性白血病（包括急性髓性白血病、慢性髓性白血病、急性淋巴細胞性白血病、慢性淋巴細胞性白血病）、兒童實體瘤、淋巴細胞性淋巴瘤、膀胱癌、腎癌或尿道癌、腎盂癌、中樞神經系統（CNS）腫瘤、原發性CNS淋巴瘤、腫瘤血管生成、脊髓軸腫瘤、腦幹神經膠質瘤、垂體腺瘤、卡波西氏肉瘤、表皮樣癌、鱗狀細胞癌、T細胞淋巴瘤、環境誘導的癌症（包括由石棉誘導的那些）或這些癌症的組合。

4.6 方法4-4.5中的任一項，其中該癌症是乳腺癌。

4.7 方法4-4.5中的任一項，其中該癌症是黑色素瘤。

4.8 方法4-4.5中的任一項，其中該癌症是結腸直腸癌。

4.9 方法4-4.8中的任一項，其中該受試者是人類。

4.10 方法4-4.9中的任一項，其中該化合物口服施用。

4.11 方法4-4.9中的任一項，其中該化合物以靜脈內輸注、皮下或通過注射施用。

4.12 方法4-4.11中的任一項，其中結合VEGF的抑制劑以靜脈內輸注、皮下或口服施用。

4.13 方法4-4.12中的任一項，其中該化合物與結合VEGF的抑制劑同時施用。

4.14 方法4-4.12中的任一項，其中該化合物在施用結合VEGF的抑制劑之後施用。

4.15 方法4-4.14中的任一項，其中該受試者先前已經接受癌症治療。

4.16 方法4.15，其中該癌症治療是化學療法。

4.17 方法4.16，其中該化學療法包括含鉑化療劑。

4.18 方法4.16或方法4.17，其中該化學療法是含鉑雙重化療。

4.19 方法4.15-4.18中的任一項，其中該受試者對該癌症治療無應答。

4.20 方法4-4.19中的任一項，其中該受試者沒有明顯的自身免疫性疾病的病史。

4.21 方法4-4.20中的任一項，其中該受試者尚未接受器官或骨髓移植。

4.22 方法4-4.21中的任一項，其中該化合物以每天20-300 mg/kg、30-240 mg/kg、40-200 mg/kg、50-190 mg/kg、60-180 mg/kg、70-170 mg/kg、80-160 mg/kg、90-150 mg/kg或100-140 mg/kg的總劑量施用。

4.23 方法4-4.22中的任一項，其中該化合物以約10-150 mg/kg、15-120 mg/kg、20-100 mg/kg、30-90 mg/kg或40-80 mg/kg體重的量每天兩次(BID)施用。

4.24 方法4-4.23中的任一項，其中該化合物以約30 mg/kg、35 mg/kg、40 mg/kg、45 mg/kg、50 mg/kg、55 mg/kg、60 mg/kg、65 mg/kg、70 mg/kg、75 mg/kg、80 mg/kg、85 mg/kg、90 mg/kg、95 mg/kg、100 mg/kg、105 mg/kg、110 mg/kg、115 mg/kg、120 mg/kg、125 mg/kg、130 mg/kg、135 mg/kg、140 mg/kg、145 mg/kg或150 mg/kg體重的量BID施用。

4.25 方法4-4.24中的任一項，其中該化合物以約30 mg/kg體重的量BID施用。

4.26 方法4-4.24中的任一項，其中該化合物以約60 mg/kg體重的量BID施用。

4.27 方法4-4.24中的任一項，其中該化合物以約90 mg/kg體重的量BID施用。

4.28 方法4-4.24中的任一項，其中該化合物以約120 mg/kg體重的量BID施用。

4.29 方法4-4.28中的任一項，其中結合VEGF的抑制劑選自由貝伐單抗、帕唑帕尼、卡博替尼、索拉非尼、阿西替尼、瑞格非尼、帕納替尼、卡博替尼、凡德他尼、雷莫蘆單抗、樂伐替尼和貝伐單抗組成的組。

4.30 方法4-4.29中的任一項，其中該受試者的IFP為10-50 mmHg、15-45 mmHg或20-40 mmHg。

4.31 方法4-4.30中的任一項，其中該受試者的IFP為至少15 mmHg、至少20 mmHg、至少25 mmHg、至少30 mmHg、至少35 mmHg、至少40 mmHg、至少45 mmHg或至少50 mmHg。

4.32 方法4-4.31中的任一項，其中該IFP通過微穿刺技術、針芯技術或MRI技術來測量。

【0048】 在另一個實施例中，本發明提供如方法1-1.10中任一項所定義的化合物或其藥學上可接受的鹽或前藥與結合血管內皮生長因子（VEGF）的抑制劑一起在製造用於治療具有至少10 mmHg的間質液壓（IFP）的腫瘤受試者的癌症的藥物中的用途，例如用於方法4-4.32中的任一項。

【0049】 在另一個實施例中，本發明提供了一種化合物，該化合物是PD-1受體與其配體PD-L1之間相互作用的抑制劑，並且不是蛋白質，例如如方法1.1-1.10中任一項所定義的化合物，其與結合血管內皮生長因子（VEGF）

的抑制劑組合用於治療具有至少10 mmHg的間質液壓（IFP）的腫瘤受試者的癌症，例如用於方法4-4.32中的任一項。

【0050】 對於口服施用，包含本文公開的化合物的藥物組合物可以呈例如片劑、膠囊、液體膠囊、懸浮液或液體的形式。藥物組合物優選地製成含有特定量的活性成分的劑量單位形式。例如，藥物組合物可以以包含約0.1至1000 mg範圍內的活性成分的量的片劑或膠囊提供。用於人或其他哺乳動物的合適日劑量可根據患者的狀況和其他因素而廣泛變化，但可以使用常規方法確定。

【0051】 本文考慮的任何藥物組合物可以例如通過任何可接受和合適的口服製劑口服遞送。示例性口服製劑包括但不限於例如片劑、糖錠、錠劑、水性和油性懸浮液、可分散的粉劑或顆粒劑、乳劑、硬膠囊和軟膠囊、液體膠囊、糖漿和酏劑。用於口服施用的藥物組合物可以根據本領域已知的用於製造用於口服施用的藥物組合物的任何方法來製備。為了提供藥學上可口的製劑，根據本公開的藥物組合物可以包含至少一種選自以下的試劑：甜味劑、調味劑、著色劑、緩和劑、抗氧化劑和防腐劑。

【0052】 用於腸胃外施用的製劑可以呈水性或非水性等滲無菌注射溶液或懸浮液的形式。這些溶液和懸浮液可以由無菌粉末或顆粒、使用一種或多種提到的用於口服施用製劑中的載體或稀釋劑或者通過使用其他合適的分散劑或潤濕劑和懸浮劑來製備。化合物可溶於水、聚乙二醇、丙二醇、乙醇、玉米油、棉籽油、花生油、芝麻油、苯甲醇、氯化鈉、黃耆膠和/或各種緩衝劑中。其他助劑和施用方式在製藥領域是眾所周知的。活性成分還可以作為與合適的載體（包括鹽水、右旋糖或水）或與環糊精（即Captisol）、增溶助溶劑（即丙二醇）或增溶膠束（即吐溫80）的組合物通過注射施用。

【0053】 無菌可注射製劑還可以在無毒的腸胃外可接受的稀釋劑或溶劑中的無菌可注射溶液或懸浮液，例如在1,3-丁二醇中的溶液。可以使用的可接受的媒介物和溶劑是水、林格氏溶液和等滲氯化鈉溶液。另外，通常採用無菌不揮發性油作為溶劑或懸浮介質。為此目的，可以使用任何溫和的不揮發性油，包括合成的單甘油單酯或甘油二酯。另外，發現脂肪酸（如油酸）可用於製備可注射劑。

【0054】 無菌可注射的水包油微乳劑可以例如通過以下製備：1) 將至少一種具有式 (I) 或式 (II) 的化合物溶解在油相，例如大豆油和卵磷脂的混合物中；2) 將含有式 (I) 或式 (II) 的油相與水和甘油的混合物合併；以及3) 加工所述組合以形成微乳劑。

【0055】 可以根據本領域已知的方法製備無菌水性或油性懸浮液。例如，無菌水溶液或懸浮液可以用無毒的腸胃外可接受的稀釋劑或溶劑（例如1,3-丁二醇）製備；並且無菌油性懸浮液可以用無菌無毒的可接受的溶劑或懸浮介質（例如無菌的不揮發性油，例如合成的甘油單酯或甘油二酯）；和脂肪酸（例如油酸）製備。

【0056】 可以在本公開的藥物組合物中使用的藥學上可接受的載體、助劑和媒介物包括但不限於離子交換劑，氧化鋁，硬脂酸鋁，卵磷脂，自乳化藥物遞送系統（SEDDS）例如d- α -生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯，用於藥物劑型中的表面活性劑如吐溫，聚乙氧基化蓖麻油如CREMOPHOR表面活性劑（BASF）或其他類似的聚合物遞送基質，血清蛋白如人血清白蛋白，緩衝物質如磷酸鹽、甘胺酸、山梨酸、山梨酸鉀、飽和植物脂肪酸的部分甘油酯混合物、水、鹽或電解質（如硫酸魚精蛋白、磷酸氫二鈉、磷酸氫鉀、氯化鈉、鋅鹽），膠體二氧化矽，三矽酸鎂，聚乙烯吡咯烷酮，纖維素基物質，聚乙二醇，羧甲基纖維素鈉，聚丙烯酸酯，蠟，聚乙烯-聚氧丙

烯嵌段聚合物，聚乙二醇以及羊毛脂。環糊精（例如 α -、 β -和 γ -環糊精）或化學修飾的衍生物（例如羥烷基環糊精，包括2-和3-羥丙基-環糊精）或其他可溶的衍生物也可以有利地用於增強具有文中所述式的化合物的遞送。

【0057】 可以根據藥劑學的常規方法加工本公開的藥物活性化合物，以產生用於施用給患者（包括人類和其他哺乳動物）的藥劑。可以對藥物組合物進行常規的製藥操作，如滅菌，和/或其可以包含常規的助劑，例如防腐劑、穩定劑、潤濕劑、乳化劑、緩衝劑等。片劑和丸劑可另外用腸溶包衣製備。此類組合物還可包含助劑，例如潤濕劑、甜味劑、調味劑和芳香劑。

【0058】 所施用的化合物的量以及用本公開的化合物和/或組合物治療疾病症狀的給藥方案取決於多種因素，包括年齡、體重、性別、受試者的醫學病症、疾病類型、疾病的嚴重程度、施用途徑和頻率以及所用的特定化合物。因此，給藥方案可以廣泛變化，但是可以使用標準方法常規地確定。約0.001至250 mg/kg體重、優選地約0.0025與約150 mg/kg體重之間、最優選地約0.005至120 mg/kg體重之間的日劑量可能是合適的。日劑量可以以每天一到四個劑量施用。其他給藥方案包括每週一個劑量和每兩天的週期一個劑量。

【0059】 出於治療目的，本公開的活性化合物通常與適合於指定施用途徑的一種或多種助劑組合。如果口服施用，可將化合物與乳糖、蔗糖、澱粉粉末、鏈烷酸的纖維素酯、纖維素烷基酯、滑石、硬脂酸、硬脂酸鎂、氧化鎂、磷酸和硫酸的鈉鹽和鈣鹽、明膠、阿拉伯膠、海藻酸鈉、聚乙烯吡咯烷酮和/或聚乙烯醇混合，然後壓片或封裝以方便施用。這樣的膠囊或片劑可以包含控釋製劑，其可以以活性化合物在羥丙基甲基纖維素中的分散體的形式提供。

【0060】 PD-L1阻斷也可以與標準癌症治療組合。PD-L1阻斷可以與化療方案有效組合。在這些情況下，減少所施用的化療劑的劑量是可能的（Mokyr, M.等人 (1998) *Cancer Research* [癌症研究] 58: 5301-5304）。PD-L1阻斷還可與結合PD-1或PD-L1的現有抗體組合。

【0061】 腫瘤通過多種機制逃避宿主免疫監視。可以通過由腫瘤表達並且具有免疫抑制性的蛋白質的失活來克服這些機制中的許多機制。這些尤其包括TGF- β （Kehrl, J.等人 (1986) *J. Exp. Med.*[實驗醫學雜誌] 163: 1037-1050）、IL-10（Howard, M.和O'Garra, A. (1992) *Immunology Today* [今日免疫學] 13: 198-200）和Fas配體（Hahne, M.等人 (1996) *Science* [科學] 274: 1363-1365）。關於這些實體中的每一種的大環肽可以與本公開的化合物組合使用，以抵消免疫抑制劑的作用並有助於宿主的腫瘤免疫應答。

【0062】 激活宿主免疫應答的大環肽可以與抗PD-1組合使用。這些包括樹突狀細胞表面上的激活DC功能和抗原呈遞的分子。抗CD40大環肽能夠有效代替輔助性T細胞活性（Ridge, J.等人 (1998) *Nature* [自然] 393: 474-478），並可與PD-1大環肽結合使用（Ito, N.等人 (2000) *Immunobiology* [免疫生物學] 201 (5) 527-40）。將大環肽激活成T細胞共刺激分子也可提供增加的T細胞激活水平，所述T細胞共刺激分子例如CTLA-4（例如美國專利號5,811,097）、OX-40（Weinberg, A.等人 (2000) *Immunol* [免疫學] 164: 2160-2169）、4-1BB（Melero, I.等人 (1997) *Nature Medicine* [自然醫學] 3: 682-685 (1997)）和ICOS（Hutloff, A.等人 (1999) *Nature* [自然] 397: 262-266）。

【0063】 血管內皮生長因子（VEGF）是促進血管生成的最重要的蛋白質之一，血管生成是從預先存在的血管網絡形成新血管的嚴格調控的過程（Ferrara, N., (2004), *Endocrine Reviews* [內分泌綜述], 25(4): 581-611）。在

發育和諸如傷口癒合等正常生理過程中需要血管生成，並且血管生成還涉及許多疾病發病機理，包括AMD、RA、糖尿病性視網膜病變、腫瘤生長和轉移。已顯示抑制血管生成在治療應用中是有效的。

【0064】 本公開的化合物（例如，如方法1.2-1.10中所述）可與一種或多種其他治療劑（例如細胞毒性劑、放射毒性劑或免疫抑制劑）共同施用。本公開的化合物可以在另一種治療劑之前、之後或同時施用，或者可以與其他已知的療法（例如抗癌療法，例如放射）共同施用。此類治療劑尤其包括抗腫瘤劑，例如多柔比星（阿黴素）、順鉑硫酸博來黴素、卡莫司汀、苯丁酸氮芥、氮烯咪胺和環磷醯胺羥基脲，它們自身僅在對患者有毒性或亞毒性的水平上是有效的。順鉑每四周一次以100 mg/劑量靜脈內施用，阿黴素每21天一次以60-75 mg/ml劑量靜脈內施用。具有式 (I)、式 (II) 的化合物或其鹽與化療劑的共同施用提供了兩種抗癌劑，這兩種抗癌劑通過對人類腫瘤細胞產生細胞毒性作用的不同機制起作用。這種共同施用可以解決由於腫瘤細胞抗藥性的發展或抗原性的改變（使得腫瘤細胞不與抗體反應）而引起的問題。

【0065】 當與本公開的化合物組合使用時，上述其他治療劑可以例如以醫生桌上參考手冊（Physicians' Desk Reference，PDR）中指示的量或由本領域普通技術人員另外確定的量使用。在本公開的方法中，此類其他治療劑可以在如方法1及以下、方法2及以下、方法3及以下和方法4及以下中所公開的化合物的施用之前、同時或之後施用。

【0066】 實例

【0067】 在以下實例中進一步限定本公開。應當理解，實例僅以舉例說明的方式給出。根據以上討論和實例，本領域技術人員可以確定本公開的基本特徵，並且在不脫離其精神和範圍的情況下，可以進行各種改變和修改

以使本公開適應多種用途和條件。因此，本公開不限於下文闡述的說明性實例，而是由所附申請專利範圍限定。

【0068】 實例1：各種腫瘤中IFP的測量

【0069】 間質液壓(IFP)通過Millar Mikro-Tip壓力導管傳感器(SPR-1000)測量。將導管連接到PCU-2000壓力控制單元和AD Instruments PowerLab數據採集系統(米勒儀器公司(Millar Instruments, Inc.))。記錄後，使用LabChart軟件（米勒儀器公司（ Millar Instruments, Inc. ））分析數據。每次測量前，將系統校準至水柱中的0 mm Hg。為了放置導管，首先將18號針插入每個腫瘤的中心，然後在針拔出後將探針引入該空間並保持在那裡，直到測量到穩定的壓力輸出訊號。結果顯示在表1中並表明這些腫瘤中的IFP為至少10 mmHg。

表 1：各種腫瘤中 IFP 的總結

	MC-38	B16F10	4T1
IFP (mmHg)	15.54	16.08	48.3
	25.32	23.28	45.78
	45	12.72	74.64
	/	/	66
	/	/	54.42

【0070】 實例2：化合物的體外研究

【0071】 生物學測定：使用PD-1/PD-L1均相時間分辨螢光（HTRF）結合測定法研究本文公開的化合物結合PD-L1的能力。

【0072】 所有結合研究均在HTRF測定緩衝液中進行，該緩衝液由補充了0.1%（ v ）牛血清白蛋白和0.05%（ v/v ）吐溫 -20的dPBS組成。對於PD-1-Ig/PD-L1-His結合測定，將抑制劑與PD-L1-His（最終10 nM）在4 .mu.l測定緩衝液中預孵育15分鐘，然後加入在1.mu.l測定緩衝液中的PD-1-Ig（最終20 nM），再孵育15分鐘。使用來自人類、食蟹猴或小鼠的PD-L1。使用

銑穴狀物標記的抗Ig（最終1 nM）和別藻藍蛋白（APC）標記的抗His（最終20 nM）來實現HTRF檢測。將抗體在HTRF檢測緩衝液中稀釋，並將5.μl分配在結合反應的頂部。使反應混合物平衡30分鐘，並使用EnVision螢光計獲得訊號（665 nm/620 nm比率）。在PD-i-Ig/PD-L2-His（分別為20和5 nM）、CD80-His/PD-L1-Ig（分別為100和10 nM）和CD80-His/CTLA4-Ig（分別為10和5 nM）之間建立另外的結合測定。如下進行生物素化多肽（AISGGGGSTYYADSVKD）與人PD-L1-His之間的競爭研究。將抑制劑與PD-L1-His（最終10 nM）在4.μl測定緩衝液中預孵育60分鐘，然後加入在1.μl測定緩衝液中的生物素化多肽（最終0.5 nM）。使結合平衡30分鐘，然後加入在5.μl HTRF緩衝液中的銑穴狀物標記的鏈黴親和素（最終2.5 pM）和APC標記的抗His（最終20 nM）。使反應平衡30分鐘，並使用EnVision螢光計獲得訊號（665 nm/620 nm比率）。在HTRF測定中，化合物有效抑制hPD-1和hPD-L1之間的結合，IC₅₀為19 nM。

【0073】 為了測量該化合物的細胞活性，使用了PD-L1抑制的T細胞的激活方案。在此方案中，用人PD-L1穩定轉染人Hep3B細胞。通過與這些PD-L1轉染的細胞共培養使含有PD-1的人T細胞失活。然後選擇抗PD-1抗體Keytruda[®]作為參考，以分析該化合物對PD-L1抑制的人T細胞的激活。以劑量依賴性方式，該化合物有效地恢復了PD-L1抑制的人T細胞的激活，這通過將Keytruda用作陽性對照時細胞因子IFN-γ的增加來表明。

