



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 111886010 A

(43) 申请公布日 2020.11.03

(21) 申请号 201980018691.9

(22) 申请日 2019.01.11

(30) 优先权数据

62/616,729 2018.01.12 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2020.09.11

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2019/013377 2019.01.11

(87) PCT国际申请的公布数据

WO2019/140324 EN 2019.07.18

(71) 申请人 ENB治疗公司

地址 美国纽约州

(72) 发明人 S·贾马尔

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262

代理人 武晶晶

(51) Int.Cl.

A61K 31/437 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61K 38/16 (2006.01)

权利要求书12页 说明书43页

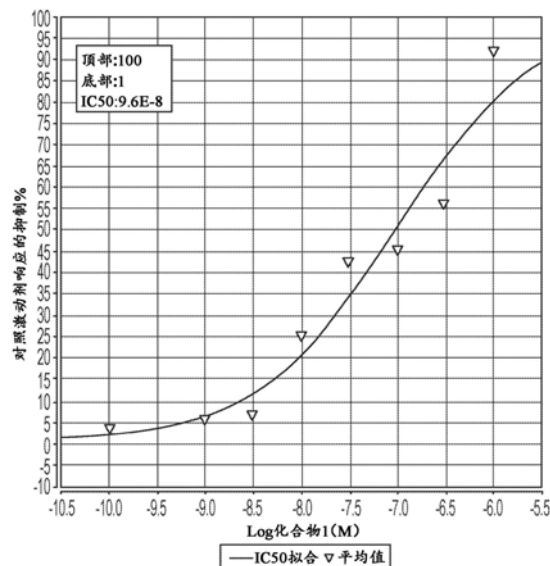
序列表1页 附图17页

(54) 发明名称

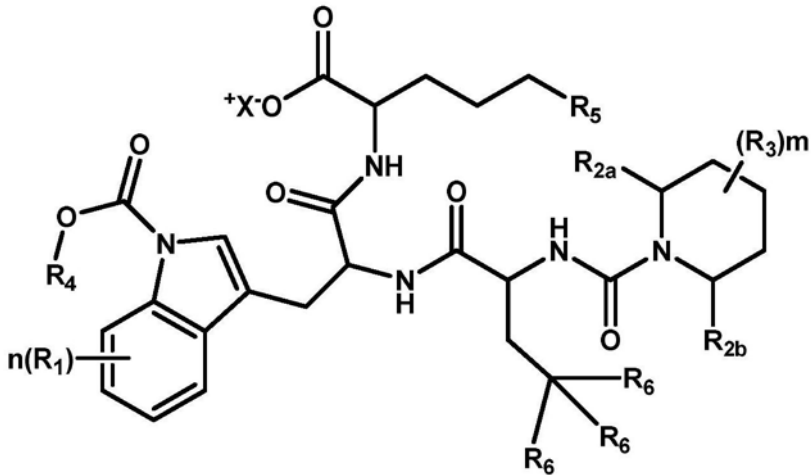
用于治疗与ETBR激活相关的癌症的氘化合物、组合物和方法

(57) 摘要

本文公开了用于治疗与ETBR相关的癌症的氘化合物、其药物组合物和方法。本文还公开了用于至少一种氘化ETBR拮抗剂的受控全身性释放的递送系统,该至少一种氘化ETBR拮抗剂任选地与额外的抗肿瘤剂结合。



1. 式 (1) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐:



式 (1)

其中:

n是0-5的整数;

m是0-3的整数;

X是带正电的反离子;

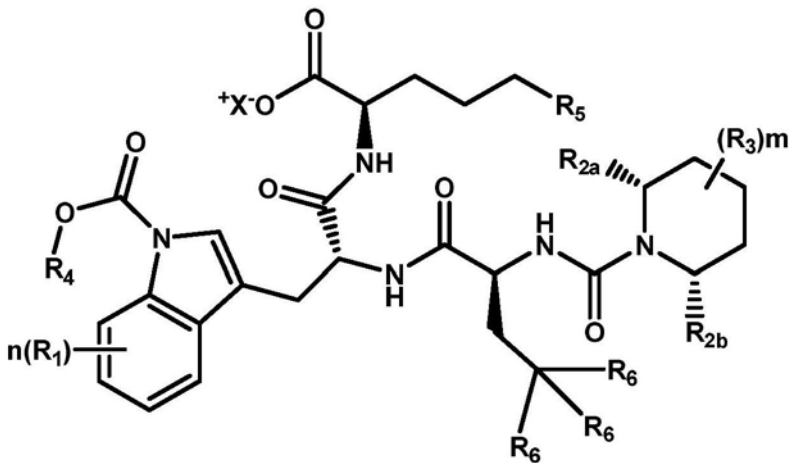
R₁和R₃独立地是-H、-D、-CH₃、-CH₂D、-CHD₂或-CD₃;

R_{2a}、R_{2b}、R₄、R₅和R₆独立地是-CH₃、-CH₂D、-CHD₂或-CD₃;并且

R₁、R_{2a}、R_{2b}或R₃中的至少一个包含氘。

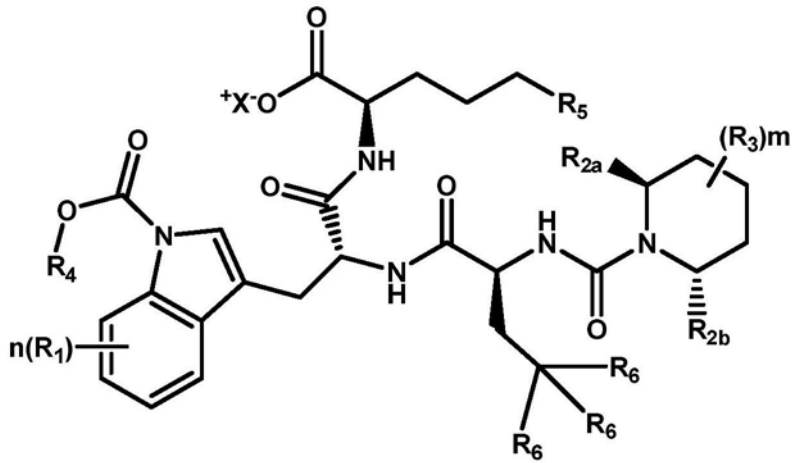
2. 如权利要求1所述的化合物,其中m是0,n是0,并且R_{2a}和R_{2b}是-CH₂D。

3. 如权利要求1所述的化合物,其中所述化合物是式 (2) 的化合物或其药学上可接受的盐:



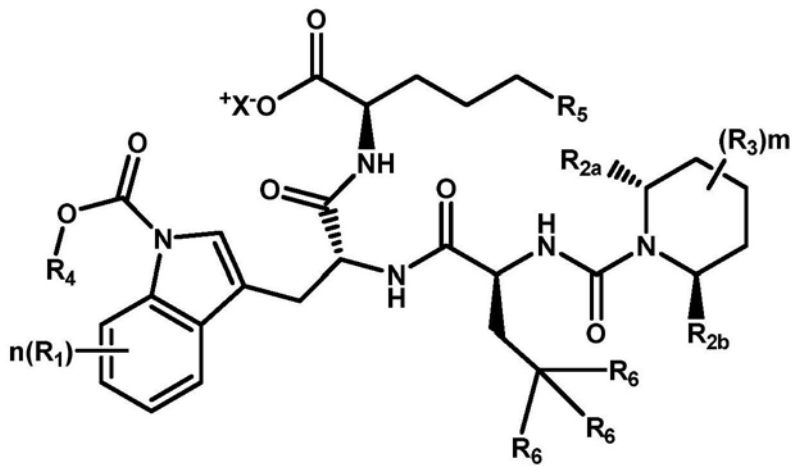
式 (2)。

4. 如权利要求1所述的化合物,其中所述化合物是式 (3) 的化合物或其药学上可接受的盐:



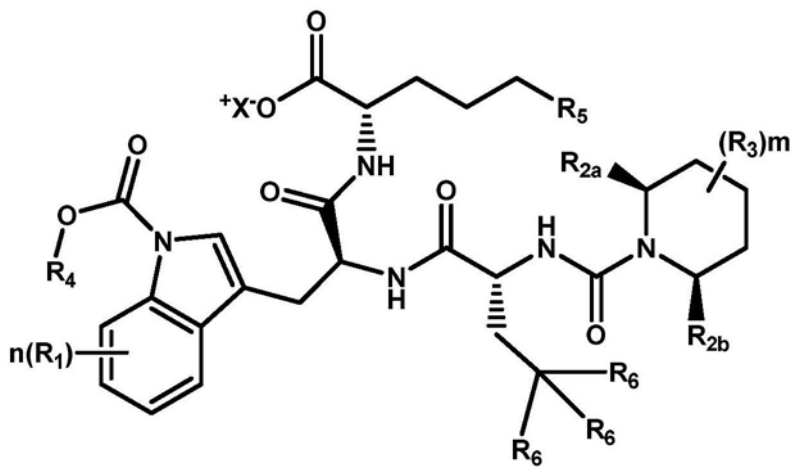
式 (3)。

5. 如权利要求1所述的化合物,其中所述化合物是式(4)的化合物或其药学上可接受的盐:



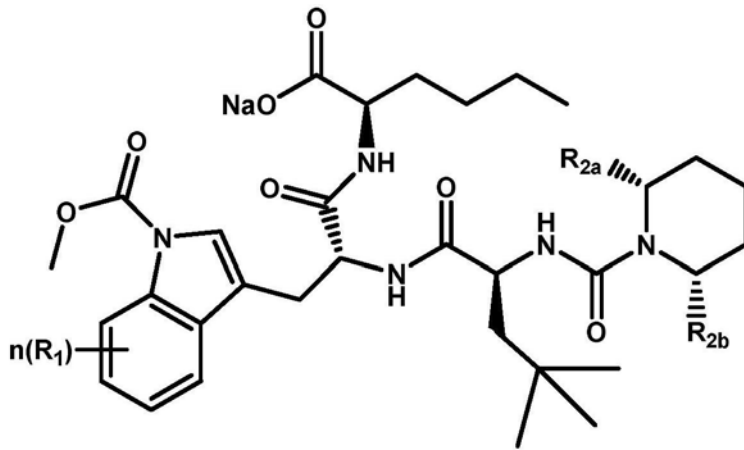
式 (4)。

6. 如权利要求1所述的化合物,其中所述化合物是式(5)的化合物或其药学上可接受的盐:



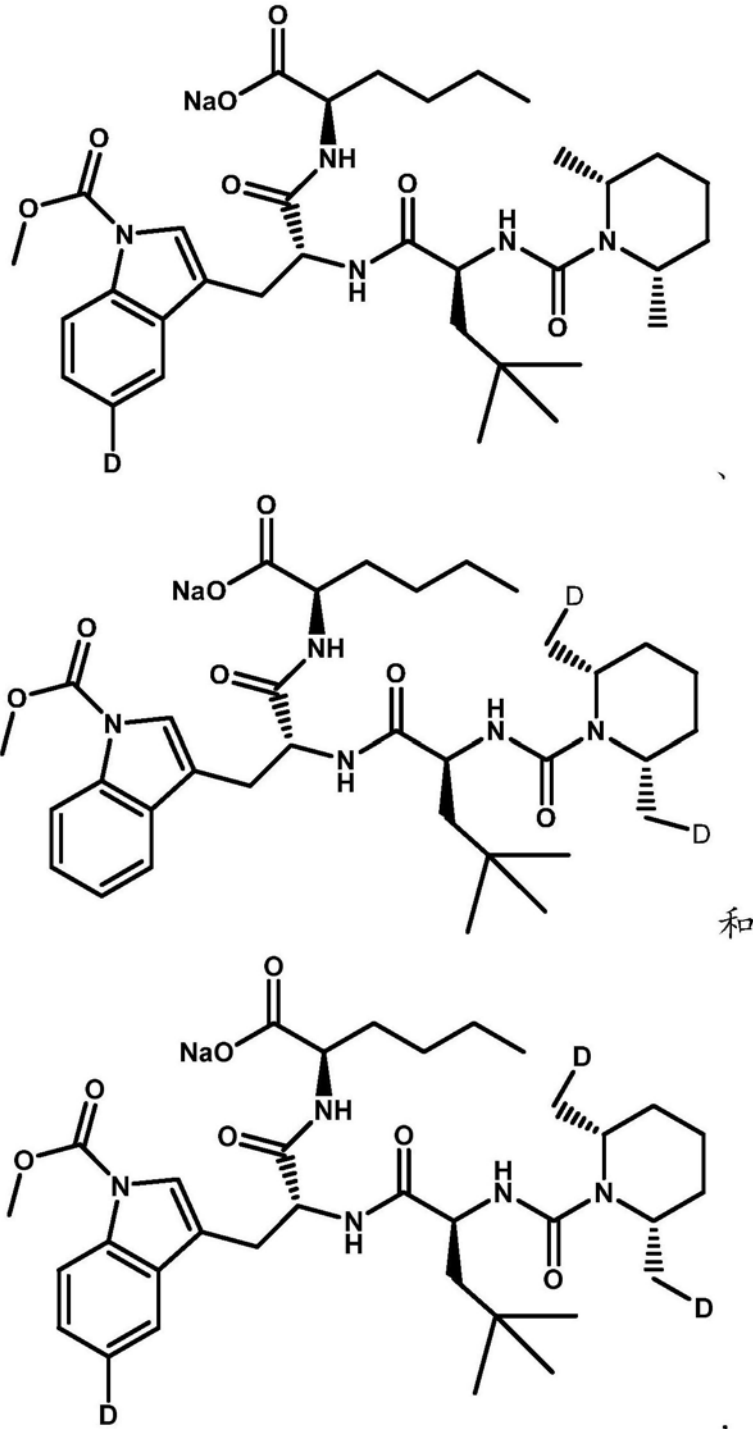
式 (5)。

7. 如权利要求1所述的化合物,其中所述化合物是式(6)的化合物:



式 (6)。

8. 如权利要求7所述的化合物,其中n是0或1。
9. 如权利要求8所述的化合物,其中n是1, R_1 是-D; 并且 R_{2a} 和 R_{2b} 是-CH₃。
10. 如权利要求8所述的化合物,其中n是0, R_1 是-H; R_{2a} 是-CH₃并且 R_{2b} 是-CH₂D。
11. 如权利要求8所述的化合物,其中n是0, R_1 是-H; R_{2a} 是-CH₂D并且 R_{2b} 是-CH₃。
12. 如权利要求8所述的化合物,其中n是0, R_1 是-H; 并且 R_{2a} 和 R_{2b} 是-CH₂D。
13. 如权利要求8所述的化合物,其中n是1, R_1 是-D; 并且 R_{2a} 和 R_{2b} 是-CH₂D。
14. 一种化合物,选自:

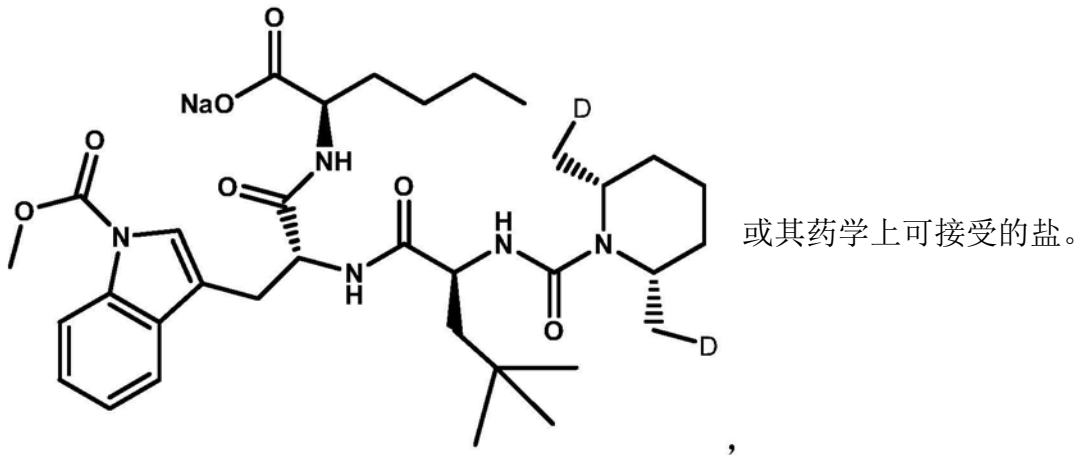


或其药学上可接受的盐。

15. 一种药物组合物, 所述药物组合物包含如权利要求14所述的化合物或其药学上可接受的盐; 以及药学上可接受的赋形剂、稀释剂或载体。

16. 如权利要求15所述的药物组合物, 所述药物组合物包含所述药学上可接受的载体, 其中所述药学上可接受的载体是二甲基亚砜 (DMSO)。

17. 如权利要求15所述的药物组合物, 其中所述化合物是:



18. 一种在有需要的受试者中治疗癌症的方法,所述方法包括向所述受试者给药如权利要求15所述的药物组合物。

19. 如权利要求18所述的方法,所述方法还包括向所述受试者给药免疫检查点抑制剂。

20. 如权利要求19所述的方法,其中所述免疫检查点抑制剂是抗PD1抗体。

21. 一种在有需要的受试者中治疗癌症的方法,所述方法包括向所述受试者给药如权利要求1所述的化合物,其中所述化合物的量有效治疗或改善所述受试者的癌症的至少一种症状。

22. 如权利要求21所述的方法,所述方法还包括向所述受试者给药至少一种免疫检查点抑制剂。

23. 如权利要求22所述的方法,其中所述至少一种免疫检查点抑制剂包括至少一种抗PD1抗体、至少一种抗PD-L1抗体、至少一种抗CTLA4抗体,或其任何组合。

24. 如权利要求23所述的方法,其中所述至少一种抗PD1抗体包括pidilizumab、BMS-936559、纳武单抗、派姆单抗或其任何组合。

25. 如权利要求23所述的方法,其中所述至少一种抗PD-L1抗体包括阿特殊单抗、阿维鲁单抗、度伐鲁单抗、MDX-1105,或其任何组合。

26. 如权利要求21所述的方法,其中所述癌症是实体瘤癌症、恶性黑色素瘤、转移性黑色素瘤、恶性鳞状细胞癌、转移性鳞状细胞癌、胶质母细胞瘤、脑癌、胰腺癌、结肠癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌或其任何组合。

27. 如权利要求22-26中任一项所述的方法,其中在不同的时间给药所述化合物和所述免疫检查点抑制剂。

28. 如权利要求27所述的方法,其中给药所述化合物的频率是所述免疫检查点抑制剂的2、3、4或5倍。

29. 如权利要求28所述的方法,其中给药所述化合物的频率是所述免疫检查点抑制剂的3倍。

30. 如权利要求29所述的方法,其中每2-3周给药3次所述化合物,并且每2-3周给药1次所述免疫检查点抑制剂。

31. 如权利要求30所述的方法,其中约每21天给药3次所述化合物,并且约每21天给药1次所述免疫检查点抑制剂。

32. 如权利要求21-31中任一项所述的方法,其中所述受试者是人类。

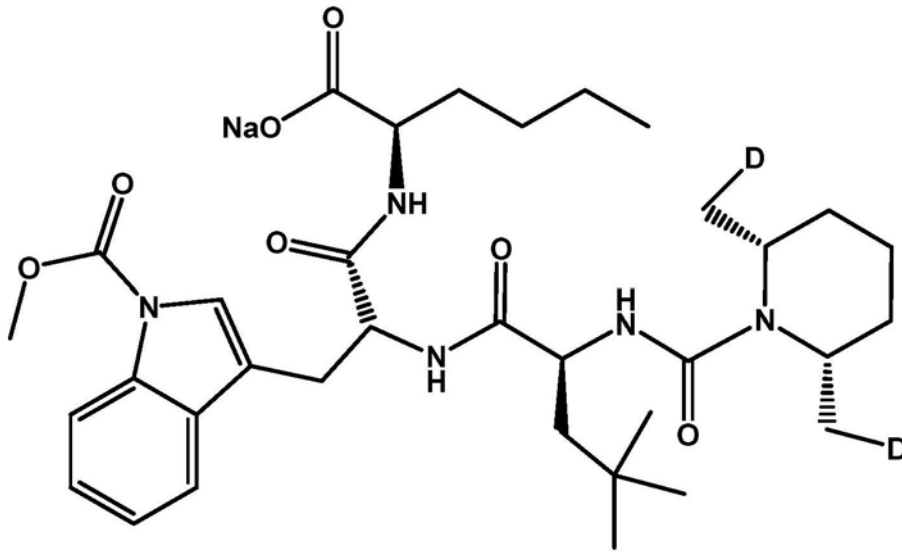
33. 如权利要求21-32中任一项所述的方法,其中所述受试者在治疗之前对免疫疗法有抗性。

34. 如权利要求21-33中任一项所述的方法,其中与未氧化的母核化合物相比,所述给药导致如通过测量血清ET-1水平所确定的改善的生物活性、增加的稳定性、延长的血清生物利用度、延长的ETBR靶向参与作用中的至少一项,或其任何组合。

35. 如权利要求21-34中任一项所述的方法,其中所述给药在肿瘤微环境中恢复肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)、肿瘤内三级淋巴器官(TLO)形成,或其组合。

36. 一种在有需要的受试者的肿瘤内形成三级淋巴器官(TLO)的方法,所述方法包括向所述受试者给药如权利要求1-14中任一项所述的化合物,从而减小或根除所述肿瘤。

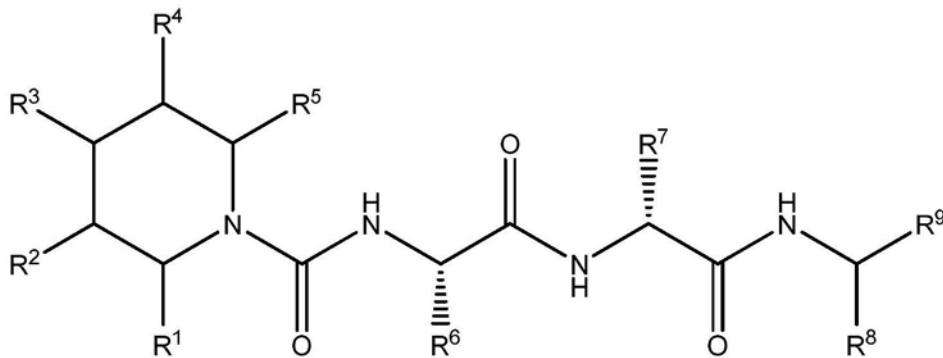
37. 如权利要求36所述的方法,其中所述化合物是



其立体异构体或其药学上可接受的盐。

38. 如权利要求36或37所述的方法,其中所述化合物在包含二甲基亚砜(DMSO)的药学上可接受的赋形剂中。

39. 式(7)化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐:



式(7)

其中:

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 或 R^5 独立地是氢、卤素、羟基、氘、卤素、羟基、氨基、硝基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_3 - C_8 环烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 卤代烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基,任选地其中哌啶

基环上的一个或多个碳可以是选自O、N或S的杂原子,或者其中哌啶基环可以包含一个或多个双键;

R^6 是任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_3 - C_8 -环烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 卤代烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基,其中 R^6 任选地包含氘;

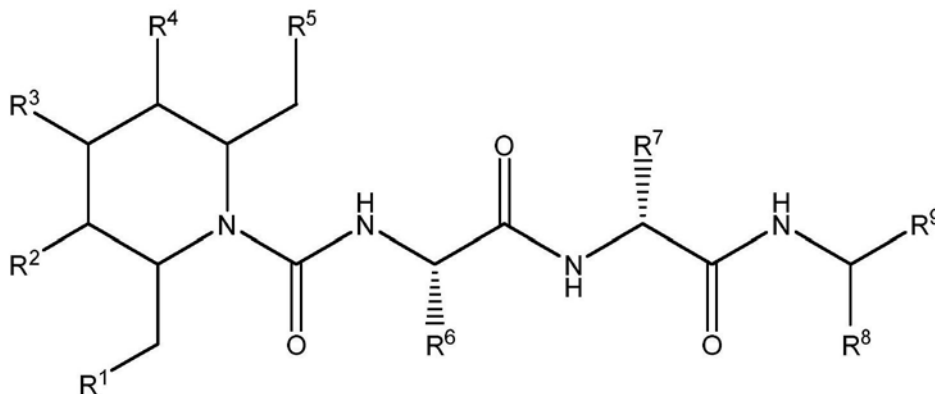
R^7 是任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的多环体系、任选取代的二环、任选取代的杂二环,其中 R^7 任选地包含氘;

R^8 和 R^9 独立地是任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_3 - C_8 环烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 卤代烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或 $-COOR'$,或者 R^8 和 R^9 可以一起形成任选取代的环烷基、任选取代的环烷基杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或任选取代的多环体系,其中 R^8 或 R^9 各自任选地包含氘;

R' 是氢、羟基或 C_1 - C_8 烷基;并且

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 或 R^9 中的至少一个包含氘。

40. 式(8)化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐:



式(8)

其中:

R^2 、 R^3 或 R^4 独立地是氢、氘、卤素、羟基、氨基、硝基、 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 炔基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_1 - C_8 烷氧基、 C_1 - C_8 卤代烷基、芳基或杂芳基;

R^6 是 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 炔基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_1 - C_8 烷氧基、 C_1 - C_8 卤代烷基、芳基或杂芳基,其中 R^6 任选地包含氘;

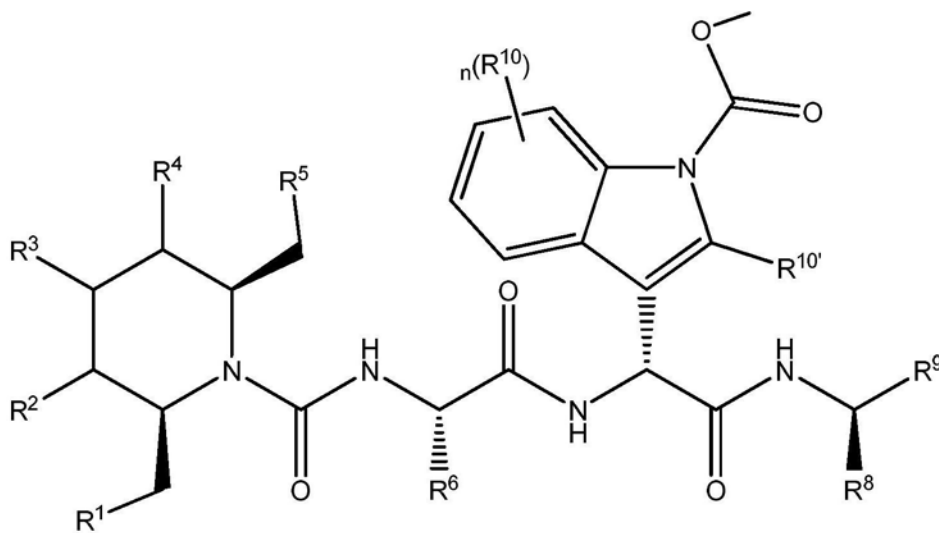
R^7 是取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基,或者取代或未取代的多环体系,其中 R^7 任选地包含氘;

R^8 和 R^9 独立地是 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 炔基、 C_3 - C_8 -环烷基、 C_1 - C_8 烷氧基、 C_1 - C_8 卤代烷基、芳基、杂芳基或 $-COOR'$,或者 R^8 和 R^9 可以一起形成取代或未取代的环烷基、取代或未取代的环烷基杂环烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基或者取代或未取代的多环体系,其中 R^8 或 R^9 各自任选地包含氘;

R' 是氢、羟基或 C_1 - C_8 烷基;并且

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 或 R^9 中的至少一个包含氘。

41. 式(9)化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐:



式 (9)

其中：

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 或 R^5 独立地是氢、氘、卤素、羟基、氨基、硝基、 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 炔基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_1 - C_8 烷氧基、 C_1 - C_8 卤代烷基、芳基或杂芳基；

R^6 是 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 炔基、 C_3 - C_8 -环烷基、 C_1 - C_8 烷氧基、 C_1 - C_8 卤代烷基、芳基或杂芳基，其中 R^6 任选地包含氘；

R^8 和 R^9 独立地是 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 炔基、 C_3 - C_8 -环烷基、 C_1 - C_8 烷氧基、 C_1 - C_8 卤代烷基、芳基、杂芳基或 $-COOR'$ ，或者 R^8 和 R^9 可以一起形成取代或未取代的环烷基、取代或未取代的环烷基杂环烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基或者取代或未取代的多环体系，其中 R^8 或 R^9 各自任选地包含氘；

R^{10} 和 $R^{10'}$ 独立地是氢、氘、卤素、羟基、氨基、硝基、 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 炔基、 C_3 - C_8 -环烷基、 C_1 - C_8 烷氧基、 C_1 - C_8 卤代烷基、芳基或杂芳基；

n 是0-4的整数；并且

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 或 $R^{10'}$ 中的至少一个包含氘。

42. 如权利要求41所述的化合物，其中 n 是0并且 R^{10} 和 $R^{10'}$ 是氢。

43. 如权利要求39-42中任一项所述的化合物，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 或 R^5 中的两个包含氘。

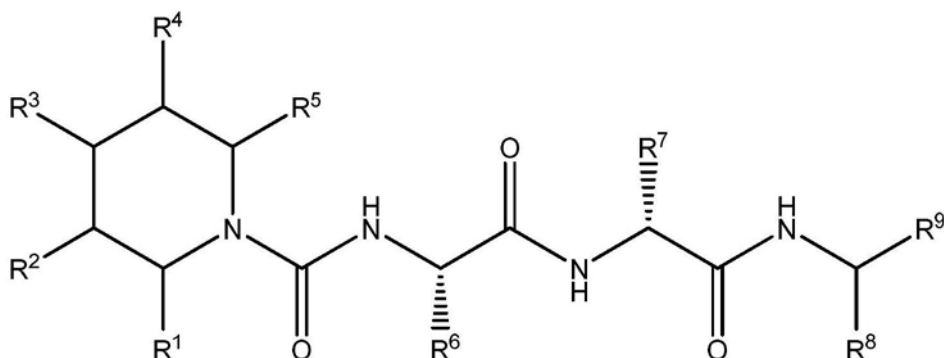
44. 一种药物组合物，所述药物组合物包含有效量的如权利要求39-43中任一项所述的化合物以及药学上可接受的载体。

45. 如权利要求44所述的药物组合物，其中所述药学上可接受的载体是二甲基亚砜(DMSO)。

46. 一种在有需要的受试者中治疗癌症的方法，所述方法包括向所述受试者给药如权利要求39-43中任一项所述的化合物或者如权利要求44或45所述的药物组合物，其中所述方法有效治疗或改善所述受试者的所述癌症的至少一种症状。

47. 如权利要求46所述的方法，所述方法还包括向所述受试者给药至少一种抗肿瘤治疗剂。

48. 一种在有需要的受试者中治疗癌症的方法,所述方法包括向所述受试者给药一定量的式(7)化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐:



式(7)

其中:

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 或 R^5 独立地是氢、卤素、羟基、氘、卤素、羟基、氨基、硝基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_3 - C_8 环烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 卤代烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基,任选地其中哌啶基环上的一个或多个碳可以是选自O、N或S的杂原子,或者其中哌啶基环可以包含一个或多个双键;

R^6 是任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_3 - C_8 环烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 卤代烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基,其中 R^6 任选地包含氘;

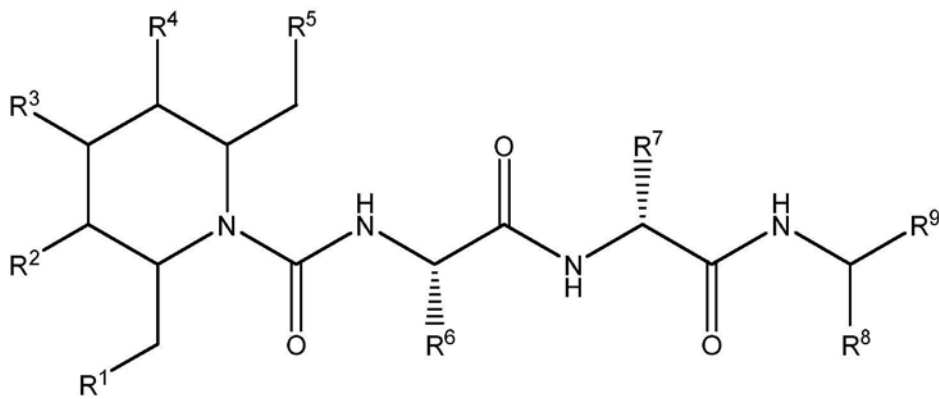
R^7 是任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的多环体系、任选取代的二环、任选取代的杂二环,其中 R^7 任选地包含氘;