【0074】 實例3：化合物在BALB/c小鼠的皮下4T1鼠乳腺癌模型中的抗腫瘤功效的體內試驗

【0075】 實驗所需的材料：抗體：小鼠PD-1抗體，產品規格：7.09 mg/mL（50 mg/mL），批號：695318A1，購自BioXcell公司，在4°C下儲存。實驗動物：60只BALB/C小鼠，雌性，6-8周齡，20-23 g，購自上海靈昌生物技

術有限公司 (Shanghai Lingchang Biotechnology Co. Ltd.)。配製材料：蓖麻油 (Cremophor RH40)，CAS號：61788-85-0，批號：29761847G0，購自上海協泰化工有限公司 (Shanghai Xietai Chemical Co. Ltd.)； β -環糊精 (SBE- β -CD)，CAS號：128446-35-5，批號：20180110，購自上海韶遠化工有限公司 (Shanghai Shaoyuan Chemical Co. Ltd.)；RPMI-1640培養基，產品號：1869036，批號：11875-093，購自Gibco有限公司 (Gibco Co. Ltd.)；PBS，產品號：SH30256.01，批號：AB10141338，購自HyClone有限公司 (HyClone Co. Ltd.)；胎牛血清：CAS號：10099-141，批號：1966174C，購自Gibco有限公司。

【0076】 細胞製備和植入：將4T1細胞 (CRL-2539™) 與補充有10%熱滅活的FBS的RPMI 1640一起在37°C下在5% CO₂培養箱中進行培養。每週將細胞傳代3次。收穫細胞，計數並傳代，約70%匯合時進行接種。

【0077】 腫瘤細胞接種和分組施用：將含有 1×10^5 4T1腫瘤細胞 (懸浮在基礎RPMI-1640培養基中的細胞) 的50 μ L細胞懸浮液接種到小鼠左腹部的第四個脂肪墊中。接種後第二天，根據腫瘤接種的順序，採用分層隨機進行分組，並在分組當天開始施用。

【0078】 測試物質的製備：製劑的製備：在磁力攪拌下將490 mL無菌水加入容量瓶中以形成渦流。用勺子將100 g蓖麻油 (Cremophor RH40) 緩慢地加入渦流中，並保持溶液攪拌。加入200 g β -環糊精 (SBE- β -CD)，同時保持溶液攪拌直至溶液澄清，將總體積設定為1000 mL，其含有10% (w/v) Cremophor RH40 + 20% (w/v) SBE- β -CD水溶液。

【0079】 化合物懸浮液的製備：稱量178.88 mg化合物，並加入14.817 mL 10% (w/v) Cremophor RH40 + 20% (w/v) SBE- β -CD水溶液。通過在磁力攪拌下充分混合，獲得濃度為12.0 mg/mL的懸浮液。移液7.0 mL濃度為12.0

mg/mL的化合物懸浮液，並加入7.0 mL水性配製溶液。通過在磁力攪拌下充分混合，獲得濃度為6.0 mg/mL的懸浮液。移液7.0 mL濃度為6.0 mg/mL的化合物懸浮液，並加入7.0 mL水性配製溶液。通過在磁力攪拌下充分混合，獲得濃度為3.0 mg/mL的懸浮液。移液7.0 mL濃度為3.0 mg/mL的化合物懸浮液，並加入7.0 mL水性配製溶液。通過在磁力攪拌下充分混合，獲得濃度為1.5 mg/mL的懸浮液。每天製備化合物懸浮液一次。

【0080】 mPD-1抗體的製備：移液0.339 mL mPD-L1抗體（7.09 mg/mL）原始溶液，並加入2.061 mL PBS溶液。將溶液充分混合，獲得最終濃度為1 mg/mL的溶液。

【0081】 程序：將媒介物組中的小鼠秤重並根據其體重數記錄在電子天平中。對媒介物組中的小鼠根據其體重通過口服施用每天兩次給予所製備的製劑溶液，容量為0.1 mL/10 g。每只小鼠花費約20秒，每組10只小鼠共計花費約5分鐘。

【0082】 將抗體（10 mg/kg）組中的小鼠秤重並根據其體重數記錄在電子天平中。對抗體組中的小鼠根據其體重通過IP施用每週兩次給予所製備的抗體溶液，容量為0.1 ml/10 g。每只小鼠花費約20秒，每組10只小鼠共計花費約5分鐘。

【0083】 將化合物（15 mg/kg）組中的小鼠秤重並根據其體重數記錄在電子天平中。對該組中的小鼠根據其體重通過口服施用每天兩次給予所製備的化合物懸浮液，容量為0.1 ml/10 g。每只小鼠花費約20秒，每組10只小鼠共計花費約5分鐘。

【0084】 將化合物（30 mg/kg）組中的小鼠秤重並根據其體重數記錄在電子天平中。對該組中的小鼠根據其體重通過口服施用每天兩次給予所製備

的化合物懸浮液，容量為0.1 ml/10 g。每只小鼠花費約20秒，每組10只小鼠共計花費約5分鐘。

【0085】 將化合物（60 mg/kg）組中的小鼠秤重並根據其體重數記錄在電子天平中。對該組中的小鼠根據其體重通過口服施用每天兩次給予所製備的化合物懸浮液，容量為0.1 ml/10 g。每只小鼠花費約20秒，每組10只小鼠共計花費約5分鐘。

【0086】 將化合物（120 mg/kg）組中的小鼠秤重並根據其體重數記錄在電子天平中。對該組中的小鼠根據其體重通過口服施用每天兩次給予所製備的化合物懸浮液，容量為0.1 ml/10 g。每只小鼠花費約20秒，每組10只小鼠共計花費約5分鐘。

【0087】 用數字遊標卡尺每週三次測量腫瘤並計算腫瘤體積。如果腫瘤的大小超過2000 mm³，或當動物具有嚴重的疾病、疼痛或不能自由進食和飲水時，則實施安樂死。每天通過電子天平測量動物的體重。當動物明顯瘦弱並且其體重減少超過20%時，則需要安樂死。在施用化合物後20天，實驗結束。

【0088】 如下計算腫瘤抑制率：

$$\text{TGI}(\%) = (1 - (\text{施用當天的腫瘤體積} - \text{施用第一天的腫瘤體積}) / (\text{施用當天的腫瘤體積} - \text{媒介物組第一天的腫瘤體積})) \times 100\%$$

【0089】 使用GraphPad Prism 5.0軟件，通過雙向方差分析來分析小鼠的腫瘤體積變化，並根據邦費羅尼（Bonferroni）事後檢驗方法與媒介物組比較， $P < 0.05$ 被認為是顯著不同的。

【0090】 在該測定中，該化合物和mPD-1抗體在腫瘤生長抑制（TGI）中表現出相似的功效。此外，該化合物的最小有效劑量為30 mpk（ $p < 0.05$ ）。結果總結在表2中。

表 2：化合物在 BALB/c 小鼠的皮下 4T1 鼠乳腺癌模型中的抗腫瘤

功效的體內試驗結果。

組	腫瘤體積 (mm ³)	TGI (%)	p-值
空白對照	860.89 ± 42.52	--	--
mPD-1 抗體，10 mg/kg，IP，BIW	700.96 ± 39.56	18.58	< 0.001
化合物，15 mg/kg，PO，BID	689.03 ± 43.97	19.96	< 0.001
化合物，30 mg/kg，PO，BID	573.9 ± 43.18	33.34	< 0.001
化合物，60 mg/kg，PO，BID	548.24 ± 31.39	36.32	< 0.001
化合物，120 mg/kg，PO，BID	503.16 ± 32.93	41.55	< 0.001

【0091】 實例4.化合物在B16F10模型中的抗腫瘤功效的體內試驗

【0092】 實驗所需的材料：抗體：小鼠PD-1抗體，產品規格：7.09 mg/mL（50 mg/mL），批號：695318A1，購自BioXcell公司，在4°C下儲存。實驗動物：60只C57BL/6小鼠，雌性，6-8周齡，17-21 g，購自上海靈昌生物技術有限公司。配製材料：蓖麻油（Cremophor RH40），CAS號：61788-85-0，批號：29761847G0，購自上海協泰化工有限公司；β-環糊精（SBE-β-CD），CAS號：128446-35-5，批號：20180110，購自上海韶遠化工有限公司；DMEM培養基，產品號：11995-065，批號：2025378，購自Gibco有限公司；PBS，產品號：SH30256.01，批號：AB10141338，購自HyClone有限公司；胎牛血清：產品號：04-002-1A，批號：1625436，購自百靈佳殷格翰公司（Boehringer Ingelheim Co. Ltd.）；甲基纖維素（MC），產品號：M7027-250G，批號：079K0054V，購自西格瑪公司（Sigma）。

【0093】 細胞製備和植入：在37°C下在5% CO₂的空氣氣氛中，將B16-F10腫瘤細胞（ATCC CRL-6475™）以單層培養物體外維持在補充有10%熱滅

活的胎牛血清的DMEM培養基中。通過胰蛋白酶-EDTA處理，每週三次常規傳代培養腫瘤細胞。收穫生長到約70%-80%匯合的細胞，並計數用於腫瘤接種。

【0094】 腫瘤細胞接種和分組施用：將含有 1×10^6 B16F10腫瘤細胞（懸浮在基礎DMEM培養基中的細胞）的100 μ L細胞懸浮液接種到小鼠的右側皮下。接種後第二天，根據腫瘤接種的順序，採用分層隨機進行分組，並在分組當天開始施用。

【0095】 測試物質的製備：製劑的製備：在磁力攪拌下將700 mL無菌水加入容量瓶中以形成渦流。用勺子將100 g蓖麻油（Cremophor RH40）緩慢地加入渦流中，並保持溶液攪拌。加入200 g β -環糊精（SBE- β -CD），同時保持溶液攪拌直至溶液澄清，將總體積設定為1000 mL，其含有10%（w/v）Cremophor RH40 + 20%（w/v）SBE- β -CD水溶液。

【0096】 化合物懸浮液的製備：稱量169.16 mg化合物，並加入14.012 mL 10%（w/v）Cremophor RH40 + 20%（w/v）SBE- β -CD水溶液，通過在磁力攪拌下充分混合，獲得濃度為12.0 mg/mL的懸浮液。移液6.0 mL濃度為12.0 mg/mL的化合物懸浮液，並加入6.0 mL水性配製溶液。通過在磁力攪拌下充分混合，獲得濃度為6.0 mg/mL的懸浮液。移液6.0 mL濃度為6.0 mg/mL的化合物懸浮液，並加入6.0 mL水性配製溶液。通過在磁力攪拌下充分混合，獲得濃度為3.0 mg/mL的懸浮液。每天製備化合物懸浮液一次。

【0097】 mPD-1抗體的製備：移液0.564 mL mPD-L1抗體（7.09 mg/mL）原始溶液，並加入3.307 mL PBS溶液。將溶液充分混合，獲得最終濃度為1 mg/mL的溶液。

【0098】 程序：將媒介物組中的小鼠秤重並根據其體重數記錄在電子天平中。對媒介物組中的小鼠根據其體重通過口服施用每天兩次給予所製備的

製劑溶液，容量為0.1 mL/10 g。每只小鼠花費約20秒，每組10只小鼠共計花費約5分鐘。

【0099】 將抗體（10 mg/kg）組中的小鼠秤重並根據其體重數記錄在電子天平中。對抗體組中的小鼠根據其體重通過IP施用每週兩次給予所製備的抗體溶液，容量為0.1 ml/10 g。每只小鼠花費約20秒，每組10只小鼠共計花費約5分鐘。

【0100】 將化合物（30 mg/kg）組中的小鼠秤重並根據其體重數記錄在電子天平中。對該組中的小鼠根據其體重通過口服施用每天兩次給予所製備的化合物懸浮液，容量為0.1 ml/10 g。每只小鼠花費約20秒，每組10只小鼠共計花費約5分鐘。

【0101】 將化合物（60 mg/kg）組中的小鼠秤重並根據其體重數記錄在電子天平中。對該組中的小鼠根據其體重通過口服施用每天兩次給予所製備的化合物懸浮液，容量為0.1 ml/10 g。每只小鼠花費約20秒，每組10只小鼠共計花費約5分鐘。

【0102】 將化合物（120 mg/kg）組中的小鼠秤重並根據其體重數記錄在電子天平中。對該組中的小鼠根據其體重通過口服施用每天兩次給予所製備的化合物懸浮液，容量為0.1 ml/10 g。每只小鼠花費約20秒，每組10只小鼠共計花費約5分鐘。

【0103】 將組合組（化合物，60 mg/kg；mPD-1，10 mg/kg）中的小鼠秤重並根據其體重數記錄在電子天平中。對該組中的小鼠根據其體重通過口服施用每天兩次給予所製備的化合物懸浮液，容量為0.1 ml/10 g，並且根據其體重通過IP施用每週兩次給予小鼠抗體溶液，容量為0.1 ml/10 g。每只小鼠花費約20秒，每組10只小鼠共計花費約5分鐘。

【0104】用數字遊標卡尺每週三次測量腫瘤並計算腫瘤體積。如果腫瘤的大小超過2000 mm³，或動物具有嚴重的疾病、疼痛或不能自由進食和飲水，則實施安樂死。每天通過電子天平測量動物的體重。當動物明顯瘦弱並且其體重減少超過20%時，則需要安樂死。在施用化合物後20天，實驗結束。

【0105】如下計算腫瘤抑制率：

$$\text{TGI (\%)} = (1 - (\text{施用當天的腫瘤體積} - \text{施用第一天的腫瘤體積}) / (\text{施用當天的腫瘤體積} - \text{媒介物組第一天的腫瘤體積})) \times 100\%$$

【0106】使用GraphPad Prism 5.0軟件，通過雙向方差分析來分析小鼠的腫瘤體積變化，並根據邦費羅尼事後檢驗方法與媒介物組比較，P < 0.05被認為是顯著不同的。

【0107】結果表明，該化合物可以顯著抑制小鼠皮下移植的黑色素瘤細胞系的生長，並且其在C57BL/6小鼠中具有良好的耐受性，且沒有明顯的不良反應。結果總結在以下表中。

表3：化合物在B16F10模型中的抗腫瘤功效的體內試驗結果

組	腫瘤體積 (mm ³)	TGI (%)	p-值
空白對照	1235.87 ± 220.28	--	--
mPD-1 抗體，10 mg/kg，IP，BIW	693.74 ± 272.23	43.87	0.0007
化合物，30 mg/kg，PO，BID	795.99 ± 112.92	35.59	0.0098
化合物，60 mg/kg，PO，BID	755.48 ± 155.85	38.87	0.0037
化合物，120 mg/kg，PO，BID	650.67 ± 157.53	47.35	0.0002
mPD-1 抗體，10 mg/kg，IP，BIW + 化合物，60 mg/kg，PO，BID	487.05 ± 131.39	60.59	< 0.0001

【0108】實例5 化合物和PD-L1抗體德瓦魯單抗在MC-38-hPD-L1模型中的抗腫瘤功效的體內試驗

【0109】實驗所需的材料：抗體：PD-L1抗體德瓦魯單抗，產品規格：120 mg/2.4 mL (50 mg/mL)，批號：041E17C，製造：阿斯特捷利康公司 (AstraZeneca)，購自香港明創醫療有限公司 (Hongkong Mingchuang Medical Limited)，在2°C-8°C下儲存。實驗動物：120只C57BL/6-hPD-1小鼠，雌性，6-8周齡，18-21 g，購自江蘇集萃藥康有限公司 (Jiangsu Gem Pharmatech Co. Ltd.)。配製材料：蓖麻油 (Cremophor RH40)，CAS號：61788-85-0，批號：29761847G0，購自上海協泰化工有限公司；β-環糊精 (SBE-β-CD)，CAS號：128446-35-5，批號：R1804474，購自上海韶遠化工有限公司；DMEM培養基，CAS號：11995-065，批號：2025378，購自Gibco有限公司；PBS，產品號：SH30256.01，批號：AB10141338，購自HyClone有限公司；胎牛血清：CAS號：10099-141，批號：1966174C，購自Gibco有限公司；潮黴素B：CAS號：10687010，批號：HY069-L12，購自英傑公司 (Invitrogen)。

【0110】細胞培養：在37°C下在5% CO₂的空氣氣氛中，將MC-38腫瘤細胞 (NCI)以單層培養物體外維持在補充有10%熱滅活的胎牛血清、100 μg/mL潮黴素B的DMEM培養基中。通過胰蛋白酶-EDTA處理，每週三次常規傳代培養腫瘤細胞。收穫生長到約70%-80%匯合的細胞，並計數用於腫瘤接種。

【0111】腫瘤細胞接種和分組施用：將含有1 x 10⁶ MC-38-hPD-L1腫瘤細胞 (懸浮在基礎DMEM培養基中的細胞) 的100 uL細胞懸浮液接種到小鼠的右背部皮下區域。接種後6天，選擇60只具有31.49 mm³至110.26 mm³範圍

內的移植腫瘤的荷瘤小鼠，採用分層隨機進行分組，並在分組當天開始施用。

【0112】測試物質的製備：製劑的製備：在磁力攪拌下將800 mL無菌水加入容量瓶中以形成渦流。用勺子將100 g蓖麻油（Cremophor RH40）緩慢地加入渦流中，並保持溶液攪拌。加入200 g β -環糊精（SBE- β -CD），同時保持溶液攪拌直至溶液澄清，將總體積設定為1000 mL，其含有10%（w/v）Cremophor RH40 + 20%（w/v）SBE- β -CD水溶液。

【0113】化合物懸浮液的製備：稱量150.92 mg化合物，並加入12.5 mL 10%（w/v）Cremophor RH40 + 20%（w/v）SBE- β -CD水溶液。通過渦旋2分鐘並超聲30分鐘獲得濃度為12.0 mg/mL的懸浮液。移液5.0 mL濃度為12.0 mg/mL的化合物懸浮液，並加入5.0 mL水性配製溶液。通過渦旋1分鐘並超聲處理5分鐘獲得濃度為6.0 mg/mL的懸浮液。移液2.0 mL濃度為6.0 mg/mL的化合物懸浮液，並加入6.0 mL水性配製溶液。通過渦旋1分鐘並超聲處理5分鐘獲得濃度為3.0 mg/mL的懸浮液。每天製備化合物懸浮液一次。

【0114】hPD-L1抗體的製備：移液0.12 mL PD-L1抗體德瓦魯單抗（50 mg/mL）原始溶液，並在5 mL無菌離心管中分成6份，每份裝有6.0 mg。將它們儲存在4°C的冰箱中。施用前，取含有0.12 mL和50 mg/mL的粗溶液，並加入2.88 mL 0.9%氯化鈉溶液以使溶液充分混合。獲得3 mL濃度為2 mg/mL的德瓦魯單抗溶液。

【0115】程序：將媒介物組中的小鼠秤重並根據其體重數記錄在電子天平中。對媒介物組中的小鼠根據其體重通過口服施用每天兩次給予所製備的製劑溶液，容量為0.1 mL/10 g。每只小鼠花費約20秒，每組10只小鼠共計花費約5分鐘。

【0116】將化合物（30 mg/kg）組中的小鼠秤重並根據其體重數記錄在電子天平中。對該組中的小鼠根據其體重通過口服施用每天兩次給予所製備的化合物懸浮液，容量為0.1 ml/10 g。每只小鼠花費約20秒，每組10只小鼠共計花費約5分鐘。

【0117】將化合物（60 mg/kg）組中的小鼠秤重並根據其體重數記錄在電子天平中。對該組中的小鼠根據其體重通過口服施用每天兩次給予所製備的化合物懸浮液，容量為0.1 ml/10 g。每只小鼠花費約20秒，每組10只小鼠共計花費約5分鐘。

【0118】將化合物（120 mg/kg）組中的小鼠秤重並根據其體重數記錄在電子天平中。對該組中的小鼠根據其體重通過口服施用每天兩次給予所製備的化合物懸浮液，容量為0.1 ml/10 g。每只小鼠花費約20秒，每組10只小鼠共計花費約5分鐘。

【0119】將組合組（化合物，60 mg/kg；德瓦魯單抗，20 mg/kg）中的小鼠秤重並根據其體重數記錄在電子天平中。對該組中的小鼠根據其體重通過口服施用每天兩次給予所製備的化合物懸浮液，容量為0.1 ml/10 g，並且根據其體重通過IP施用每週兩次給予德瓦魯單抗，容量為0.1 ml/10 g。每只小鼠花費約20秒，每組10只小鼠共計花費約5分鐘。

【0120】將德瓦魯單抗（20 mg/kg）組中的小鼠秤重並根據其體重數記錄在電子天平中。對抗體組中的小鼠根據其體重通過IP施用每週兩次給予所製備的抗體溶液，容量為0.1 ml/10 g。每只小鼠花費約20秒，每組10只小鼠共計花費約5分鐘。

【0121】用數字遊標卡尺每週三次測量腫瘤並計算腫瘤體積。如果腫瘤的大小超過2000 mm³，或如果動物具有嚴重的疾病、疼痛或不能自由進食和飲水，則實施安樂死。每天通過電子天平測量動物的體重。當動物明顯瘦

弱並且其體重減少超過20%時，則需要安樂死。在施用化合物後19天，實驗結束。

【0122】如下計算腫瘤抑制率：

$$TGI(\%) = (1 - (\text{施用當天的腫瘤體積} - \text{施用第一天的腫瘤體積}) / (\text{施用當天的腫瘤體積} - \text{媒介物組第一天的腫瘤體積})) \times 100\%$$

【0123】使用GraphPad Prism 5.0軟件，通過雙向方差分析來分析小鼠的腫瘤體積變化，並根據邦費羅尼事後檢驗方法與媒介物組比較，P<0.05被認為是顯著不同的。

【0124】結果表明，該化合物可以顯著抑制小鼠皮下移植的黑色素瘤細胞系的生長，並且其在C57BL/6-hPD-1小鼠中具有良好的耐受性，且沒有明顯的不良反應。結果總結在表4中。

表 4.化合物和 PD-L1 抗體德瓦魯單抗在 MC-38-hPD-L1 模型中的抗腫瘤功效的體內試驗結果

組	腫瘤體積（mm ³ ）	TGI（%）	p-值
空白對照	588.68 ± 58.56	--	--
德瓦魯單抗（抗-hPD-L1），20 mg/kg，IP，BIW	341.19 ± 56.59	48.17	< 0.0001
化合物，30 mg/kg，PO，BID	459.82 ± 58.24	24.95	0.0309
化合物，60 mg/kg，PO，BID	439.04 ± 51.23	29.06	0.0075
化合物，120 mg/kg，PO，BID	325.23 ± 38.59	51.21	< 0.0001
化合物，60 mg/kg，PO，BID + 德瓦魯單抗（抗 hPD-L1），20 mg/kg，IP，BIW	265.55 ± 64.11	62.82	< 0.0001

【0125】雖然已經參考實施例描述了本發明，但是本領域技術人員應理解，在不脫離如所附申請專利範圍限定的本發明的範圍的情況下，可以在其中進行各種修改和變化。

【符號說明】

【0126】 無

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種作為PD-1受體與其配體PD-L1之間相互作用的抑制劑且非蛋白質的化合物或其藥學上可接受的鹽或前藥，在製造用於治療具有至少10 mmHg的間質液壓（IFP）的腫瘤受試者的癌症的藥物中的應用。

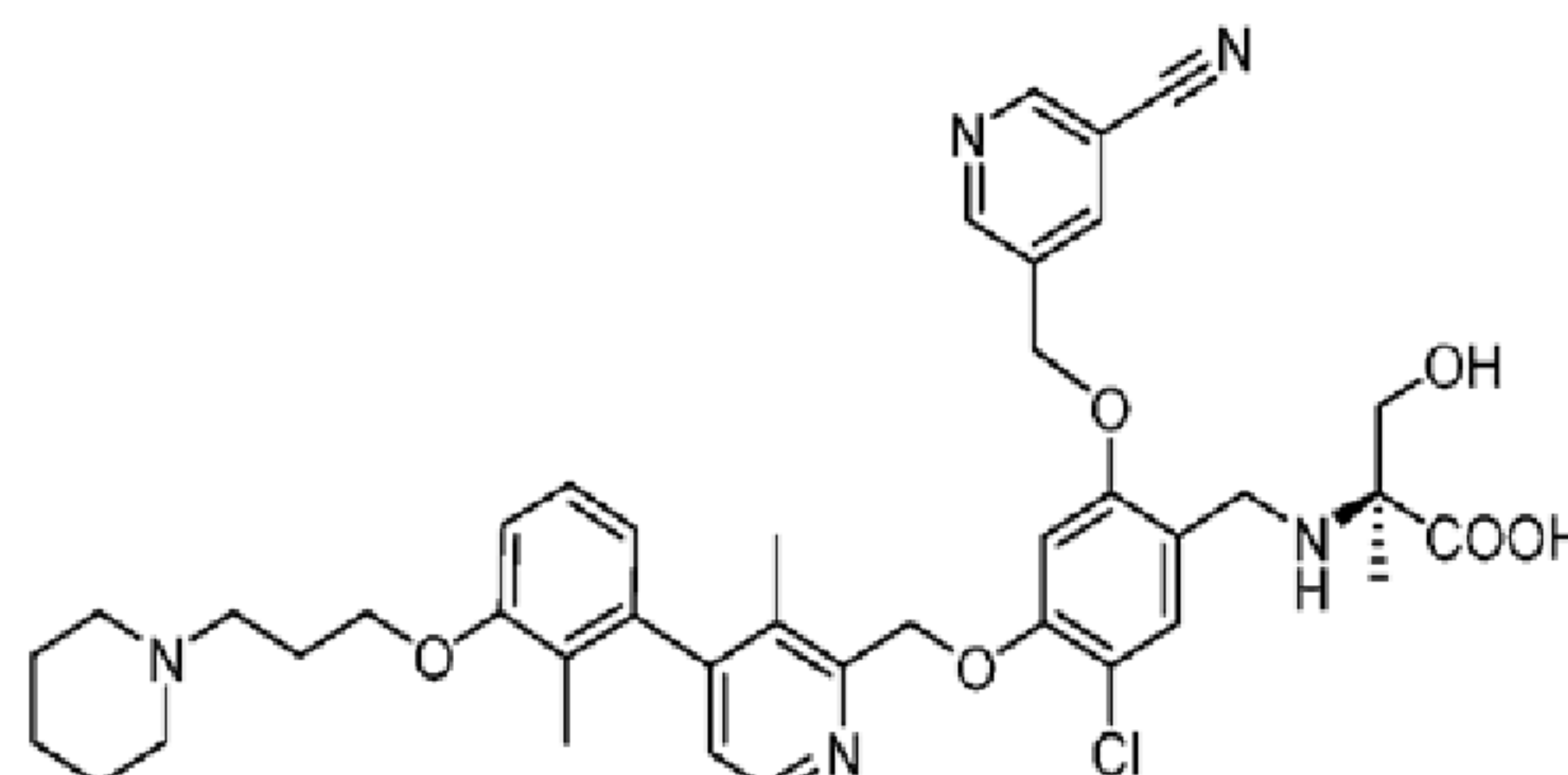
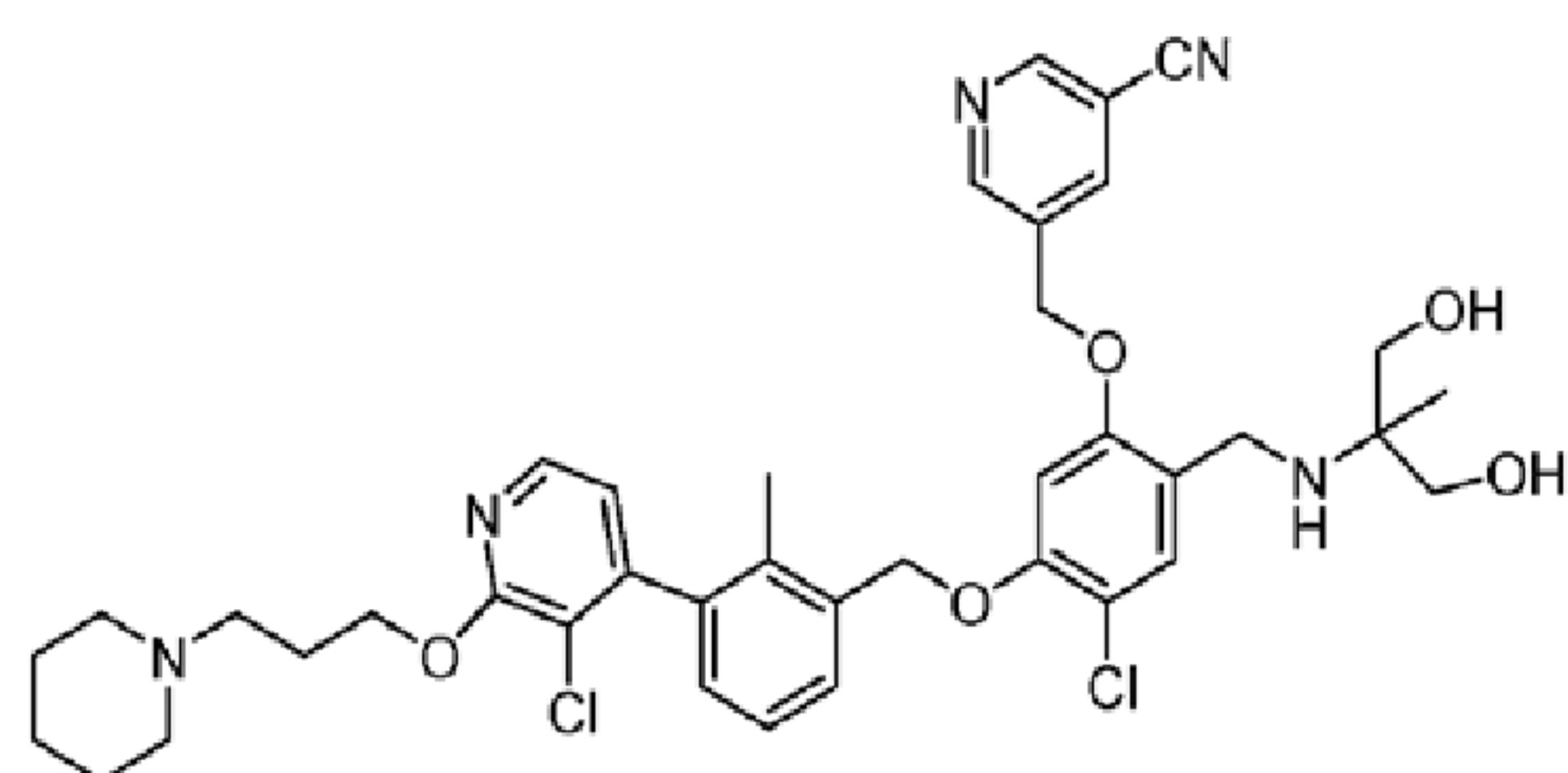
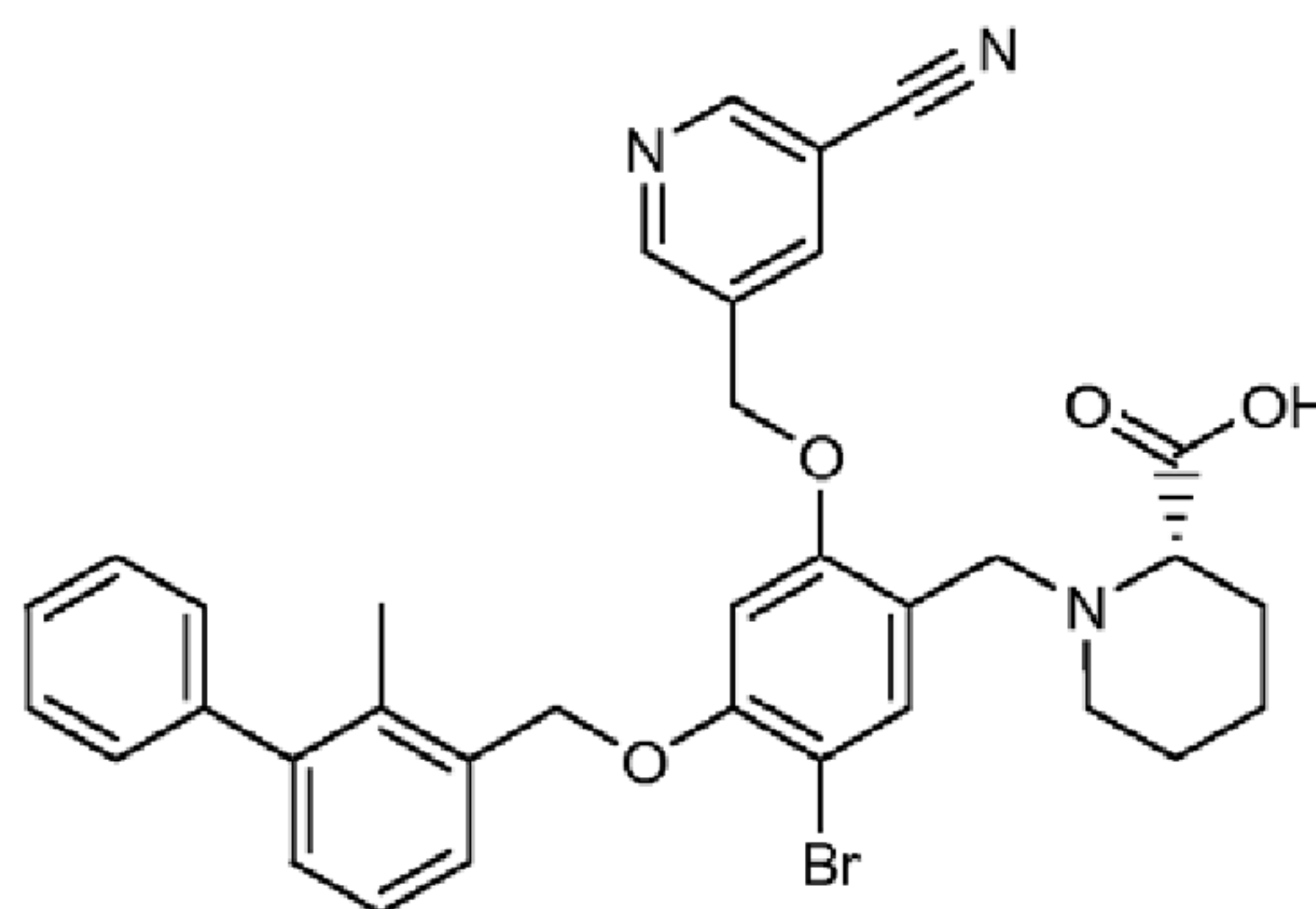
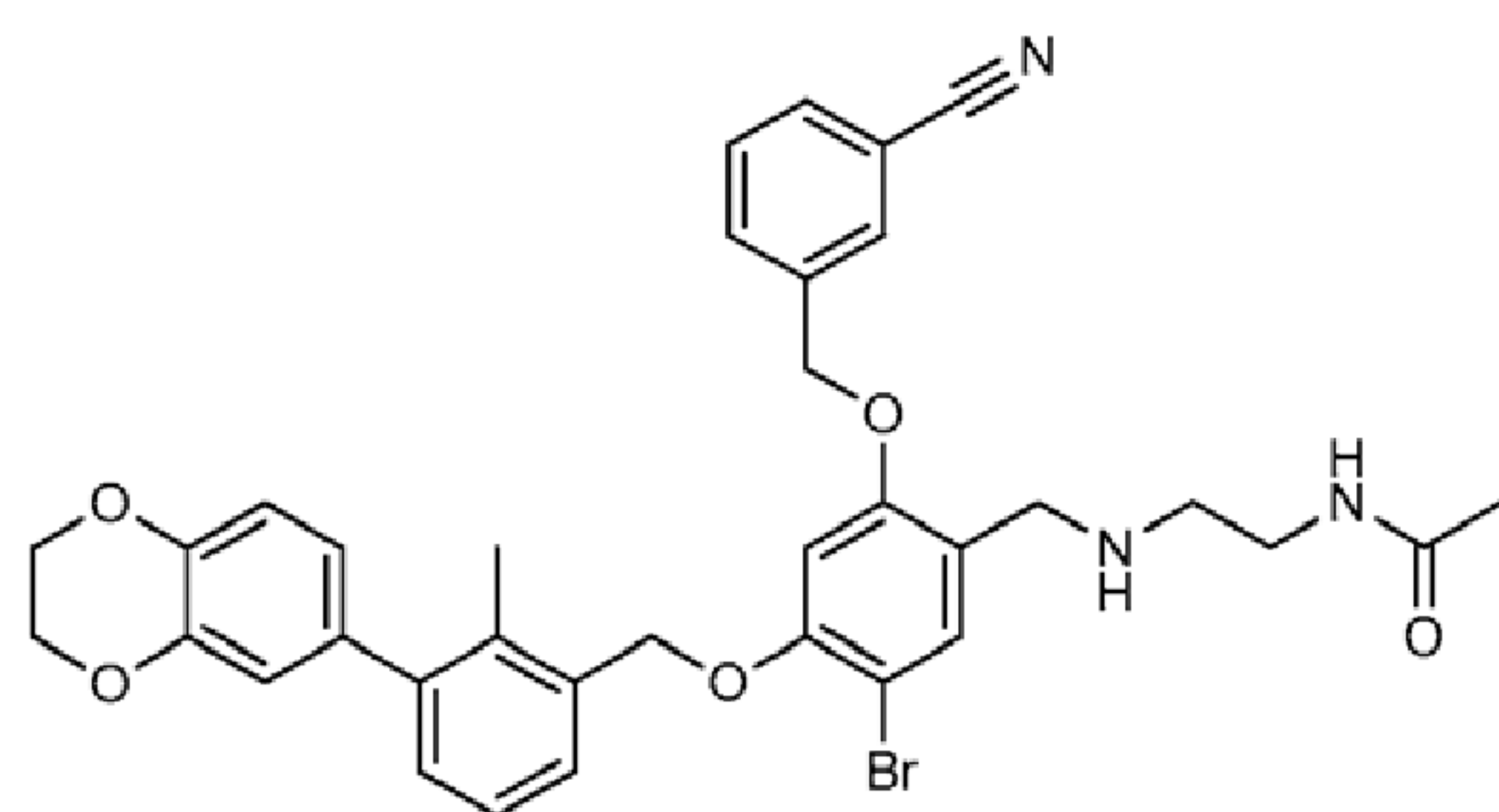
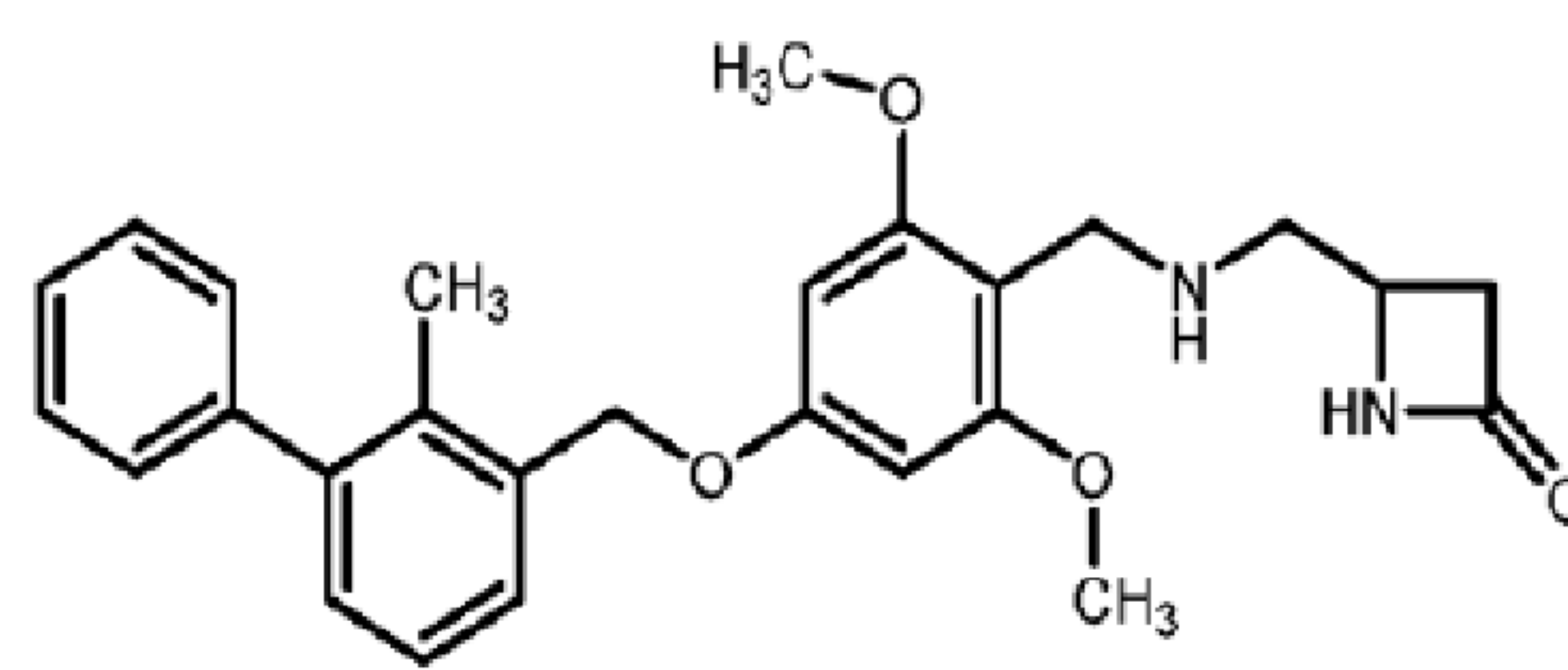
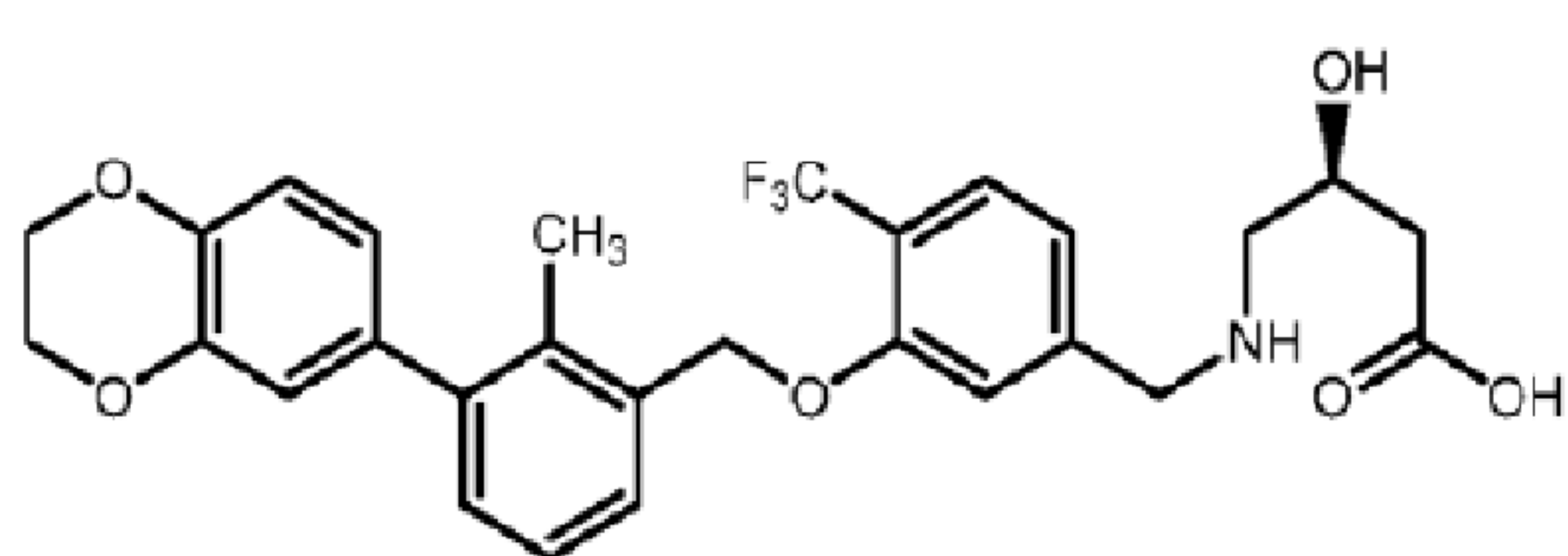
【請求項2】 根據請求項1所述的應用，其中該化合物是PD-L1的抑制劑；