R^8 和 R^9 独立地是任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_3 - C_8 环烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 卤代烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或 $-COOR'$,或者 R^8 和 R^9 可以一起形成任选取代的环烷基、任选取代的环烷基杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或任选取代的多环体系,其中 R^8 或 R^9 各自任选地包含氘;

R' 是氢、羟基或 C_1 - C_8 烷基;并且

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 或 R^9 中的至少一个包含氘。

49. 一种在有需要的受试者中治疗癌症的方法,所述方法包括向所述受试者给药一定量的式(8)化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐:



式 (8)

其中：

R^2 、 R^3 或 R^4 独立地是氢、氘、卤素、羟基、氨基、硝基、 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 炔基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_1 - C_8 烷氧基、 C_1 - C_8 卤代烷基、芳基或杂芳基；

R^6 是 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 炔基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_1 - C_8 烷氧基、 C_1 - C_8 卤代烷基、芳基或杂芳基，其中 R^6 任选地包含氘；

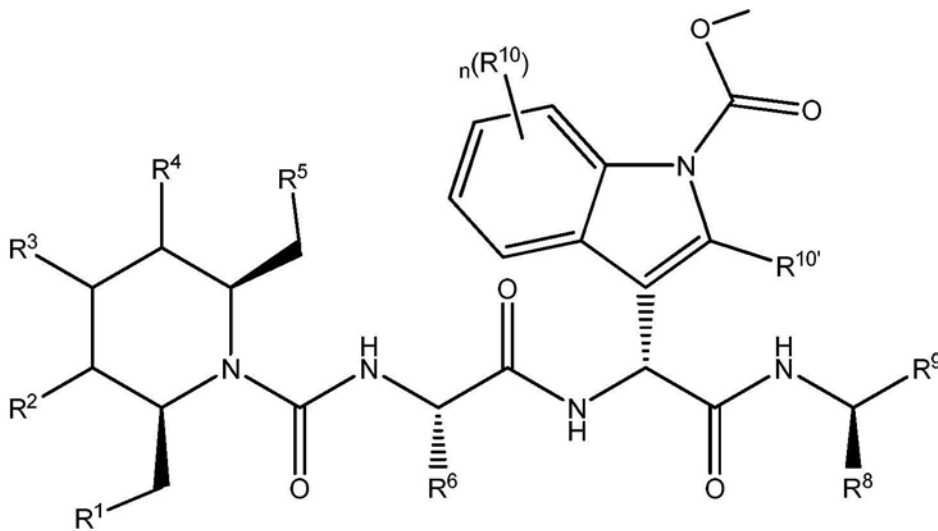
R^7 是取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基或者取代或未取代的多环体系，其中 R^7 任选地包含氘；

R^8 和 R^9 独立地是 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 炔基、 C_3 - C_8 -环烷基、 C_1 - C_8 烷氧基、 C_1 - C_8 卤代烷基、芳基、杂芳基或 $-COOR'$ ，或者 R^8 和 R^9 可以一起形成取代或未取代的环烷基、取代或未取代的环烷基杂环烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基或者取代或未取代的多环体系，其中 R^8 或 R^9 各自任选地包含氘；

R' 是氢、羟基或 C_1 - C_8 烷基；并且

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 或 R^9 中的至少一个包含氘。

50. 一种在有需要的受试者中治疗癌症的方法，所述方法包括向所述受试者给药一定量的式 (9) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐：



式 (9)

其中：

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 或 R^5 独立地是氢、氘、卤素、羟基、氨基、硝基、 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 炔基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_1 - C_8 烷氧基、 C_1 - C_8 卤代烷基、芳基或杂芳基；

R^6 是 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 炔基、 C_3 - C_8 -环烷基、 C_1 - C_8 烷氧基、 C_1 - C_8 卤代烷基、芳基或杂芳基，其中 R^6 任选地包含氘；

R^8 和 R^9 独立地是 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 炔基、 C_3 - C_8 -环烷基、 C_1 - C_8 烷氧基、 C_1 - C_8 卤代烷基、芳基、杂芳基或 $-COOR'$ ，或者 R^8 和 R^9 可以一起形成取代或未取代的环烷基、取代或未取代的环烷基杂环烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基或者取代或未取代的多环体系，其中 R^8 或 R^9 各自任选地包含氘；

R^{10} 和 $R^{10'}$ 独立地是氢、氘、卤素、羟基、氨基、硝基、 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 炔基、 C_3 - C_8 -环烷基、 C_1 - C_8 烷氧基、 C_1 - C_8 卤代烷基、芳基或杂芳基；

n 是0-4的整数；并且

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 或 $R^{10'}$ 中的至少一个包含氘。

51. 如权利要求48-50中任一项所述的方法，其中当与抗溶癌剂联合给药时，所述量足以治疗癌症。

52. 如权利要求48-51中任一项所述的方法，其中所述至少一种抗肿瘤剂包括bRAF抑制剂、免疫检查点抑制剂、半胱天冬酶-8抑制剂、ETAR拮抗剂、烟酰胺、化疗剂，或其任何组合。

53. 如权利要求52所述的方法，其中所述至少一种抗肿瘤剂包括所述免疫检查点抑制剂中的至少一种。

54. 如权利要求53所述的方法，其中所述至少一种免疫检查点抑制剂包括至少一种抗PD1抗体、至少一种抗PD-L1抗体、至少一种抗CTLA4抗体，或其任何组合。

55. 如权利要求54所述的方法，其中所述至少一种抗PD1抗体包括pidilizumab、BMS-936559、纳武单抗、派姆单抗或其任何组合。

56. 如权利要求54或55所述的方法，其中所述至少一种抗PD-L1抗体包括阿特殊单抗、

阿维鲁单抗、度伐鲁单抗、MDX-1105或其任何组合。

57. 如权利要求46-56中任一项所述的方法,其中所述癌症是实体瘤癌症、恶性黑色素瘤、转移性黑色素瘤、恶性鳞状细胞癌、转移性鳞状细胞癌、胶质母细胞瘤、脑癌、胰腺癌、结肠癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌,或其任何组合。

58. 如权利要求46-57中任一项所述的方法,其中在不同的时间给药所述化合物和至少一种额外的抗肿瘤剂。

59. 如权利要求58所述的方法,其中给药所述化合物的频率是所述免疫检查点抑制剂的2、3、4或5倍。

60. 如权利要求59所述的方法,其中给药所述化合物的频率是所述免疫检查点抑制剂的3倍。

61. 如权利要求60所述的方法,其中每2-3周给药3次所述化合物,并且每2-3周给药1次所述免疫检查点抑制剂。

62. 如权利要求61所述的方法,其中约每21天给药3次所述化合物,并且约每21天给药1次所述免疫检查点抑制剂。

63. 如权利要求46-61中任一项所述的方法,其中所述受试者是人类。

64. 如权利要求46-63中任一项所述的方法,其中所述受试者在治疗之前对免疫疗法有抗性。

65. 如权利要求46-64中任一项所述的方法,其中与未氧化的母体化合物相比,所述给药导致如通过测量血清ET-1水平所确定的改善的生物活性、增加的稳定性、延长的血清生物利用度、延长的ETBR靶向参与作用中的至少一项,或其任何组合。

66. 如权利要求46-65中任一项所述的方法,其中所述给药在肿瘤微环境中恢复肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)、肿瘤内三级淋巴器官(TLO)形成,或其组合。

用于治疗与ETBR激活相关的癌症的氙化合物、组合和方法

交叉引用

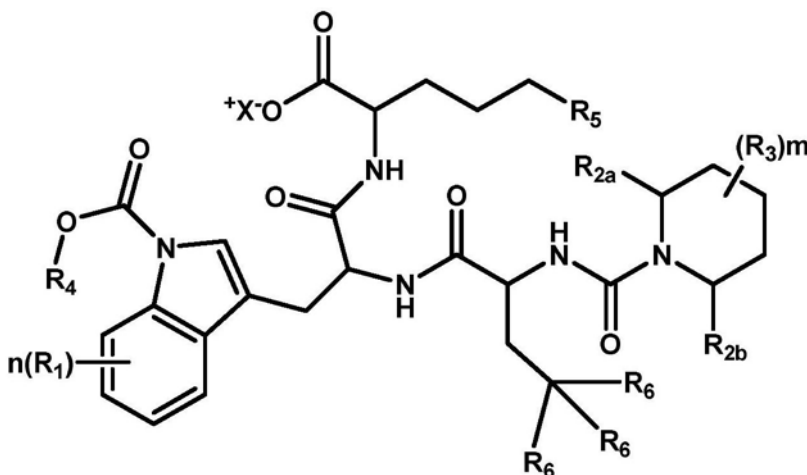
[0001] 本申请要求于2018年1月12日提交的美国临时申请号62/616,729的权益,其通过引用以其整体并入本文。

序列表

[0002] 本申请包含序列表,该序列表已经以ASCII格式电子提交,并通过引用以其整体并入本文。所述ASCII副本于2019年1月11日创建,命名为“55520704201_SL.txt”,并且大小为751字节。

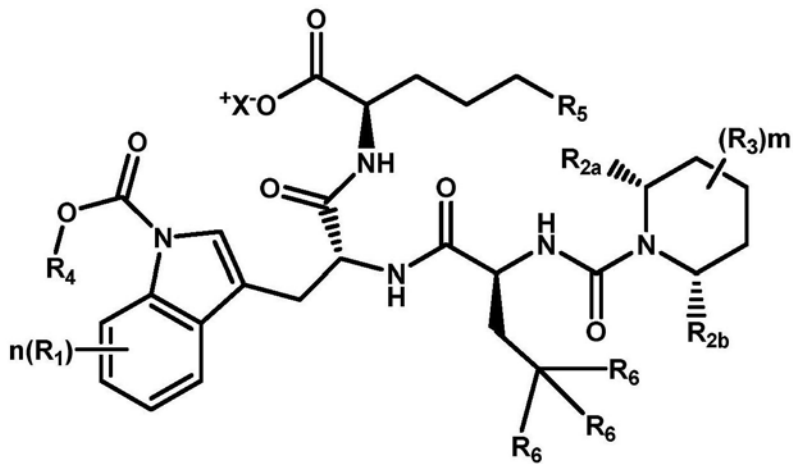
发明内容

[0003] 本文公开了化合物。在一些实施方案中,化合物可以是式(1)化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐:



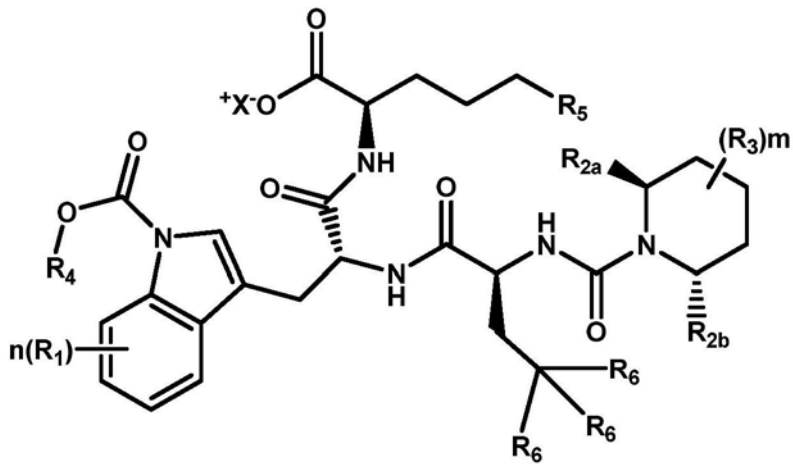
式(1)

其中:n可以是0-5的整数;m可以是0-3的整数;X可以是带正电的反离子;R₁和R₃可以独立地是-H、-D、-CH₃、-CH₂D、-CHD₂或-CD₃;R_{2a}、R_{2b}、R₄、R₅和R₆可以独立地是-CH₃、-CH₂D、-CHD₂或-CD₃;并且其中R₁、R₂或R₃中的至少一个包含氙。在一些实施方案中,m可以是0,n可以是0,并且R_{2a}和R_{2b}可以是-CH₂D。在一些实施方案中,化合物可以是式(2)化合物或其药学上可接受的盐:



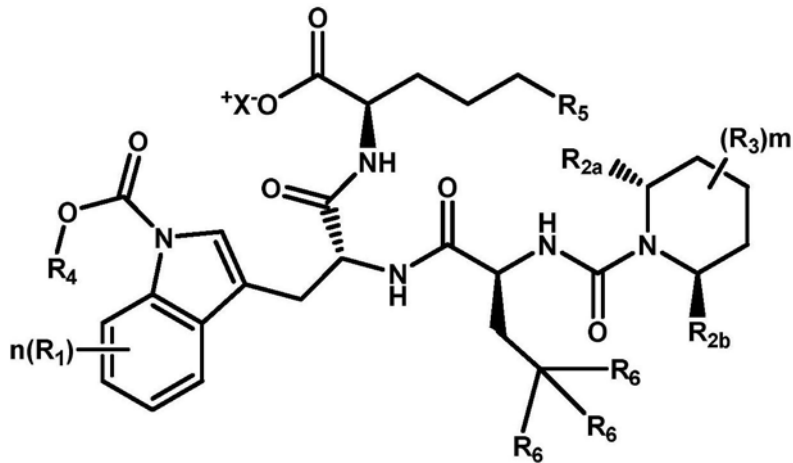
式 (2)。

在一些实施方案中,化合物可以是式 (3) 化合物或其药学上可接受的盐:



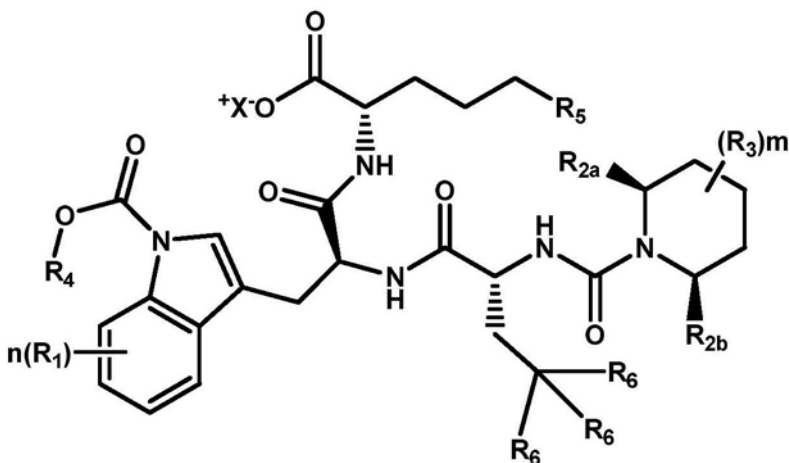
式 (3)。

在一些实施方案中,化合物可以是式 (4) 化合物或其药学上可接受的盐:



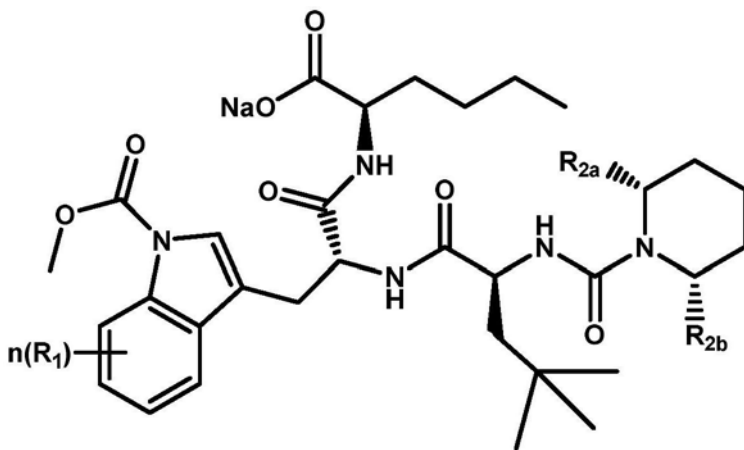
式 (4)。

在一些实施方案中,化合物可以是式 (5) 化合物或其药学上可接受的盐:



式 (5)。

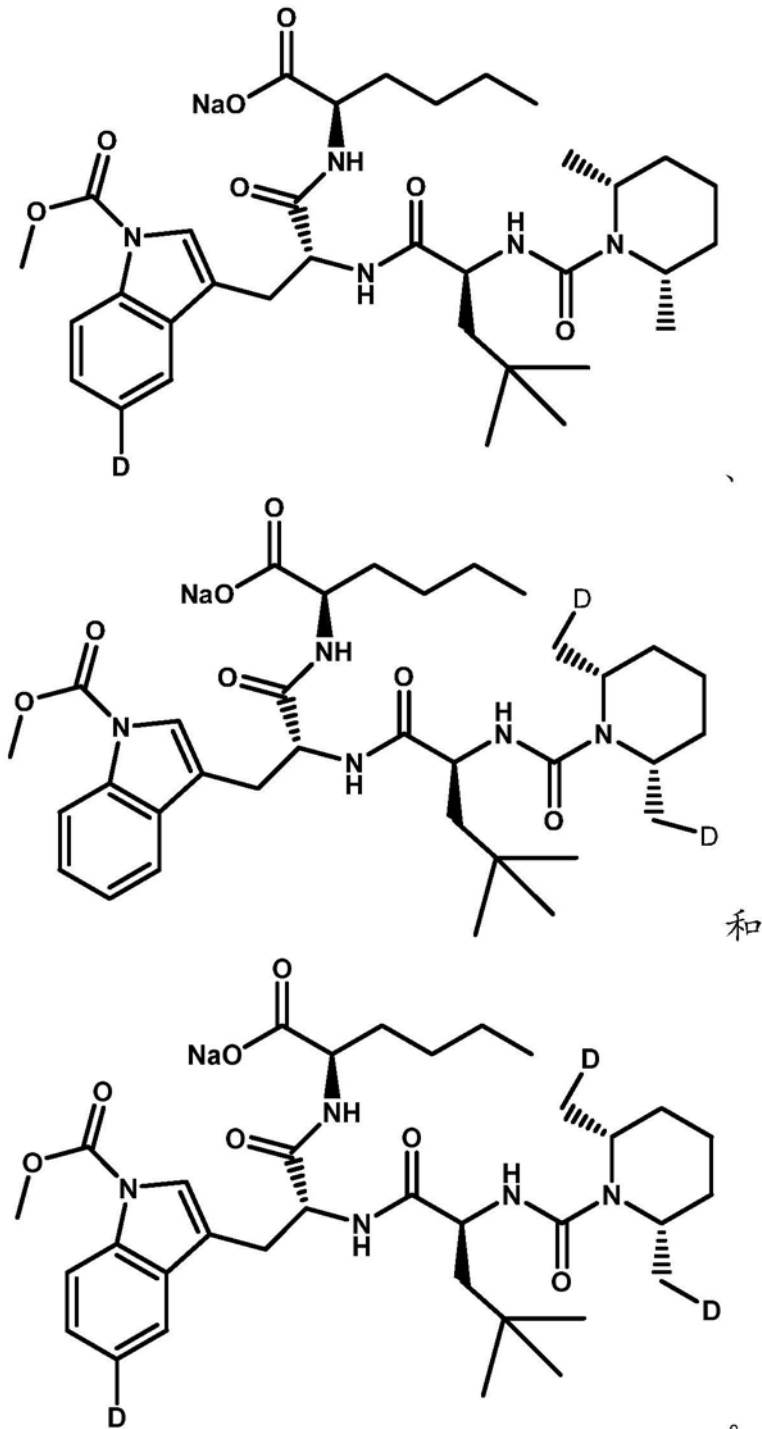
在一些实施方案中,化合物可以是式6化合物:



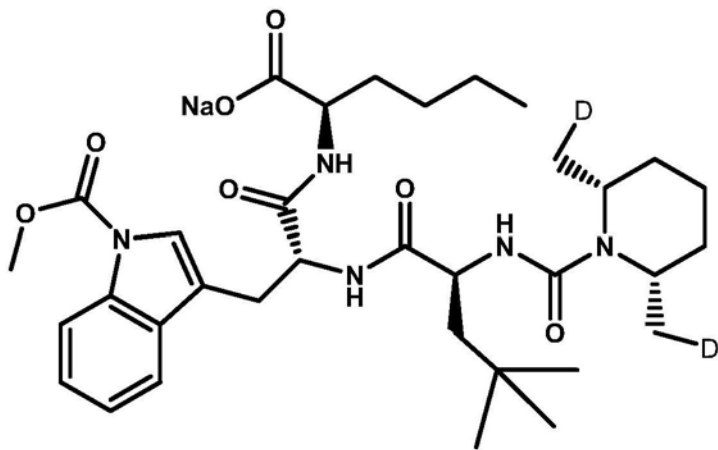
式 (6)

在一些实施方案中, n 可以是 0 或 1。在一些实施方案中, n 可以是 1, R_1 可以是 -D; 并且 R_{2a} 和 R_{2b} 可以是 $-CH_3$ 。在一些实施方案中, n 可以是 0, R_1 可以是 -H; R_{2a} 可以是 $-CH_3$ 并且 R_{2b} 可以是 $-CH_2D$ 。在一些实施方案中, n 可以是 0, R_1 可以是 -H; R_{2a} 可以是 $-CH_2D$ 并且 R_{2b} 可以是 $-CH_3$ 。在一些实施方案中, n 可以是 0, R_1 可以是 -H; 并且 R_{2a} 和 R_{2b} 可以是 $-CH_2D$ 。在一些实施方案中, n 可以是 1, R_1 可以是 -D; 并且 R_{2a} 和 R_{2b} 可以是 $-CH_2D$ 。

[0004] 本文还公开了选自以下的化合物或其药学上可接受的盐:



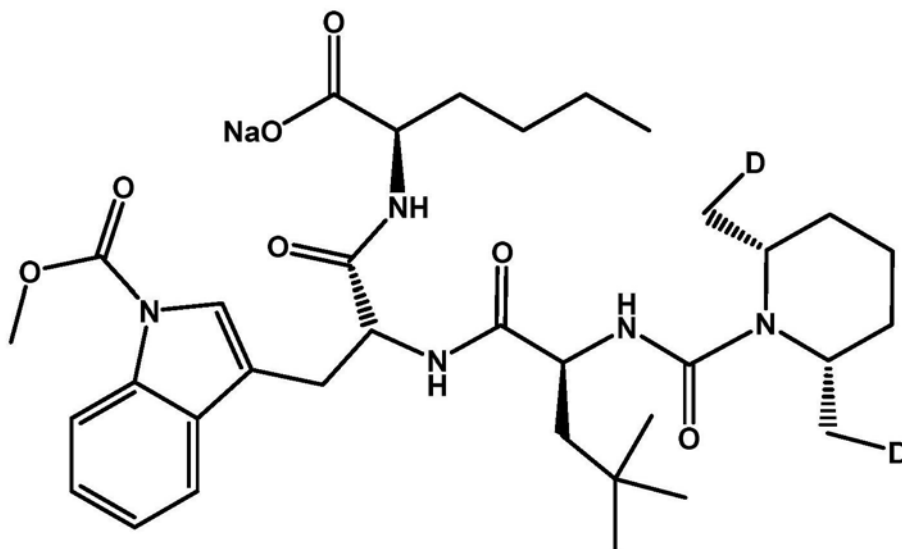
[0005] 本文还公开了包含如本文所述的化合物以及药学上可接受的赋形剂、稀释剂或载体的药物组合物。在一些实施方案中,药物组合物包含药学上可接受的载体。在一些实施方案中,药学上可接受的载体可以是二甲基亚砜(DMSO)。在一些实施方案中,所述化合物是:



[0006] 本文还公开了治疗癌症的方法,所述方法包括向有需要的受试者给药如本文所述的药物组合物。在一些实施方案中,方法还可以包括向所述受试者给药免疫检查点抑制剂。在一些实施方案中,免疫检查点抑制剂可以是抗PD1抗体。

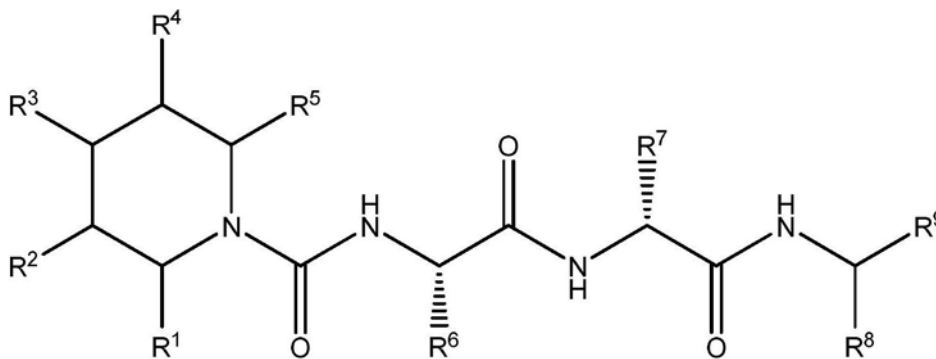
[0007] 本文还公开了在有需要的受试者中治疗癌症的方法,所述方法包括向所述受试者给药如本文所述的化合物,其中所述化合物的量可以有效治疗或改善所述受试者的所述癌症的至少一种症状。在一些实施方案中,方法还可以包括向所述受试者给药至少一种免疫检查点抑制剂。在一些实施方案中,所述至少一种免疫检查点抑制剂包括至少一种抗PD1抗体、至少一种抗PD-L1抗体、至少一种抗CTLA4抗体或其任何组合。在一些实施方案中,所述至少一种抗PD1抗体包括pidilizumab、BMS-936559、纳武单抗(nivolumab)、派姆单抗(pembrolizumab)或其任何组合。在一些实施方案中,所述至少一种抗PD-L1抗体包括阿特珠单抗(atezolizumab)、阿维鲁单抗(avelumab)、度伐鲁单抗(durvalumab)、MDX-1105或其任何组合。在一些实施方案中,所述癌症可以是实体瘤癌症、恶性黑色素瘤、转移性黑色素瘤、恶性鳞状细胞癌、转移性鳞状细胞癌、胶质母细胞瘤、脑癌、胰腺癌、结肠癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌或其任何组合。在一些实施方案中,可以在不同的时间给药所述化合物和所述免疫检查点抑制剂。在一些实施方案中,给药所述化合物的频率可以是所述免疫检查点抑制剂的2、3、4或5倍。在一些实施方案中,给药所述化合物的频率可以是所述免疫检查点抑制剂的3倍。在一些实施方案中,可以每2-3周给药3次所述化合物,并且可以每2-3周给药1次所述免疫检查点抑制剂。在一些实施方案中,可以约每21天给药3次所述化合物,并且可以约每21天给药1次所述免疫检查点抑制剂。在一些实施方案中,所述受试者可以是人类。在一些实施方案中,所述受试者可以在所述治疗之前对免疫疗法有抗性。在一些实施方案中,与未氘化的母核化合物相比,所述给药导致如通过测量血清ET-1水平所确定的改善的生物活性、增加的稳定性、延长的血清生物利用度、延长的ETBR靶向参与作用中的至少一项,或其任何组合。在一些实施方案中,所述给药在肿瘤微环境中恢复肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)、肿瘤内三级淋巴器官(TLO)形成,或其组合。

[0008] 本文还公开了在有需要的受试者的肿瘤内形成三级淋巴器官(TLO)的方法,所述方法包括向所述受试者给药如本文所述的化合物,从而可以减小或根除所述肿瘤。在一些实施方案中,所述化合物是



其立体异构体或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,所述化合物可以在包含二甲基亚砜(DMSO)的药学上可接受的赋形剂中。

[0009] 本文还公开了式(7)化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐:

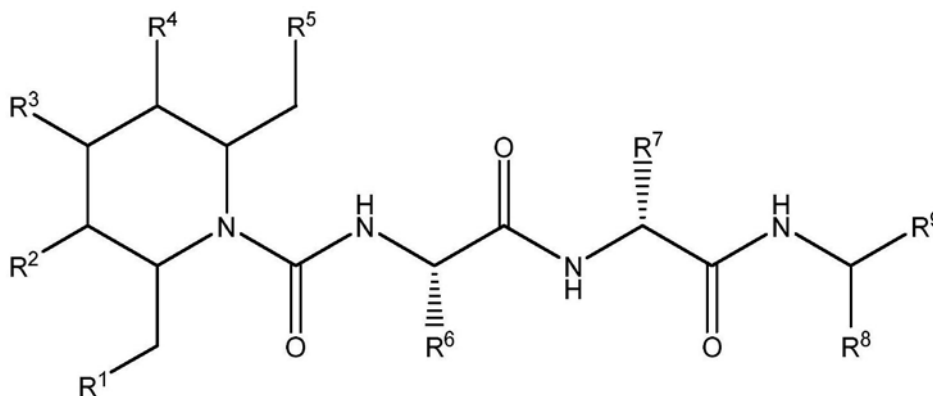


式(7)

其中:R¹、R²、R³、R⁴或R⁵可以独立地是氢、卤素、羟基、氘、卤素、羟基、氨基、硝基、任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的C₃-C₈环烷基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈卤代烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基,任选地其中哌啶基环上的一个或多个碳可以是选自O、N或S的杂原子,或者其中哌啶基环可以包含一个或多个双键;R⁶可以是任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的C₃-C₈-环烷基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈卤代烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基,其中R⁶任选地包含氘;R⁷可以是任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的多环体系、任选取代的二环、任选取代的杂二环,其中R⁷任选地包含氘;R⁸和R⁹可以独立地是任选取代的C₁-C₈烷基、任选取代的C₂-C₈烯基、任选取代的C₂-C₈炔基、任选取代的C₃-C₈环烷基、任选取代的C₁-C₈烷氧基、任选取代的C₁-C₈卤代烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或-COOR',或者R⁸和R⁹可以一起形成任选取代的环烷基、任选取代的环烷基杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或任选取代的多环体系,其中R⁸或R⁹各自任选地包含氘;R⁷可以是氢、羟基或C₁-C₈烷基;并且其中R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸或R⁹中的至少一个包含氘。在一些实施方案中,R¹、R²、R³、R⁴或R⁵中的两个包含氘。本文还公开了药物组合物,所述药物组合物包含有

效量的所述化合物以及药学上可接受的载体。在一些实施方案中,所述药学上可接受的载体可以是二甲基亚砜(DMSO)。本文还公开了在有需要的受试者中治疗癌症的方法,所述方法包括向所述受试者给药所述化合物所述药物组合物,其中所述方法可以有效治疗或改善所述受试者的所述癌症的至少一种症状。在一些实施方案中,所述方法还可以包括向所述受试者给药至少一种额外的抗肿瘤治疗剂。在一些实施方案中,所述至少一种额外的抗肿瘤剂包括bRAF抑制剂、免疫检查点抑制剂、半胱天冬酶-8抑制剂、ETAR拮抗剂、烟酰胺、化疗剂,或其任何组合。在一些实施方案中,所述至少一种额外的抗肿瘤剂包括所述免疫检查点抑制剂中的至少一种。在一些实施方案中,所述至少一种免疫检查点抑制剂包括至少一种抗PD1抗体、至少一种抗PD-L1抗体、至少一种抗CTLA4抗体或其任何组合。在一些实施方案中,所述至少一种抗PD1抗体包括pidilizumab、BMS-936559、纳武单抗、派姆单抗或其任何组合。在一些实施方案中,所述至少一种抗PD-L1抗体包括阿特殊单抗、阿维鲁单抗、度伐鲁单抗、MDX-1105或其任何组合。在一些实施方案中,所述癌症可以是实体瘤癌症、恶性黑色素瘤、转移性黑色素瘤、恶性鳞状细胞癌、转移性鳞状细胞癌、胶质母细胞瘤、脑癌、胰腺癌、结肠癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌或其任何组合。在一些实施方案中,可以在不同的时间给药所述化合物和所述至少一种额外的抗肿瘤剂。在一些实施方案中,给药所述化合物的频率可以是所述免疫检查点抑制剂的2、3、4或5倍。在一些实施方案中,给药所述化合物的频率可以是所述免疫检查点抑制剂的3倍。在一些实施方案中,可以每2-3周给药3次所述化合物,并且可以每2-3周给药1次所述免疫检查点抑制剂。在一些实施方案中,可以约每21天给药3次所述化合物,并且可以约每21天给药1次所述免疫检查点抑制剂。在一些实施方案中,所述受试者可以是人类。在一些实施方案中,所述受试者可以在所述治疗之前对免疫疗法有抗性。在一些实施方案中,与未氧化的母核化合物相比,所述给药导致如通过测量血清ET-1水平所确定的改善的生物活性、增加的稳定性、延长的血清生物利用度、延长的ETBR靶向参与作用中的至少一项,或其任何组合。在一些实施方案中,所述给药在肿瘤微环境中恢复肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)、肿瘤内三级淋巴器官(TLO)形成,或其组合。