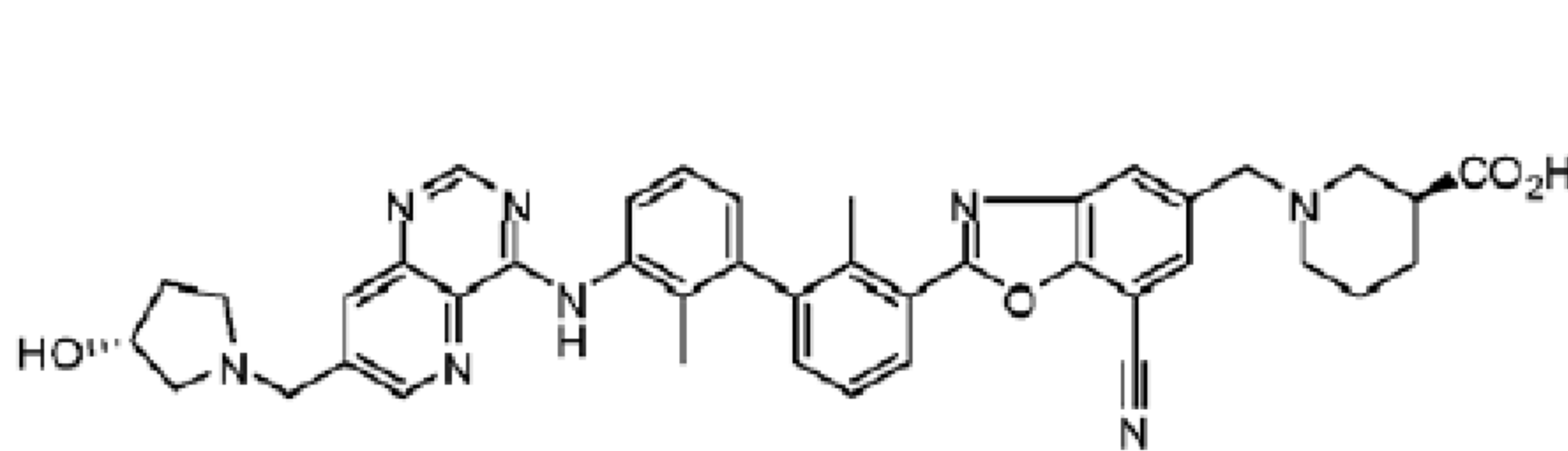
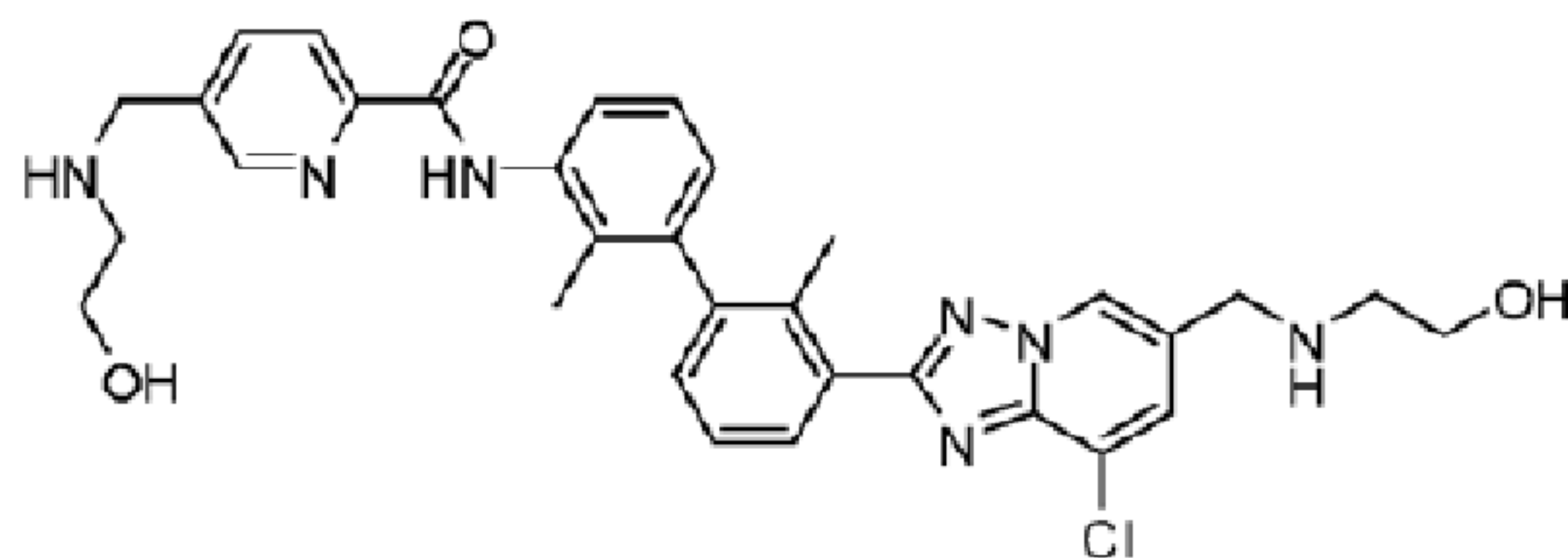
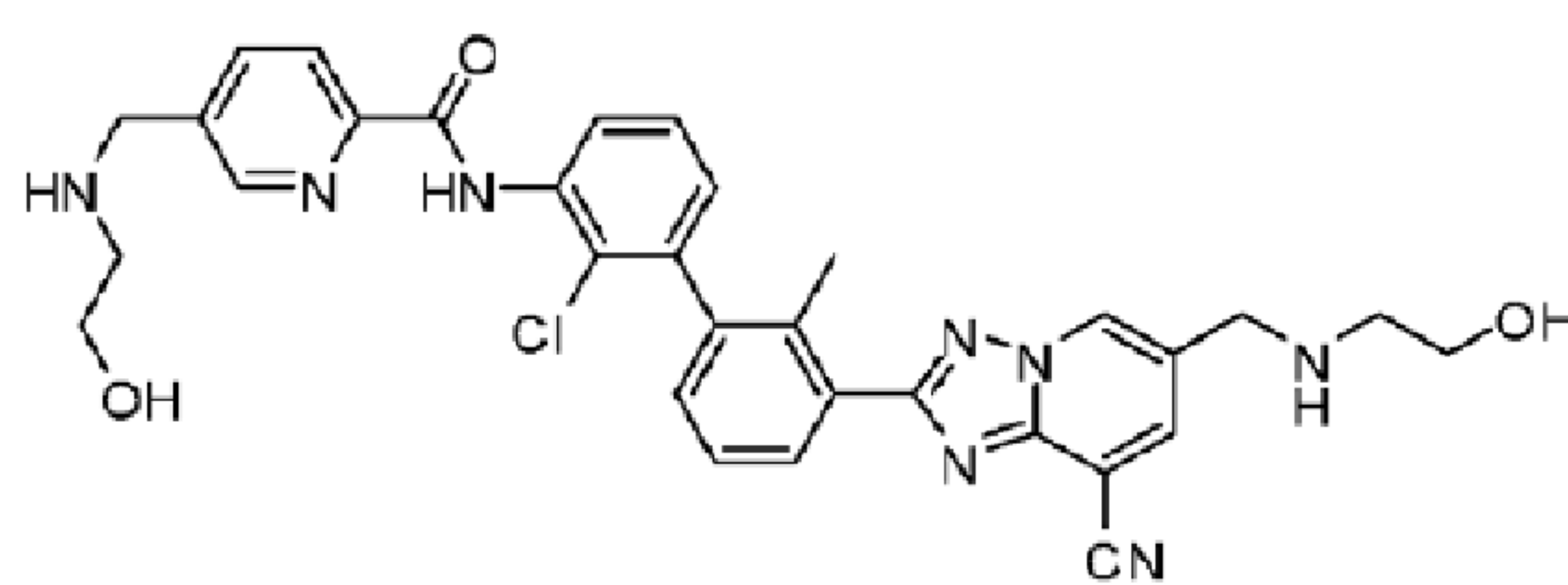
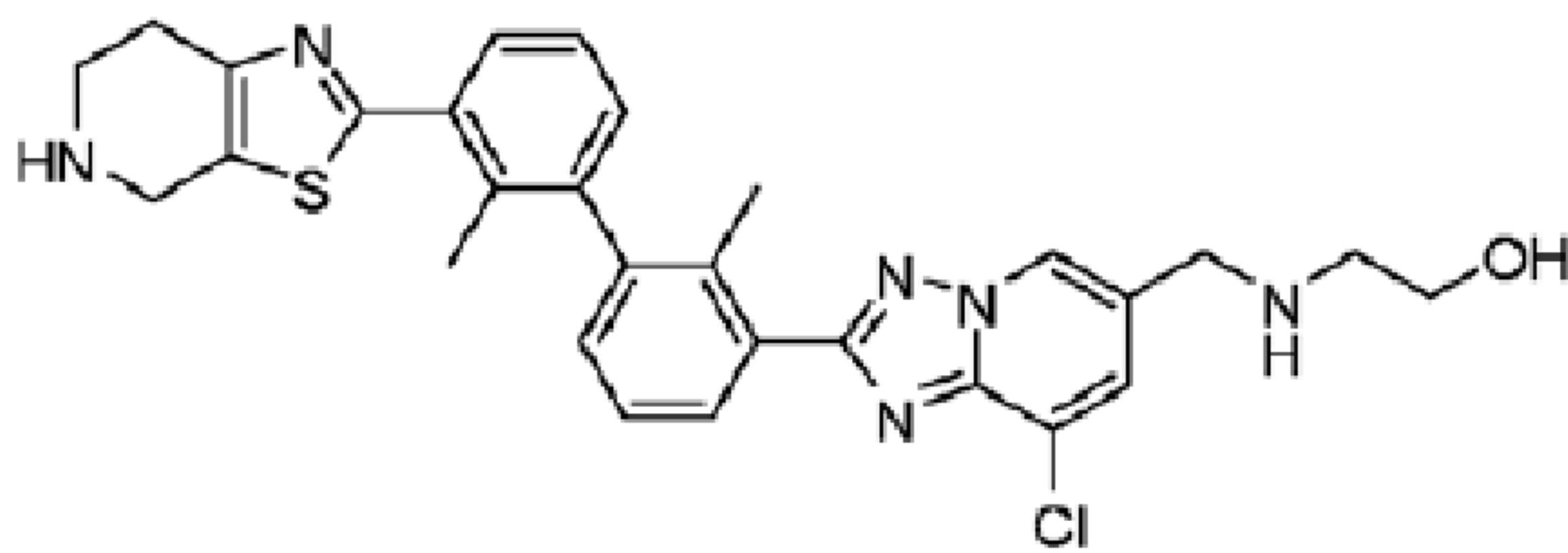
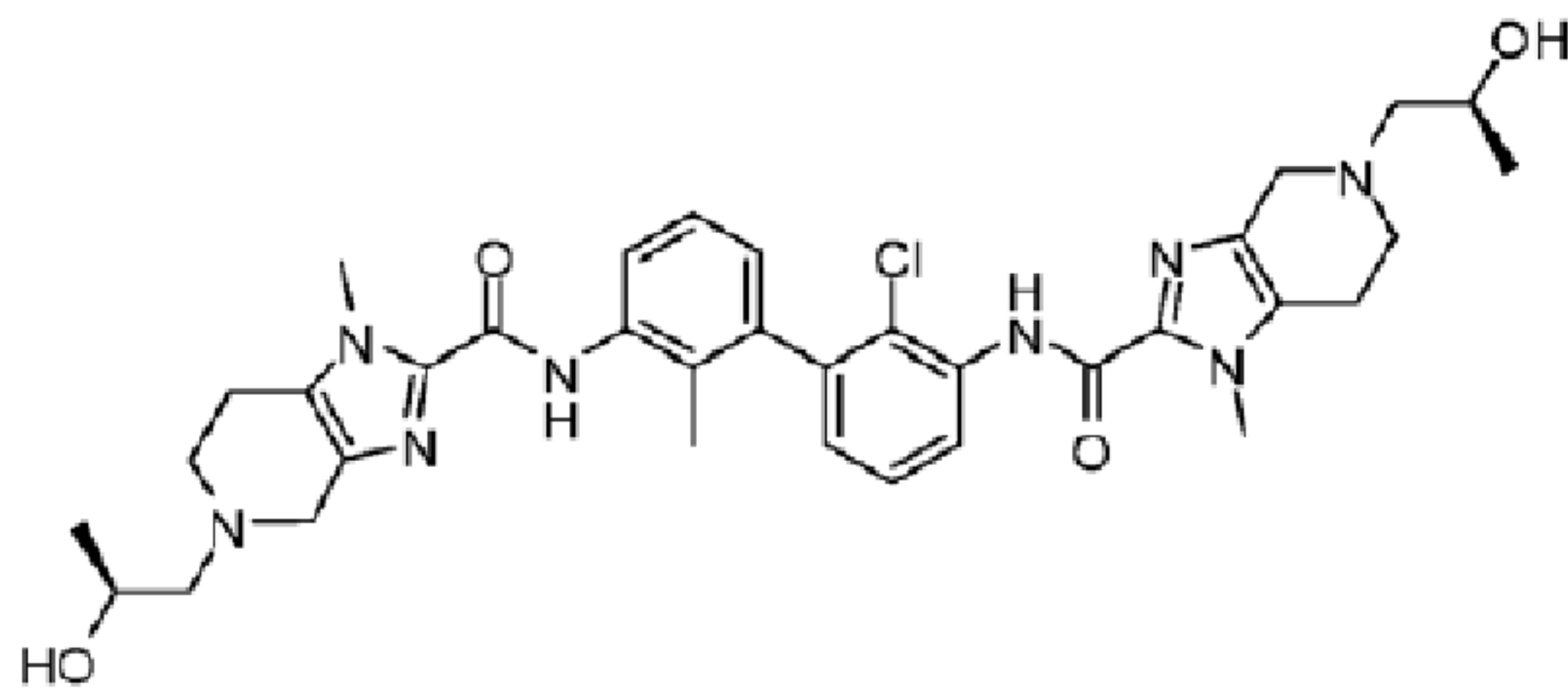
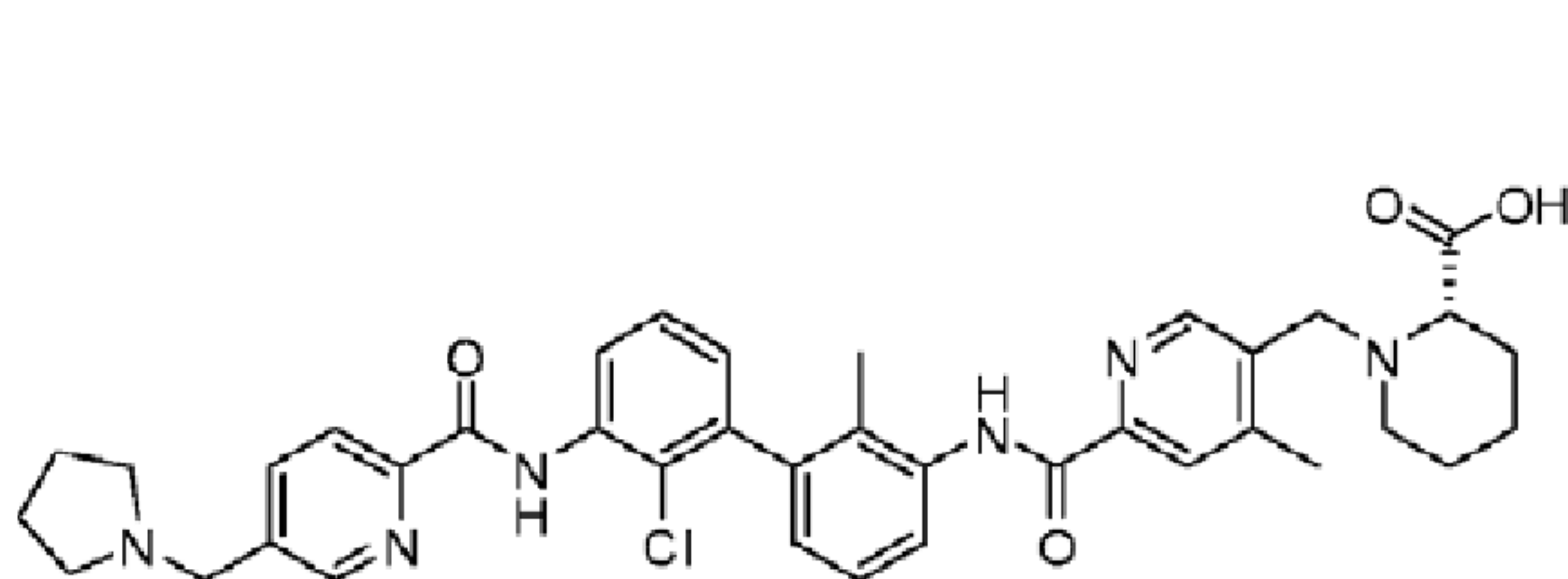
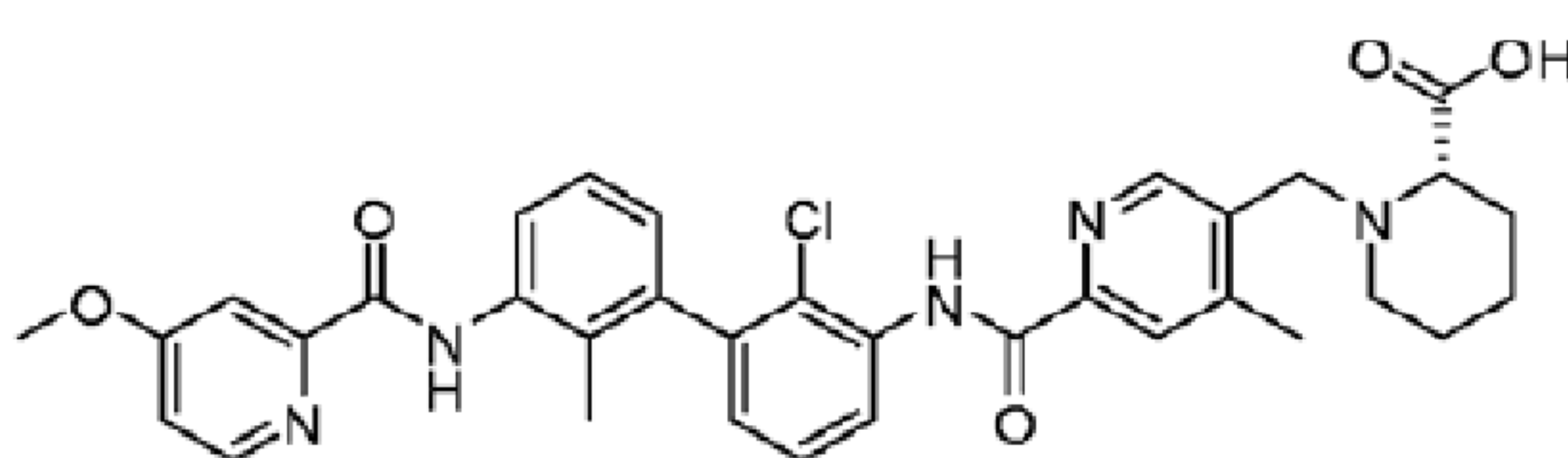
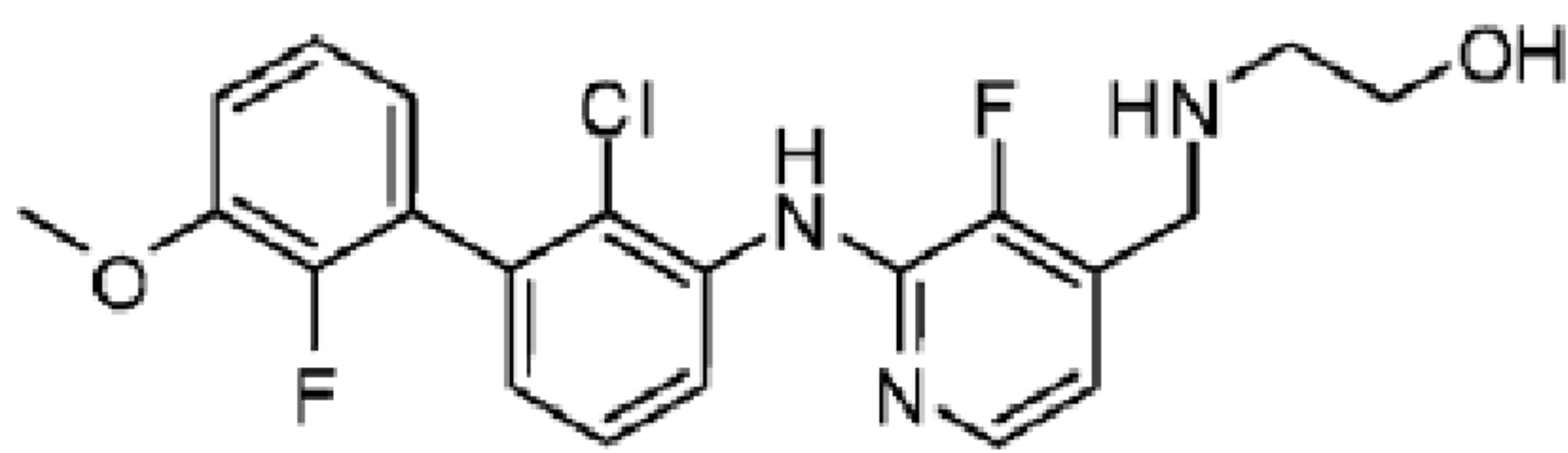
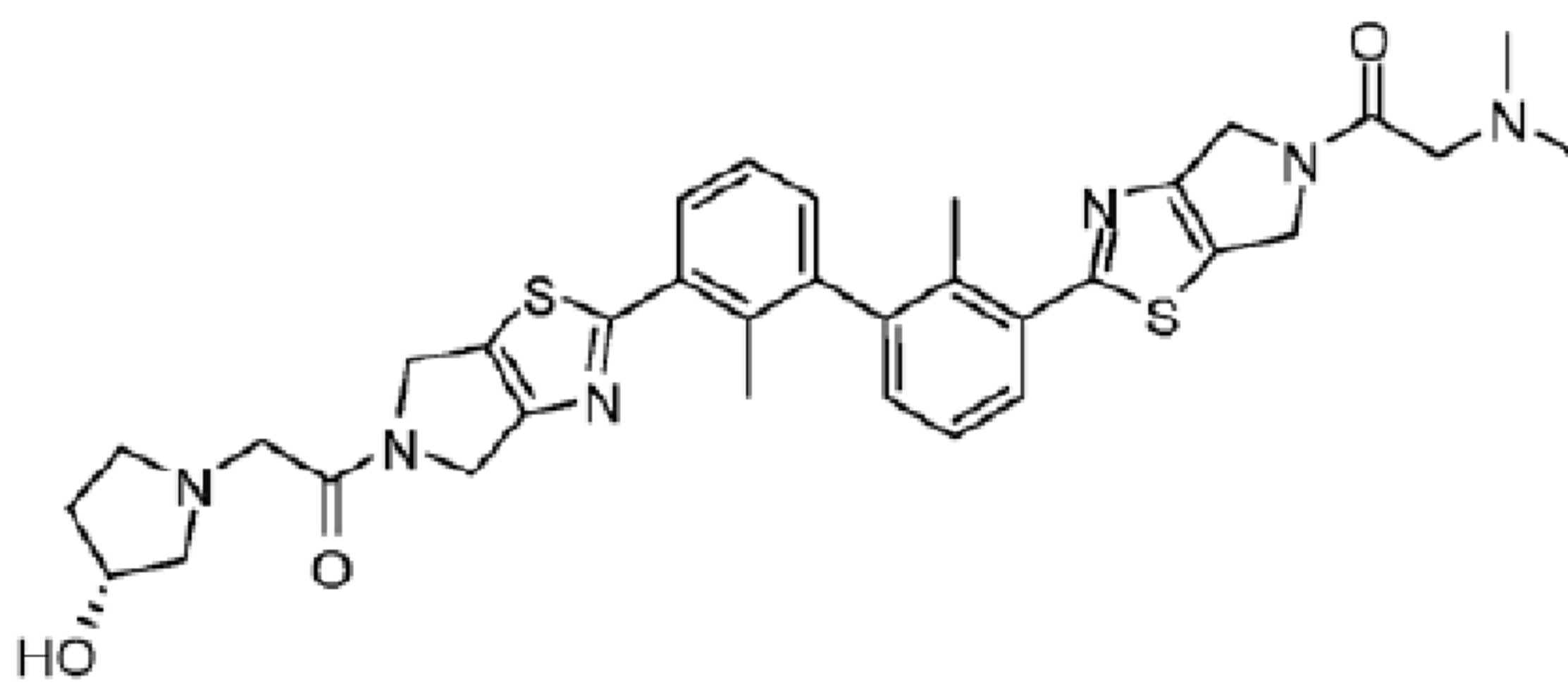
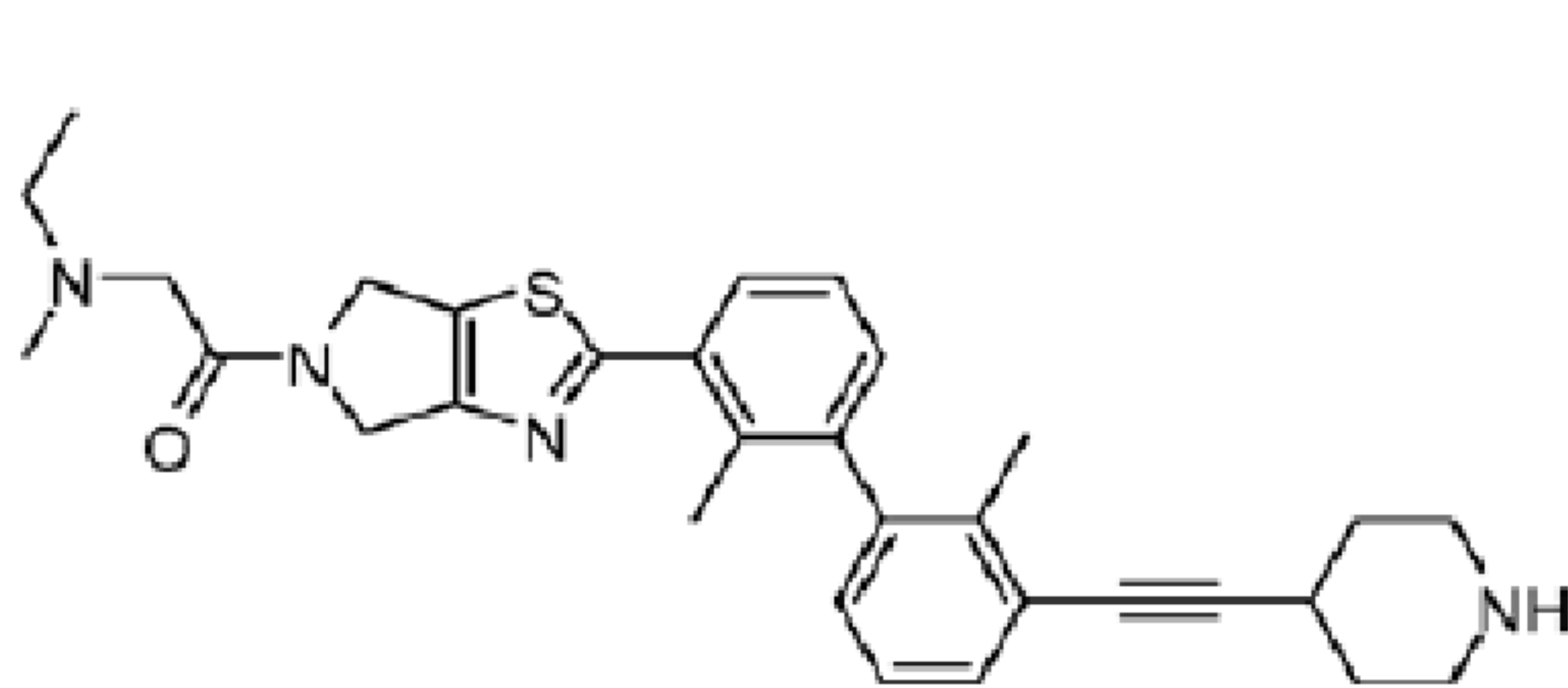
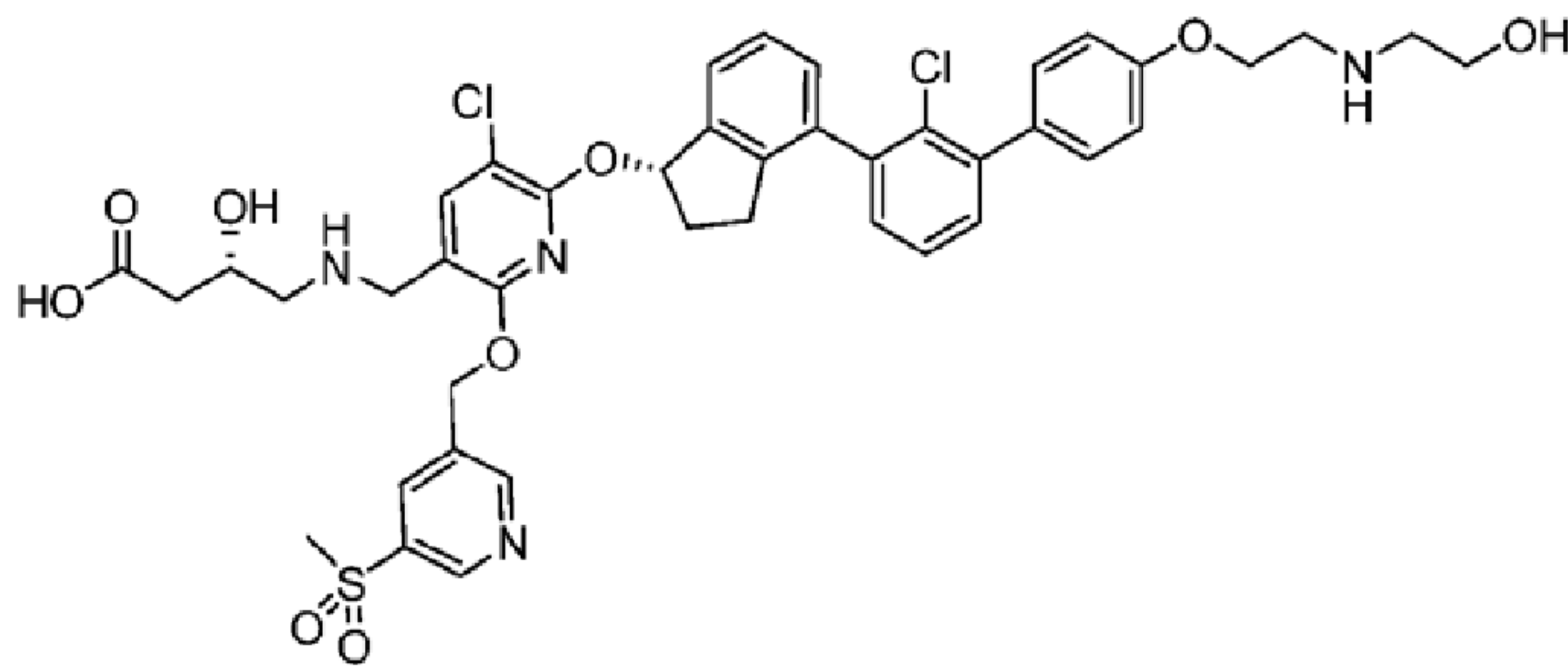
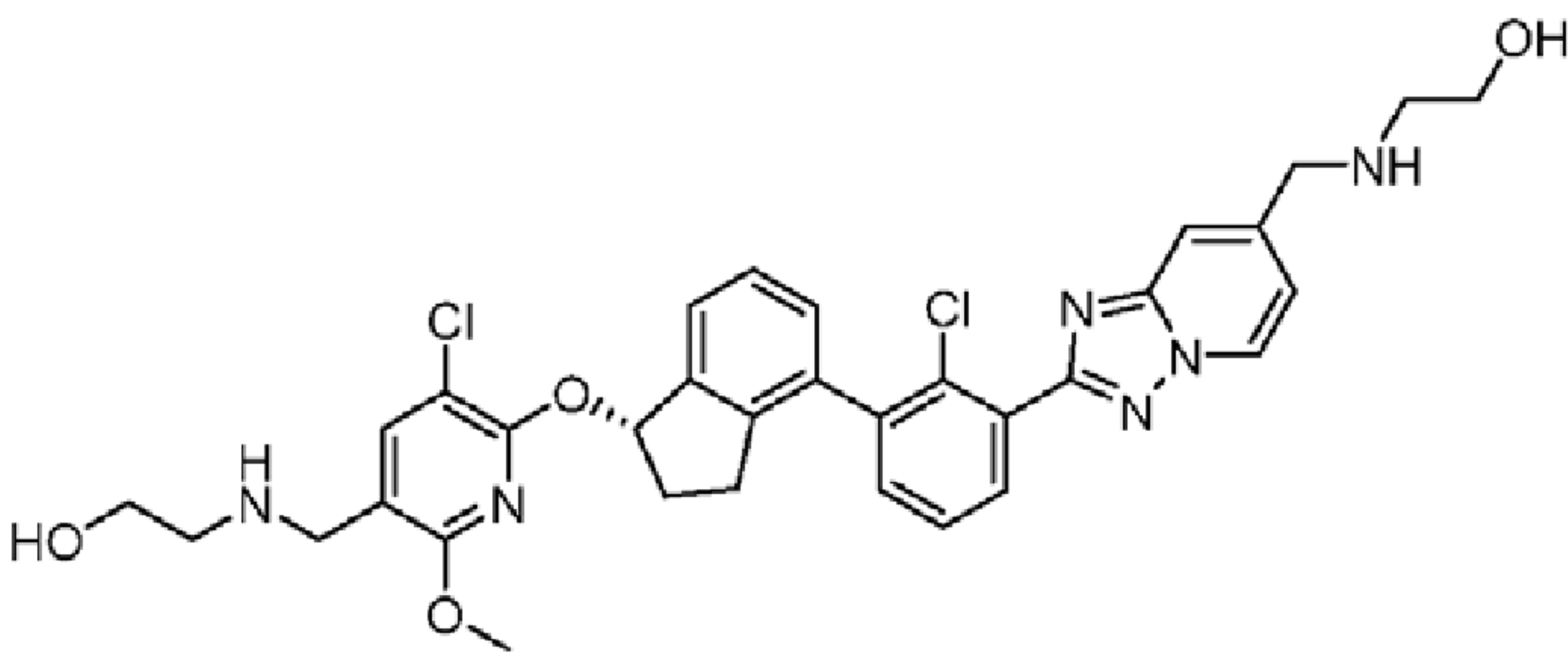
及/或，該化合物的分子量（MW）小於 1500 道爾頓；