[0010] 本文还公开了式(8)化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐:

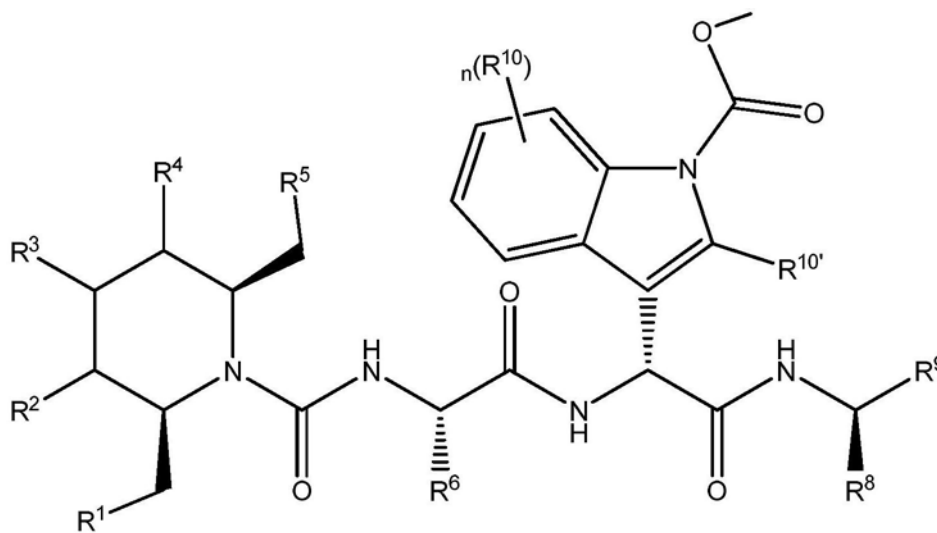


式(8)

其中: R^2 、 R^3 或 R^4 可以独立地是氢、氘、卤素、羟基、氨基、硝基、 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 炔基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_1 - C_8 烷氧基、 C_1 - C_8 卤代烷基、芳基或杂芳基; R^6 可以是 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 炔基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_1 - C_8 烷氧基、 C_1 - C_8 卤代烷基、芳基或杂芳基,其中 R^6 任选地包含氘; R^7 可以是取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、

取代或未取代的杂芳基或者取代或未取代的多环体系,其中R⁷任选地包含氘;R⁸和R⁹可以独立地是C₁-C₈烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈炔基、C₃-C₈-环烷基、C₁-C₈烷氧基、C₁-C₈卤代烷基、芳基、杂芳或-COOR',或者R⁸和R⁹可以一起形成取代或未取代的取代或未取代的环烷基、取代或未取代的环烷基杂环烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基或者取代或未取代的多环体系,其中R⁸或R⁹各自任选地包含氘;R'可以是氢、羟基或C₁-C₈烷基;并且其中R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸或R⁹中的至少一个包含氘。在一些实施方案中,R¹、R²、R³、R⁴或R⁵中的两个包含氘。本文还公开了药物组合物,所述药物组合物包含有效量的所述化合物以及药学上可接受的载体。在一些实施方案中,所述药学上可接受的载体可以是二甲基亚砜(DMSO)。本文还公开了在有需要的受试者中治疗癌症的方法,所述方法包括向所述受试者给药所述化合物所述药物组合物,其中所述方法可以有效治疗或改善所述受试者的所述癌症的至少一种症状。在一些实施方案中,所述方法还可以包括向所述受试者给药至少一种额外的抗肿瘤治疗剂。在一些实施方案中,所述至少一种额外的抗肿瘤剂包括bRAF抑制剂、免疫检查点抑制剂、半胱天冬酶-8抑制剂、ETAR拮抗剂、烟酰胺、化疗剂或其任何组合。在一些实施方案中,所述至少一种额外的抗肿瘤剂包括所述免疫检查点抑制剂中的至少一种。在一些实施方案中,所述至少一种免疫检查点抑制剂包括至少一种抗PD1抗体、至少一种抗PD-L1抗体、至少一种抗CTLA4抗体或其任何组合。在一些实施方案中,所述至少一种抗PD1抗体包括pidilizumab、BMS-936559、纳武单抗、派姆单抗或其任何组合。在一些实施方案中,所述至少一种抗PD-L1抗体包括阿特殊单抗、阿维鲁单抗、度伐鲁单抗、MDX-1105或其任何组合。在一些实施方案中,所述癌症可以是实体瘤癌症、恶性黑色素瘤、转移性黑色素瘤、恶性鳞状细胞癌、转移性鳞状细胞癌、胶质母细胞瘤、脑癌、胰腺癌、结肠癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌或其任何组合。在一些实施方案中,可以在不同的时间给药所述化合物和所述至少一种额外的抗肿瘤剂。在一些实施方案中,给药所述化合物的频率可以是所述免疫检查点抑制剂的2、3、4或5倍。在一些实施方案中,给药所述化合物的频率可以是所述免疫检查点抑制剂的3倍。在一些实施方案中,可以每2-3周给药3次所述化合物,并且可以每2-3周给药1次所述免疫检查点抑制剂。在一些实施方案中,可以约每21天给药3次所述化合物,并且可以约每21天给药1次所述免疫检查点抑制剂。在一些实施方案中,所述受试者可以是人类。在一些实施方案中,所述受试者可以在所述治疗之前对免疫疗法有抗性。在一些实施方案中,与未氘化的母核化合物相比,所述给药导致如通过测量血清ET-1水平所确定的改善的生物活性、增加的稳定性、延长的血清生物利用度、延长的ETBR靶向参与作用中的至少一项,或其任何组合。在一些实施方案中,所述给药在肿瘤微环境中恢复肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)、肿瘤内三级淋巴器官(TLO)形成,或其组合。

[0011] 本文还公开了式(9)化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐:



式 (9)

其中： R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 或 R^5 可以独立地是氢、氘、卤素、羟基、氨基、硝基、 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 炔基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_1 - C_8 烷氧基、 C_1 - C_8 卤代烷基、芳基或杂芳基； R^6 可以是 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 炔基、 C_3 - C_8 -环烷基、 C_1 - C_8 烷氧基、 C_1 - C_8 卤代烷基、芳基或杂芳基，其中 R^6 任选地包含氘； R^8 和 R^9 可以独立地是 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 炔基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_1 - C_8 烷氧基、 C_1 - C_8 卤代烷基、芳基、杂芳基或 $-COOR'$ ， R^8 和 R^9 或者可以一起形成取代或未取代的取代或未取代的环烷基、取代或未取代的环烷基杂环烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基或者取代或未取代的多环体系，其中 R^8 或 R^9 各自任选地包含氘； R^{10} 和 $R^{10'}$ 可以独立地是氢、氘、卤素、羟基、氨基、硝基、 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 炔基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_1 - C_8 烷氧基、 C_1 - C_8 卤代烷基、芳基或杂芳基； n 可以是0-4的整数；并且其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 或 $R^{10'}$ 中的至少一个包含氘。在一些实施方案中， n 可以是0并且 R^{10} 和 $R^{10'}$ 均是氢。在一些实施方案中， R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 或 R^5 中的两个包含氘。本文还公开了药物组合物，所述药物组合物包含有效量的所述化合物以及药学上可接受的载体。在一些实施方案中，所述药学上可接受的载体可以是二甲基亚砜 (DMSO)。本文还公开了在有需要的受试者中治疗癌症的方法，所述方法包括向所述受试者给药所述化合物所述药物组合物，其中所述方法可以有效治疗或改善所述受试者的所述癌症的至少一种症状。在一些实施方案中，所述方法还可以包括向所述受试者给药至少一种额外的抗肿瘤治疗剂。在一些实施方案中，所述至少一种额外的抗肿瘤剂包括bRAF抑制剂、免疫检查点抑制剂、半胱天冬酶-8抑制剂、ETAR拮抗剂、烟酰胺、化疗剂或其任何组合。在一些实施方案中，所述至少一种额外的抗肿瘤剂包括所述免疫检查点抑制剂中的至少一种。在一些实施方案中，所述至少一种免疫检查点抑制剂包括至少一种抗PD1抗体、至少一种抗PD-L1抗体、至少一种抗CTLA4抗体或其任何组合。在一些实施方案中，所述至少一种抗PD1抗体包括pidilizumab、BMS-936559、纳武单抗、派姆单抗或其任何组合。在一些实施方案中，所述至少一种抗PD-L1抗体包括阿特殊单抗、阿维鲁单抗、度伐鲁单抗、MDX-1105或其任何组合。在一些实施方案中，所述癌症可以是实体瘤癌症、恶性黑色素瘤、转移性黑色素瘤、恶性鳞状细胞癌、转移性鳞状细胞癌、胶质母细胞瘤、

脑癌、胰腺癌、结肠癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌或其任何组合。在一些实施方案中，可以在不同的时间给药所述化合物和所述至少一种额外的抗肿瘤剂。在一些实施方案中，给药所述化合物的频率可以是所述免疫检查点抑制剂的2、3、4或5倍。在一些实施方案中，给药所述化合物的频率可以是所述免疫检查点抑制剂的3倍。在一些实施方案中，可以每2-3周给药3次所述化合物，并且可以每2-3周给药1次所述免疫检查点抑制剂。在一些实施方案中，可以约每21天给药3次所述化合物，并且可以约每21天给药1次所述免疫检查点抑制剂。在一些实施方案中，所述受试者可以是人类。在一些实施方案中，所述受试者可以在所述治疗之前对免疫疗法有抗性。在一些实施方案中，与未氧化的母核化合物相比，所述给药导致如通过测量血清ET-1水平所确定的改善的生物活性、增加的稳定性、延长的血清生物利用度、延长的ETBR靶向参与作用中的至少一项，或其任何组合。在一些实施方案中，所述给药在肿瘤微环境中恢复肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)、肿瘤内三级淋巴器官(TLO)形成，或其组合。

附图说明

[0012] 并入说明书中并构成说明书一部分的附图示出了本发明的几个实施方案，并且与说明书一起用于解释本发明的原理。附图仅出于说明本发明的实施方案的目的，而不应被解释为限制本发明。通过以下详细描述结合示出本发明说明性实施方案的附图，本发明的其他目的、特征和优点将变得显而易见，其中：

[0013] 图1示出了内皮素B受体(ETBR)细胞信号通路。ETBR是七跨膜G蛋白偶联受体(GPCR)。内皮素-1(ET-1)是ETBR的配体。ET-1与受体的结合导致许多下游激酶的激活，包括PTK、RAF、MEK、MAPK/ERK。

[0014] 图2示出了bRAF抑制剂的耐药性是由于ETBR上调引起的。ETBR的上调能够使得黑素瘤细胞绕过对MAPK/ERK激活的阻断。包括如本文所述的特异性氧化ETBR拮抗剂的ETBR拮抗剂阻断ET-1结合。

[0015] 图3示出了ET-1由晚期黑素瘤表达。ET-1是激活ETBR的配体，其导致黑素瘤细胞增殖、转移并产生它们自己的血液供应。组织切片来自用ET-1特异性标记染色的人类侵袭性黑素瘤样本。照片显示黑素瘤对ET-1呈阳性。侵袭性和转移性黑素瘤产生ET-1。

[0016] 图4A和图4B示出了A) BQ-788和B) BQ-788-B(一种特异性氧化的ETBR拮抗剂(即“化合物1”))对CXCR4(h)抑制作用的测定。将细胞激动剂作用计算为CXCR4(h)对已知参考激动剂的对照响应的%，并且将细胞拮抗剂作用计算为CXCR4对对照参考激动剂响应的抑制%。认为表现出 $\geq 50\%$ 的激动剂抑制作用的结果是显著的，而认为表现出低于25%的抑制作用的结果是不显著的。BQ-788的IC₅₀大于约1.0E-6M。BQ-788-B的IC₅₀无法计算。

[0017] 图5A和图5B示出了A) BQ-788和B) BQ-788-B(一种特异性氧化的ETBR拮抗剂)对ETA(h)抑制作用的测定。将细胞激动剂作用计算为ETA(h)对已知参考激动剂的对照响应的%，并且将细胞拮抗剂作用计算为ETA对对照参考激动剂响应的抑制%。认为表现出 $\geq 50\%$ 的激动剂抑制作用的结果是显著的，而认为表现出低于25%的抑制作用的结果是不显著的。BQ-788和BQ-788-B的IC₅₀无法计算(即，在最高验证的测试浓度下，剂量反应曲线显示小于25%的作用)。

[0018] 图6显示了特异性氧化的ETBR拮抗剂抑制黑素瘤生长和转移，并诱导黑素瘤肿瘤细胞凋亡。将细胞激动剂作用计算为ETB(h)对已知参考激动剂的对照响应的%，并且将细

拮抗剂作用计算为ETB对对照参考激动剂响应的抑制%。认为表现出 $\geq 50\%$ 的激动剂抑制作用的结果是显著的,而认为表现出低于25%的抑制作用的结果是不显著的。BQ-788的IC50是 $5.1E-08M$ 并且Kd是 $1.3E-08$;而特异性氘化的化合物的IC50是 $9.6E-08M$ 并且Kd是 $2.5E-08$ 。

[0019] 图7示出了BQ-788-B(一种特异性氘化的ETRB拮抗剂)相对于BQ-788显示出增强的生物活性。与BQ-788相比,BQ-788-B显示出直至约3小时的延长峰值,而BQ-788则在约30分钟时显示出瞬时峰值。BQ-788-B的IC50是 $9.6E-08M$ (MW=665.37)。BQ-788的IC50是 $5.6E-08$ (MW=663.78)。

[0020] 图8示出了相对于目前的标准药物结合物,特异性氘化的ETRB拮抗剂和免疫治疗剂的二元结合物产生了更优异的功效。同基因黑素瘤模型V600E+(BRAF突变的)SM1肿瘤模型用于C57BL/6小鼠中,以评估特异性氘化的ETRB拮抗剂结合免疫治疗剂(“B+P”)相比于治疗标准达拉菲尼结合抗PD1(“D+P”)的功效。

[0021] 图9示出了特异性氘化的ETRB拮抗剂BQ-788-B和免疫检查点抑制剂(例如,抗PD1)的二元结合物根除肿瘤。如图8所示地治疗21天后,对植入C57BL/6小鼠的V600E+黑素瘤肿瘤细胞进行组织学检查。BQ-788-B和免疫检查点抑制剂结合在21天内根除肿瘤,促进CD8+淋巴细胞(TIL)的强力浸润,并诱导三级淋巴器官(TLO)形成。

[0022] 图10示出了由包括免疫检查点抑制剂抗PD1和特异性氘化的ETRB拮抗剂BQ-788-B的联合治疗诱导的肿瘤内TLO形成。如图8所示用BQ-788-B和抗PD1联合治疗21天后,对植入C57BL/6小鼠的V600E+黑素瘤肿瘤细胞进行组织学检查。CD8+、CD4+和Treg(FoxP3)淋巴细胞的染色表明,联合治疗促进淋巴细胞向肿瘤的强烈调动,这与根除肿瘤和积极的患者预后相关。

[0023] 图11示出了与使用特异性氘化的化合物BQ-788-B治疗相关的肿瘤内(内部)TLO形成。这些表总结了用联合治疗(两部分和三部分)获得的结果、TLO形成和肿瘤根除功效。数据表明(i)内部TLO形成与肿瘤减小相关;以及(ii)免疫检查点抑制剂和BQ-788-B的联合最常与肿瘤内TLO形成和肿瘤减少相关。

[0024] 图12示出了将特异性氘化的ETRB拮抗剂BQ-788-B和免疫检查点抑制剂抗PD1结合使用恢复了对抗PD1的敏感性。将达拉菲尼添加至抗PD1/BQ-788-B结合物中会削弱功效,这可能是由于达拉菲尼增加Treg和肿瘤相关巨噬细胞(TAM)的能力。

[0025] 图13示出了 $0.6\mu g$ 特异性氘化的化合物BQ-788-B与免疫检查点抑制剂(例如,抗CTLA、抗PD-L1或抗PD1)和达拉菲尼的结合促进了弥漫性CD8+TIL染色。如图8所示使用分别的联合治疗21天后,对植入C57BL/6小鼠的V600E+黑素瘤肿瘤细胞进行组织学检查。与TIL的外围分布(见“D+P+B($4.0\mu g$)”和“D+P+B($100\mu g$)”)相比,CD8+TIL染色的弥漫性分布(“D+P+B($0.6\mu g$)”中的深色点状染色)似乎具有更高的功效。

[0026] 图14描述了制备特异性氘化的ETRB拮抗剂的示例性合成方案。

[0027] 图15描述了制备合成特异性氘化的ETRB拮抗剂的中间产物的示例性合成方案。

[0028] 图16描述了制备合成特异性氘化的ETRB拮抗剂BQ-788-A和BQ-788-C的中间产物的示例性合成方案。

[0029] 图17描述了制备特异性氘化的ETRB拮抗剂BQ-788-A的示例性合成方案。

[0030] 图18描述了制备特异性氘化的ETRB拮抗剂BQ-788-C的示例性合成方案。

具体实施方式

[0031] 本文公开了用于治疗癌症例如与ETBR相关的癌症(例如,恶性黑色素瘤、转移性黑色素瘤、鳞状细胞癌、胶质母细胞瘤、卵巢癌、胰腺癌或其任何组合)的特异性氧化的ETBR拮抗剂化合物、组合物和方法。如本文所述,本文配制的特异性氧化的ETBR拮抗剂对于治疗ETBR相关癌症是出乎预料地有利的。相对于未氧化的母核化合物,使用特异性氧化的ETBR拮抗剂显著改进如通过测量血清ET-1水平所测定的生物活性,并导致增加的稳定性、延长的血清生物利用度、延长的ETBR靶向参与作用中的至少一项,或其任何组合。在一些实施方案中,所治疗的受试者对免疫疗法有抗性。在一些实施方案中,本文所述的组合物和方法在肿瘤微环境中恢复肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)和/或肿瘤内三级淋巴器官(TLO)形成。

[0032] 本文还公开了一种结合物,其包含在相同时间或不同时间给药的至少一种如本文所公开的特异性氧化的ETBR拮抗剂以及至少一种额外的抗肿瘤治疗剂。在一些实施方案中,至少一种额外的抗肿瘤剂包括bRAF抑制剂、免疫检查点抑制剂、半胱天冬酶-8抑制剂、ETAR拮抗剂、烟酰胺、化疗剂(例如,紫杉烷、激酶抑制剂)或其他受体拮抗剂或其组合。在一些实施方案中,至少一种抗肿瘤剂是免疫检查点抑制剂。在一些实施方案中,免疫检查点抑制剂是抗PD1抗体或抗PD-L1抗体。在一些实施方案中,抗PD1抗体是纳武单抗、派姆单抗、pidilizumab、西米单抗或其任何组合。在一些实施方案中,抗PD-L1抗体是阿特殊单抗、MDX-1105、阿维鲁单抗、度伐鲁单抗或其任何组合。在一些实施方案中,可以在相同的时间(例如,同时地)给药如本文所述的特异性氧化ETBR拮抗剂和抗肿瘤剂(即诸如抗CTLA、抗PDL1和抗PD1抗体等免疫检查点抑制剂)。在一些实施方案中,可以在不同的时间给药如本文所述的特异性氧化ETBR拮抗剂和抗肿瘤剂(即诸如抗CTLA、抗PDL1和抗PD1抗体等免疫检查点抑制剂)。在一些实施方案中,可以每周、每两周、每月或每两月给药一次特异性氧化ETBR拮抗剂。在一些实施方案中,可以每周、每两周、每月或每两月给药一次抗肿瘤剂(即诸如抗CTLA、抗PDL1和抗PD1抗体等免疫检查点抑制剂)。在一些实施方案中,给药特异性氧化ETBR拮抗剂的频率是额外的抗肿瘤剂的2、3、4或5倍,例如,在2-3周(例如,21天)期间给药3次氧化ETBR拮抗剂,而在2-3周期(例如,21天)间给药1次额外的抗肿瘤剂。在一些实施方案中,该结合物包含有效量的至少一种氧化ETBR拮抗剂和有效量的至少一种抗肿瘤剂。在一些实施方案中,该结合物包含药学上可接受的载体例如DMSO。在一些实施方案中,该结合物在分开的单位剂型中,例如第一容器包含至少一种特异性氧化ETBR拮抗剂,并且第二容器包含至少一种抗肿瘤剂。在一些实施方案中,本文公开的活性剂在控释递送系统中,该控释递送系统包括以下中的至少一种:(1)生物相容性聚合物、(2)脂质体制剂、(3)DMSO溶液或其组合。

[0033] 定义

[0034] 除非另有定义,否则本文使用的所有技术和科学术语具有与本发明所属领域的普通技术人员通常理解的相同的含义。说明书中使用的术语仅用于描述特定的实施方案,而不旨在限制本发明。

[0035] 在提供一定范围的值的情况下,应该理解的是,除非上下文另有明确规定,否则在该范围的上限和下限之间的每个中间值至下限单位的十分之一(例如在含有多个碳原子的基团的情况下,在该情况下提供落入该范围内的每个碳原子数),以及在所述范围内的任何其他规定值或中间值均包含在本发明内。这些较小范围的上限和下限可以独立地包含在较

小范围内,也包含在本发明内,受限于所述范围内的任何明确排除的范围。在所述范围包括一个或两个界限值的情况下,则不包括这两个界限值之一的范围也包括在本公开内容中。

[0036] 除非上下文另外明确指出,否则如本文和所附权利要求书中使用的冠词“一”和“一个”在本文中用于指一个或多个(即至少一个)物品的语法对象。举例来说,“一个元素”是指一个元素或多个元素。

[0037] 如在本文说明书和权利要求书中使用的短语“和/或”应当理解为指如此结合的元素中的“任一个或两个”,即在一些情况下结合存在而在其他情况下单独存在的元素。用“和/或”列出的多个元素应以相同的方式解释,即如此结合的元素中的“一个或多个”。除了通过“和/或”子句具体指出的元素之外,可以任选地存在其他元素,无论与具体指出的那些元素相关还是不相关。因此,作为非限制性实例,当与诸如“包括”等开放式语言结合使用时,在一个实施方案中提及“A和/或B”可以仅指A(任选地包括除了B之外的元素);在另一实施方案中仅指B(任选地包括除A之外的元素);在又一个实施方案中指A和B(任选地包括其他元素);等等。

[0038] 如在本文说明书和权利要求中使用的,“或”应理解为具有与如上所定义的“和/或”相同的含义。例如,当将列表中的项目分开时,“或”或“和/或”应解释为包含性的,即包含多个元素或元素列表中的至少一个,但也包括多于一个,以及任选的其他未列出的项目。仅有明确相反指示的术语,例如“仅一个”或“恰好一个”,或当在权利要求书中使用时的“由……组成”,将指包含多个元素或元素列表中的恰好一个元素。一般而言,如本文使用的术语“或”应当仅用在排他性术语诸如“任一”、“其中之一”、“仅其中之一”或“恰好其中之一”前时被解释为指示排他性选项(即“一个或另一个,但不是两个”)。

[0039] 在权利要求书以及以上说明书中,所有过渡性短语诸如“包含”、“包括”、“携带”、“具有”、“含有”、“涉及”、“持有”、“包含有”等应理解为是开放式的,即意指包括但不限于。如美国专利局专利审查程序手册第2111.03节所述,只有过渡性短语“由...组成”和“基本上由...组成”应分别是封闭式或半封闭式过渡性短语。

[0040] 如在本文说明书和权利要求书中使用的,提及一个或多个元素的列表的短语“至少一个”应理解为是指从元素列表中任何一个或多个元素中选择的至少一个元素,但不一定包括元素列表内具体列出的每个元素中的至少一个,并且不排除元素列表中元素的任何组合。该定义还可以允许任选地存在短语“至少一个”所指的元素列表内具体指出的元素之外的元素,无论与具体指出的那些元素相关还是不相关。因此,作为非限制性实例,“A和B中的至少一个”(或者等同地,“A或B中的至少一个”,或者等同地,“A和/或B中的至少一个”)在一个实施方案中可以指至少一个A,任选地包括多于一个A,而B不存在(并且任选地包括除B以外的元素);在另一实施方案中,指至少一个B,任选地包括多于一个B,而A不存在(并且任选地包括除A以外的元素);在又一实施方案中,指至少一个A,任选地包括多于一个A,以及至少一个B,任选地包括多于一个B(并且任选地包括其他元素);等等。

[0041] 还应理解,除非上下文另有说明,否则在本文所述的包括多于一个步骤或动作的某些方法中,该方法的步骤或动作的顺序不必限于列举该方法的步骤或动作的顺序。

[0042] 术语“联合治疗”是指同时给药(在相同的时间给药两种或更多种治疗剂)和不同时间给药(在不同于给药另外的一种或多种治疗剂或试剂的时间给药一种或多种治疗剂)。在一些实施方案中,治疗剂在一定程度上例如以有效量同时存在于患者中。在一些实施方

案中,本文所述的一种或多种化合物与至少一种额外的生物活性剂,特别是包括抗癌剂联合给药。在一些实施方案中,化合物的联合治疗产生协同活性,包括抗癌活性。

[0043] 在上下文中,除非另有说明,否则本文所用的术语“化合物”是指本文公开的任何具体的化合物,并且包括互变异构体、位置异构体、几何异构体、在适用的情况下的立体异构体(包括其光学异构体(对映异构体)和其他立体异构体(非对映异构体))以及在适用的情况下其药学上可接受的盐和衍生物(包括前药形式)。在其使用的上下文中,术语化合物通常指单一化合物,但也可包括其他化合物,例如立体异构体、位置异构体和/或旋光异构体(包括外消旋混合物)以及所公开化合物的特定对映异构体或对映异构体富集的混合物。在上下文中,该术语还指化合物的前药形式,其已被修饰以促进化合物的给药和递送至活性部位。应注意,在描述本发明化合物时,描述了与其相关的许多取代基和变量等。本领域普通技术人员应理解,本文所述的分子是如下文一般描述的稳定化合物。当示出键时,在所示化合物的上下文中代表双键和单键。

[0044] 如本文所用的,术语“治疗”是指对本发明化合物可给药的患者提供益处的任何动作,包括治疗通过本发明化合物结合的蛋白质调节的任何疾病状态或病况。上文阐述了可以使用根据本公开内容的化合物治疗的疾病状态或病况,包括癌症。

[0045] 术语“抗肿瘤剂”用于描述抗癌剂,可以将其与根据本公开内容的化合物联合以治疗癌症。这些治疗剂包括例如依维莫司(everolimus)、烟酰胺、曲贝替定(trabectedin)、abraxane、TLK 286、AV-299、DN-101、帕唑帕尼(pazopanib)、GSK690693、RTA 744、ON 0910.Na、AZD 6244 (ARRY-142886)、AMN-107、TKI-258、GSK461364、AZD 1152、恩扎妥林(enzastaurin)、凡德他尼(vandetanib)、ARQ-197、MK-0457、MLN8054、PHA-739358、R-763、AT-9263、FLT-3抑制剂、VEGFR抑制剂、EGFR TK抑制剂、极光激酶抑制剂、PIK-1调节剂、Bcl-2抑制剂、HDAC抑制剂、c-MET抑制剂、PARP抑制剂、Cdk抑制剂、EGFR TK抑制剂、IGFR-TK抑制剂、抗HGF抗体、PI3激酶抑制剂、AKT抑制剂、mTORC1/2抑制剂、JAK/STAT抑制剂、检查点1或2抑制剂、粘着斑激酶抑制剂、Map激酶(mek)抑制剂、VEGF trap抗体、培美曲塞(pemetrexed)、埃罗替尼(erlotinib)、达沙替尼(dasatinib)、尼洛替尼(nilotinib)、地卡特尼(decatanib)、帕尼单抗(panitumumab)、氨柔比星(amrubicin)、奥戈伏单抗(oregovomab)、Lep-etu、诺拉曲塞(nolatrexed)、azd2171、巴他布林(batabulin)、奥法木单抗(ofatumumab)、扎诺利姆单抗(zanolimumab)、伊朵堤卡林(edotecarin)、粉防己碱(tetrandrine)、鲁比替康(rubitecan)、替米利芬(tesmilifene)、奥利默森(oblimersen)、替西木单抗(ticilimumab)、伊匹单抗(ipilimumab)、棉酚、Bio 111、131-I-TM-601、ALT-110、BIO 140、CC 8490、西仑吉肽(cilengitide)、吉马替康(gimatecan)、IL13-PE38QQR、INO 1001、IPdR1 KRX-0402、硫蒽酮(lucanthone)、LY317615、neuradiab、vitespan、Rta 744、Sdx 102、他仑帕奈(talampanel)、阿曲生坦(atrasentan)、Xr 311、罗米地辛(romidepsin)、ADS-100380、舒尼替尼(sunitinib)、5-氟尿嘧啶、伏立诺他(vorinostat)、依托泊苷(etoposide)、吉西他滨(gemcitabine)、多柔比星(doxorubicin)、脂质体多柔比星、5'-脱氧-5-氟尿苷、长春新碱(vincristine)、替莫唑胺(temozolomide)、ZK-304709、塞利西利(seliciclib);PD0325901、AZD-6244、卡培他滨(capecitabine)、N-[4-[2-(2-氨基-4,7-二氢-4-氧代-1H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙基]苯甲酰]-L-谷氨酸二钠盐七水合物、喜树碱(camptothecin)、PEG-标记的伊立替康(PEG-labeled irinotecan)、他莫昔芬

(tamoxifen)、枸橼酸托瑞米芬 (toremifene citrate)、阿那曲唑 (anastrozole)、依西美坦 (exemestane)、来曲唑 (letrozole)、DES (二乙烯基雌酚)、雌二醇、雌激素、结合雌激素、贝伐单抗 (bevacizumab)、IMC-1C11、CHIR-258) ; 3-[5-(甲基磺酰基哌啶甲基)-吡啶基-喹诺酮、瓦他拉尼 (vatalanib)、AG-013736、AVE-0005、醋酸高锡林 (goserelin acetate)、醋酸亮丙瑞林 (leuprolide acetate)、曲普瑞林双羟萘酸盐 (triptorelin pamoate)、醋酸甲羟孕酮、己酸羟孕酮、醋酸甲地孕酮、雷洛昔芬 (raloxifene)、比卡鲁胺 (bicalutamide)、氟他胺 (flutamide)、尼鲁米特 (nilutamide)、醋酸甲地孕酮、CP-724714; TAK-165、HKI-272、埃罗替尼 (erlotinib)、拉帕替尼 (lapatanib)、卡奈替尼 (canertinib)、ABX-EGF抗体、爱必妥 (erbitux)、EKB-569、PKI-166、GW-572016、洛那法尼 (lonafarnib)、BMS-214662、替吡法尼 (tipifarnib); 氨磷汀 (amifostine)、NVP-LAQ824、辛甲酰苯胺异羟肟酸 (suberoyl analide hydroxamic acid)、丙戊酸、曲古抑菌素A、FK-228、SU11248、索拉非尼 (sorafenib)、KRN951、氨基葡萄糖 (aminogluthetimide)、安吡啶 (arnsacrine)、阿那格雷 (anagrelide)、L-天冬酰胺酶、卡介苗芽孢杆菌 (BCG) 疫苗、阿霉素 (adriamycin)、博来霉素 (bleomycin)、布舍瑞林 (buserelin)、白消安 (busulfan)、卡铂 (carboplatin)、卡莫司汀 (carmustine)、苯丁酸氮芥 (chlorambucil)、顺铂 (cisplatin)、克拉屈滨 (cladribine)、氯膦酸盐、环丙孕酮、阿糖胞苷、达卡巴嗪 (dacarbazine)、放线菌素D (dactinomycin)、柔红霉素 (daunorubicin)、二乙基己烯雌酚 (diethylstilbestrol)、表柔比星 (epirubicin)、氟达拉滨 (fludarabine)、氟氢可的松 (fludrocortisone)、氟甲睾酮 (fluoxymesterone)、氟他胺 (flutamide)、格列卫 (gleevec)、吉西他滨 (gemcitabine)、羟基脲 (hydroxyurea)、伊达比星 (idarubicin)、异环磷酰胺 (ifosfamide)、伊马替尼 (imatinib)、亮丙瑞林 (leuprolide)、左旋咪唑 (levamisole)、洛莫司汀 (lomustine)、氮芥 (mechlorethamine)、美法仑 (melphalan)、6-巯嘌呤、美司钠 (mesna)、甲氨蝶呤 (methotrexate)、丝裂霉素 (mitomycin)、米托坦 (mitotane)、米托蒽醌 (mitoxantrone)、尼鲁米特 (nilutamide)、奥曲肽 (octreotide)、奥沙利铂 (oxaliplatin)、帕米膦酸盐 (pamidronate)、喷司他丁 (pentostatin)、普卡霉素 (plicamycin)、吡吩姆 (porfimer)、甲基苄肼 (procarbazine)、雷替曲塞 (raltitrexed)、利妥昔单抗 (rituximab)、链脲菌素 (streptozocin)、替尼泊苷 (teniposide)、睾酮、沙利度胺 (thalidomide)、硫鸟嘌呤 (thioguanine)、噻替哌 (thiotepa)、维甲酸、长春地辛 (vindesine)、13-顺-视黄酸、苯丙氨酸氮芥、尿嘧啶氮芥、雌莫司汀 (estramustine) 六甲蜜胺、氟尿苷、5-脱氧尿苷、阿糖胞苷、6-巯基嘌呤、脱氧助间型霉素 (deoxycoformycin)、骨化三醇、戊柔比星 (valrubicin)、光神霉素 (mithramycin)、长春碱 (vinblastine)、长春瑞滨 (vinorelbine)、拓扑替康 (topotecan)、雷佐生 (razoxin)、马立马司他 (marimastat)、COL-3、新伐司他 (neovastat)、BMS-275291、角鲨胺、内皮抑素、SU5416、SU6668、EMD121974、白介素-12、IM862、血管抑素、vitaxin、屈洛昔芬 (droloxifene)、艾多昔芬 (idoxyfene)、螺内酯、非那雄胺 (finasteride)、西咪替丁 (cimetidine)、曲妥珠单抗 (trastuzumab)、地尼白介素2 (denileukin diftitox)、吉非替尼 (gefitinib)、硼替佐米 (bortezomib)、紫杉醇、不含克列莫佛的紫杉醇 (cremophor-free paclitaxel)、多西他赛 (docetaxel)、埃博霉素B (epithilone B)、BMS-247550、BMS-310705、屈洛昔芬 (droloxifene)、4-羟基他莫昔芬 (4-hydroxytamoxifen)、哌喷昔芬 (pipendoxifene)、ERA-923、阿佐昔芬 (arzoxyfene)、氟维司群 (fulvestrant)、阿考比芬

(acolbifene)、拉索昔芬(lasofloxifene)、艾多昔芬(idoxifene)、TSE-424、HMR-3339、ZK186619、拓扑替康(topotecan)、PTK787/ZK 222584、VX-745、PD 184352、雷帕霉素(rapamycin)、40-0-(2-羟乙基)-雷帕霉素、替西罗莫司(temsirolimus)、AP-23573、RAD001、ABT-578、BC-210、LY294002、LY292223、LY292696、LY293684、LY293646、渥曼青霉素(wortmannin)、ZM336372、L-779,450、PEG-非格司亭(PEG-filgrastim)、达贝泊汀(darbepoetin)、促红细胞生成素、粒细胞集落刺激因子、唑来膦酸盐(zolendronate)、泼尼松(prednisone)、西妥昔单抗(cetuximab)、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子、组氨瑞林(histrelin)、聚乙二醇化干扰素 α -2a、干扰素 α -2a、聚乙二醇化干扰素 α -2b、干扰素 α -2b、阿扎胞苷(azacitidine)、PEG-L-天冬酰胺酶、来那度胺(lenalidomide)、吉妥珠单抗(gemtuzumab)、氢化可的松(hydrocortisone)、白介素-11、右雷佐生(dexrazoxane)、阿伦单抗(alemtuzumab)、全反式维甲酸、酮康唑、白介素-2、孕酮、免疫球蛋白、氮芥、甲基泼尼松龙(methylprednisolone)、替坦异贝莫单抗(ibritumomab tiuxetan)、雄激素、地西他滨(decitabine)、六甲蜜胺、贝沙罗汀(bexarotene)、托西莫单抗(tositumomab)、三氧化二砷、可的松(cortisone)、editronate、米托坦(mitotane)、环孢霉素、脂质体柔红霉素、Edwina-天冬酰胺酶、锇89、卡索匹坦(casopitant)、奈妥匹坦(netupitant)、NK-1受体拮抗剂、帕洛诺司琼(palonosetron)、阿瑞匹坦(aprepitant)、苯海拉明(diphenhydramine)、羟嗪、甲氧氯普胺、劳拉西泮(lorazepam)、阿普唑仑(alprazolam)、氟哌啶醇、氟哌利多(droperidol)、屈大麻酚(dronabinol)、地塞米松(dexamethasone)、甲基泼尼松龙(methylprednisolone)、丙氯拉嗪(prochlorperazine)、格拉司琼(granisetron)、昂丹司琼(ondansetron)、多拉司琼(dolasetron)、托烷司琼(tropisetron)、培非格司亭(pegfilgrastim)、促红细胞生成素、阿法依伯汀(epoetin alfa)、阿法达贝泊汀(darbepoetin alfa)及其混合物。

[0046] 术语“药学上可接受的盐”在整个说明书中用于在适用的情况下描述本文所述的一种或多种化合物的盐形式,其表现为提高化合物在患者胃肠道胃液中的溶解度,从而促进化合物的溶解和生物利用度。药学上可接受的盐包括在适用的情况下衍生自药学上可接受的无机或有机碱和酸的那些盐。合适的盐包括衍生自碱金属(如钾和钠)、碱土金属(如钙、镁)的盐和铵盐。在一些实施方案中,钠盐和钾盐是磷酸酯的合适中和盐。

[0047] 术语“药学上可接受的衍生物”在整个说明书中用于描述任何药学上可接受的前药形式(如酯、酰胺、其他前药基团),在给药至患者时,其直接或间接地提供本发明化合物或本发明化合物的活性代谢物。

[0048] 术语“有效”用于描述当在其预期用途的上下文中使用时,实现预期结果的化合物、组合物或组分的量。术语“有效”包含在本申请中另外描述或使用的所有其他有效量或有效浓度术语。

[0049] 术语“治疗有效量”是指当给药于需要这种治疗的哺乳动物时足以实现如本文所定义的治疗的量。

[0050] 术语“患者”或“受试者”在整个说明书中用于描述使用根据本公开内容提供的组合物进行治疗(包括预防性治疗)的动物(例如,人或家养动物)。为了治疗特定动物(如人类患者)特有的感染、病况或疾病状态,术语患者是指该特定动物,包括家养动物(如狗或猫)或农场动物(如马、牛、羊等等)。一般而言,在本公开内容中,术语患者是指人类患者,除非

从使用该术语的上下文中另有说明或暗示。诸如ET-1和ET-3的内皮素对ETBR的激活会导致多种分子事件,从而促进黑素瘤的侵袭和转移。不受任何特定理论的束缚,据推测,尽管大多数黑素瘤表达ETBR,但是这些黑素瘤的一部分也表达ETBR激活剂ET-1和/或ET-3。因此,该部分最可能依赖于ETBR的激活,以获得生存能力、侵袭潜力和转移潜力。因此,患者的该部分最可能响应于ETBR阻断。此外,患者的该部分最不可能响应于基于免疫的疗法。

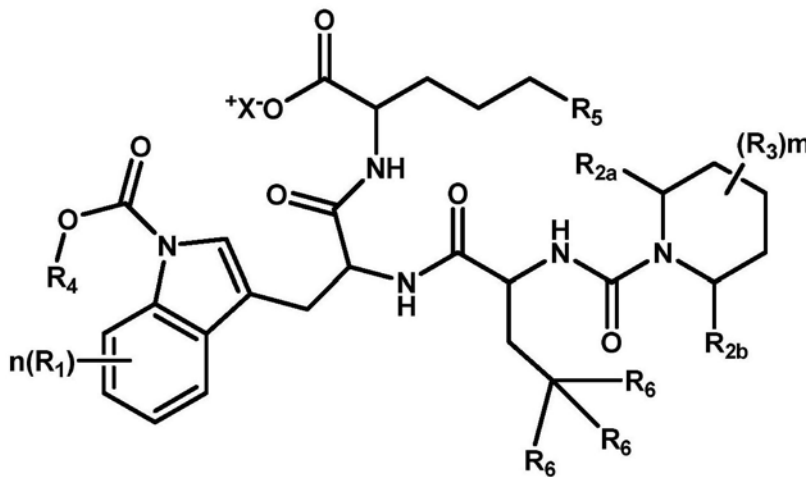
[0051] 内皮素B受体(ETBR)通路(图1)在黑素瘤的转移性扩散中起重要作用,因此是治疗干预的靶标。内皮素B受体是7跨膜G蛋白偶联受体(GPCR)。它在正常黑素细胞中以非常低的水平表达,但在黑素瘤发展和进展期间上调。目前的黑素瘤药物靶标RAF和MEK激酶由氧化的ETBR激活。特异性氧化是有益的,因为与未氧化相比,一种或多种药学性质(例如,功效、溶解度)得到改善。

[0052] 内皮素-1(ET-1)(和内皮素-3,未示出)是激活ETBR的配体(图2)。ETBR的ET-1激活导致黑素瘤细胞增殖、转移并产生它们自己的血液供应。我们的研究表明,大多数色素沉着的侵袭性黑素瘤和转移性黑素瘤产生ET-1(图3)。

[0053] 氧化的化合物(特定的)

[0054] 本文公开了特异性氧化的ETBR拮抗剂,例如,如本文所述的氧化形式的BQ-788。在一些实施方案中,本说明书提供一种组合物,其包含至少一种特异性氧化的ETBR拮抗剂(例如,如本文所述的氧化形式的BQ-788)以及药学上可接受的载体。在一些实施方案中,本说明书提供一种组合物(例如,药物组合物),其包含有效量的至少一种特异性氧化的ETBR拮抗剂(例如,如本文所述的氧化形式的BQ-788)以及药学上可接受的载体。在一些实施方案中,本文所述的药物组合物可以是单位剂型,其被配置用于一次或多次给药,例如每天、每周或每月一次或多次。

[0055] 在一些实施方案中,特异性氧化的ETBR拮抗剂是以下式(1)化合物:



式(1)

其中

n是0-5的整数;

m是0-3的整数;

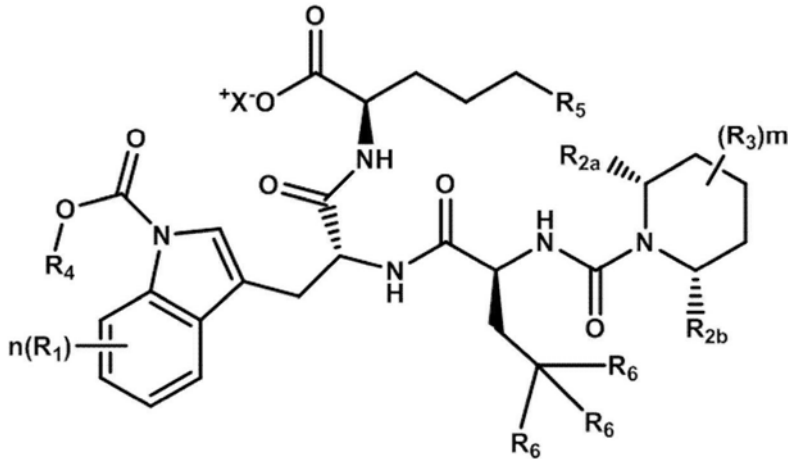
X是带正电的反离子;

R₁和R₃独立地是-H、-D、-CH₃、-CH₂D、-CHD₂或-CD₃;

R_{2a} 、 R_{2b} 、 R_4 、 R_5 和 R_6 独立地是 $-CH_3$ 、 $-CH_2D$ 、 $-CHD_2$ 或 $-CD_3$ ；并且 R_1 、 R_2 或 R_3 中的至少一个包含氘。

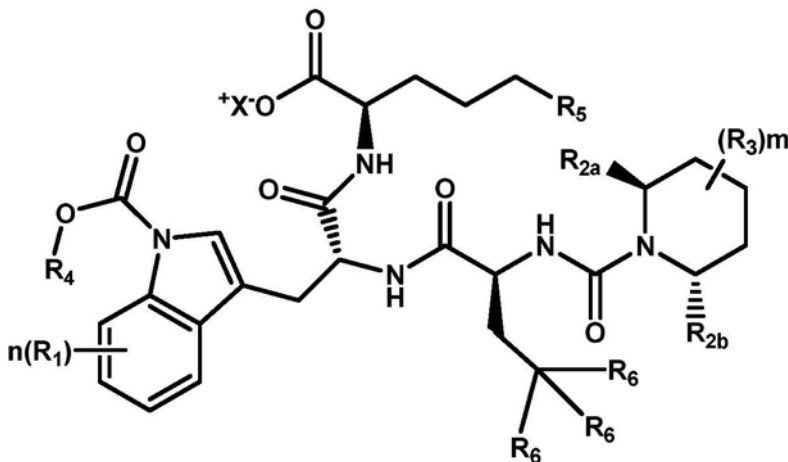
[0056] 在一些实施方案中，式(1)的特异性氧化的ETBR拮抗剂包含1-8个氘原子。在特定的实施方案中，式(1)的特异性氧化的ETBR拮抗剂包含1、2或3个氘原子。

[0057] 在一些实施方案中，特异性氧化的ETBR拮抗剂是以下式(2)化合物：



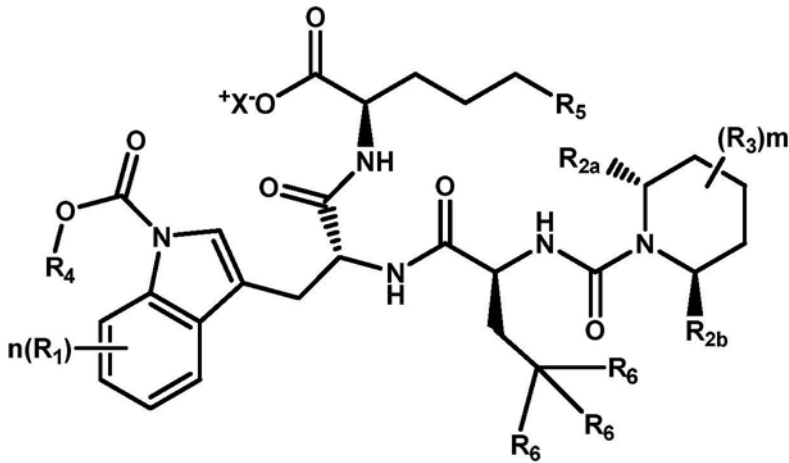
式(2)

[0058] 在一些实施方案中，特异性氧化的ETBR拮抗剂是以下式(3)化合物：



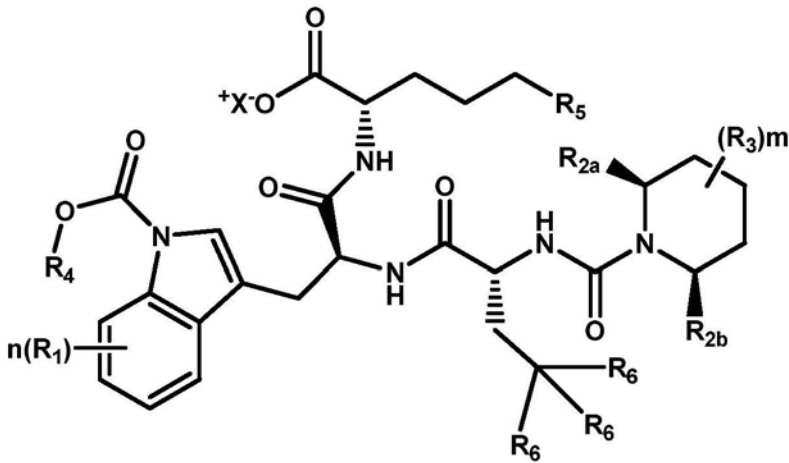
式(3)

[0059] 在一些实施方案中，特异性氧化的ETBR拮抗剂是以下式(4)化合物：



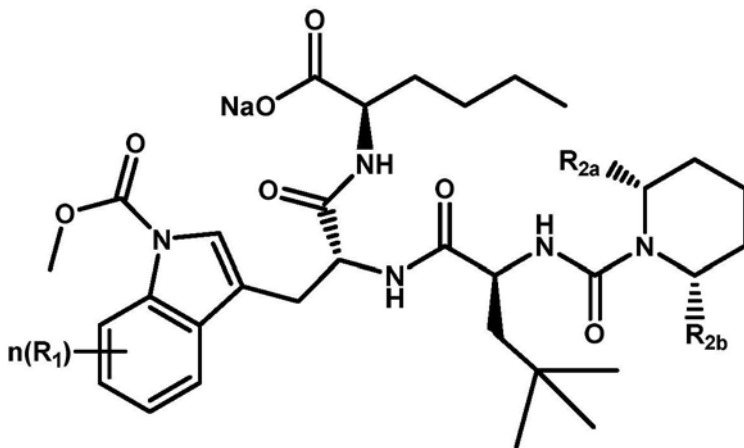
式 (4)

[0060] 在一些实施方案中,特异性氧化的ETBR拮抗剂是以下式(5)化合物:



式 (5)

[0061] 在一些实施方案中,特异性氧化的ETBR拮抗剂是以下式(6)化合物:



式 (6)

[0062] 在一些实施方案中,式(6)的特异性氧化的ETBR拮抗剂, n 是0或1。

[0063] 在式(6)的特异性氧化的ETBR拮抗剂的一些实施方案中, n 是1并且 R_1 是-D。

[0064] 在式(6)的特异性氧化的ETBR拮抗剂的一些实施方案中, n 是1, R_1 是-D;并且 R_{2a} 和

R_{2b}是-CH₃。

[0065] 在式(6)的特异性氘化的ETBR拮抗剂的一些实施方案中,n是0,R₁是-H;R_{2a}是-CH₃并且R_{2b}是-CH₂D。

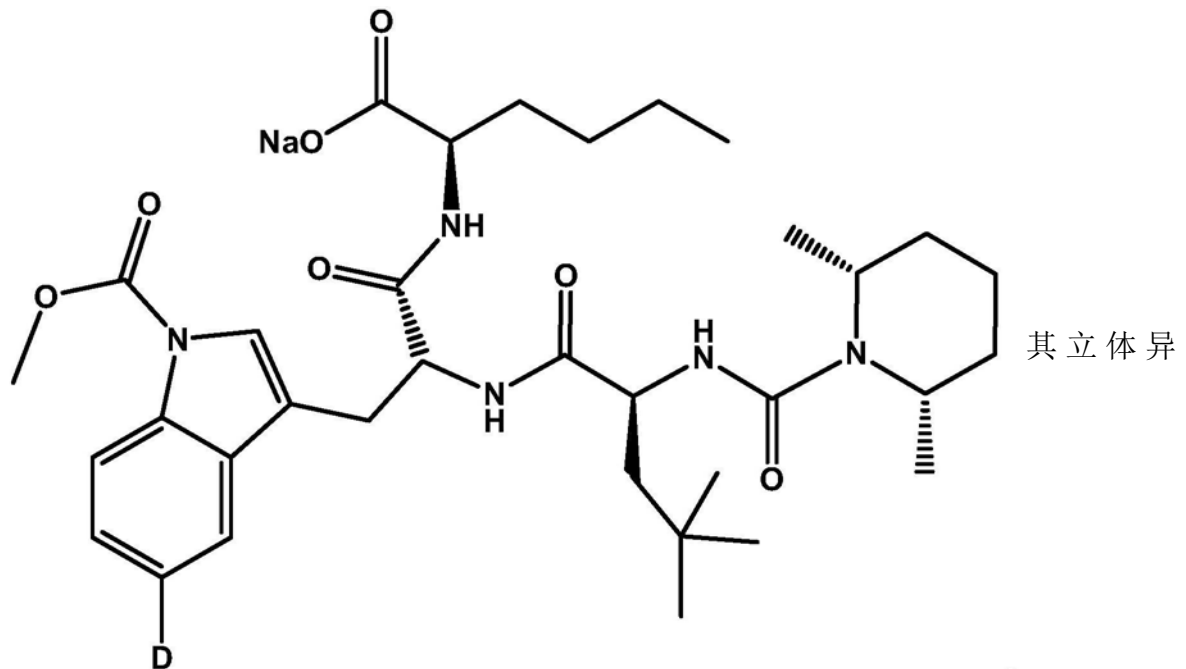
[0066] 在式(6)的特异性氘化的ETBR拮抗剂的一些实施方案中,n是0,R₁是-H;R_{2a}是-CH₂D并且R_{2b}是-CH₃。

[0067] 在式(6)的特异性氘化的ETBR拮抗剂的一些实施方案中,n是0,R₁是-H;并且R_{2a}和R_{2b}是-CH₂D。

[0068] 在式(6)的特异性氘化的ETBR拮抗剂的一些实施方案中,n是1,R₁是-D;并且R_{2a}和R_{2b}是-CH₂D。

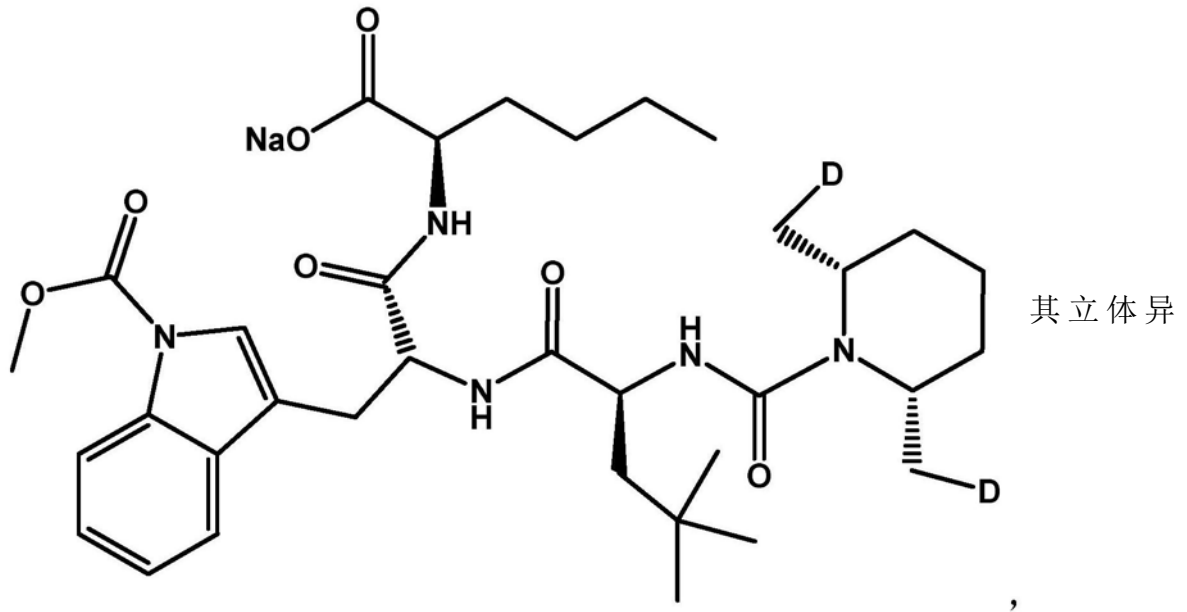
[0069] 在一些实施方案中,特异性氘化的ETBR拮抗剂是BQ-788-A、BQ-788-B、BQ-788-C中的至少一种或其组合,包括其类似物、衍生物、多晶型物、前药和盐,包括氟化类似物。例如,特异性氘化的ETBR拮抗剂可以是BQ-788-A、BQ-788-B或BQ-788-C的氟化类似物。

[0070] 在一些实施方案中,BQ-788-A是以下所示的特异性氘化的ETBR拮抗剂:



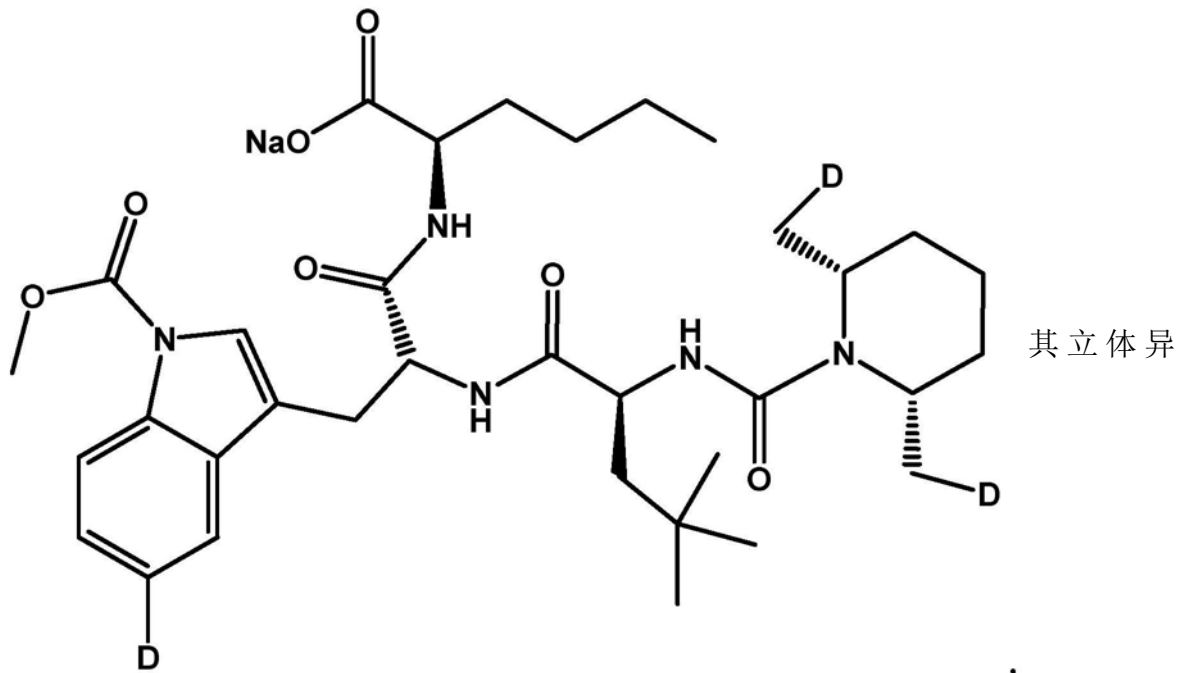
构体或其药学上可接受的盐。

[0071] 在一些实施方案中,BQ-788-B是以下所示的特异性氘化的ETBR拮抗剂:



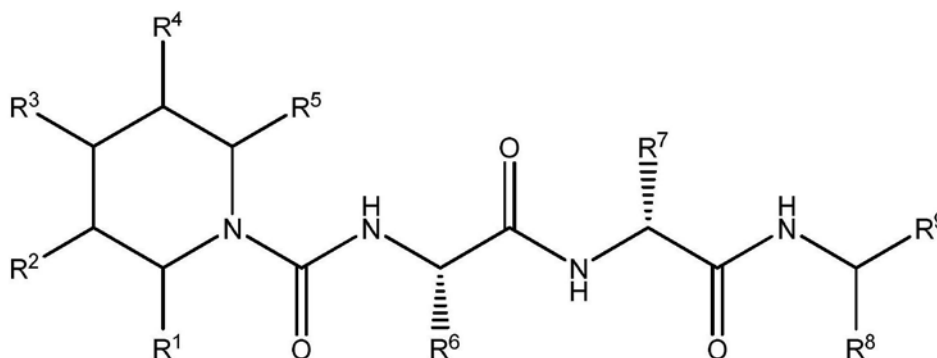
构体或其药学上可接受的盐。

[0072] 在一些实施方案中, BQ-788-C 是以下所示的特异性氧化的 ETBR 拮抗剂:



构体或其药学上可接受的盐。

[0073] 在一些实施方案中, 本文公开的化合物是式 (7) 的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐:



式 (7) ,

其中:

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 或 R^5 中的每一个独立地是氢、卤素、羟基、氘、卤素、羟基、氨基、硝基、任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_3 - C_8 环烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 卤代烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基,任选地其中哌啶基环上的一个或多个碳可以是选自O、N或S的杂原子,或者其中哌啶基环可以包含一个或多个双键;

R^6 是任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_3 - C_8 -环烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 卤代烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基,其中 R^6 任选地包含氘;

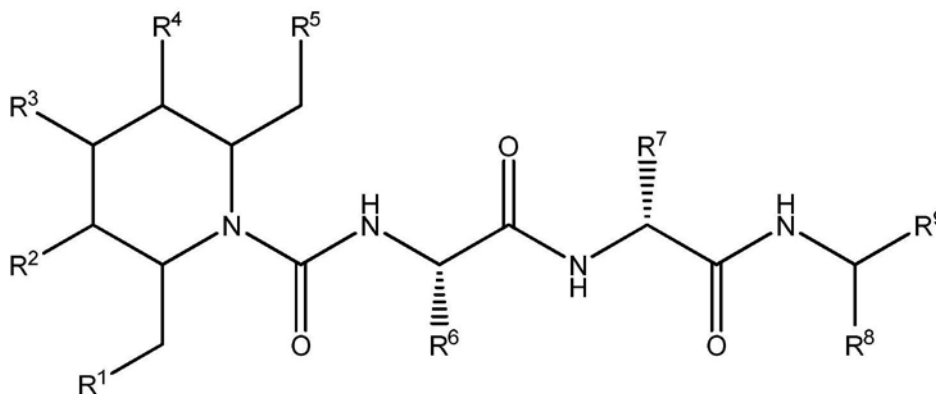
R^7 是任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的多环体系、任选取代的二环、任选取代的杂二环,其中 R^7 任选地包含氘;

R^8 和 R^9 独立地是任选取代的 C_1 - C_8 烷基、任选取代的 C_2 - C_8 烯基、任选取代的 C_2 - C_8 炔基、任选取代的 C_3 - C_8 环烷基、任选取代的 C_1 - C_8 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_8 卤代烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或 $-COOR'$,或者 R^8 和 R^9 可以一起形成任选取代的环烷基、任选取代的环烷基杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或任选取代的多环体系,其中 R^8 或 R^9 各自任选地包含氘;

R' 是氢、羟基或 C_1 - C_8 烷基;并且

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 或 R^9 中的至少一个是氘。

[0074] 在一些实施方案中,本文公开的化合物是式(8)的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐:



式 (8) ,

其中:

R^2 、 R^3 或 R^4 中的每一个独立地是氢、氘、卤素、羟基、氨基、硝基、 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 炔基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_1 - C_8 烷氧基、 C_1 - C_8 卤代烷基、芳基或杂芳基;

R^6 是 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 炔基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_1 - C_8 烷氧基、 C_1 - C_8 卤代烷基、芳基或杂芳基,其中 R^6 任选地包含氘;

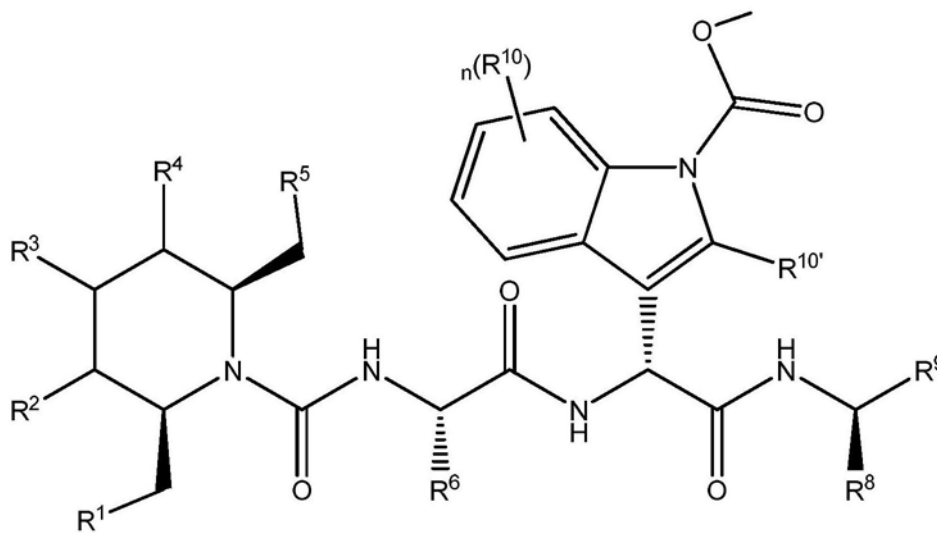
R^7 是取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基或者取代或未取代的多环体系,其中 R^7 任选地包含氘;