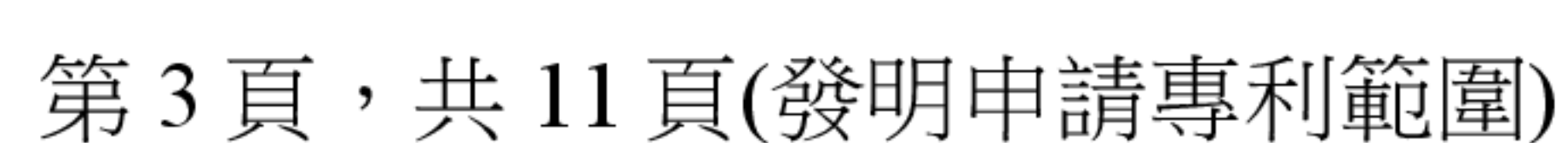
及/或，該化合物在 PD-1/PD-L1 結合測定中的 IC₅₀ 小於 100 nM；

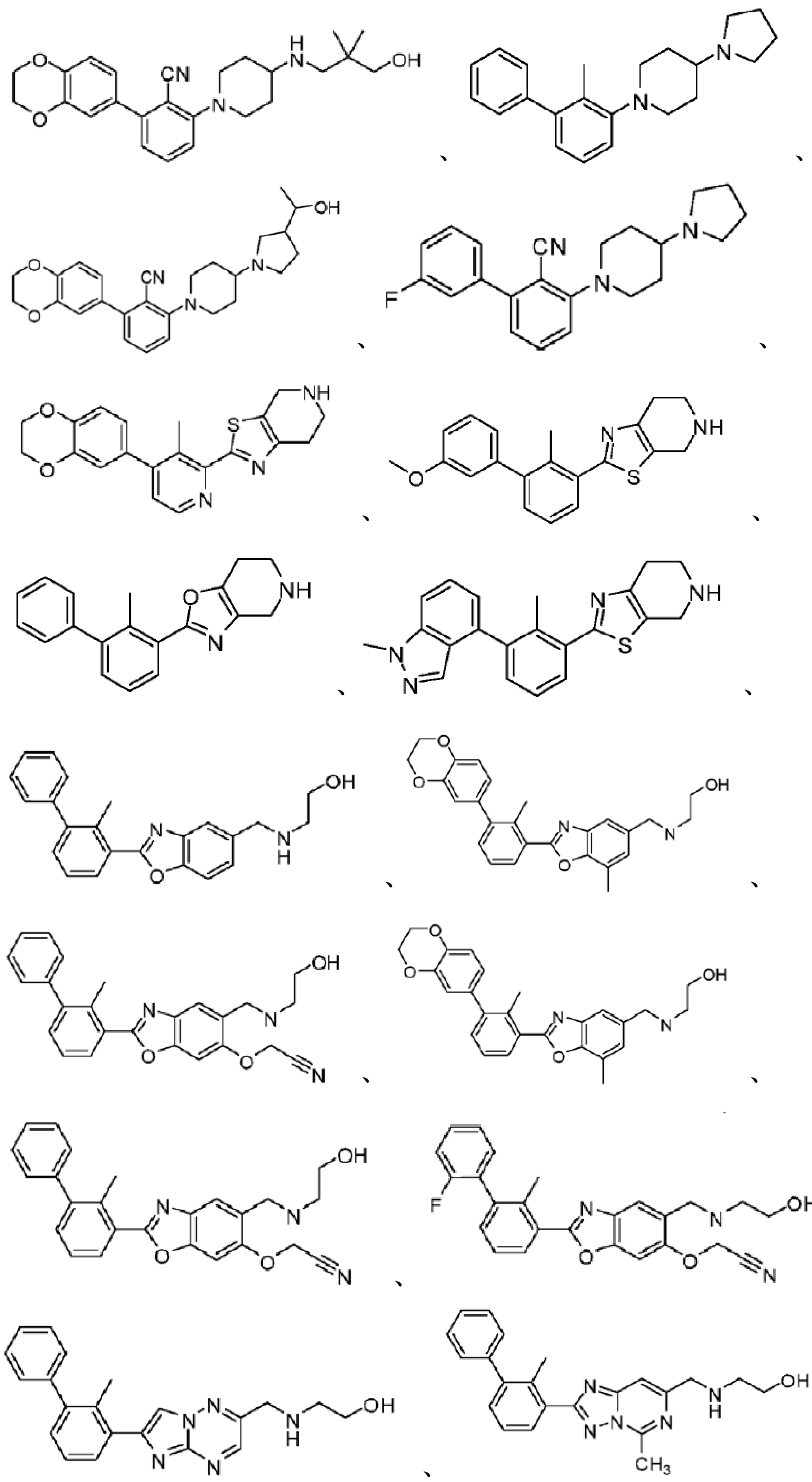
及/或，該化合物與 PD-L1 結合；

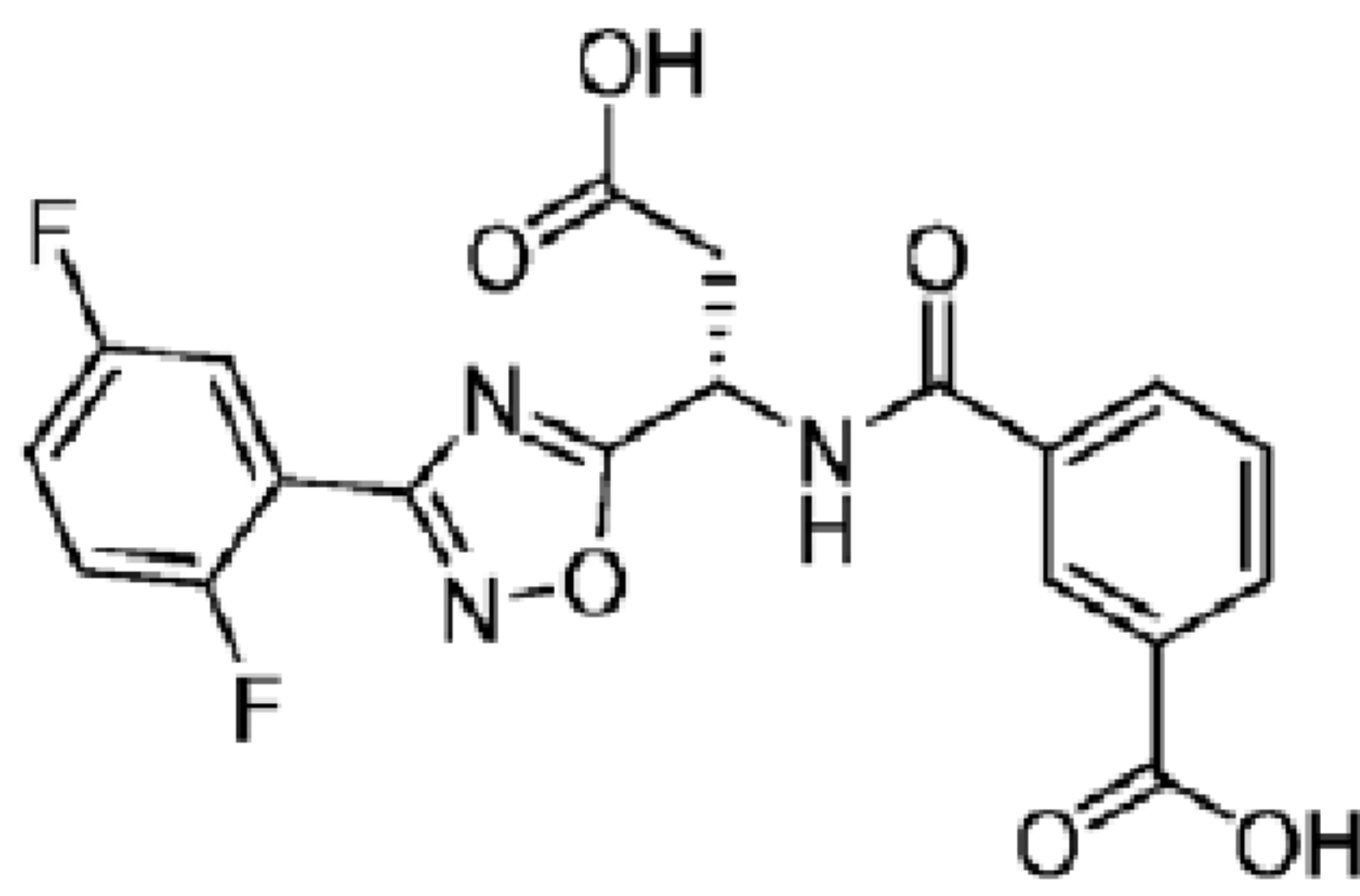
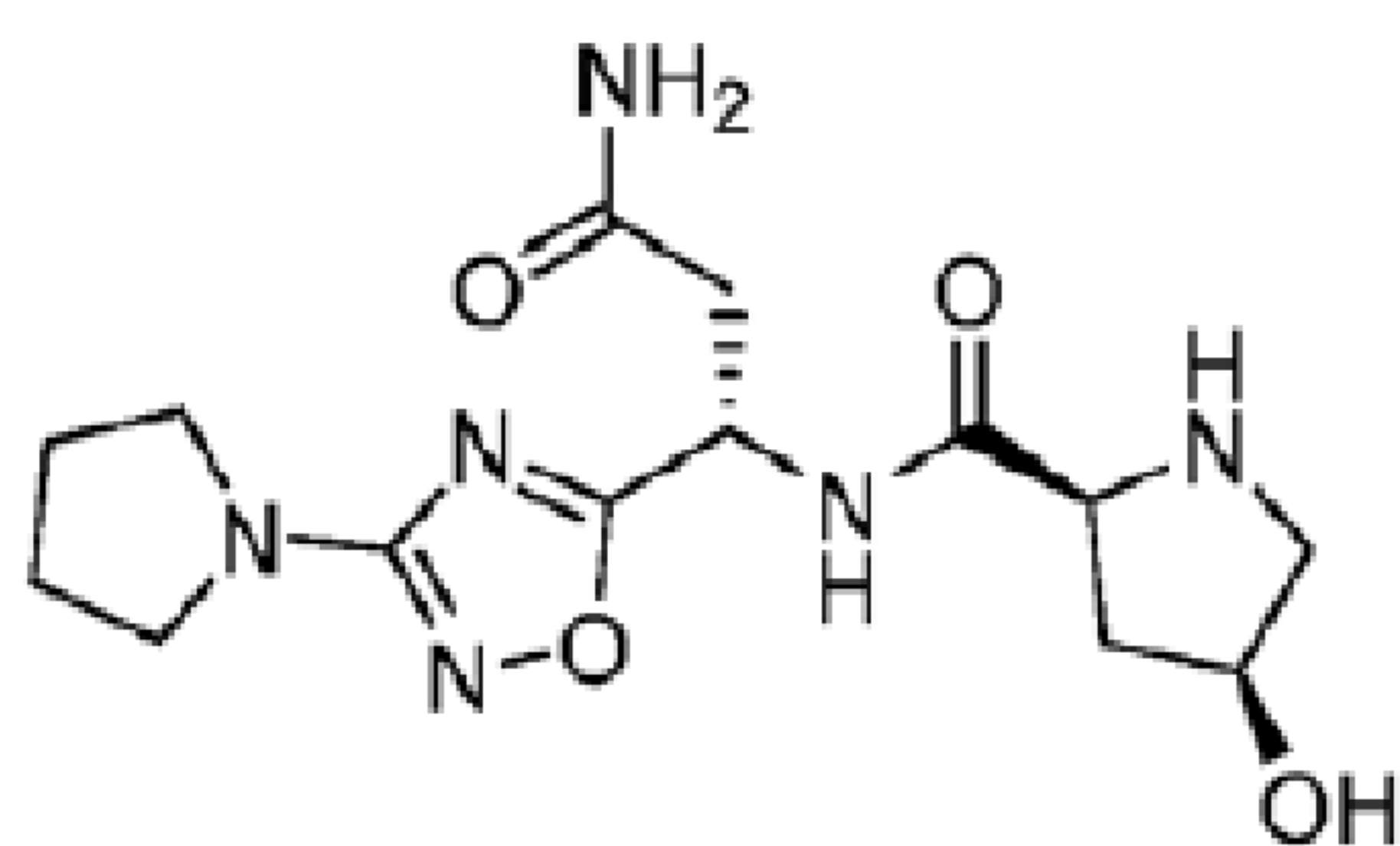
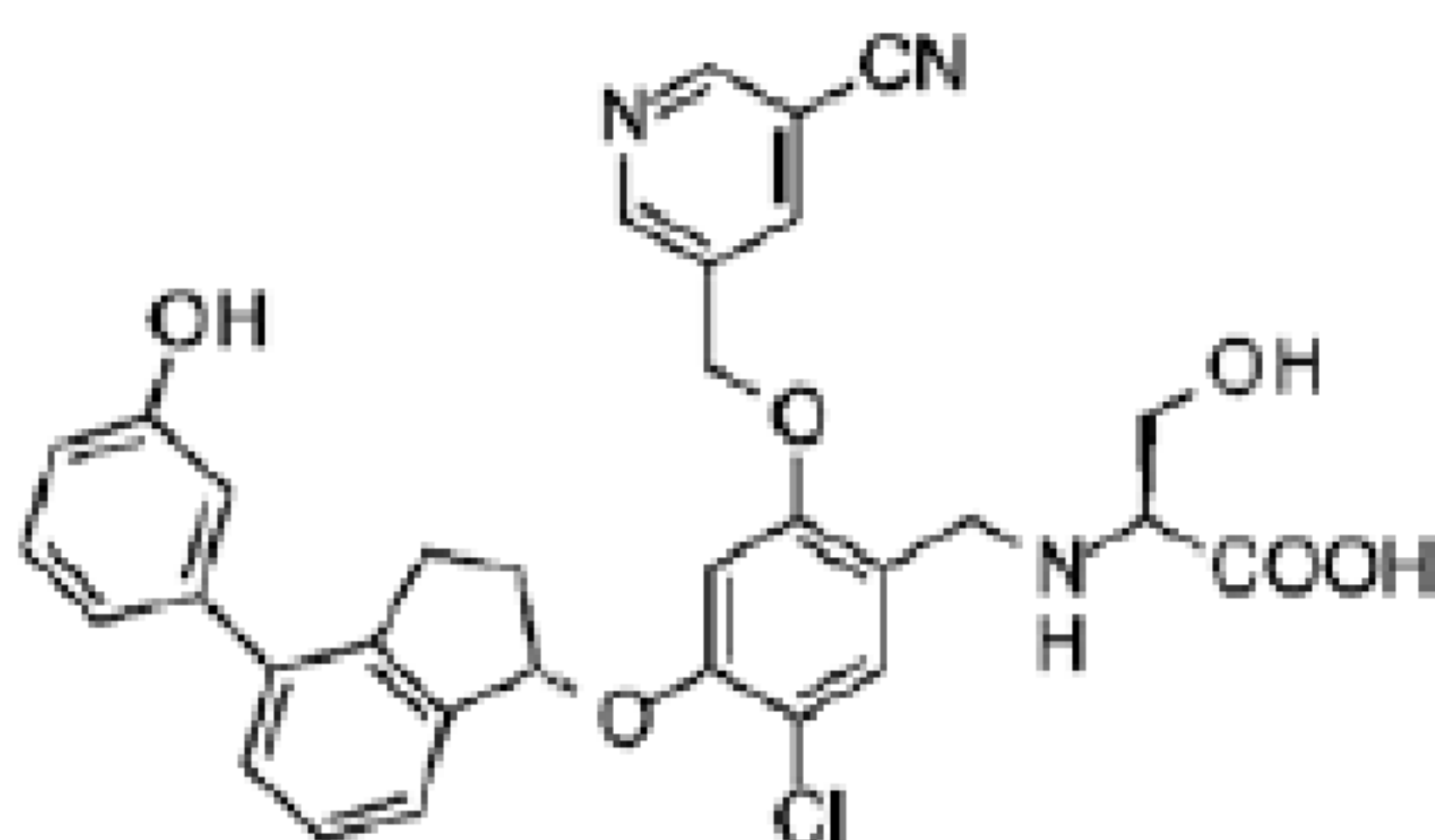