R^8 和 R^9 独立地是 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 炔基、 C_3 - C_8 -环烷基、 C_1 - C_8 烷氧基、 C_1 - C_8 卤代烷基、芳基、杂芳基或 $-COOR'$,或者 R^8 和 R^9 可以一起形成取代或未取代的环烷基、取代或未取代的环烷基杂环烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基或者取代或未取代的多环体系,其中 R^8 或 R^9 各自任选地包含氘;

R' 是氢、羟基或 C_1 - C_8 烷基;并且

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 或 R^9 中的至少一个是氘。

[0075] 在一些实施方案中,本文公开的化合物是式(9)的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐:



式 (9) ,

其中:

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 或 R^5 中的每个独立地是氢、氘、卤素、羟基、氨基、硝基、 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 炔基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_1 - C_8 烷氧基、 C_1 - C_8 卤代烷基、芳基或杂芳基;

R^6 是 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 炔基、 C_3 - C_8 -环烷基、 C_1 - C_8 烷氧基、 C_1 - C_8 卤代烷基、芳基或杂芳基,其中 R^6 任选地包含氘;

R^8 和 R^9 独立地是 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 炔基、 C_3 - C_8 环烷基, R^8 和 R^9 独立地是 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 炔基、 C_3 - C_8 -环烷基、 C_1 - C_8 烷氧基、 C_1 - C_8 卤代烷基、芳基、杂芳基或- $COOR'$,或者 R^8 和 R^9 可以一起形成取代或未取代的环烷基、取代或未取代的环烷基杂环烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基或者取代或未取代的多环体系,其中 R^8 或 R^9 各自任选地包含氘;

R^{10} 和 $R^{10'}$ 独立地是氢、氘、卤素、羟基、氨基、硝基、 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 炔基、 C_3 - C_8 -环烷基、 C_1 - C_8 烷氧基、 C_1 - C_8 卤代烷基、芳基或杂芳基;

n 是0-4的整数;并且

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 或 $R^{10'}$ 中的至少一个是氘。

[0076] 药物组合物

[0077] 本文提供了药物组合物,其包含至少一种特异性氧化的ETBR拮抗剂(例如,如本文所述的氧化形式的BQ-788)以及药学上可接受的载体。

[0078] 在一些实施方案中,本文的组合物被配置成包含任何期望的载体或赋形剂的单位剂型,并且被配置用于通过任何期望的路径(例如,口服、静脉内、皮下、肌内、腹膜内、肠胃外、鼻内、颅内)给药。

[0079] 在一些实施方案中,本文所述的组合物对于治疗患者中与ETBR相关的癌症是有用的。在一些实施方案中,癌症是实体瘤。在一些实施方案中,癌症是乳腺癌、黑素瘤、SCC、胶质母细胞瘤、卵巢癌、胰腺癌中的至少一种或其组合。

[0080] 在一些实施方案中,组合物包含约0.1mg至约500mg(例如,约10mg至约100mg)剂量

的特异性氧化的ETBR拮抗剂,和/或约0.01g/mL至约1000mg/mL(例如,约0.1mg/mL至约5mg/mL)浓度的特异性氧化的ETBR拮抗剂。

[0081] 在一些实施方案中,本文所述的组合物以常规的方式使用一种或多种药学上可接受的载体配制,并且还可以以控释制剂的形式给药。可用于这些药物组合物中的药学上可接受的载体包括但不限于二甲基亚砷(DMSO);作为载体的大豆油;离子交换剂;氧化铝;硬脂酸铝;卵磷脂;血清蛋白,如人血清蛋白;缓冲物质,如磷酸盐;甘氨酸;山梨酸;山梨酸钾;饱和植物脂肪酸、水、盐或电解质的偏甘油酯混合物,如醇溶蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐;硅溶胶;三硅酸镁;聚乙烯吡咯烷酮;纤维素基物质;聚乙二醇;羧甲基纤维素钠;聚丙烯酸酯;蜡;聚乙烯-聚氧丙烯嵌段聚合物;聚乙二醇和羊毛脂。

[0082] 在一些实施方案中,组合物包括大豆油、二甲基亚砷(DMSO)、水凝胶中的至少一种或其组合。本文所述的任何实施方案可以是如上所述的单组分油相制剂,其中每种活性成分可以是本文所述的任何剂量或浓度。单组分油相可以是不挥发油,如大豆油。例如,制剂在1mL的单组分油中包含约0.1mg至约5.0mg的每种活性成分(即,单组分油中的每种活性成分为约0.5mg/mL、约1mg/mL或约1.5mg/mL)。可以通过将每种活性成分(例如,每种活性成分约1mg至约50mg)添加到约10mL的单组分油溶液中来制备单组分油相制剂。

[0083] 在一些实施方案中,本文的药物组合物包含DMSO,例如,以约5%至约100%DMSO(例如,约10%至约100%、约20%至约100%、约30%至约100%、约40%至约100%、约50%至约100%、约60%至约100%、约70%至约100%、约80%至约100%、约90%至约100%、约30%至约95%、约45%至约95%、约75%至约95%、约30%至约90%、约45%至约90%、约75%至约90%、约30%至约85%、约45%至约85%或约75%至约85%)的DMSO溶液的形式。例如,药物组合物在1mL的DMSO中包含约0.1mg至约5.0mg的每种活性成分(即,DMSO中的每种活性成分为约0.5mg/mL、约1mg/mL或约1.5mg/mL)。可以通过将每种活性成分(例如,每种活性成分约1mg至约50mg)添加到约10mL的DMSO溶液中来制备DMSO药物组合物。例如,DMSO是包含约5%至约100%DMSO、约25%至约100%DMSO、约50%至约100%DMSO、约75%至约100%DMSO、约5%至约75%DMSO、约25%至约75%DMSO、约50%至约75%DMSO、约5%至约50%DMSO、约25%至约50%DMSO或约5%至约25%DMSO的DMSO溶液。

[0084] 在一些实施方案中,本说明书提供一种控释皮下或肌肉剂量制剂,其包含特异性氧化的ETBR拮抗剂(例如,BQ-788、BQ-017、A192621、其氧化或氟化类似物或其组合)和ETAR拮抗剂(例如,BQ123)在生物相容性递送系统中的均匀分散体,从而在给药后,氧化的ETBR和ETAR拮抗剂缓慢且同时地从制剂中释放进入体循环。

[0085] 在一些实施方案中,将本文所述的药物组合物配制成包含至少一种生物相容性聚合物的控释递送系统。在一些实施方案中,活性化合物与载体一起制备,所述载体将保护化合物免于从体内快速消除,载体诸如控释制剂,包括植入物、水凝胶、热敏性水凝胶和微胶囊化递送系统。可以使用生物可降解的、生物相容性的聚合物,诸如乙烯-乙酸乙烯酯、丙烯酸酯、多聚羧酸、聚酸酐、聚乙醇酸、胶原、聚原酸酯和聚乳酸。在一些实施方案中,生物相容性聚合物是聚(丙交酯)、聚(乙交酯)、聚(丙交酯-共-乙交酯)、聚(乳酸)、聚(乙醇酸)、聚(乳酸-共-乙醇酸)、聚己内酯、聚碳酸酯、聚酯酰胺、聚酸酐、聚(氨基酸)、聚原酸酯、聚氰基丙烯酸酯、聚(对二氧环己酮)、聚(草酸亚烷基酯)、可生物降解的聚氨酯、共混物或其共聚物中的至少一种。

[0086] 在一些实施方案中,药学上可接受的载体包含脂质体或为脂质体。例如,药物组合物或制剂可以包含具有内部体积的脂质体,内部体积包含特异性氧化的ETBR拮抗剂。在一些实施方案中,脂质体被配置为实现特异性氧化的ETBR拮抗剂的控释,例如快速释放、延长释放或其组合。

[0087] 在一些实施方案中,脂质体被配置为实现药物组合物的控释。在一些实施方案中,脂质体被配置为实现药物组合物的快速释放。在其他实施方案中,脂质体被配置或配制为实现药物组合物的延长释放。在一些实施方案中,脂质体被配置为导致药物组合物的快速和延长释放。

[0088] 在一些实施方案中,脂质体被配置为实现特异性氧化的ETBR拮抗剂或半胱天冬酶-8抑制剂或其组合的控释。在一些实施方案中,脂质体被配置为实现特异性氧化的ETBR拮抗剂或半胱天冬酶-8抑制剂或其组合的快速释放。在其他实施方案中,脂质体被配置或配制为实现特异性氧化的ETBR拮抗剂或半胱天冬酶-8抑制剂或其组合的延长释放。在一些实施方案中,脂质体被配置为导致特异性氧化的ETBR拮抗剂或半胱天冬酶-8抑制剂或其组合的快速和延长释放。

[0089] 在一些实施方案中,脂质体悬浮液是药学上可接受的载体。例如,脂质体制剂可以通过以下步骤制备:将适当的脂质(诸如硬脂酰磷脂酰乙醇胺、硬脂酰磷脂酰胆碱、花生酰磷脂酰胆碱和胆固醇)溶解在无机溶剂中然后蒸发,在容器表面留下干燥的脂质薄膜。随后将活性化合物的水溶液引入容器。然后手动旋转容器从而使脂质材料离开容器边缘并分散脂质聚集体,从而形成脂质体悬浮液。

[0090] 在一些实施方案中,药物组合物包含具有内部体积的脂质体,内部体积包含特异性氧化的ETBR拮抗剂或半胱天冬酶-8抑制剂或其组合以及有效量的ETAR拮抗剂、抗PD1抗体、bRAF抑制剂、烟酰胺中的至少一种或其组合。在一些实施方案中,脂质体包括中性脂质、碱性(具有净正电荷)脂质、酸性(具有净负电荷)脂质、胆固醇中的至少一种或其组合。在一些实施方案中,脂质体还包含聚合物组分。在一些实施方案中,脂质体的内部体积至少部分含水,并且包含特异性氧化的ETBR拮抗剂。

[0091] 在一些实施方案中,本说明书在脂质体递送系统(例如,磷脂酰乙醇胺(PE)(诸如二棕榈酰PE(DPPE))和部分不饱和的磷脂酰胆碱(PC)(诸如卵PC(EPC)或SPC)、完全不饱和的PC(诸如HSPC、PG、磷脂酰丝氨酸(PS)、磷脂酰肌醇(PI))中的至少一种或其组合)中提供如本文所述的药物组合物。在一些实施方案中,磷脂是部分不饱和的PG、双棕榈酰磷脂酰甘油(DPPG)、胆固醇、DSPE-PEG2000、聚山梨醇酯-80中的至少一种或其组合。在一些实施方案中,脂质体递送系统是控释系统,例如,快速释放、延长释放、快速和延长释放、延时释放、持续释放、缓慢释放中的至少一种或其组合。

[0092] 在一些实施方案中,本文的药物组合物包含药学上可接受的盐,特别是本文所述化合物的酸或碱加成盐。用于制备可用于该方面的上述碱化合物的药学上可接受的酸加成盐的酸是形成无毒酸加成盐(即,包含药学上可接受的阴离子的盐,诸如盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硝酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、酒石酸氢盐、磷酸盐、酸式磷酸盐、乙酸盐、乳酸盐、柠檬酸盐、酸式柠檬酸盐、酒石酸盐、酒石酸氢盐、琥珀酸盐、马来酸盐、富马酸盐、葡糖酸盐、蔗糖盐、苯甲酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐和双羟萘酸盐[即,1,1'-亚甲基-双-(2-羟基-3-萘甲酸盐)]盐,等等)的那些酸。药学上可接受的碱加成盐也可用于

制备根据本公开内容的化合物或衍生物的药学上可接受的盐形式。可用作制备本质上为酸性的本发明化合物的药学上可接受的碱盐的试剂的化学碱是与这些化合物形成无毒-碱盐的那些碱。这种无毒碱盐包括但不限于衍生自这种药学上可接受的阳离子(诸如碱金属阳离子(例如,钾和钠)和碱土金属阳离子(例如,钙、锌和镁)、铵或诸如N-甲基葡糖胺(葡甲胺)的水溶性胺加成盐以及低链烷醇胺和药学上可接受的有机胺的其他碱盐等的那些盐。

[0093] 在一些实施方案中,口服组合物包括惰性稀释剂或可食用载体。它们可以包封在明胶胶囊中或压制成片剂。出于口服治疗给药的目的,活性化合物或其前药衍生物可以与赋形剂结合,并以片剂、锭剂或胶囊的形式使用。药学上相容的粘合剂和/或佐剂材料可以作为组合物的一部分包括在内。片剂、丸剂、胶囊、锭剂等可以含有任何以下成分或类似性质的化合物:诸如微晶纤维素、黄芪胶或明胶等粘合剂;诸如淀粉或乳糖等赋形剂;诸如海藻酸、Primogel或玉米淀粉等分散剂;诸如硬脂酸镁或Sterotes等润滑剂;诸如胶体二氧化硅等助流剂;诸如蔗糖或糖精等甜味剂;或者诸如薄荷、水杨酸甲酯或柑橘调味剂等调味剂。当剂量单位剂型是胶囊时,除上述类型的材料外,其还可以包含液体载体,诸如脂肪油。此外,剂量单位剂型可以含有改变剂量单位的物理形式的各种其他材料,例如糖衣、虫胶或肠溶剂。

[0094] 在一些实施方案中,活性化合物或其药学上可接受的盐以酞剂、悬浮剂、糖浆、威化饼、口香糖等的组分形式给药。除了活性化合物之外,糖浆还可以包含蔗糖作为甜味剂以及某些防腐剂、染料、着色剂和调味剂。

[0095] 在一些实施方案中,用于肠胃外、皮内、皮下、静脉内、肌内或局部给药的溶剂或悬浮液包括以下组分:诸如注射用水、盐溶液、不挥发油(诸如大豆油)、聚乙二醇、甘油、丙二醇或其他合成溶剂等无菌稀释剂;诸如苯甲醇或尼泊金甲酯等抗菌剂;诸如抗坏血酸或亚硫酸氢钠等抗氧化剂;诸如乙二胺四乙酸的螯合剂;诸如醋酸盐、柠檬酸盐或磷酸盐等缓冲剂,以及诸如氯化钠或葡萄糖等用于调节张力的试剂。可以将母制剂(parental preparation)封装在安瓿瓶、一次性注射器或由玻璃或塑料制成的多剂量小瓶中。在一些实施方案中,静脉内给药的载体是生理盐水或磷酸盐缓冲盐水(PBS)。

[0096] 联合治疗

[0097] 本文公开了用于治疗性联合的药物组合物,其是单个剂型或者同时或分开给药的分开剂型,包含本文所述的特异性氧化的ETBR拮抗剂中的至少一种以及至少一种额外的抗肿瘤剂。在一些实施方案中,至少一种额外的抗肿瘤剂是免疫检查点抑制剂,例如抗PD1抗体或抗PD-L1抗体。在一些实施方案中,给药特异性氧化ETBR拮抗剂的频率是额外的抗肿瘤剂的2、3、4或5倍,例如,在1-3周(例如,约2-3周或约21天)期间给药3次特异性氧化ETBR拮抗剂,而在1-3周(例如,约2-3周或约21天)期间给药1次额外的抗肿瘤剂。

[0098] 在一些实施方案中,本文所述的药物组合物显示出协同效应,因为药物组合物实现以下中的至少一项:比单独给药组成成分获得的加和效果更好的治疗效果(即,更有效);比单独给药更高剂量的组成成分获得的治疗效果更好;与单独给药组成成分所观察到的相比,具有近似或更好的治疗效果,但不良事件或副作用有所减少(即,改善的治疗窗带);或者在一种或两种组成成分的较小剂量下增加效果的持续时间或者具有近似或更好的治疗效果;或其组合。

[0099] 在一些实施方案中,本说明书提供包含第一组合物和第二组合物的药物组合物,

第一组合物包含当与至少一种额外的抗癌剂或抗肿瘤剂一起给药时有效量的如本文所述的特异性氙化的ETBR拮抗剂；第二组合物包含有效量的至少一种如本文所述的额外的抗癌剂或抗肿瘤剂。

[0100] 在一些实施方案中，本说明书提供包含至少一种ETBR拮抗剂（例如，特异性氙化的ETBR拮抗剂）以及至少一种额外的抗肿瘤治疗剂的结合物。在一些实施方案中，至少一种额外的抗肿瘤剂是bRaf抑制剂、免疫检查点抑制剂、半胱天冬酶-8抑制剂、ETAR拮抗剂、烟酰胺、化疗剂（例如，紫杉烷、激酶抑制剂）或其他受体拮抗剂或其组合。在一些实施方案中，药物组合物包含有效量（例如，协同有效量）的下述至少两种：特异性氙化的ETBR拮抗剂、bRaf抑制剂、免疫检查点抑制剂、半胱天冬酶-8抑制剂、ETAR拮抗剂、烟酰胺、化疗剂（例如，紫杉烷、激酶抑制剂）或其他受体拮抗剂或其组合。

[0101] 在一些实施方案中，特异性氙化的ETBR拮抗剂和至少一种额外的抗肿瘤剂包含在分开的药物组合物中。在一些实施方案中，特异性氙化的ETBR拮抗剂和至少一种额外的抗肿瘤剂包含在相同的药物组合物中。

[0102] 在一些实施方案中，本说明书提供一种方法，其包括给药治疗癌症有效量的如本文所述的特异性氙化的ETBR拮抗剂、抗肿瘤剂以及药学上可接受的赋形剂或载体。在一些实施方案中，特异性氙化的ETBR拮抗剂是氙化的BQ-788、BQ-017、A192621、BQ-788-A、BQ-788-B或BQ-788-C中的至少一种或其组合。

[0103] 在一些实施方案中，本说明书提供一种药物组合物，其包含治疗癌症有效量的如本文所述的特异性氙化的ETBR拮抗剂和药学上可接受的载体。在一些实施方案中，当还与至少一种额外的抗肿瘤剂以及药学上可接受的赋形剂或载体一起给药时，该量有效治疗癌症。在一些实施方案中，特异性氙化的ETBR拮抗剂是氙化的BQ-788、BQ-017、A192621、BQ-788-A、BQ-788-B或BQ-788-C中的至少一种或其组合。

[0104] 在一些实施方案中，本说明书提供一种治疗性结合物，其包括在相同或分开的剂型中有效量的至少一种ETBR拮抗剂以及有效量的至少一种抗肿瘤剂。在一些实施方案中，该结合物包含协同有效量的至少一种ETBR拮抗剂。在一些实施方案中，该结合物包含协同有效量的至少一种抗肿瘤剂。在一些实施方案中，该结合物包含药学上可接受的载体。在一些实施方案中，该结合物或制剂包含在一个或多个单位剂型中。在进一步的实施方案中，该结合物包含在分开的单位剂型中，例如第一容器包含至少一种ETBR拮抗剂，并且第二容器包含至少一种抗肿瘤剂。在一些实施方案中，ETBR拮抗剂是如本文所述的特异性氙化的ETBR拮抗剂。

[0105] 在一些实施方案中，本说明书提供联合治疗，包括给药：(a) 第一组合物，其包含有效量的特异性氙化的ETBR拮抗剂和药学上可接受的载体或赋形剂；以及(b) 第二组合物，其包含有效量的至少一种额外的抗肿瘤剂以及药学上可接受的载体或赋形剂，其中该给药显示出协同的抗癌活性。在一些实施方案中，特异性氙化的ETBR拮抗剂是如本文所述的氙化的BQ-788。

[0106] 在一些实施方案中，至少一种抗肿瘤剂是免疫检查点抑制剂。在一些实施方案中，免疫检查点抑制剂是抗PD1抗体或抗PD-L1抗体。在一些实施方案中，抗PD1抗体是纳武单抗、派姆单抗、pidilizumab中的至少一种或其任何组合。在一些实施方案中，抗PD-L1抗体是阿特珠单抗、MDX-1105、阿维鲁单抗、度伐鲁单抗中的至少一种或其任何组合。

[0107] 在一些实施方案中, bRAF抑制剂是达拉菲尼(dabrafenib)、索拉非尼(sorafenib)、维罗非尼(vemurafenib)或者本领域技术人员已知或可知的任何其他b R A F抑制剂中的至少一种。

[0108] 在一些实施方案中, 半胱天冬酶-8是ETBR的下游受动器, 半胱天冬酶-8抑制剂阻断促进由于ETBR激活而触发的侵袭和转移的分子事件。因此, 半胱天冬酶-8抑制剂可以分类为半胱天冬酶-8拮抗剂或或ETBR信号传递的拮抗剂/抑制剂。在一些实施方案中, 半胱天冬酶-8抑制剂肽具有Ac-AAVALLPAVLLAALAPIETD-CHO的序列, 其可从EMD Millipore (Billerica, MA01821, 美国) 商购获得。

[0109] 在一些实施方案中, ETBR的生理作用是从循环中清除过量的内皮素-1 (ET-1) 水平。不受任何特定理论的束缚, 据推测, 给药特异性氧化ETBR拮抗剂防止清除ET-1并提高ET-1血清水平。由于其对内皮素A受体 (ETAR) 的激活作用, ET-1的血清水平提高与多种不良反应有关, 包括高血压、肺动脉高压和肾血管收缩。在一些实施方案中, 为了最小化ETAR激活的不期望反应, 本说明书提供了特异性氧化的ETBR拮抗剂与ETAR拮抗剂联合治疗 (以单个剂型或者大约同时给药的分开的剂型) 的药物组合物和方法。ETAR拮抗剂协同地作用以增强特异性氧化的ETBR拮抗剂的有益效果, 同时使不良事件或副作用最小化。还出乎预料的是, 有效量 (例如, 协同有效量) 的烟酰胺协同有效地使特异性氧化的ETBR拮抗剂的不良事件或副作用 (诸如体重减轻) 最小化。本文所述的制剂对于治疗患者中的癌症 (例如, 乳腺癌、黑素瘤、SCC、胶质母细胞瘤、实体瘤或其组合) 是有用的。

[0110] 在一些实施方案中, ETAR拮抗剂是BQ123。BQ123 (2-[(3R, 6R, 9S, 12R, 15S) -6-(1H-吡啶-3-基甲基)-9-(2-甲基丙基)-2, 5, 8, 11, 14-戊氧-12-丙-2-基-1, 4, 7, 10, 13-五氮杂双环[13.3.0]十八烷-3-基]乙酸或环(D-Trp-D-Asp-Pro-D-Val-Leu)) 是选择性的ETAR拮抗剂。(Ishikawa等人, (1992). "Cyclic pentapeptide endothelin antagonists with high ETA selectivity. Potency-and solubility-enhancing modifications." Journal of Medicinal Chemistry 35(11):1239-42, 其通过引用并入本文)。BQ123可从例如ABI Chem (AC1L9EDH) 商购获得。

[0111] 在一些实施方案中, 本文的药物组合物包含有效量的特异性氧化的ETBR拮抗剂与有效量的ETAR拮抗剂的结合物, 以及药学上可接受的载体。在一些实施方案中, ETAR的有效量是协同有效量。在一些实施方案中, 特异性氧化的ETBR拮抗剂是BQ-788、A192621的氧化形式中的至少一种或其组合, 包括其类似物、衍生物、多晶型物、前药和盐。在一些实施方案中, ETAR拮抗剂是BQ123, 包括其类似物、衍生物、多晶型物、前药和盐。

[0112] 在一些实施方案中, 额外的抗肿瘤剂是以下中的至少一种或它们的组合: apx005m、伊匹单抗(ipilimumab)、维罗非尼(vemurafenib)、达卡巴嗪(dacarbazine)、纳武单抗(nivolumab)、派姆单抗(pembrolizumab)、烟酰胺、白介素-2、DEDN6526、Talimogene laherparepvec、肿瘤浸润淋巴细胞、抗血管生成剂、阿霉素(adriamycin)、喜树碱(camptothecin)、卡铂(carboplatin)、顺铂(cisplatin)、柔红霉素(daunorubicin)、多柔比星(doxorubicin)、 α 、 β 或 γ 干扰素、伊立替康(irinotecan)、多西他赛(docetaxel)、紫杉醇、拓扑替康(topotecan)、阿曲生坦(atrasentan)、替唑生坦(tezosentan)、波生坦(bosentan)、西他生坦(sitaxsentan)、恩拉生坦(enrasentan)、齐泊腾坦(zibotentan)、Ro468443、TBC10950、TBC10894、A192621、A308165、SB209670、SB17242、A182086、(s)-

Lu302872、J-104132、TAK-044、角蝰毒素56c、IRL2500、RES7011、Aselacins A、B和C、Ro470203、Ro462005、磺胺甲恶唑、考尺霉素I、II和III、L749329、L571281、L754142、J104132、CGS27830、PD142893、PD143296、PD145065、PD156252、PD159020、PD160672、PD160874、TM-ET-1、IRL3630、Ro485695、L75037、LU224332、PD142893、LU302872、PD145065、Ro610612、SB217242。在一些实施方案中，额外的抗肿瘤剂是RAF激酶拮抗剂、MEK拮抗剂或其组合。在一些实施方案中，抗肿瘤剂是IDO抑制剂、HDAC抑制剂、DNMT抑制剂、腺苷受体抑制剂、CXCR4/CXCL12轴抑制剂中的至少一种或其组合。在一些实施方案中，DNMT抑制剂是维达扎(vidaza)。在一些实施方案中，HDAC抑制剂是恩替诺特(entinostat)、莫西司他(mocetinostat)、inostat、罗米地辛(romidepsin)、ACY-241、farydak中的至少一种或其组合。在一些实施方案中，腺苷受体抑制剂是CPI-444(V81444)、PBF-509、MEDI9447、MK-3814、AZD4635、BMS-986179中的至少一种或其组合。在一些实施方案中，CXCR4/CXCL12轴抑制剂是ulocuplumab、BL-8040、PF-06747143、POL6326、普乐沙福(plerixafor)、ALX-0651、LY2510924、AMD11070、X4P-001、Q122、USL311、布利沙福(burixafor)氢溴酸盐(hydrobromid)、CX-01、CTCE 9908、GMI-1359中的至少一种或其组合。在一些实施方案中，抗肿瘤剂是选自沙利度胺(thalidomide)、马立马司他(marimastat)、COL-3、BMS275291、角鲨多胺(squalamine)、2-ME、SU6668、新伐司他(neovastat)、Medi522、EMD121974、CAI、塞来昔布(celecoxib)、白介素-12、IM862、TNP470、阿瓦斯丁(avastin)、格列卫(gleevec)、赫赛汀(herceptin)或其组合的抗血管生成剂。在一些实施方案中，抗肿瘤剂是细胞CDK4/6周期抑制剂，例如瑞博西利(ribociclib)、哌柏西利(palbociclib)、啞西利(milciclib)、伏罗西利(voruciclib)、阿贝西利(abemaciclib)、夫拉平度(flavopiridol)或其组合。

[0113] 在一些实施方案中，特异性氧化的ETBR拮抗剂的剂量是约0.1 μ g至约500mg(例如，约100 μ g至约4000 μ g)和/或特异性氧化的ETBR拮抗剂的浓度是组合物的约0.01 μ g/mL至约1000mg/mL(例如，约0.1mg/mL至约5mg/mL)。

[0114] 在一些实施方案中，ETAR拮抗剂的剂量是约0.1 μ g至约500mg(例如，约100 μ g至约4000 μ g)和/或ETAR拮抗剂的浓度是组合物的约0.01 μ g/mL至约1000mg/mL(例如，约0.1mg/mL至约5mg/mL)。

[0115] 在一些实施方案中，抗PD1抗体的剂量是约0.1 μ g至约500mg(例如，约100 μ g至约4000 μ g)和/或抗PD1抗体的浓度是组合物的约0.01 μ g/mL至约1000mg/mL(例如，约0.1mg/mL至约5mg/mL)。

[0116] 在一些实施方案中，bRAF抑制剂的剂量是约0.1 μ g至约500mg(例如，约100 μ g至约4000 μ g)和/或bRAF抑制剂的浓度是组合物的约0.01 μ g/mL至约1000mg/mL(例如，约0.1mg/mL至约5mg/mL)。

[0117] 在一些实施方案中，烟酰胺的剂量是约0.1 μ g至约500mg(例如，约100 μ g至约4000 μ g)和/或烟酰胺的浓度是组合物的约0.01 μ g/mL至约1000mg/mL(例如，约0.1mg/mL至约5mg/mL)。

[0118] 在一些实施方案中，半胱天冬酶-8抑制剂的剂量是约0.1 μ g至约500mg(例如，约100 μ g至约4000 μ g或者约1 μ g至约4000 μ g)和/或半胱天冬酶-8抑制剂的浓度是组合物的约0.01 μ g/mL至约1000mg/mL(例如，约0.1mg/mL至约5mg/mL)。

[0119] 在一些实施方案中，至少一种特异性氧化的ETBR拮抗剂和/或至少一种抗肿瘤剂

[0121] 在一些实施方案中,抗PD1抗体的剂量是约0.1mg/kg至约9.0mg/kg。例如,抗PD1抗体的剂量是约0.1mg/kg至约9.0mg/kg、约0.1mg/kg至约8.0mg/kg、约0.1mg/kg至约7.0mg/kg、约0.1mg/kg至约6.0mg/kg、约0.1mg/kg至约5.0mg/kg、约0.1mg/kg至约4.0mg/kg、约0.1mg/kg至约3.0mg/kg、约0.1mg/kg至约2.0mg/kg、约0.1mg/kg至约1.0mg/kg、约1.0mg/kg至约9.0mg/kg、约1.0mg/kg至约8.0mg/kg、约1.0mg/kg至约7.0mg/kg、约1.0mg/kg至约6.0mg/kg、约1.0mg/kg至约5.0mg/kg、约1.0mg/kg至约4.0mg/kg、约1.0mg/kg至约3.0mg/kg、约1.0mg/kg至约2.0mg/kg、约2.0mg/kg至约9.0mg/kg、约2.0mg/kg至约8.0mg/kg、约2.0mg/kg至约7.0mg/kg、约2.0mg/kg至约6.0mg/kg、约2.0mg/kg至约5.0mg/kg、约2.0mg/kg至约4.0mg/kg、约2.0mg/kg至约3.0mg/kg、约3.0mg/kg至约9.0mg/kg、约3.0mg/kg至约8.0mg/kg、约3.0mg/kg至约7.0mg/kg、约3.0mg/kg至约6.0mg/kg、约3.0mg/kg至约5.0mg/kg、约3.0mg/kg至约4.0mg/kg、约4.0mg/kg至约9.0mg/kg、约4.0mg/kg至约8.0mg/kg、约4.0mg/kg至约7.0mg/kg、约4.0mg/kg至约6.0mg/kg、约4.0mg/kg至约5.0mg/kg、约5.0mg/kg至约9.0mg/kg、约5.0mg/kg至约8.0mg/kg、约5.0mg/kg至约7.0mg/kg、约5.0mg/kg至约6.0mg/kg、约6.0mg/kg至约9.0mg/kg、约6.0mg/kg至约8.0mg/kg、约6.0mg/kg至约7.0mg/kg、约7.0mg/kg至约9.0mg/kg、约7.0mg/kg至约8.0mg/kg或约8.0mg/kg至约9.0mg/kg。

[0122] 在一些实施方案中,bRAF抑制剂的剂量是约1mg至约1500mg。例如,bRAF抑制剂的剂量是约1mg至约1500mg、约1mg至约1250mg、约1mg至约1000mg、约1mg至约750mg、约1mg至约500mg、约1mg至约250mg、约250mg至约1500mg、约250mg至约1250mg、约250mg至约1000mg、约250mg至约750mg、约250mg至约500mg、约500mg至约1500mg、约500mg至约1250mg、约500mg至约1000mg、约500mg至约750mg、约750mg至约1500mg、约750mg至约1250mg、约750mg至约1000mg、约1000mg至约1500mg、约1000mg至约1250mg或约1250mg至约1500mg。