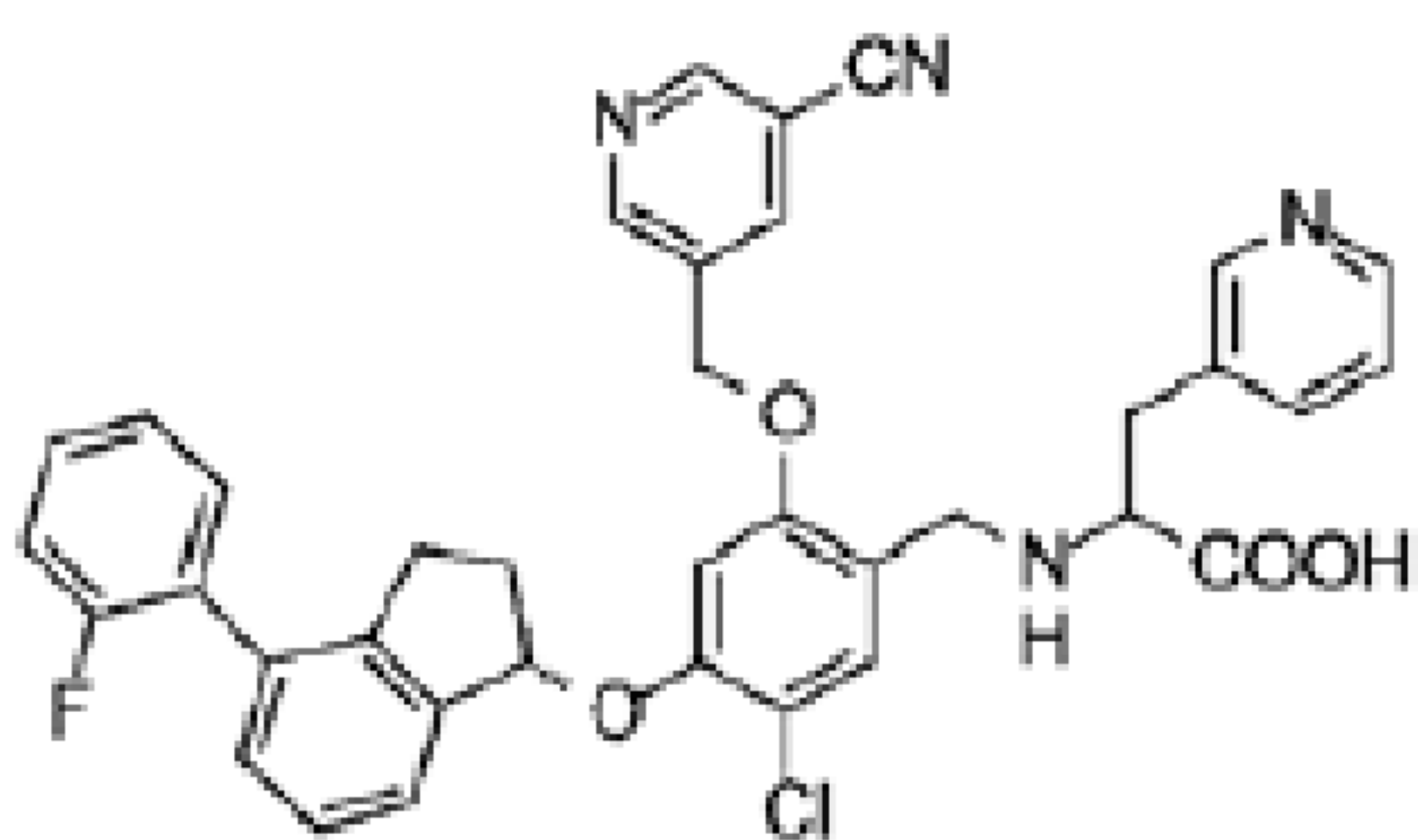
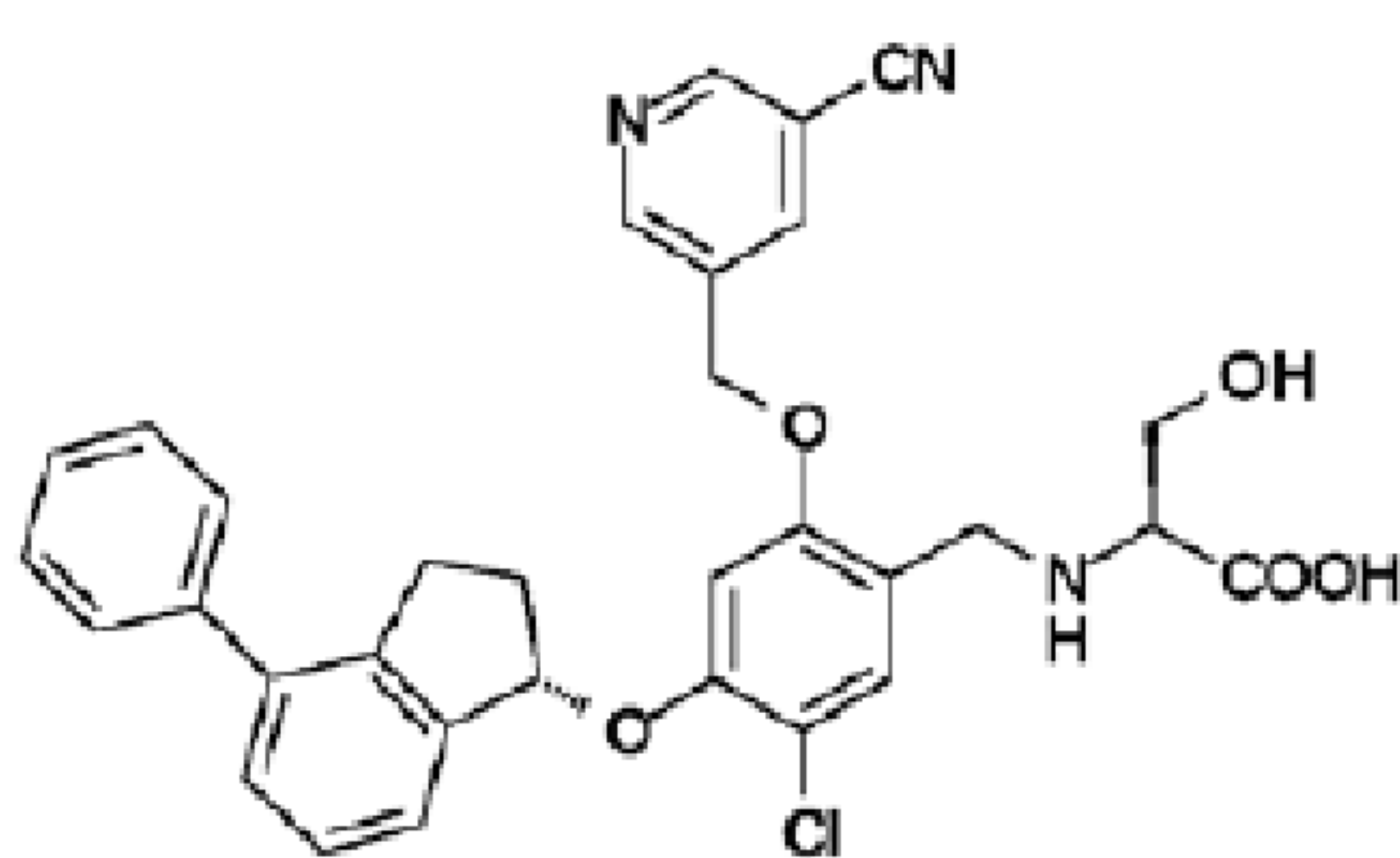
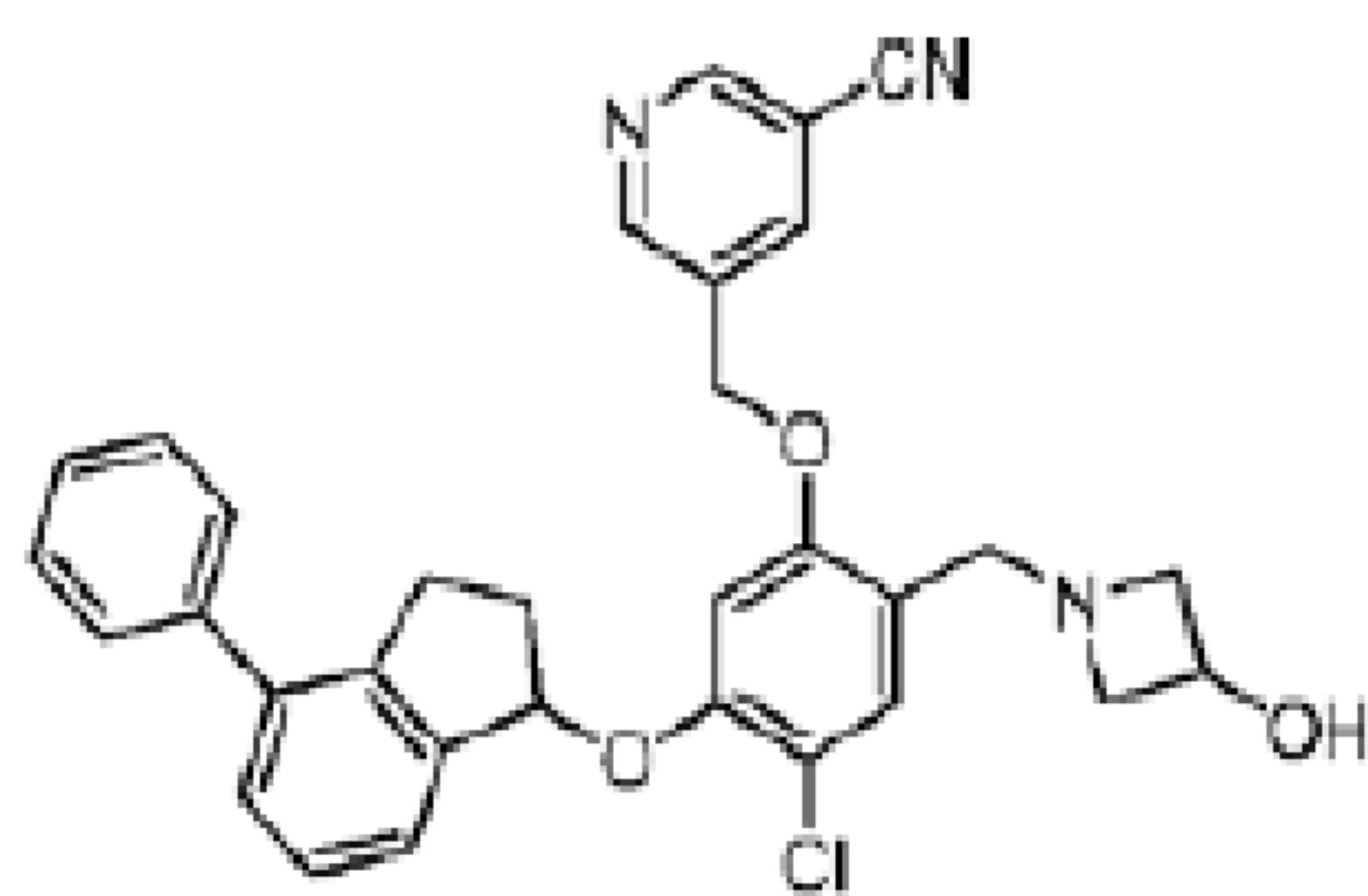
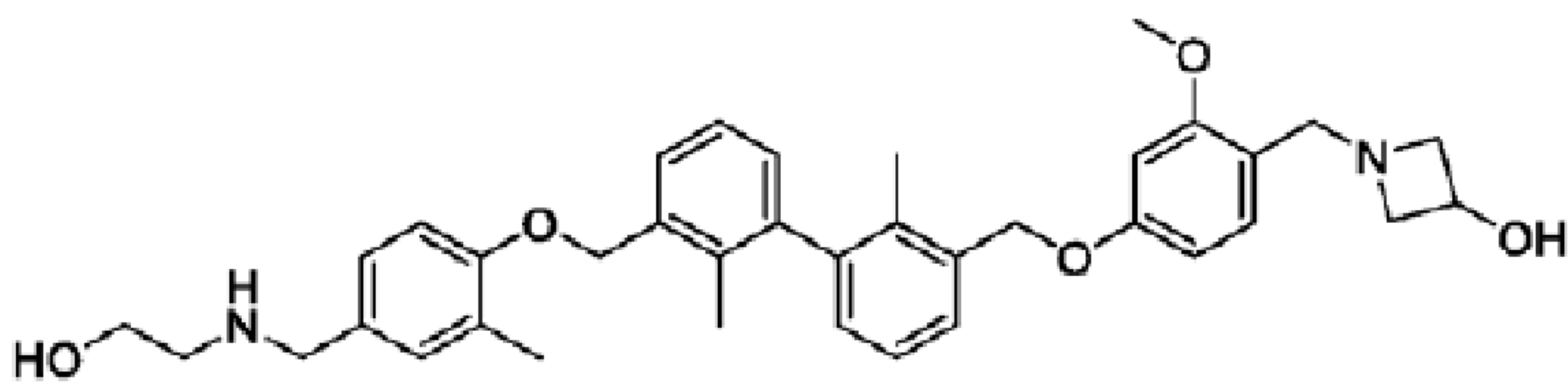
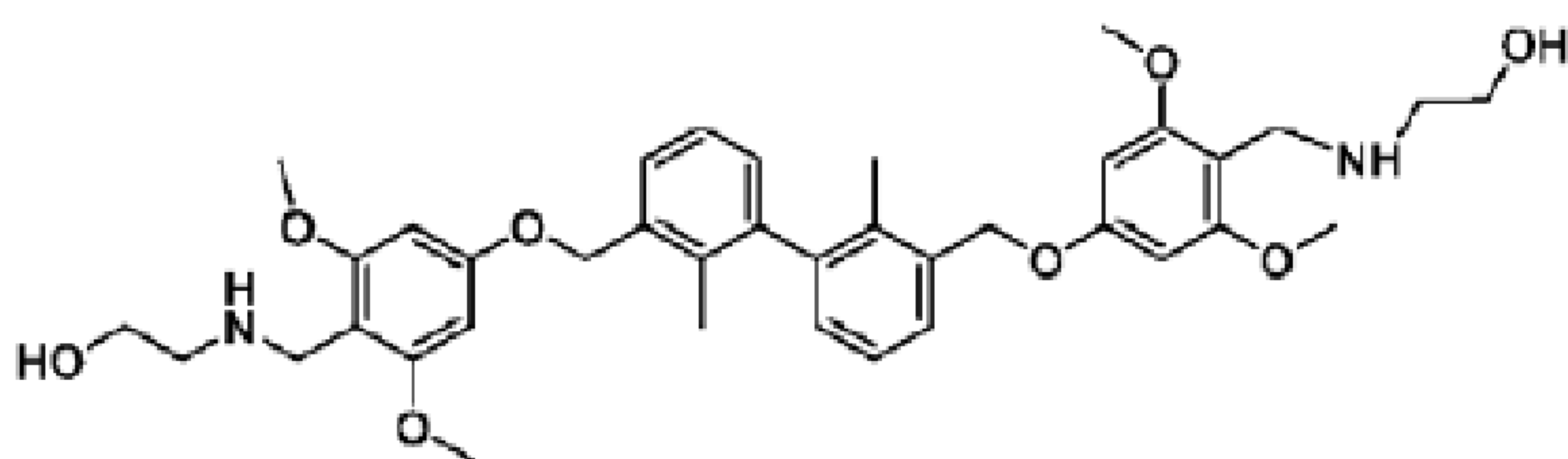
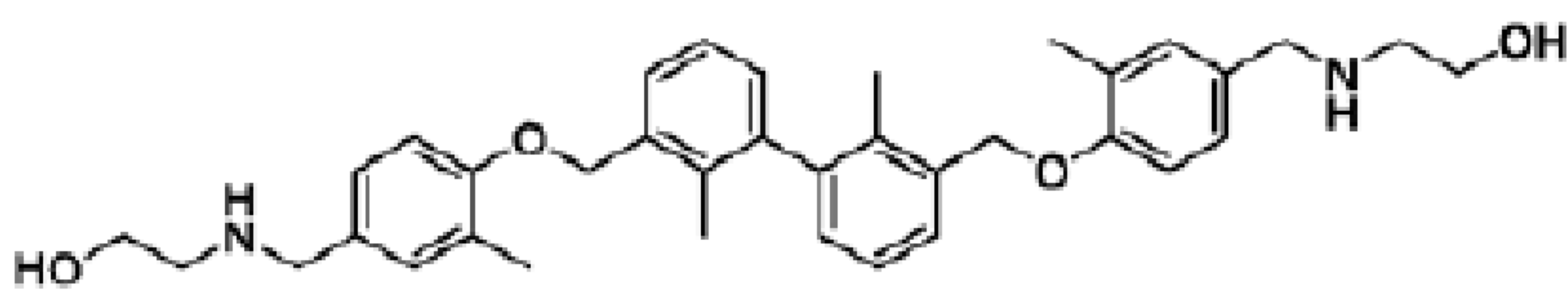
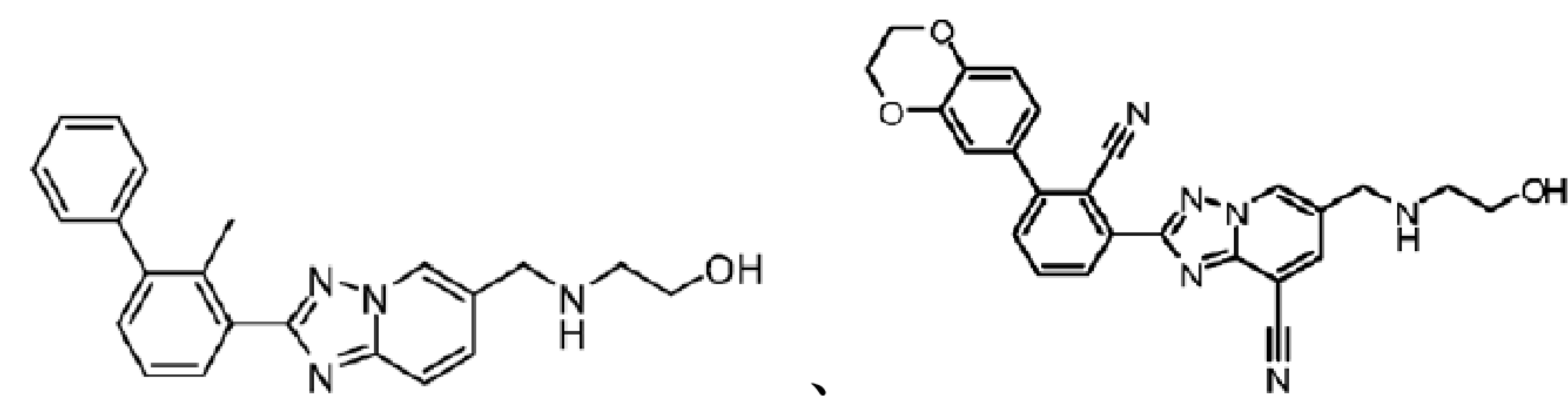
及/或，該化合物選自由以下組成的組：