[0123] 在一些实施方案中,烟酰胺的剂量是约1mg至约3000mg。例如,烟酰胺的剂量是约1mg至约3000mg、约1mg至约2750mg、约1mg至约2500mg、约1mg至约2250mg、约1mg至约2000mg、约1mg至约1750mg、约1mg至约1500mg、约1mg至约1250mg、约1mg至约1000mg、约1mg至约750mg、约1mg至约500mg、约1mg至约250mg、约250mg至约3000mg、约250mg至约2750mg、约250mg至约2500mg、约250mg至约2250mg、约250mg至约2000mg、约250mg至约1750mg、约250mg至约1500mg、约250mg至约1250mg、约250mg至约1000mg、约250mg至约750mg、约250mg至约500mg、约500mg至约3000mg、约500mg至约2750mg、约500mg至约2500mg、约500mg至约2250mg、约500mg至约2000mg、约500mg至约1750mg、约500mg至约1500mg、约500mg至约1250mg、约500mg至约1000mg、约500mg至约750mg、约750mg至约3000mg、约750mg至约2750mg、约750mg至约2500mg、约750mg至约2250mg、约750mg至约2000mg、约750mg至约1750mg、约750mg至约1500mg、约750mg至约1250mg、约750mg至约1000mg、约1000mg至约3000mg、约1000mg至约2750mg、约1000mg至约2500mg、约1000mg至约2250mg、约1000mg至约2000mg、约1000mg至约1750mg、约1000mg至约1500mg、约1000mg至约1250mg、约1250mg至约3000mg、约1250mg至约2750mg、约1250mg至约2500mg、约1250mg至约2250mg、约1250mg至约2000mg、约1250mg至约1750mg、约1250mg至约1500mg、约1500mg至约3000mg、约1500mg至约2750mg、约1500mg至约2500mg、约1500mg至约2250mg、约1500mg至约2000mg、约1500mg至约1750mg、约1750mg至约3000mg、约1750mg至约2750mg、约1750mg至约2500mg、约1750mg至约2250mg、约1750mg至约2000mg、约2000mg至约3000mg、约2000mg至约2750mg、约2000mg至约

2500mg、约2000mg至约2250mg、约2250mg至约3000mg、约2250mg至约2750mg、约2250mg至约2500mg、约2500mg至约3000mg、约2500mg至约2750mg或约2750mg至约3000mg。

[0124] 试剂盒

[0125] 本文公开了用于治疗受试者(例如,人类受试者)中的实体瘤癌症的试剂盒或药物组合物,其包含有效量的至少一种ETBR拮抗剂用于与至少一种免疫检查点抑制剂联合治疗剂,以及药学上可接受的载体。在一些实施方案中,至少一种ETBR拮抗剂是至少一种特异性氧化的ETBR拮抗剂,例如,如本文所述的氧化的BQ-788。在一些实施方案中,至少一种ETBR拮抗剂(例如,氧化的BQ-788)与免疫检查点抑制剂一起安置在单个容器中。在一些实施方案中,至少一种ETBR拮抗剂(例如,氧化的BQ-788)置于第一容器中,并且免疫检查点抑制剂置于第二容器中,其中至少一种ETBR拮抗剂与免疫检查点抑制剂大约同时给药。

[0126] 在一些实施方案中,本说明书提供了用于治疗人类受试者中的实体瘤癌症的试剂盒,其包含一定量的至少一种免疫检查点抑制剂、协同有效量的BQ-788以及药学上可接受的载体或赋形剂。在一些实施方案中,BQ-788是至少一种氧化的BQ-788。在一些实施方案中,至少一种检查点抑制剂是抗PD1抗体或抗PD-L1抗体。

[0127] 给药途径

[0128] 本文公开了给药本文公开的药物组合物的各种途径。根据本公开内容,本文所述的化合物可以通过口服、肠胃外或局部途径以单剂量或分剂量给药。活性化合物的给药范围可以从连续(静脉滴注)到每天几次口服给药(例如,Q.O.D.或Q.I.D.),并且可以包括口服、局部、肠胃外、肌内、静脉内、皮下、经皮(其可以包括渗透增强剂)、经颊部、经舌下和栓剂给药以及其他给药途径。肠溶包衣口服片剂也可用于提高口服给药途径中化合物的生物利用度。最有效的剂型将取决于所选的特定药剂的药代动力学以及患者疾病的严重程度。还可以使用根据本公开内容的化合物作为喷雾剂、雾剂或气雾剂用于鼻内、气管内或肺部给药。因此,本公开内容还涉及药物组合物,其包含有效量的如本文所述的化合物,任选地与药学上可接受的载体、添加剂或赋形剂组合。本公开内容的化合物可以以立即释放、中间释放或者持续释放或控释剂型给药。在一些实施方案中,持续释放或控释剂型可以通过口服给药,也可以通过栓剂和经皮或其他局部剂型给药。脂质体剂型的肌内注射也可用于控制或维持化合物在注射部位的释放。

[0129] 在一些实施方案中,如本文所述的药物组合物是通过口服、肠胃外、通过吸入喷雾剂、局部、直肠、经鼻、经颊部、经阴道或通过植入型药盒给药的。如本文所用的术语“肠胃外”包括皮下、静脉内、肌内、关节内、滑膜内、胸骨内、鞘内、肝内、病灶内和颅内注射或输注技术。在一些实施方案中,组合物通过口服、腹膜内或静脉内给药。

[0130] 在一些实施方案中,本文所述的组合物的无菌可注射剂型是水性或油性悬浮液。可以使用合适的分散剂或润湿剂和悬浮剂来配制这些悬浮液。无菌注射制剂也可以是无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌注射溶液或悬浮液,例如作为1,3-丁二醇中的溶液。在可接受的载体和溶剂中,可以使用的是水、林格氏液和等渗氯化钠溶液。此外,无菌的不挥发油通常用作溶剂或悬浮介质。为此,可以使用任何温和的不挥发油,包括合成的甘油单酯或甘油二酯。脂肪酸(诸如油酸及其甘油酯衍生物)以及天然的药学上可接受的油(诸如橄榄油、蓖麻油或大豆油,尤其是它们的聚氧乙烯化形式)可用于制备注射剂。这些油溶液或悬浮液也可能包含长链醇稀释剂或分散剂,诸如Ph.Helv或类似的醇。

[0131] 在一些实施方案中,本文所述的药物组合物以任何口服可接受的剂型(包括但不限于胶囊、片剂、水性悬浮液或溶液)通过口服给药。在口服片剂的情况下,常用的载体包括乳糖和玉米淀粉。通常还加入润滑剂,例如硬脂酸镁。对于以胶囊形式的口服给药,有用的稀释剂包括乳糖和干燥玉米淀粉。当口服使用水性悬浮液时,活性成分与乳化剂和悬浮剂组合。如果需要,也可以加入某些甜味剂、调味剂或着色剂。

[0132] 在一些实施方案中,本文所述的药物组合物以栓剂形式通过直肠给药施用。可以通过将药剂与合适的无刺激性赋形剂混合来制备这些栓剂,赋形剂在室温下为固体但在直肠温度下为液体,因此将在直肠中熔化以释放药物。这种材料包括可可脂、蜂蜡和聚乙二醇。

[0133] 在一些实施方案中,本文所述的药物组合物是局部给药的。为这些区域或器官中的每一个容易地制备合适的局部制剂。下肠道局部应用可以以直肠栓剂制剂(见上文)或合适的灌肠制剂实现。还可以使用局部可接受的经皮贴剂。

[0134] 在一些实施方案中,对于局部应用,将药物组合物配制成含有悬浮于或溶解于一种或多种载体中的活性组分的合适软膏。用于本公开内容的化合物的局部给药的载体包括但不限于矿物油、液体矿脂、DMSO、白矿脂、丙二醇、聚氧乙烯、聚氧丙烯化合物、乳化蜡和水。在一些实施方案中,可以将化合物涂覆到将通过外科手术植入患者的支架上,以抑制或降低在患者的支架中发生阻塞的可能性。

[0135] 在一些实施方案中,将药物组合物被配制成含有悬浮或溶解在一种或多种药学上可接受的载体中的活性组分的合适洗剂或霜剂。合适的载体包括但不限于矿物油、山梨醇单硬脂酸酯、聚山梨醇酯60、十六烷基酯蜡(cetyl esters wax)、鲸蜡硬脂醇、2-辛基十二烷醇、苯甲醇和水。

[0136] 在一些实施方案中,对于眼科应用,将药物组合物配制成在等渗的、pH调节的无菌盐水中的微粉化混悬液,或配制成在等渗的、pH调节的无菌盐水中的溶液,其含有或不含有诸如苯扎氯铵的防腐剂。或者,对于眼科应用,可以将药物组合物配制成诸如矿脂的软膏。

[0137] 在一些实施方案中,本文所述的药物组合物通过鼻用气雾剂或吸入剂给药。根据本文所述的关于药物组合物的技术制备这种组合物,并且可以采用苯甲醇或其他合适的防腐剂、提高生物利用度的吸收促进剂、碳氟化合物和/或其他常规的增溶剂或分散剂将这种组合物制备成盐水溶液。在一些实施方案中,本说明书提供了包含脂质体的制剂,脂质体包括有效量(例如,协同有效量)的ETBR拮抗剂或半胱天冬酶-8抑制剂中的至少一种或其组合,和/或有效量(例如,协同有效量)的ETAR拮抗剂、抗PD1抗体、bRAF抑制剂、烟酰胺中的至少一种或其组合,其中该脂质体制剂被配置为或适用于鼻内递送或舌下递送。在进一步的实施方案中,脂质体还包含如上所述的额外的抗癌剂。

[0138] 在一些实施方案中,应将组合物配制成单独地含有约0.05毫克至约750毫克或更多(例如,约1毫克至约600毫克或者约10毫克至约500毫克)的活性成分,或者与本公开内容的至少一种其他化合物组合。还应当理解,用于任何特定患者的具体剂量和治疗方案将取决于多种因素,包括所采用的具体化合物的活性、年龄、体重、一般健康、性别、饮食、给药时间、排泄率、药物组合以及治疗医生的判断和正在治疗的具体疾病或病况的严重性。

[0139] 在一些实施方案中,通过向患者(受试者)给药有效量的本公开内容的化合物(包括其药学上可接受的盐、溶剂化物或多晶型物,任选地单独存在于药学上可接受的载体或

稀释剂中,或者与本文另外指定的其他已知的促红细胞生成剂组合存在于药学上可接受的载体或稀释剂中)来治疗需要使用本文所述方法的化合物治疗的患者或受试者。

[0140] 在一些实施方案中,本文的化合物或组合物通过口服、肠胃外、皮内、通过注射(静脉内、皮下或肌内)、局部、包括经皮以液体、乳膏、凝胶或固体形式或通过气雾剂形式给药。

[0141] 在一些实施方案中,活性成分以足以向患者递送所需适应证的治疗有效量的量包含在药学上可接受的载体或稀释剂中,而不会在所治疗的患者中引起严重的毒性作用。对于所有本文提及的病况,活性化合物的示例性剂量是每天约10ng/kg至300ng/kg、约10ng/kg至1 μ g/kg、约1 μ g/kg至10 μ g/kg、约10 μ g/kg至100 μ g/kg、约100 μ g/kg至1000 μ g/kg、约1mg/kg至30mg/kg、约1mg/kg至300mg/kg或0.1至100mg/kg,更通常地是每天接受者/患者每千克体重0.5至约25mg。典型的局部剂量在合适的载体中为0.01-5%wt/wt。

[0142] 在一些实施方案中,本文的活性成分以任何合适的单位剂型方便地给药,包括但不限于每单位剂型中含有小于1mg、1mg至3000mg,例如5至500mg的活性成分。约25-250mg的口服剂量通常是方便的。

[0143] 在一些实施方案中,给药活性成分使活性化合物的血浆峰值浓度达到约0.00001-30mM,例如约0.1-30 μ M。这可以通过例如静脉注射活性成分的溶液或制剂来实现,任选地在盐水或水性介质中,或以活性成分的大丸剂给药。口服给药也适于产生活性剂的有效血浆浓度。

[0144] 治疗方法

[0145] 本文公开了用于治疗或改善受试者或患者(例如,诸如人的动物)的疾病、病症或其症状的方法,包括向有需要的受试者给药有效量(例如,治疗有效量或协同有效量)的本文所述的药物组合物,其中该组合物有效用于治疗或改善受试者的疾病、病症或其症状。在一些实施方案中,疾病或病症是与ETBR相关的癌症或对基于免疫的疗法不敏感的癌症或两者。在一些实施方案中,药物组合物包含有效量的特异性氧化的ETBR拮抗剂,例如本文所述的氧化的BQ-788或BQ-788-B。在一些实施方案中,与ETBR相关的癌症是乳腺癌、转移性乳腺癌、黑素瘤、鳞状细胞癌、胶质母细胞瘤中的至少一种或其组合。在一些实施方案中,癌症是实体瘤癌症。在一些实施方案中,待治疗的与ETBR相关的癌症不包括乳腺癌、黑素瘤、转移性乳腺癌或转移性黑素瘤。

[0146] 在一些实施方案中,单独给药特异性氧化的ETBR拮抗剂或者将特异性氧化的ETBR拮抗剂与至少一种ETBR拮抗剂和免疫检查点抑制剂联合给药足以实现对癌症的至少一种症状的治疗或改善。在一些实施方案中,单独给药ETBR拮抗剂或者将ETBR拮抗剂与免疫检查点联合给药实现了对肿瘤浸润淋巴细胞、巨噬细胞、三级淋巴器官形成或其组合的刺激或增强。在一些实施方案中,利用小鼠的V600E+SM1癌症模型(例如,C57BL/6小鼠模型)确定癌症的治疗或改善或者肿瘤浸润淋巴细胞、巨噬细胞、诱导三级淋巴器官形成的刺激或增强或其组合。在一些实施方案中,至少一种ETBR拮抗剂和免疫检查点抑制剂(无论是单个制剂还是分开的制剂)以单位剂型给药。在一些实施方案中,单位剂型包含协同有效量的每一种的至少一种ETBR拮抗剂和免疫检查点抑制剂。

[0147] 在一些实施方案中,本说明书提供了用于治疗受试者的癌症(例如,实体瘤癌症)的方法,包括向有需要的受试者单独给药或与免疫检查点抑制剂联合给药有效剂量的如本文所述的特异性氧化ETBR拮抗剂,其中该给药实现了对癌症的至少一种症状的治疗或改

善。

[0148] 在一些实施方案中,本说明书提供了治疗受试者的癌症的方法,包括向有需要的受试者给药有效剂量的如本文所述的特异性氧化的ETBR,并向受试者给药免疫检查点抑制剂,其中该给药实现以下中的至少一项:

- a. 肿瘤浸润淋巴细胞 (TIL) 的增强或刺激,
- b. 肿瘤相关巨噬细胞 (TAM) 的增加,
- c. 三级淋巴器官 (TLO) 形成的增强或刺激或者

d. 其组合,并且由此治疗或改善癌症的至少一种症状。在一些实施方案中,(a)-(d)在人体中通过活检或在动物模型中测定。在一些实施方案中,动物模型是小鼠的V600E+SM1癌症模型,例如C57BL/6小鼠模型。

[0149] 在一些实施方案中,至少一种特异性氧化的ETBR拮抗剂是本文所述的至少一种氧化形式的BQ-788。在进一步的实施方案中,氧化的BQ-788是BQ-788-A、BQ-788-B、BQ-788-C或其组合。

[0150] 在一些实施方案中,本文用于治疗癌症的方法包括向有需要的患者给药至少一种ETBR拮抗剂,其中该至少一种ETBR拮抗剂对于治疗或改善患者癌症的至少一种症状是有效的。在一些实施方案中,至少一种ETBR拮抗剂是至少一种特异性氧化的ETBR拮抗剂。在一些实施方案中,所述方法包括给药有效量的如本文所述的至少一种特异性氧化的ETBR拮抗剂,例如氧化形式的BQ-788。在一些实施方案中,氧化的BQ-788是BQ-788-A、BQ-788-B或BQ-788-C中的至少一种。在一些实施方案中,癌症是与ETBR相关的癌症,例如与ETBR相关的实体瘤癌症。在一些实施方案中,与ETBR相关的癌症是乳腺癌、黑素瘤、鳞状细胞癌、胶质母细胞瘤、卵巢癌、胰腺癌中的至少一种或其组合。在一些实施方案中,癌症是实体瘤癌症。在进一步的实施方案中,癌症不是乳腺癌、黑素瘤、转移性乳腺癌或转移性黑素瘤。

[0151] 在一些实施方案中,所述方法包括给药组合物,该组合物包含有效量的至少一种ETBR拮抗剂(例如,如本文所述的至少一种特异性氧化的ETBR拮抗剂)以及如本文所述的药学上可接受的载体或赋形剂。在一些实施方案中,组合物以单位剂型给药。

[0152] 在一些实施方案中,所述方法还包括联合给药(例如,在相同或分开的制剂中)额外的抗肿瘤剂和特异性氧化的ETBR拮抗剂(诸如本文所述的氧化的BQ-788)。在一些实施方案中,抗肿瘤剂是抗PD1抗体或抗PD-L1抗体。在一些实施方案中,抗肿瘤剂(例如,抗PD1或抗PD-L1抗体)作为组合物给药,该组合物包含药学上可接受的载体或赋形剂。

[0153] 在一些实施方案中,所述方法包括给药一种结合物,该结合物包含至少一种本文所述的特异性氧化的ETBR拮抗剂以及至少一种本文所述的抗肿瘤剂。在一些实施方案中,该结合物包含药学上可接受的载体或赋形剂。在一些实施方案中,该结合物包含有效量的至少一种特异性氧化的ETBR拮抗剂,例如,如本文所述的氧化的BQ-788。在一些实施方案中,该结合物包含一定量的免疫检查点抑制剂以及协同有效量的至少一种特异性氧化的ETBR拮抗剂,诸如氧化的BQ-788。在一些实施方案中,免疫检查点抑制剂是抗PD1抗体。

[0154] 在一些实施方案中,该结合物包含有效量的如本文所述的特异性氧化的ETBR拮抗剂以及协同有效量的至少一种抗肿瘤剂。在一些实施方案中,该结合物包含药学上可接受的载体。在一些实施方案中,该结合物包含在一个或多个单位剂型中。在进一步的实施方案中,该结合物以分开的单位剂型给药,例如第一容器包含至少一种ETBR拮抗剂,并且第二容

器包含至少一种抗肿瘤剂,诸如免疫检查点抑制剂。在一些实施方案中,特异性氧化的ETBR拮抗剂是本文所述的氧化的BQ-788。

[0155] 在一些实施方案中,药物组合物通过静脉内、肌内、皮下、口服、鼻内、舌下、经皮、局部、腹腔内、肠胃外、鼻内或颅内递送。

[0156] 在一些实施方案中,ETBR拮抗剂(例如,氧化的ETBR拮抗剂或氧化的BQ-788)以如本文所述的脂质体制剂的形式给药。

[0157] 在一些实施方案中,提供了用于治疗与ETBR相关的转移性脑癌的方法。所述方法包括向有需要的受试者给药有效量的本公开内容的药物组合物,其中该药物组合物对于治疗或改善与ETBR相关的转移性脑癌的症状是有效的。在一些实施方案中,与ETBR相关的转移性脑癌是转移性的与黑素瘤相关的脑癌、转移性的与鳞状细胞癌相关的脑癌、胶质母细胞瘤或其组合。在一些实施方案中,组合物包含有效量的特异性氧化的ETBR拮抗剂(例如,本文所述的氧化的BQ-788)以及药学上可接受的载体。

[0158] 在一些实施方案中,本说明书提供了用于治疗人类受试者的实体瘤癌症的方法,包括向有需要的受试者给药有效剂量的ETBR拮抗剂并进一步给药免疫检查点抑制剂,其中ETBR拮抗剂和免疫检查点抑制剂的给药实现以下中的至少一项:(i) 肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)的增强或刺激,(ii) 肿瘤相关巨噬细胞(TAM)的增加,(iii) 三级淋巴器官(TLO)形成的增强或刺激或者(iv) 它们的组合,其中ETBR拮抗剂和免疫检查点抑制剂实现了对实体瘤癌症的至少一种症状的治疗或改善。在一些实施方案中,(i)-(iv)的形成在小鼠模型中进行。在一些实施方案中,小鼠模型是C57BL/6小鼠的V600E+SM1癌症模型。在一些实施方案中,免疫检查点抑制剂是抗PD1或抗PD-L1抗体。在一些实施方案中,有效剂量是协同有效量,例如0.1 μ g至5000mg。在一些实施方案中,特异性氧化的ETBR拮抗剂是氧化的BQ-788。在一些实施方案中,氧化的BQ-788是BQ-788-B。在一些实施方案中,特异性氧化的ETBR拮抗剂(例如,氧化的BQ-788)包括药学上可接受的载体或赋形剂。在一些实施方案中,ETBR拮抗剂(例如,氧化的ETBR,诸如氧化的BQ-788)和免疫检查点抑制剂分开给药。在一些实施方案中,ETBR拮抗剂(例如,氧化的ETBR,诸如氧化的BQ-788)和免疫检查点抑制剂在相同的制剂中给药。

[0159] 在一些实施方案中,本说明书提供了治疗受试者与ETBR相关的实体瘤癌症的方法,包括以有效量或协同有效量向有需要的受试者给药至少一种氧化的BQ-788和免疫检查点抑制剂以及药学上可接受的载体或赋形剂,其中氧化的BQ-788和免疫检查点抑制剂实现了对受试者与ETBR相关的实体瘤癌症的至少一种症状的治疗或改善。在一些实施方案中,氧化的BQ-788作为脂质体制剂给药。

[0160] 在一些实施方案中,基于免疫的疗法包括免疫检查点抑制剂(例如,抗PD-1抗体)疗法、癌症疫苗疗法、嵌合抗原受体T细胞疗法(CAR-T)中的至少一种或其组合。

[0161] 在一些实施方案中,本说明书提供了抑制患者的黑素瘤侵袭和转移的方法,包括向有需要的患者给药有效量(例如,治疗有效量或协同有效量)的如本文所述的药物组合物,其中该组合物对于抑制黑素瘤侵袭和转移是有效的。

[0162] 在一些实施方案中,本说明书提供了诱导黑素瘤细胞死亡(凋亡)的方法,包括向有需要的患者给药有效量(例如,治疗有效量或协同有效量)的如本文所述的药物组合物,其中该组合物对于诱导黑素瘤细胞死亡是有效的。

[0163] 在一些实施方案中,本说明书提供了抑制患者的黑素瘤肿瘤的血液供应的方法,包括向有需要的患者给药有效量(例如,治疗有效量或协同有效量)的如本文所述的药物组合物,其中该组合物对于抑制黑素瘤肿瘤的血液供应是有效的。

[0164] 在一些实施方案中,药物组合物包含约1%至约95%的活性成分,单次剂量的给药剂型包括约20%至约90%的活性成分,并且非单次剂量的给药剂型包括约5%至约20%的活性成分。单位剂型是例如包衣片剂、片剂、安瓿瓶、栓剂或胶囊。给药的其他剂型是例如软膏、乳膏、糊剂、泡沫剂、酊剂、唇膏、滴剂、喷雾剂、分散剂等。实例是含有约0.05g至约1.0g活性成分的胶囊。

[0165] 在一些实施方案中,活性成分以足以向患者递送所需适应证的治疗有效量的量包含在药学上可接受的载体或稀释剂中,而不会在所治疗的患者中引起严重的毒性作用。对于所有本文提及的病况,活性化合物的示例性剂量是每天约10ng/kg至300mg/kg,例如0.1至100mg/kg,更通常地是每天接受者/患者每千克体重0.5至约25mg。在合适的载体中,典型的局部剂量是0.01-5%wt/wt。化合物以任何合适的单位剂型方便地给药,包括但不限于每单位剂型中含有小于1mg、1mg至3000mg,例如5至500mg的活性成分。约25-250mg的口服剂量通常是方便的。在一些实施方案中,给药活性成分使活性化合物的血浆峰值浓度达到约0.00001-30mM,例如约0.1-30 μ M。

[0166] 剂量方案

[0167] 本文公开了治疗方案。在一些实施方案中,治疗方案包括剂量药物组合物,其中包含约100 μ g至约4000 μ g的每种活性成分(即,至少一种如本文所述的特异性氧化的ETBR拮抗剂、ETAR拮抗剂、抗PD1抗体、bRAF抑制剂、烟酰胺或半胱天冬酶-8抑制剂)。该剂量可以是持续释放剂量,其中约50 μ g至约3000 μ g的每种活性成分为初始释放,而约50 μ g至约3000 μ g的每种活性成分为2小时内的持续释放。

[0168] 在一些实施方案中,本公开内容的药物组合物中的每种活性成分可以在任何的剂量制剂中存在(例如,初始释放剂量、持续释放剂量等)约100 μ g至约4000 μ g、约100 μ g至约3750 μ g、约100 μ g至约3500 μ g、约100 μ g至约3250 μ g、约100 μ g至约3000 μ g、约100 μ g至约2750 μ g、约100 μ g至约2500 μ g、约100 μ g至约2250 μ g、约100 μ g至约2000 μ g、约100 μ g至约1750 μ g、约100 μ g至约1500 μ g、约100 μ g至约1250 μ g、约100 μ g至约1000 μ g、约100 μ g至约750 μ g、约100 μ g至约500 μ g、约250 μ g至约4000 μ g、约250 μ g至约3750 μ g、约250 μ g至约3500 μ g、约250 μ g至约3250 μ g、约250 μ g至约3000 μ g、约250 μ g至约2750 μ g、约250 μ g至约2500 μ g、约250 μ g至约2250 μ g、约250 μ g至约2000 μ g、约250 μ g至约1750 μ g、约250 μ g至约1500 μ g、约250 μ g至约1250 μ g、约250 μ g至约1000 μ g、约250 μ g至约750 μ g、约250 μ g至约500 μ g、约500 μ g至约4000 μ g、约500 μ g至约3750 μ g、约500 μ g至约3500 μ g、约500 μ g至约3250 μ g、约500 μ g至约3000 μ g、约500 μ g至约2750 μ g、约500 μ g至约2500 μ g、约500 μ g至约2250 μ g、约500 μ g至约2000 μ g、约500 μ g至约1750 μ g、约500 μ g至约1500 μ g、约500 μ g至约1250 μ g、约500 μ g至约1000 μ g、约500 μ g至约750 μ g、约750 μ g至约4000 μ g、约750 μ g至约3750 μ g、约750 μ g至约3500 μ g、约750 μ g至约3250 μ g、约750 μ g至约3000 μ g、约750 μ g至约2750 μ g、约750 μ g至约2500 μ g、约750 μ g至约2250 μ g、约750 μ g至约2000 μ g、约750 μ g至约1750 μ g、约750 μ g至约1500 μ g、约750 μ g至约1250 μ g、约750 μ g至约1000 μ g、约1000 μ g至约4000 μ g、约1000 μ g至约3750 μ g、约1000 μ g至约3500 μ g、约1000 μ g至约3250 μ g、约1000 μ g至约3000 μ g、约1000 μ g至约2750 μ g、约1000 μ g至约2500 μ g、约1000 μ g至约2250 μ

g、约1000 μ g至约2000 μ g、约1000 μ g至约1750 μ g、约1000 μ g至约1500 μ g、约1000 μ g至约1250 μ g、约1250 μ g至约4000 μ g、约1250 μ g至约3750 μ g、约1250 μ g至约3500 μ g、约1250 μ g至约3250 μ g、约1250 μ g至约3000 μ g、约1250 μ g至约2750 μ g、约1250 μ g至约2500 μ g、约1250 μ g至约2250 μ g、约1250 μ g至约2000 μ g、约1250 μ g至约1750 μ g、约1250 μ g至约1500 μ g、约1500 μ g至约4000 μ g、约1500 μ g至约3750 μ g、约1500 μ g至约3500 μ g、约1500 μ g至约3250 μ g、约1500 μ g至约3000 μ g、约1500 μ g至约2750 μ g、约1500 μ g至约2500 μ g、约1500 μ g至约2250 μ g、约1500 μ g至约2000 μ g、约1500 μ g至约1750 μ g、约1750 μ g至约4000 μ g、约1750 μ g至约3750 μ g、约1750 μ g至约3500 μ g、约1750 μ g至约3250 μ g、约1750 μ g至约3000 μ g、约1750 μ g至约2750 μ g、约1750 μ g至约2500 μ g、约1750 μ g至约2250 μ g、约1750 μ g至约2000 μ g、约2000 μ g至约4000 μ g、约2000 μ g至约3750 μ g、约2000 μ g至约3500 μ g、约2000 μ g至约3250 μ g、约2000 μ g至约3000 μ g、约2000 μ g至约2750 μ g、约2000 μ g至约2500 μ g、约2000 μ g至约2250 μ g、约2250 μ g至约4000 μ g、约2250 μ g至约3750 μ g、约2250 μ g至约3500 μ g、约2250 μ g至约3250 μ g、约2250 μ g至约3000 μ g、约2250 μ g至约2750 μ g、约2250 μ g至约2500 μ g、约2500 μ g至约4000 μ g、约2500 μ g至约3750 μ g、约2500 μ g至约3500 μ g、约2500 μ g至约3250 μ g、约2500 μ g至约3000 μ g、约2500 μ g至约2750 μ g、约2750 μ g至约4000 μ g、约2750 μ g至约3750 μ g、约2750 μ g至约3500 μ g、约2750 μ g至约3250 μ g、约2750 μ g至约3000 μ g、约3000 μ g至约4000 μ g、约3000 μ g至约3750 μ g、约3000 μ g至约3500 μ g、约3000 μ g至约3250 μ g、约3250 μ g至约4000 μ g、约3250 μ g至约3750 μ g、约3250 μ g至约3500 μ g、约3500 μ g至约4000 μ g、约3500 μ g至约3750 μ g或约3750 μ g至约4000 μ g。

[0169] 在一些实施方案中,本公开内容的药物组合物中的每种活性成分相对于药物组合物以以下剂量存在:约0.1mg/mL至约50mg/mL、约0.1mg/mL至约25mg/mL、约0.1mg/mL至约10mg/mL、约1mg/mL至约50mg/mL、约1mg/mL至约25mg/mL、约1mg/mL至约10mg/mL、约0.1mg/mL至约5.0mg/mL(例如,约0.1mg/mL至约4.5mg/mL、约0.1mg/mL至约4.0mg/mL、约0.1mg/mL至约3.5mg/mL、约0.1mg/mL至约3.0mg/mL、约0.1mg/mL至约2.5mg/mL、约0.1mg/mL至约2.0mg/mL、约0.1mg/mL至约1.5mg/mL、约0.1mg/mL至约1.0mg/mL、约0.1mg/mL至约0.5mg/mL、约0.5mg/mL至约4.5mg/mL、约0.5mg/mL至约4.0mg/mL、约0.5mg/mL至约3.5mg/mL、约0.5mg/mL至约3.0mg/mL、约0.5mg/mL至约2.5mg/mL、约0.5mg/mL至约2.0mg/mL、约0.5mg/mL至约1.5mg/mL、约0.5mg/mL至约1.0mg/mL、约1.0mg/mL至约4.5mg/mL、约1.0mg/mL至约4.0mg/mL、约1.0mg/mL至约3.5mg/mL、约1.0mg/mL至约3.0mg/mL、约1.0mg/mL至约2.5mg/mL、约1.0mg/mL至约2.0mg/mL、约1.0mg/mL至约1.5mg/mL、约1.5mg/mL至约4.5mg/mL、约1.5mg/mL至约4.0mg/mL、约1.5mg/mL至约3.5mg/mL、约1.5mg/mL至约3.0mg/mL、约1.5mg/mL至约2.5mg/mL、约1.5mg/mL至约2.0mg/mL、约2.0mg/mL至约4.5mg/mL、约2.0mg/mL至约4.0mg/mL、约2.0mg/mL至约3.5mg/mL、约2.0mg/mL至约3.0mg/mL、约2.0mg/mL至约2.5mg/mL、约2.5mg/mL至约4.5mg/mL、约2.5mg/mL至约4.0mg/mL、约2.5mg/mL至约3.5mg/mL、约2.5mg/mL至约3.0mg/mL、约3.0mg/mL至约4.5mg/mL、约3.0mg/mL至约4.0mg/mL、约3.0mg/mL至约3.5mg/mL、约3.5mg/mL至约4.5mg/mL、约3.5mg/mL至约4.0mg/mL或约3.5mg/mL至约4.5mg/mL)。