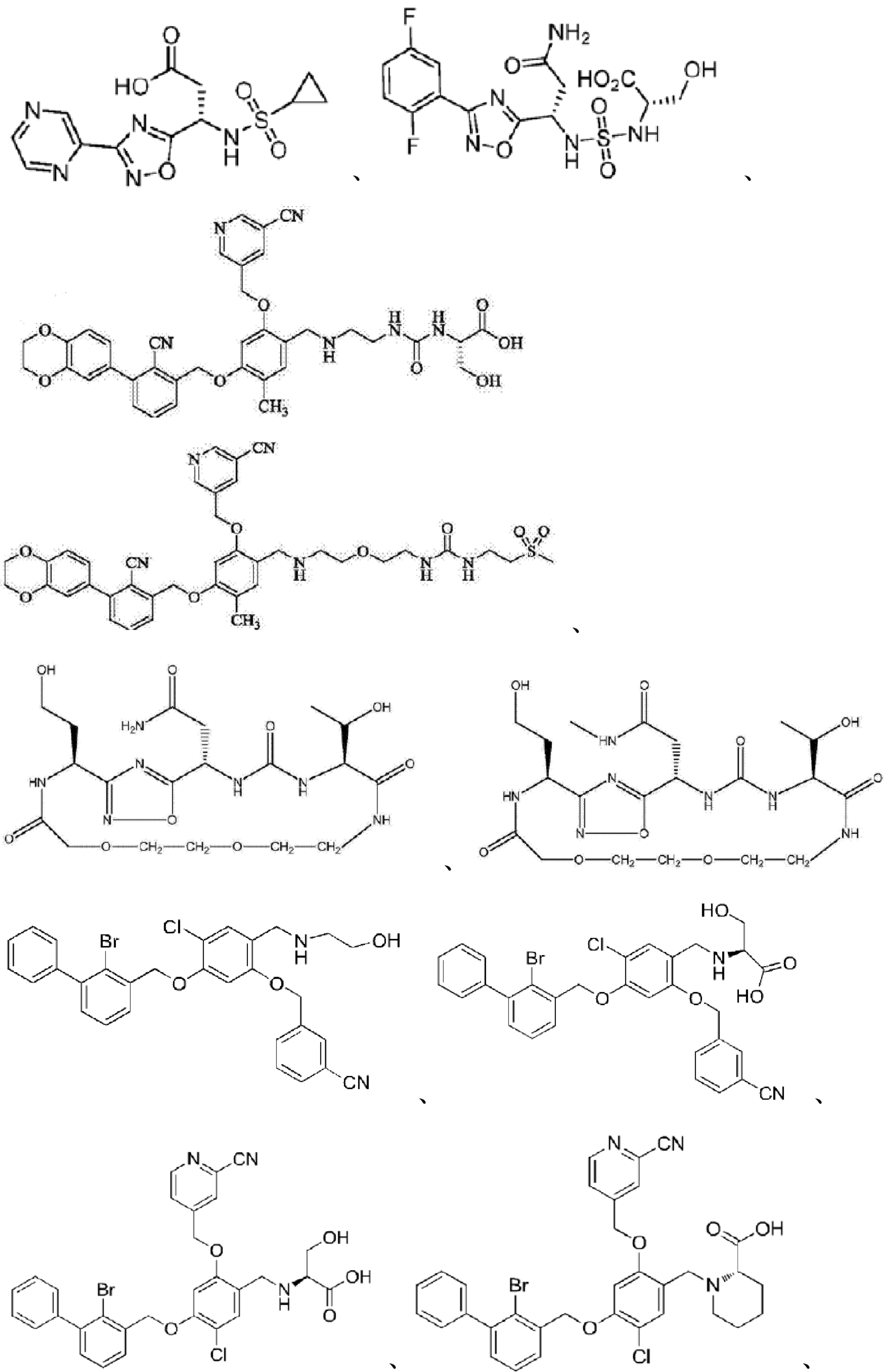


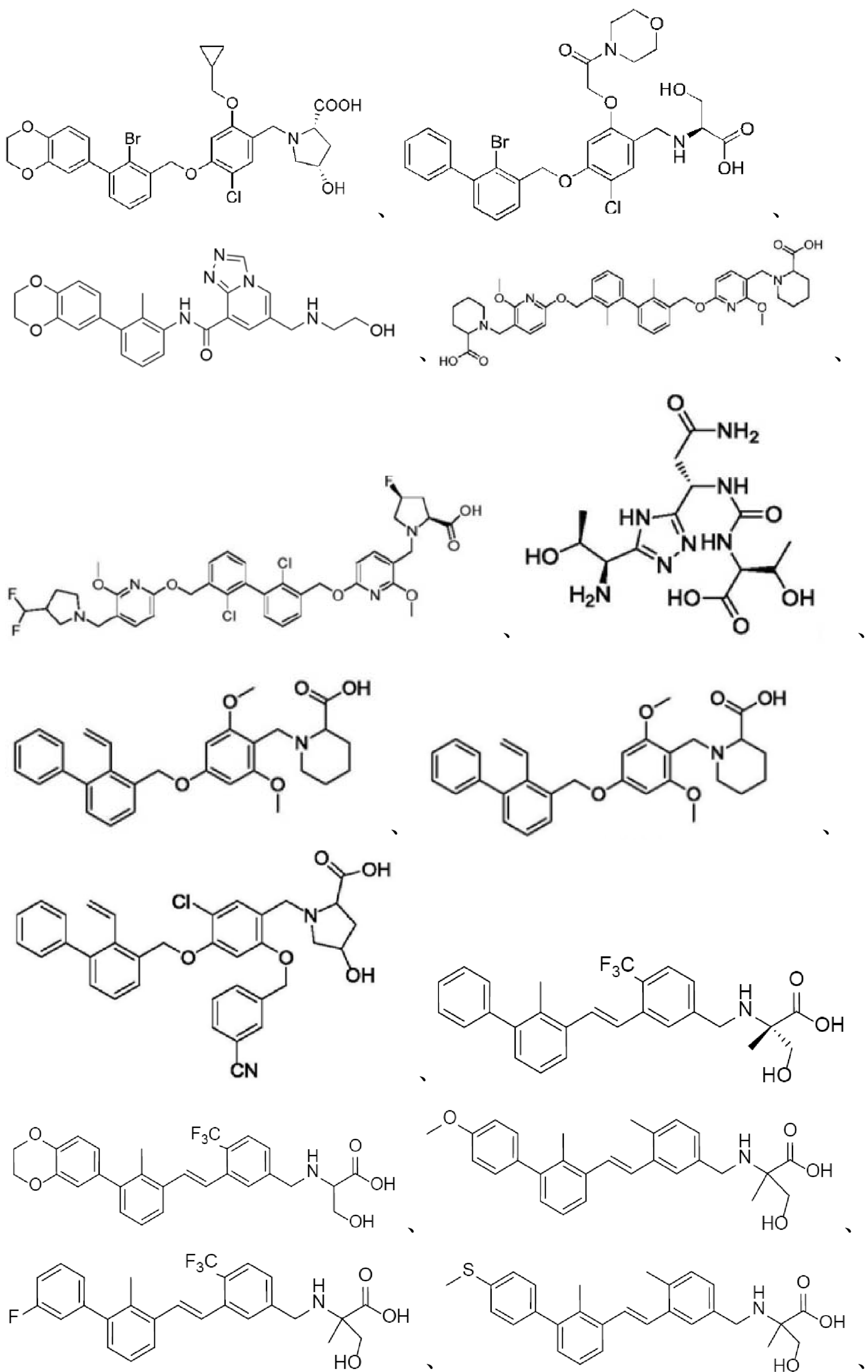


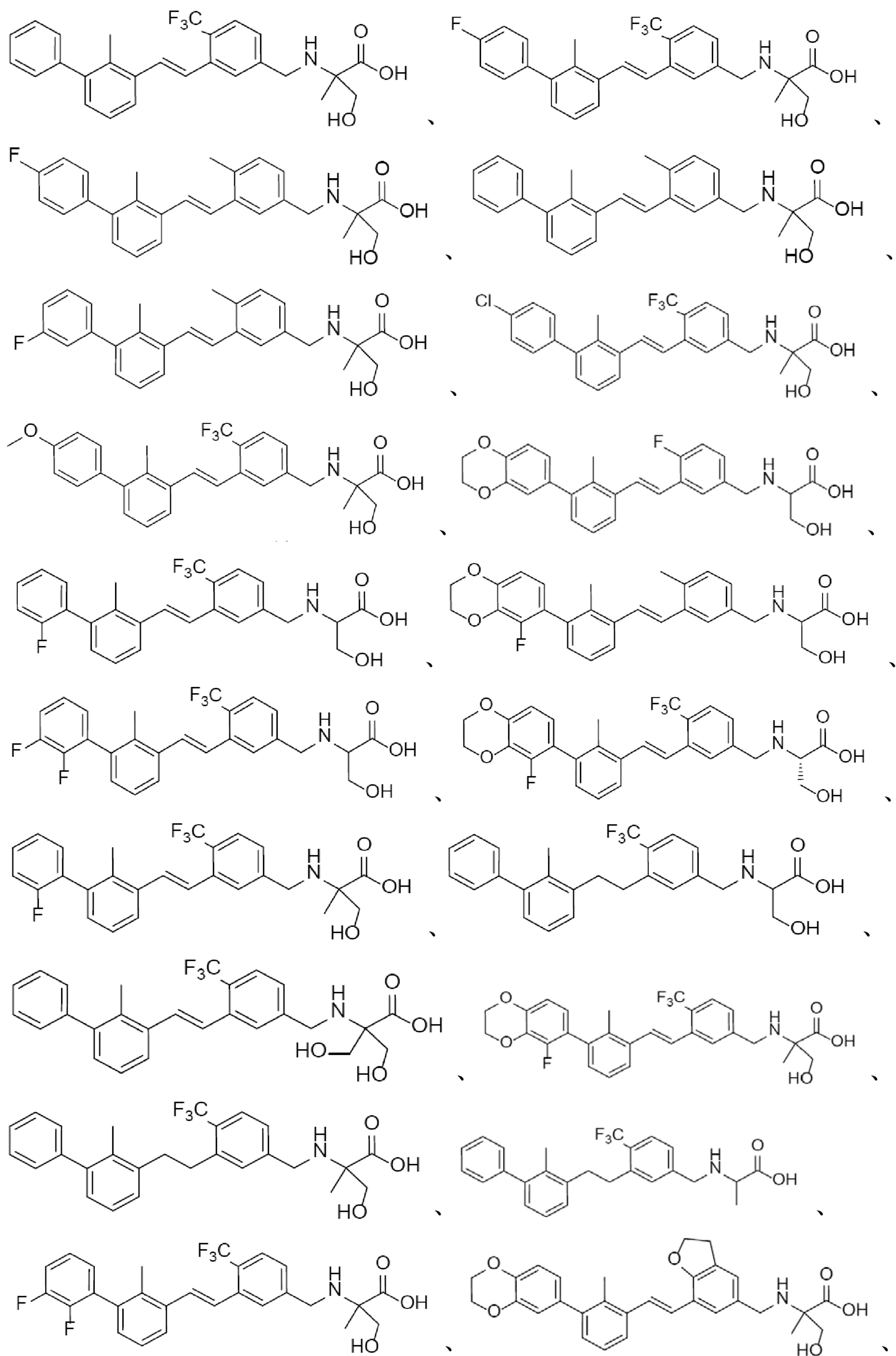


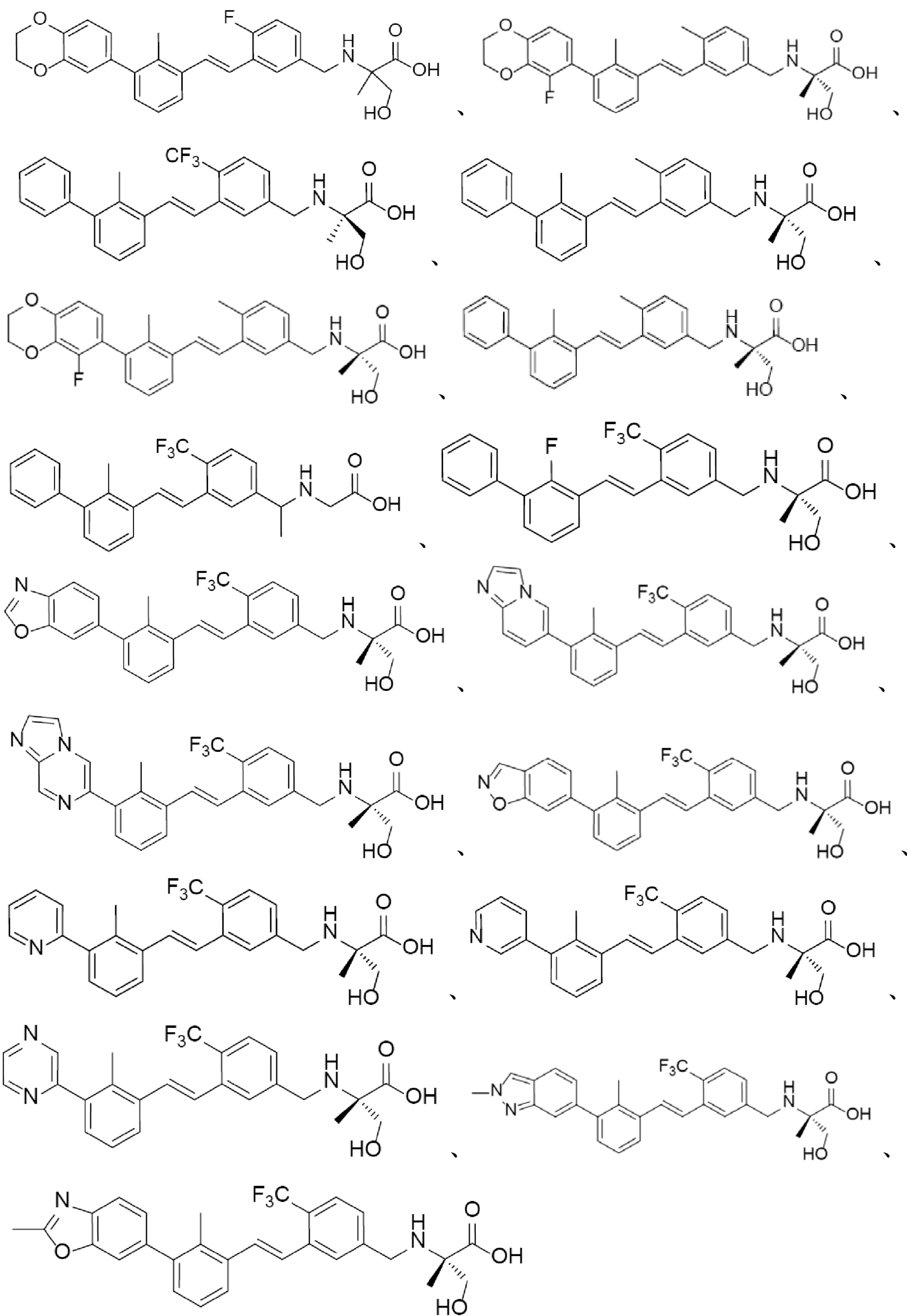




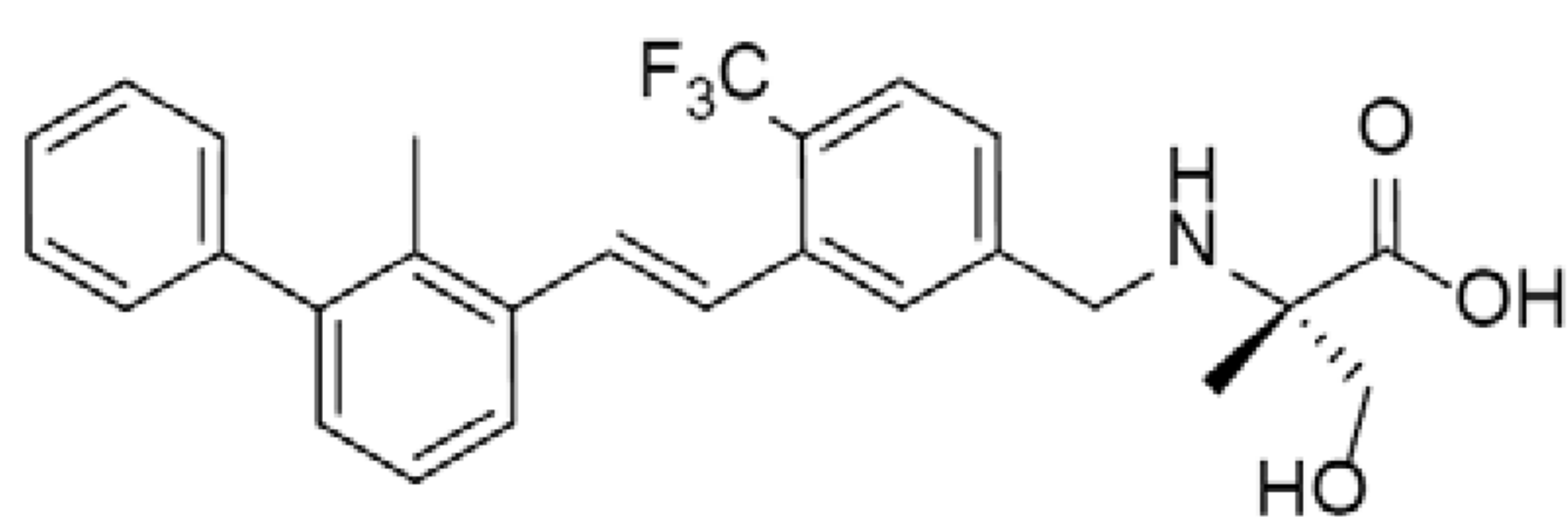








呈游離或藥學上可接受的鹽形式；優選地，該化合物為



呈游離或藥學上可接受的鹽形式。

【請求項3】 根據任何前述請求項所述的應用，其中該癌症是子宮頸癌、腎細胞癌、黑色素瘤、乳腺癌、結直腸癌或頭頸部鱗狀細胞癌（HNSCC）；優選地，該癌症是乳腺癌、黑色素瘤或結直腸癌。

【請求項4】 根據任何前述請求項所述的應用，其中該受試者是人類。

【請求項5】 根據任何前述請求項所述的應用，其中該化合物口服施用。

【請求項6】 根據任何前述請求項所述的應用，其中該化合物以每天20-300 mg/kg或30-240 mg/kg的總劑量施用。

【請求項7】 根據任何前述請求項所述的應用，其中該化合物以約10-150 mg/kg或15-120 mg/kg體重的量每天兩次（BID）施用；優選地，該化合物以約30 mg/kg、約60 mg/kg或約120 mg/kg體重的量每天兩次（BID）施用。

【請求項8】 根據任何前述請求項所述的應用，其中該受試者先前已經接受癌症治療。

【請求項9】 根據請求項8所述的應用，其中該癌症治療是化學療法，任選地其中該化學療法包括含鉑化療劑，任選地其中該化學療法是含鉑雙重化療；

及/或，該癌症治療包括向該受試者施用抗 PD-1 抗體，任選地其中該抗 PD-1 抗體是派姆單抗、納武單抗或塞米普利單抗；

及/或，該癌症治療包括向該受試者施用抗 PD-L1 抗體，任選地其中該抗 PD-L1 抗體是阿特珠單抗、德瓦魯單抗或阿維魯單抗；

及/或，該受試者對該癌症治療無應答。

【請求項10】 根據任何前述請求項所述的應用，其中該受試者沒有明顯的自身免疫性疾病的病史；

及/或，該受試者尚未接受器官或骨髓移植；

及/或，該受試者的 IFP 為至少 20 mmHg、至少 30 mmHg、至少 40 mmHg 或至少 50 mmHg。

【請求項11】 根據任何前述請求項所述的應用，其中該IFP通過微穿刺技術、針芯技術或MRI技術來測量。

【請求項12】 根據任何前述請求項所述的應用，該方法進一步包括施用選自以下至少一種的另外的活性劑：結合PD-1或PD-L1的抗體、CTLA-4/B7相互作用的抑制劑、或結合血管內皮生長因子（VEGF）的抑制劑。