[0170] 在一些实施方案中,本公开内容的药物组合物中的每种活性成分相对于药物组合物以以下剂量存在:约0.1 μ g/mL至约50 μ g/mL、约0.1 μ g/mL至约25 μ g/mL、约0.1 μ g/mL至约10 μ g/mL、约1 μ g/mL至约50 μ g/mL、about 1 μ g/mL至约25 μ g/mL、约1 μ g/mL至约10 μ g/mL、约0.1 μ

g/mL至约5.0 μ g/mL,例如约1 μ g/mL至约5 μ g/mL、约0.1 μ g/mL至约4.0 μ g/mL、约0.1 μ g/mL至约3.5 μ g/mL、约0.1 μ g/mL至约3.0 μ g/mL、约0.1 μ g/mL至约2.5 μ g/mL、约0.1 μ g/mL至约2.0 μ g/mL、约0.1 μ g/mL至约1.5 μ g/mL、约0.1 μ g/mL至约1.0 μ g/mL、约0.1 μ g/mL至约0.5 μ g/mL、约0.5 μ g/mL至约4.5 μ g/mL、约0.5 μ g/mL至约4.0 μ g/mL、约0.5 μ g/mL至约3.5 μ g/mL、约0.5 μ g/mL至约3.0 μ g/mL、约0.5 μ g/mL至约2.5 μ g/mL、约0.5 μ g/mL至约2.0 μ g/mL、约0.5 μ g/mL至约1.5 μ g/mL、约0.5 μ g/mL至约1.0 μ g/mL、约1.0 μ g/mL至约4.5 μ g/mL、约1.0 μ g/mL至约4.0 μ g/mL、约1.0 μ g/mL至约3.5 μ g/mL、约1.0 μ g/mL至约3.0 μ g/mL、约1.0 μ g/mL至约2.5 μ g/mL、约1.0 μ g/mL至约2.0 μ g/mL、约1.0 μ g/mL至约1.5 μ g/mL、约1.5 μ g/mL至约4.5 μ g/mL、约1.5 μ g/mL至约4.0 μ g/mL、约1.5 μ g/mL至约3.5 μ g/mL、约1.5 μ g/mL至约3.0 μ g/mL、约1.5 μ g/mL至约2.5 μ g/mL、约1.5 μ g/mL至约2.0 μ g/mL、约2.0 μ g/mL至约4.5 μ g/mL、约2.0 μ g/mL至约4.0 μ g/mL、约2.0 μ g/mL至约3.5 μ g/mL、约2.0 μ g/mL至约3.0 μ g/mL、约2.0 μ g/mL至约2.5 μ g/mL、约2.5 μ g/mL至约4.5 μ g/mL、约2.5 μ g/mL至约4.0 μ g/mL、约2.5 μ g/mL至约3.5 μ g/mL、约2.5 μ g/mL至约3.0 μ g/mL、约3.0 μ g/mL至约4.5 μ g/mL、约3.0 μ g/mL至约4.0 μ g/mL、约3.0 μ g/mL至约3.5 μ g/mL、约3.5 μ g/mL至约4.5 μ g/mL、约3.5 μ g/mL至约4.0 μ g/mL或约3.5 μ g/mL至约4.5 μ g/mL。

[0171] 实施例

[0172] 实施例1. 氙化的ETBR拮抗剂的合成

[0173] 可以通过按照标准方法和程序对已知的和市售的ETBR拮抗剂进行氙化来制备氙化的ETBR拮抗剂。

[0174] 可以通过下文示出的方案制备特异性氙化的ETBR拮抗剂。可以通过图14所示的方法制备BQ-788-B。

[0175] 可以通过下文图15所示的方案2制备图14的中间体13(中间体13)：

[0176] 可以在步骤4中用LiAlH₄取代LiAlD₄来制备中间体13的非氙化类似物。

[0177] 可以通过在方案1的步骤3中取代中间体5的氙化类似物来制备BQ-788-A和BQ-788-C。可以通过下文图16(中间体5d)所示的方法制备这种类似物：

[0178] 然后使用方案3的化合物10替换方案1中的化合物5。对于BQ-788-C,随后完成方案1。对于BQ-788-A,使用方案1的中间体13的非氙化类似物。可以通过使溴化的吲哚与NaBD₄在钯催化剂存在下反应来制备方案3的中间体4。

[0179] 在示例性的实施方案中,可以通过图17所示的方法制备BQ-788-A。

[0180] 此外,可以根据图18中所示的方法制备BQ-788-C。

[0181] 氙原子的数目和位置不受本文所示的具体方案或实施例的限制。具有更多氙取代的化合物的制备可以容易地由本文提供的方案使用通常已知的起始材料推测出来或使用标准合成方法制备。

[0182] 实施例2. 氙化的ETBR拮抗剂的生物活性

[0183] CXCR4抑制作用的测定。测定BQ-788(图4A)和BQ-788(图4B) BQ-788-B(即“化合物1”)对CXCR4(h)的抑制作用。将细胞激动剂作用计算为CXCR4(h)对已知参考激动剂的对照响应的%,并且将细胞拮抗剂作用计算为CXCR4对对照参考激动剂响应的抑制%。重组的人CXCR4在CHO细胞中表达,用1nM SDF-1 α 刺激并在28°C下温育。使用介电谱测量细胞的阻抗。认为表现出 $\geq 50\%$ 的激动剂抑制作用的结果是显著的,而认为表现出低于25%的抑制作用的那些结果是不显著的。BQ-788的IC₅₀大于约1.0E-6M。BQ-788-B的IC₅₀无法计算。

[0184] BQ-788和BQ-788-B对ETA (h) 抑制作用的测定。图5A和图5B显示了A) BQ-788和B) BQ-788-B (即“化合物1”) 对ETA (h) 抑制作用的测定。将细胞激动剂作用计算为ETA (h) 对已知参考激动剂的对照响应的%，并且将细胞拮抗剂作用计算为ETA对对照参考激动剂响应的抑制%。认为表现出 $\geq 50\%$ 的激动剂抑制作用的结果是显著的，而认为表现出低于25%的抑制作用的结果是不显著的。BQ-788G和BQ-788-B的IC₅₀无法计算 (即，在最高的有效测试浓度下，剂量反应曲线显示不到25%的作用)。

[0185] 特异性氧化的ETRB拮抗剂对ETBR抑制作用的测定。图6显示了特异性氧化的ETRB拮抗剂抑制黑素瘤生长和转移，并诱导黑素瘤肿瘤细胞凋亡。将细胞激动剂作用计算为ETB (h) 对已知参考激动剂的对照响应的%，并且将细胞拮抗剂作用计算为ETB对对照参考激动剂响应的抑制%。认为表现出 $\geq 50\%$ 的激动剂抑制作用的结果是显著的，而认为表现出低于25%的抑制作用的结果是不显著的。未氧化的ETRB拮抗剂的IC₅₀是 $5.1E08$ M并且K_d是 $1.3E-08$ ；而特异性氧化的ETRB拮抗剂的IC₅₀是 $9.6E-08$ M并且K_d是 $2.5E-08$ 。出人意料的是，在体内PK研究中，特异性氧化的ETRB拮抗剂相对于未氧化的ETRB拮抗剂显示出增强的生物活性。

[0186] BQ-788相对BQ-788-B的血浆浓度。图7图示了BQ-788的氧化类似物BQ-788-B (曲线“B”) 相对于BQ-788表现出提高的血浆浓度。简言之，通过IV输注以 $250\mu\text{g}/\text{kg}$ 的剂量向大鼠 (每个时间点N=4只动物) 给药BQ-788或氧化形式BQ-788-B。在不同时间点收集血浆样本，并进行ET-1ELISA。BQ788和BQ788-B是在血浆中快速降解的肽类药物，因此难以直接检测药物水平。然而，当BQ788结合ETBR时，这导致ETBR配体ET-1的血浆浓度增加。因此，ET-1的血浆水平通常用作BQ-788生物活性的间接测量。值得注意的是，氧化化合物BQ-788-B与未氧化形式相比显示出提高的响应时间和振幅，如与BQ-788相比延长峰值至约3小时所例证，这表明BQ-788在约30分钟时显示出瞬时峰值。BQ-788-B的IC₅₀是 $9.6E-08$ M (MW=665.37)。BQ-788的IC₅₀是 $5.6E-08$ (MW=663.78)。

[0187] BQ-788-B与抗PD1组合显示出协同效果。特异性氧化的化合物与免疫治疗剂的二元结合物 (图8) 相对于与批准的癌症药物结合具有相对较高的功效。同基因黑素瘤模型V600E+ (BRAF突变的) SM1肿瘤模型用于C57BL/6小鼠中，以评估氧化的ETRB拮抗剂结合免疫治疗剂 (“B+P”) 相比于标准治疗达拉菲尼结合抗PD1 (“D+P”) 的功效。以前的研究表明，V600E+模型作为单一药剂对抗PD1没有功效 (并且几乎没有肿瘤浸润淋巴细胞 (TIL))。在本研究中，6-8周龄雌性C57BL/6小鼠接种SM1肿瘤片段 (TME*组分存在)。当肿瘤为 150mm^3 时开始给药。一般的给药方案如下：达拉菲尼 (口服管饲法每天 $30\text{mg}/\text{kg}$)、在达拉菲尼后2天开始给药免疫治疗剂 $10\text{mg}/\text{kg}$ Q4D IP)、氧化的ETRB拮抗剂 (在达拉菲尼后2天开始给药 $4\mu\text{g}$ QOD IV)。每周测量三次肿瘤，给药21天后终止研究，并进行肿瘤的IHC分析。免疫治疗剂和氧化的ETRB拮抗剂的二元结合物导致肿瘤缩小至基线以下。与之形成鲜明对比的是，达拉菲尼和免疫疗法的标准组合未能使肿瘤缩小，但显示出中等程度的肿瘤生长抑制作用。对用免疫治疗剂和氧化的ETRB拮抗剂治疗的肿瘤进行的IHC分析表明，已根除肿瘤，仅残留了脂肪组织。总之，相对于现有的治疗范例，本文所述的免疫治疗剂化合物与特异性氧化的ETRB拮抗剂的组合提供了对肿瘤生长的显著改善。

[0188] BQ-788-B和免疫检查点抑制剂的二元结合物根除肿瘤。图9显示了如图8所示治疗21天后，对植入C57BL/6小鼠的V600E+黑素瘤肿瘤细胞进行组织学检查结果。特异性氧化的

化合物BQ-788-B和免疫抑制剂联合治疗(例如,抗PD1、抗PD1、抗CTLA)在21天内根除肿瘤,促进CD8+淋巴细胞(TIL)的强力浸润和三级淋巴器官(TLO)形成。深色点状染色显示TIL浸润。TLO在功能上等同于淋巴结,产生肿瘤特异性T细胞和B细胞,并诱导持久的抗肿瘤免疫力。

[0189] 通过包括抗PD1和BQ-788-B的联合治疗诱导肿瘤内TLO形成。图10显示了如图8所示用BQ-788-B和抗PD1联合治疗治疗21天后,对植入C57BL/6小鼠中的V600E+黑素瘤肿瘤细胞进行组织学检查。CD8+、CD4+和Treg (FoxP3) 淋巴细胞(深色点状染色)的染色表明,联合治疗促进淋巴细胞向肿瘤的强烈调动,这与根除肿瘤和积极的患者预后相关。

[0190] 肿瘤内(内部) TLO形成与BQ-788-B治疗相关。图11提供了使用联合治疗(两部分和三部分)获得的结果、TLO形成和肿瘤根除功效的表格汇总。所测试的模型系统如图8所述。组合包括达拉菲尼+抗PD1 (“D”+“P”);达拉菲尼+抗PD1+0.6 μ g BQ-788-B (“D+P+B (0.6 μ g)”);达拉菲尼+抗PD1+4.0 μ g BQ-788-B (“D+P+B (4.0 μ g)”);达拉菲尼+抗PD1+100 μ g BQ-788-B (“D+P+B (100 μ g)”);以及抗PD1+ (4.0 μ g) BQ-788-B (“P+B (4.0 μ g)”)。数据表明 (i) 内部TLO形成与肿瘤根除相关;以及 (ii) 抗PD1抗体和BQ-788-B的结合物最常与肿瘤内TLO形成和肿瘤减少相关。图12呈现了功效结果与肿瘤体积(mm³)的关系。BQ-788-B与抗PD1的结合具有协同作用,并且表现出有助于恢复对抗PD1的敏感性。将达拉菲尼添加至抗PD1/BQ-788-B结合中会削弱功效,这可能是由于达拉菲尼增加Treg和肿瘤相关巨噬细胞(TAM)的能力。

[0191] 0.6 μ g的BQ-788-B与免疫检查点抑制剂和达拉菲尼的结合促进弥漫性CD8+TIL染色。图13示出了如图8所示用各自的联合治疗治疗21天后,对植入C57BL/6小鼠的V600E+黑素瘤肿瘤细胞进行组织学检查。与TIL的外围分布相比,CD8+TIL染色(深色点状染色)的弥漫性分布显示出与更高的功效有关。

[0192] 因此,如本文所述的特异性氧化形式的BQ-788 (例如BQ-788-A、BQ-788-B、BQ-788-C以及本文所述的其他形式) 在抗PD1作为单一药剂缺乏任何功效的临床前黑色素瘤模型中与抗肿瘤剂显示出协同活性。肿瘤减小或根除与肿瘤内TLO形成或新生以及TIL的弥漫性浸润模式而不是肿瘤外周TIL分布密切相关。TLO新生具有预后意义,并且与患者生存期延长相关。特异性氧化的ETBR拮抗剂和抗肿瘤剂的二元结合物在以下方面优于其他二元和三元结合物:(i) 抗肿瘤功效;(ii) 预期毒性低(基于母核化合物在人体中已确定的安全性);以及(iii) 总治疗成本(相对于三联疗法)。此外,IV给药相对于IP或PO给药允许2-3个数量级的剂量减少(例如,200-600 μ g BQ788的典型剂量相对于0.6-4.0 μ g氧化的BQ-788)。

[0193] 实施例3. 人类受试者的黑素瘤治疗

[0194] 根据本文公开的治疗方法向患有黑素瘤(例如,恶性黑素瘤或转移性黑素瘤)的人类患者给药化合物或药物组合物。该治疗治愈患者或改善患者的一种或多种症状,诸如疮、色素从斑点边缘扩散到周围皮肤、痣边缘以外发红或出现新肿胀、感觉变化(诸如发痒、压痛或疼痛)或痣表面发生改变(有鳞、渗出、出血)或者出现肿块或隆起。

[0195] 实施例4. 人类受试者的恶性实体瘤治疗

[0196] 根据本文公开的治疗方法向患有恶性实体瘤(例如,胰腺肿瘤、卵巢肿瘤、肉瘤、癌(carcinomas)和淋巴瘤)的人类患者给药化合物或药物组合物。该治疗减小肿瘤体积或质量,或者根除患者的肿瘤。

[0197] 实施例5.人类受试者的胰腺癌治疗

[0198] 根据本文公开的治疗方法向患有胰腺癌的人类患者给药化合物或药物组合物。该治疗治愈患者或改善患者的一种或多种症状,诸如黄疸、浅色粪便、深色尿、上中腹和背部疼痛、体重减轻、食欲减退或疲劳。

[0199] 实施例6.人类受试者的卵巢癌治疗

[0200] 根据本文公开的治疗方法向患有卵巢癌的人类患者给药化合物或药物组合物。该治疗治愈患者或改善患者的一种或多种症状,例如:腹胀、消化不良或恶心、食欲变化(诸如食欲不振或很快饱腹)、骨盆或下背部压力、尿频或尿急和/或便秘、排便变化、腹围增加、疲倦或精力不足或者月经变化。

[0201] 实施例7.人类受试者的鳞状细胞癌治疗

[0202] 根据本文公开的治疗方法向患有鳞状细胞癌的人类患者给药化合物或药物组合物。该治疗治愈患者或改善患者的一种或多种症状,诸如硬的红结节、具有鳞状痂的扁平疮、旧疤痕或溃疡上的新疮或凸起区域、唇上或口内的粗糙鳞状路径、鳞状红块、开放的疮口或者在生殖器的肛门上或内部的疣或具有中央凹陷的突起。

[0203] 实施例8.人类受试者的胶质母细胞瘤治疗

[0204] 根据本文公开的治疗方法向患有胶质母细胞瘤的人类患者给药化合物或药物组合物。该治疗治愈患者,减小或根除脑瘤,或者改善患者的一种或多种症状,诸如头痛、恶心、呕吐、记忆丧失、嗜睡、视力模糊、个性变化、情绪变化或注意力变化、局部神经系统问题或者癫痫发作。

[0205] 尽管已经在本文中示出和描述了本发明的一些实施方案,但是对于本领域技术人员而言显而易见的是,这些实施方案仅以示例的方式提供。在不脱离本发明的情况下,本领域技术人员现在将想到许多变化、改变和替换。应该理解,本文所述的本发明的实施方案的各种替代方案可用于实施本发明。旨在由以下权利要求限定本发明的范围,并且由此涵盖这些权利要求范围内的方法和结构及其等同物。

序列表

<110> ENB治疗公司

<120> 用于治疗与ETBR激活相关的癌症的氘化组合物和方法

<130> 55520-704.601

<140> 未指定

<141> 2019-01-11

<150> 62/616,729

<151> 2018-01-12

<160> 1

<170> 专利版本3.5

<210> 1

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1) .. (1)

<223> 乙酰化作用

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (20) .. (20)

<223> 羧化作用

<400> 1

Ala Ala Val Ala Leu Leu Pro Ala Val Leu Leu Ala Ala Leu Ala Pro

1

5

10

15

Ile Glu Thr Asp

20

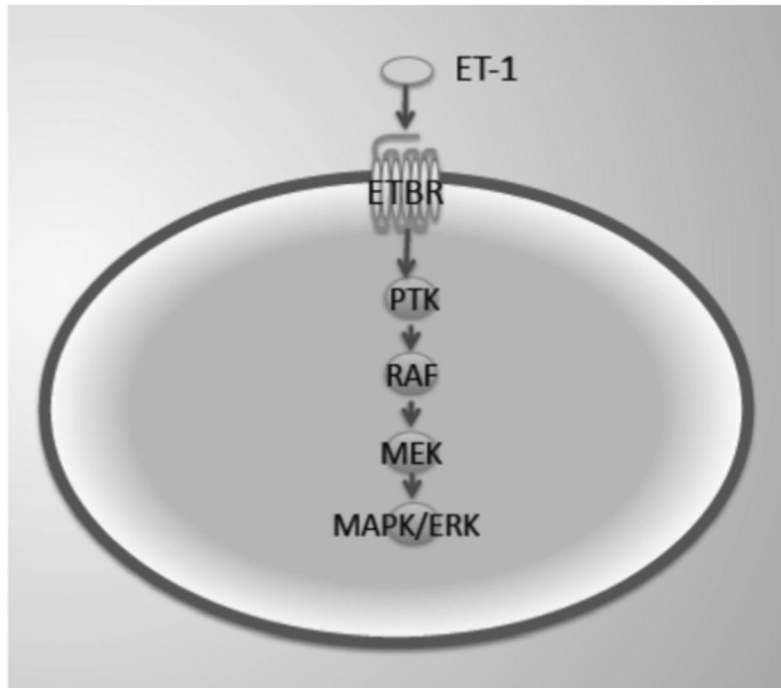


图1

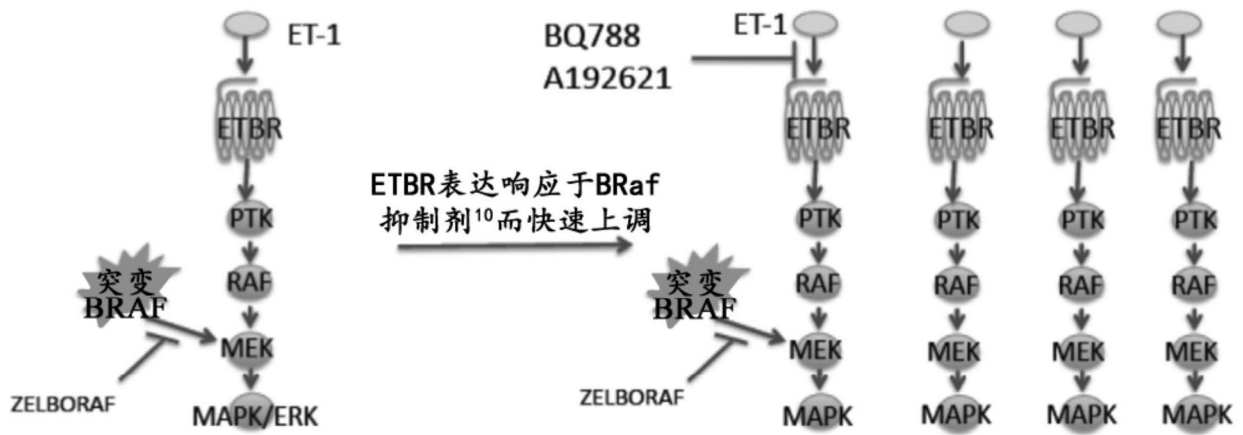


图2

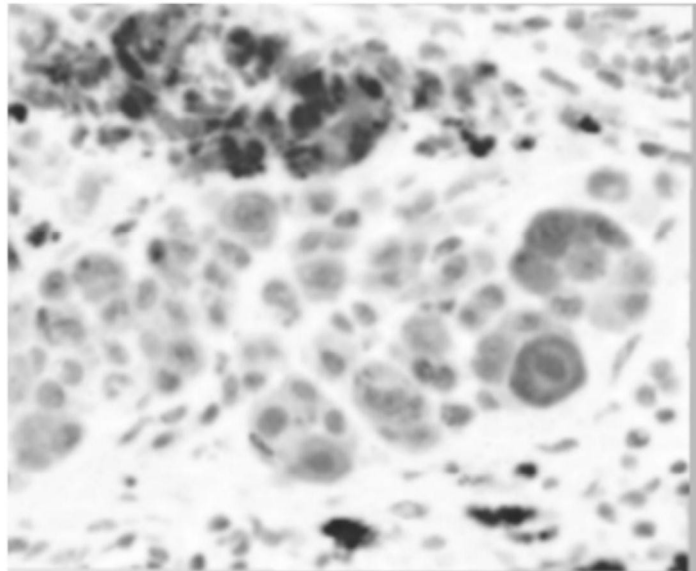


图3

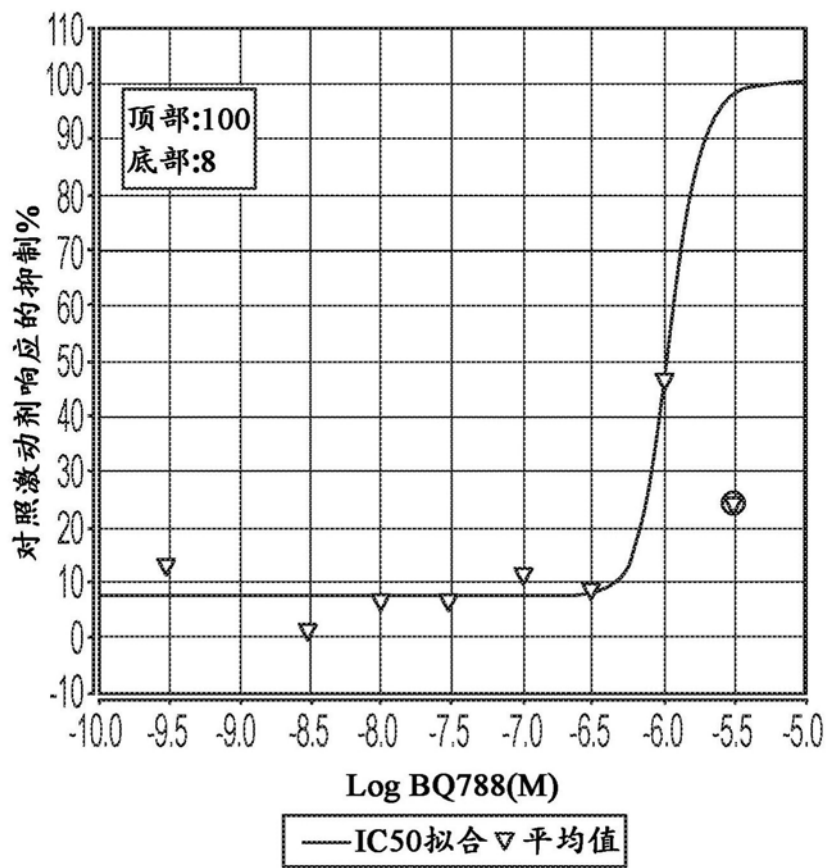


图4A

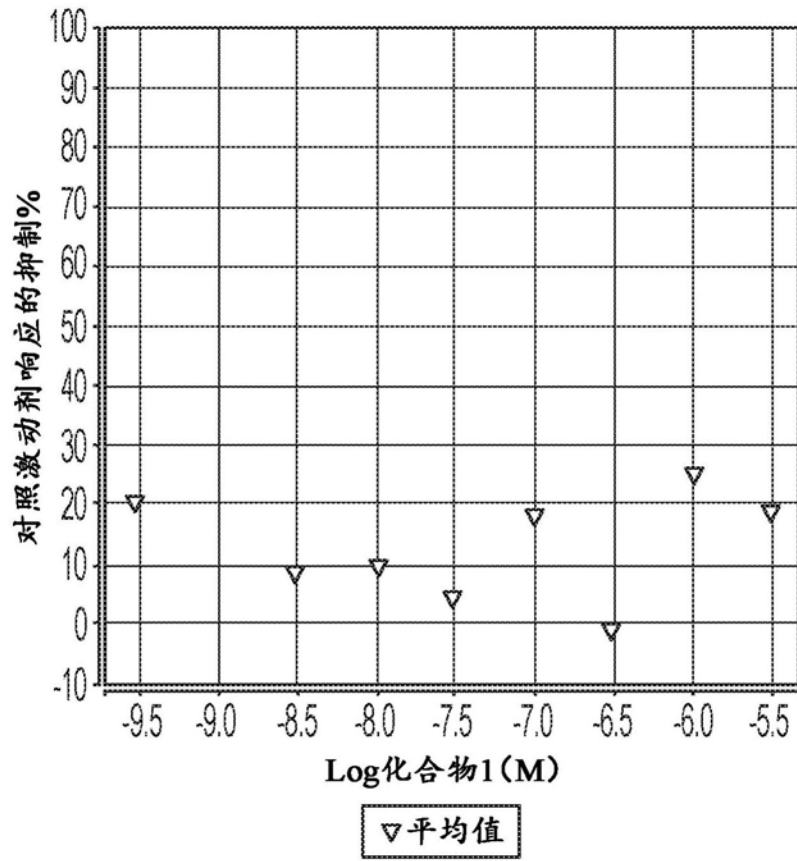


图4B

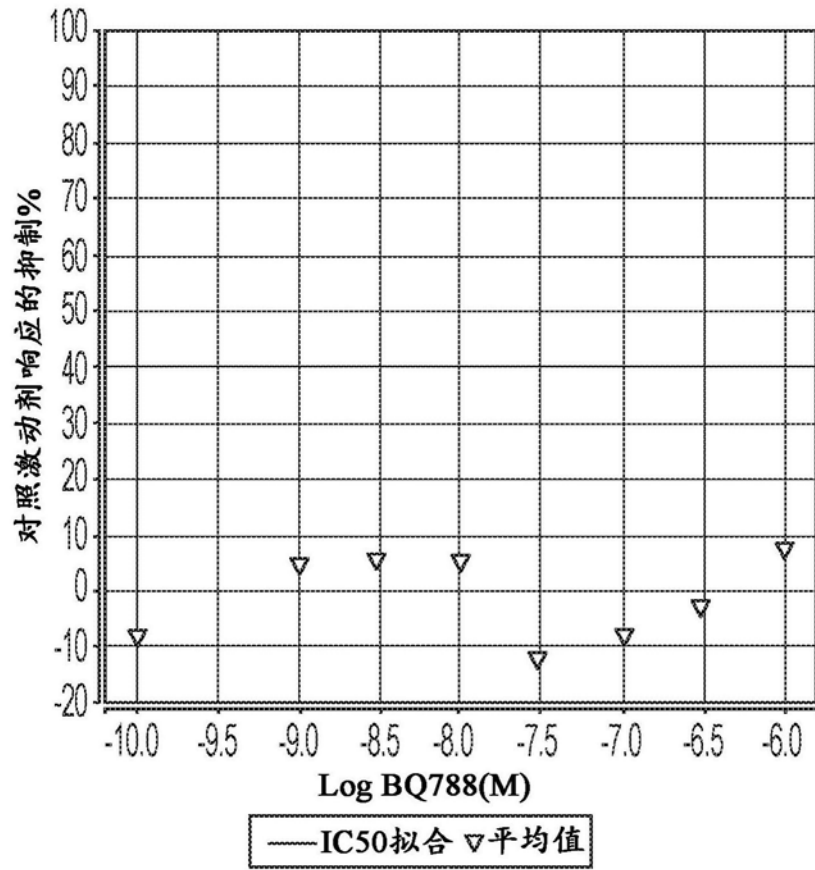


图5A

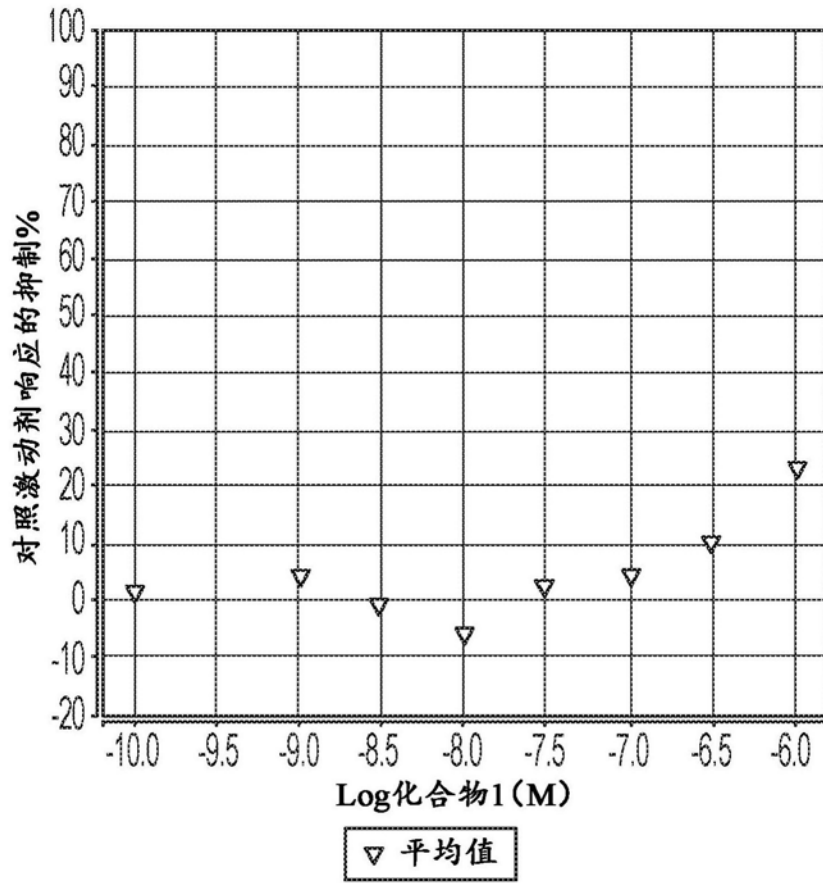


图5B

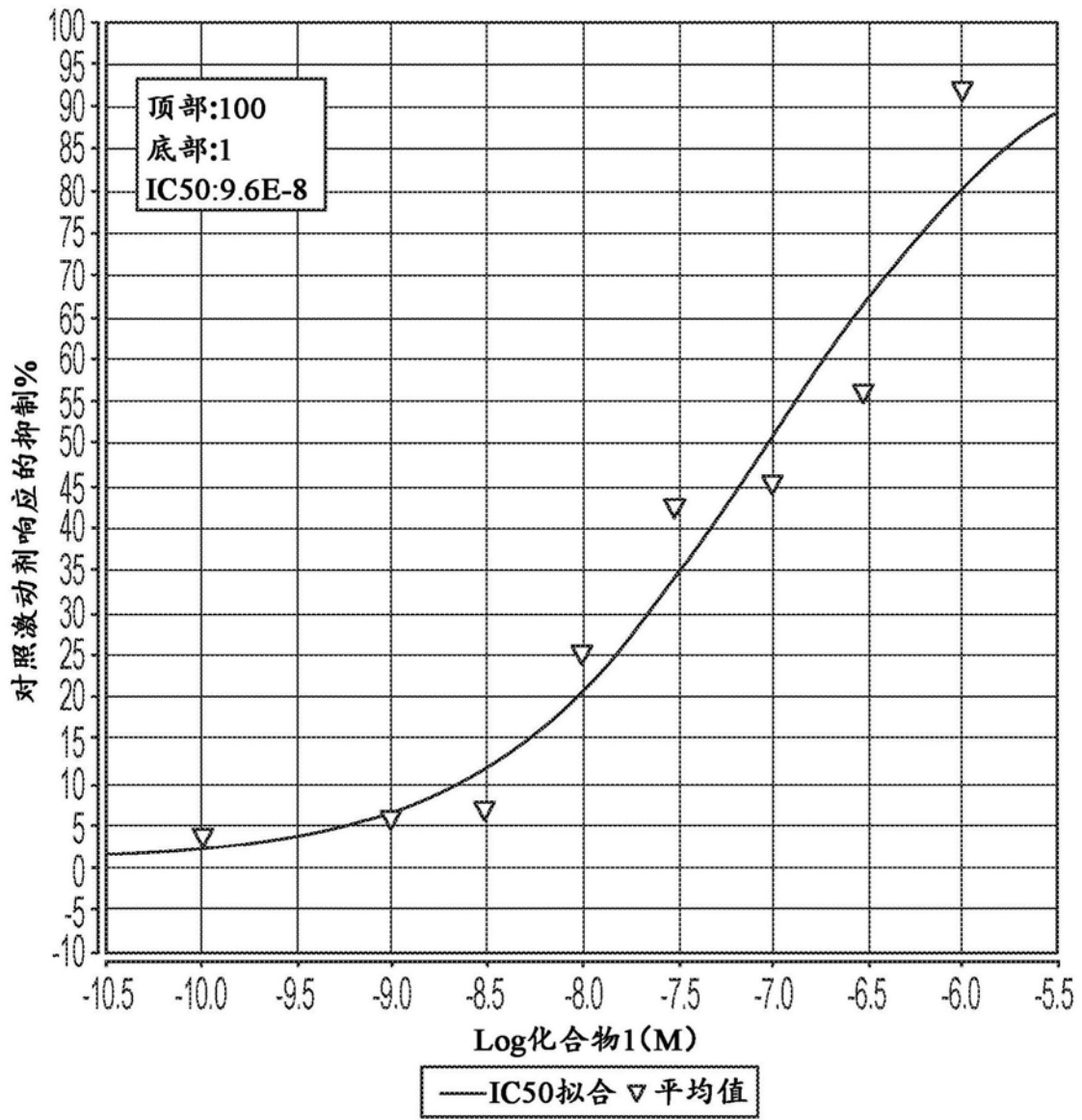


图6

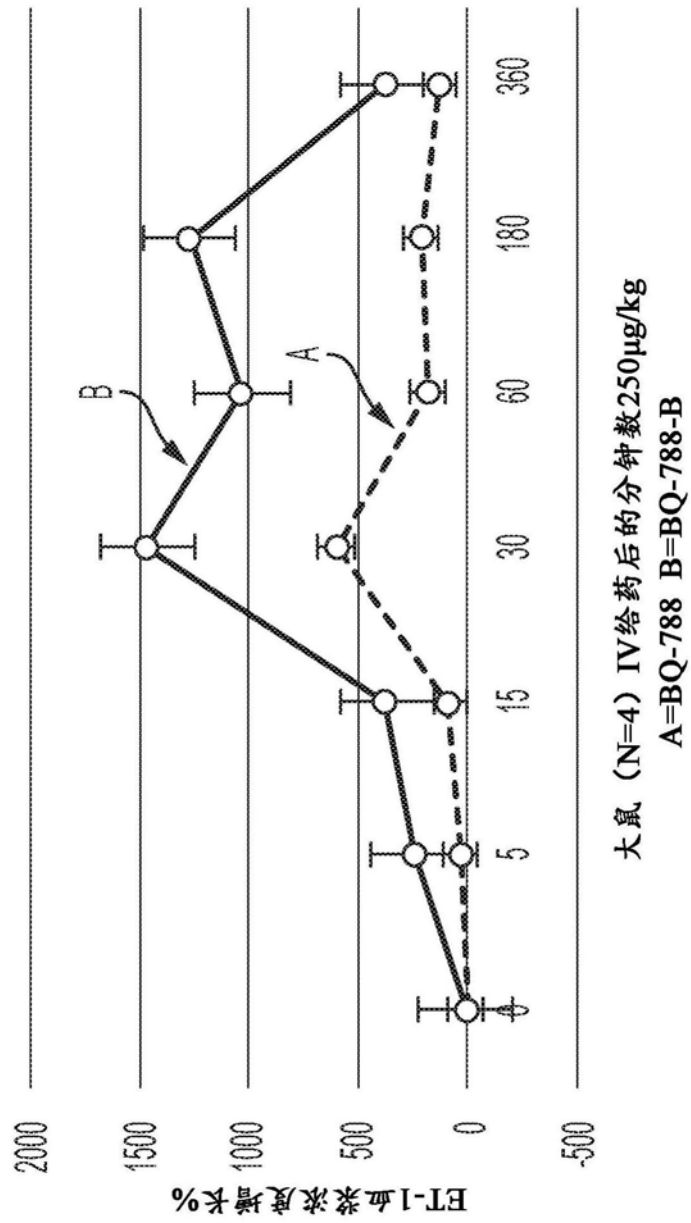


图7

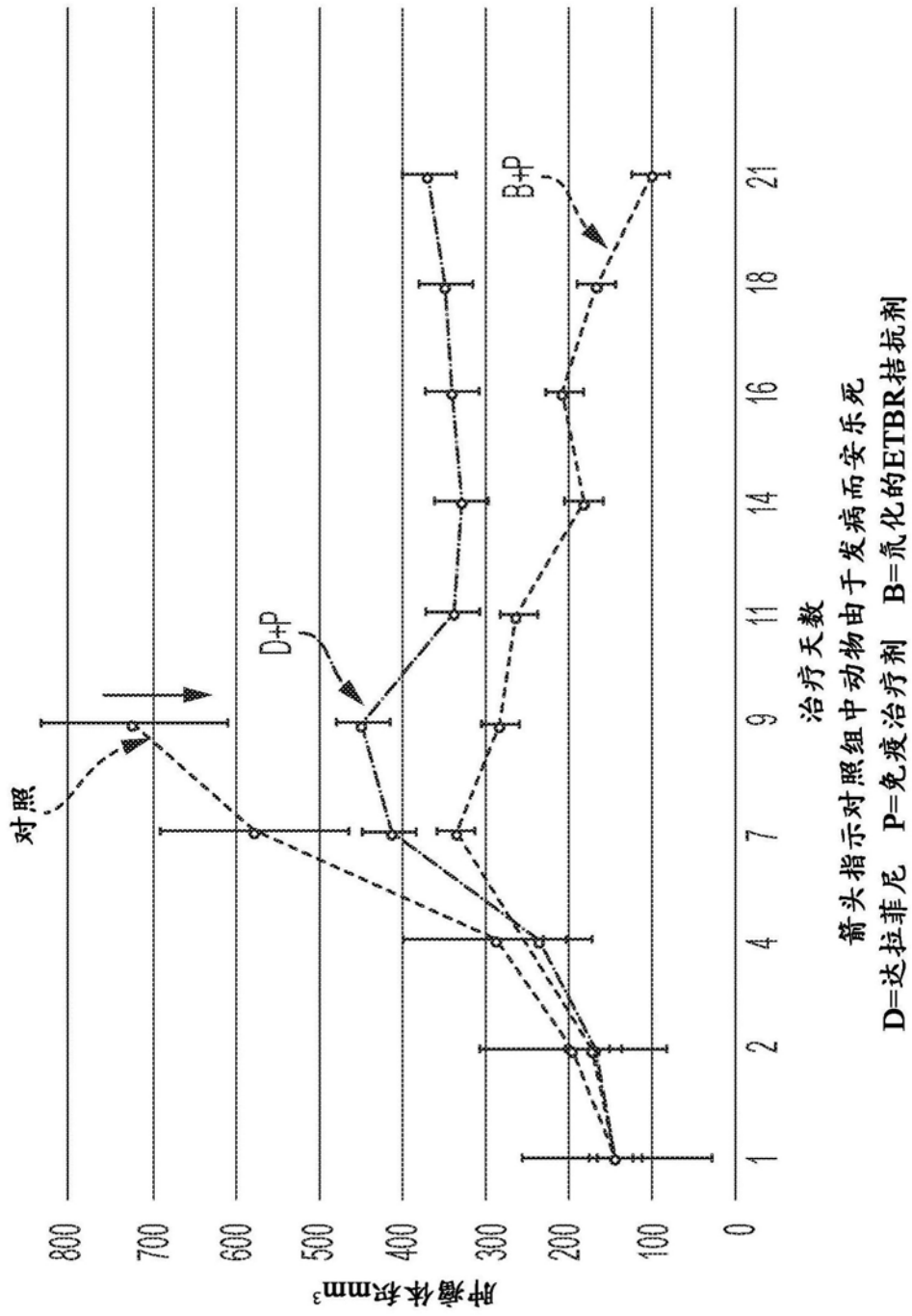


图8

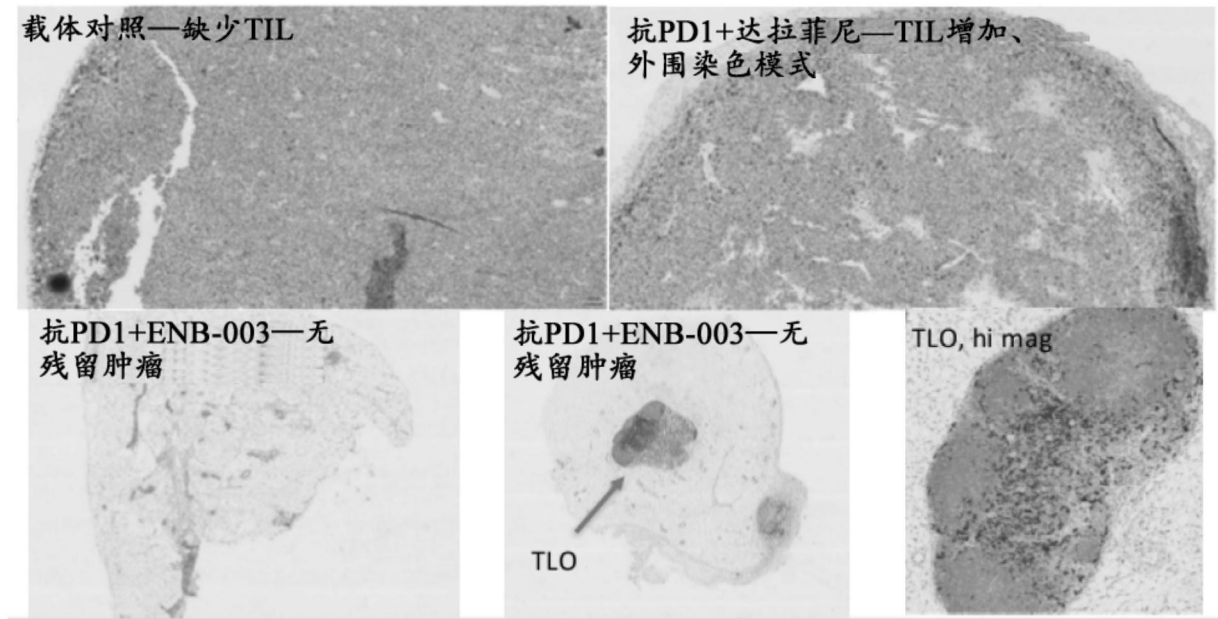


图9

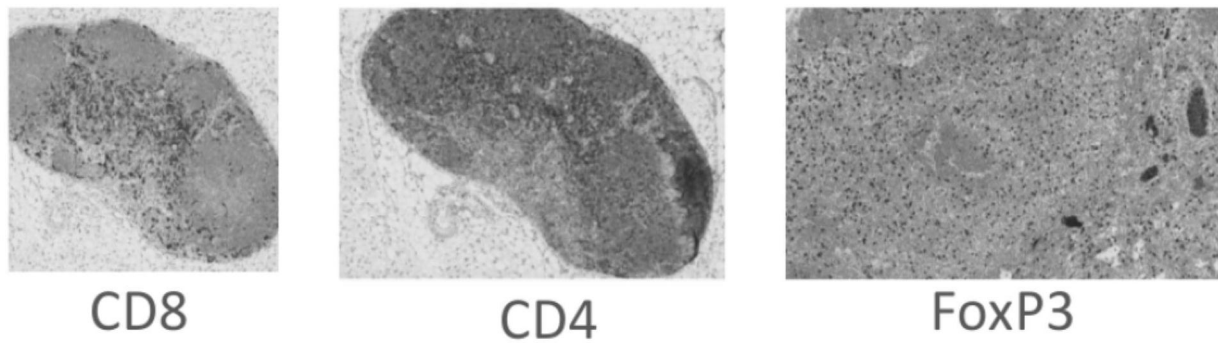


图10

	组#	动物#	TLO形成	肿瘤根除
对照	组1	6	否	否
		23	否	否
		28	否	否
		29	否	否
		33	否	否
D+P	组2	3	否	否
		10	否	否
		17	外围tlo	否
		32	否	否
		35	否	否
D+P+B (0.6 μg)	组3	5	否	否
		13	否	否
		20	肿瘤不可检测	
		24	否	否
		31	否	25%
	组#	动物#	TLO形成	肿瘤根除
D+P+B (4.0 μg)	组4	1	否	否
		19	外围tlo	否
		21	否	否
		26	外围tlo	否
		27	内部tlo	90%
D+P+B (100 μg)	组5	8	否	否
		14	内部tlo	80%
		16	否	否
		22	否	否
		25	否	否
P+B (4.0 μg)	组6	7	肿瘤不可检测	
		9	内部tlo	90%
		12	否	100%
		38	内部tlo	90%
		40	内部tlo	50%

D=达拉菲尼 P=免疫检查点抑制剂 B=BQ-788-B(剂量)

图11

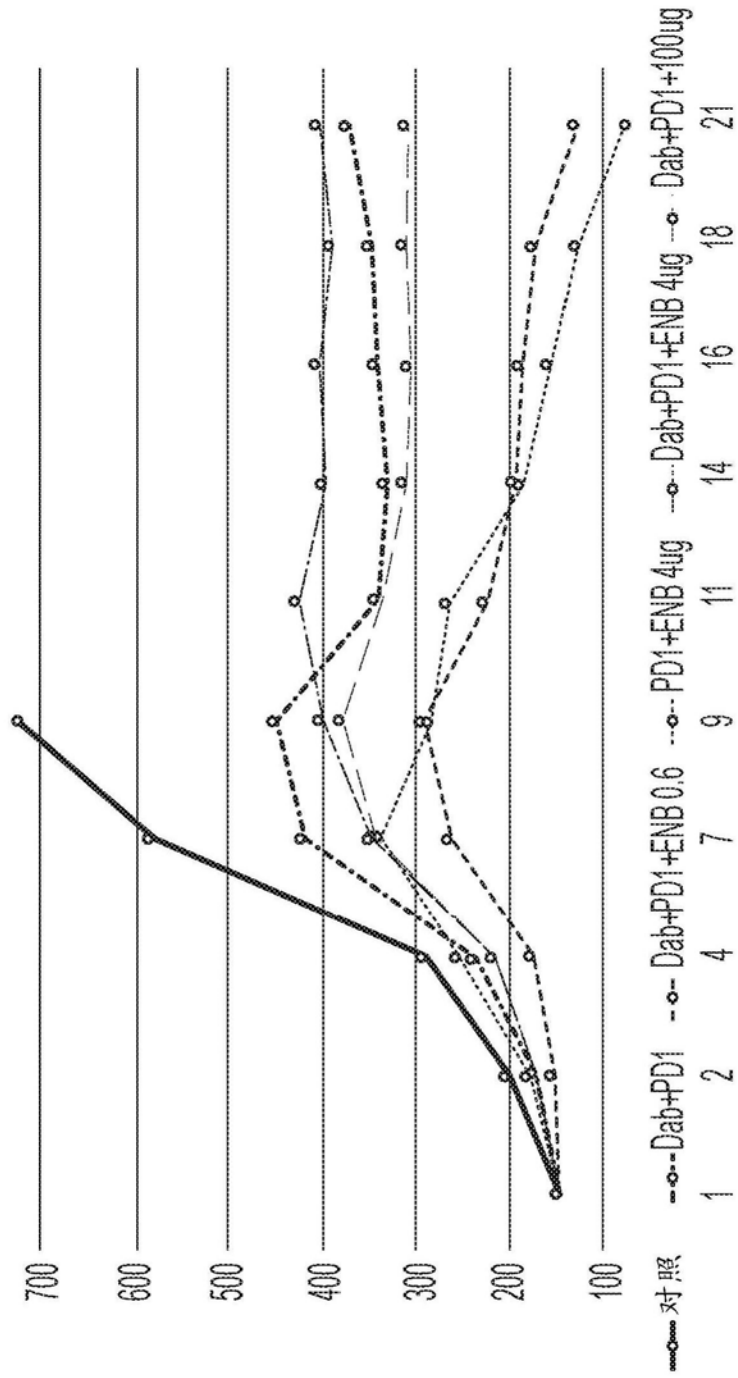
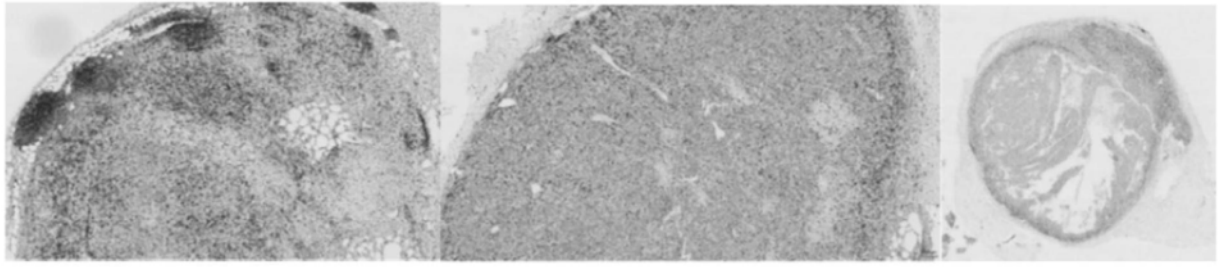


图12



D+P+B(0.6 μg)

D+P+B(4.0 μg)

D+P+B(100 μg)

D=达拉菲尼

P=免疫检查点抑制剂

B=BQ-788-B (剂量)

图13

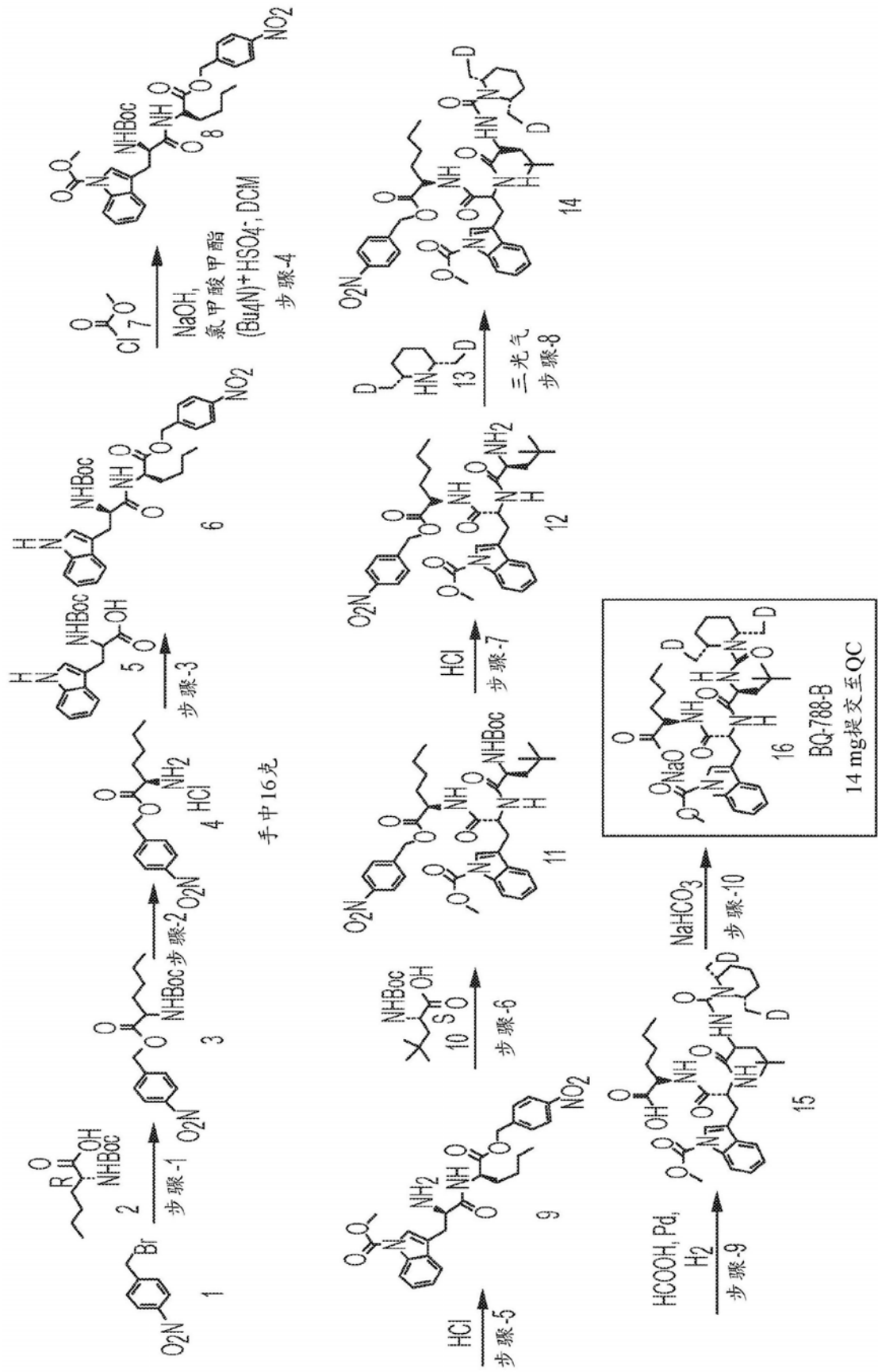


图14

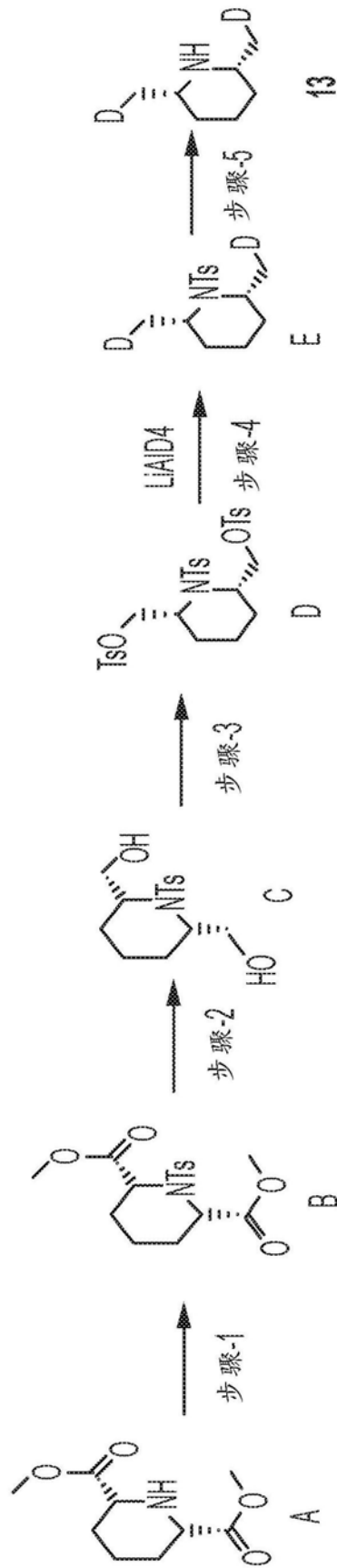


图15

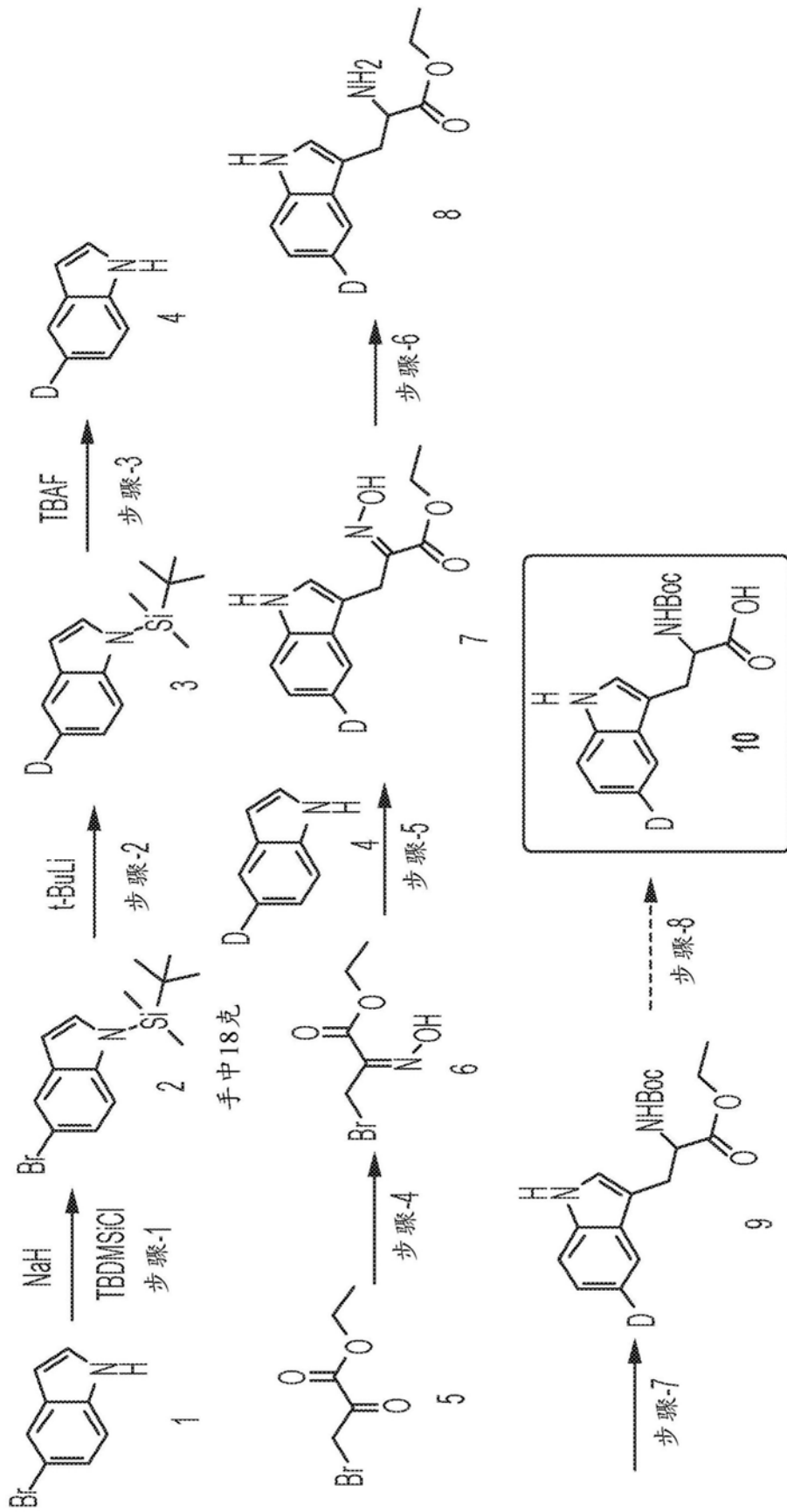


图16

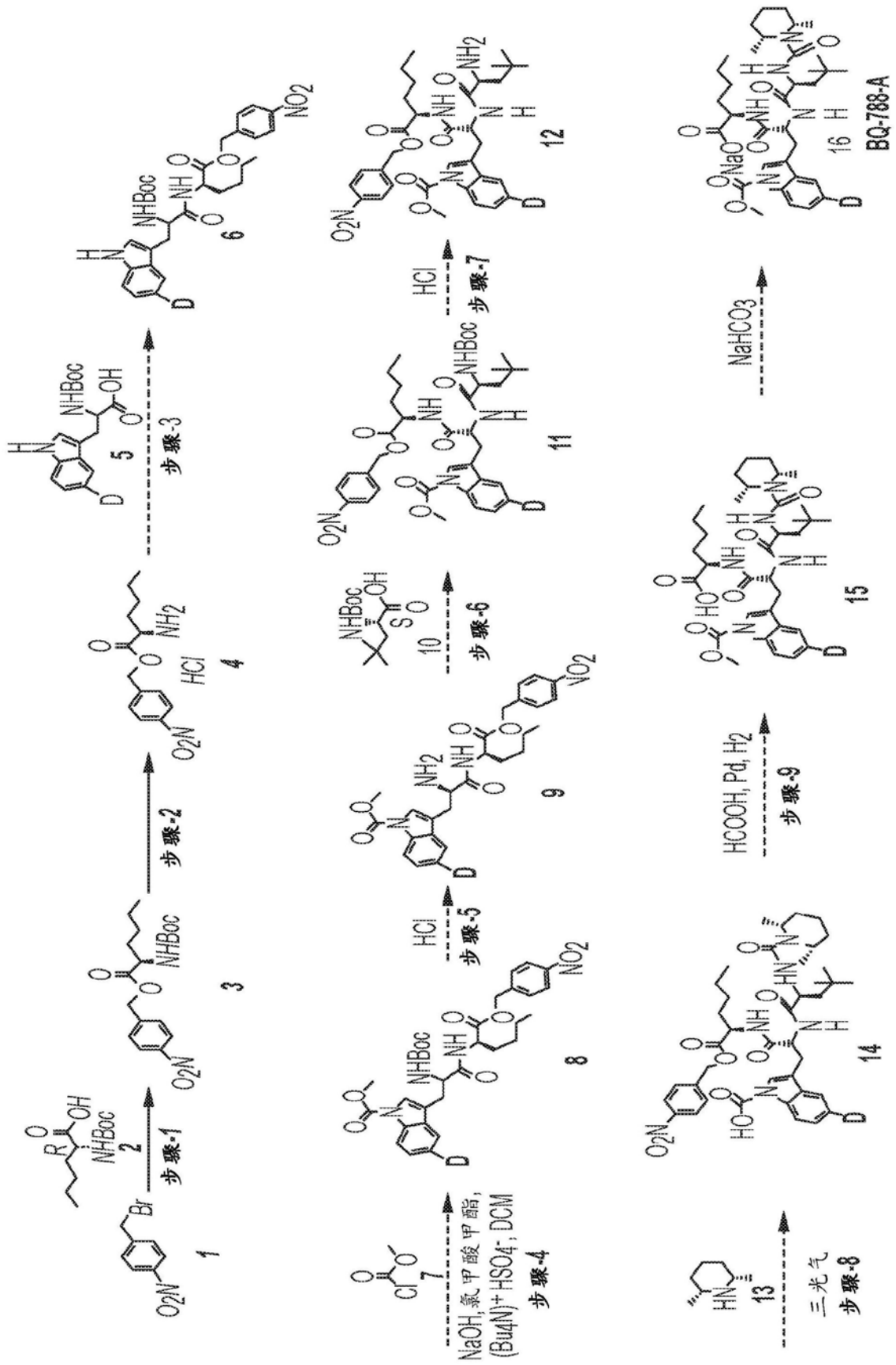


图17

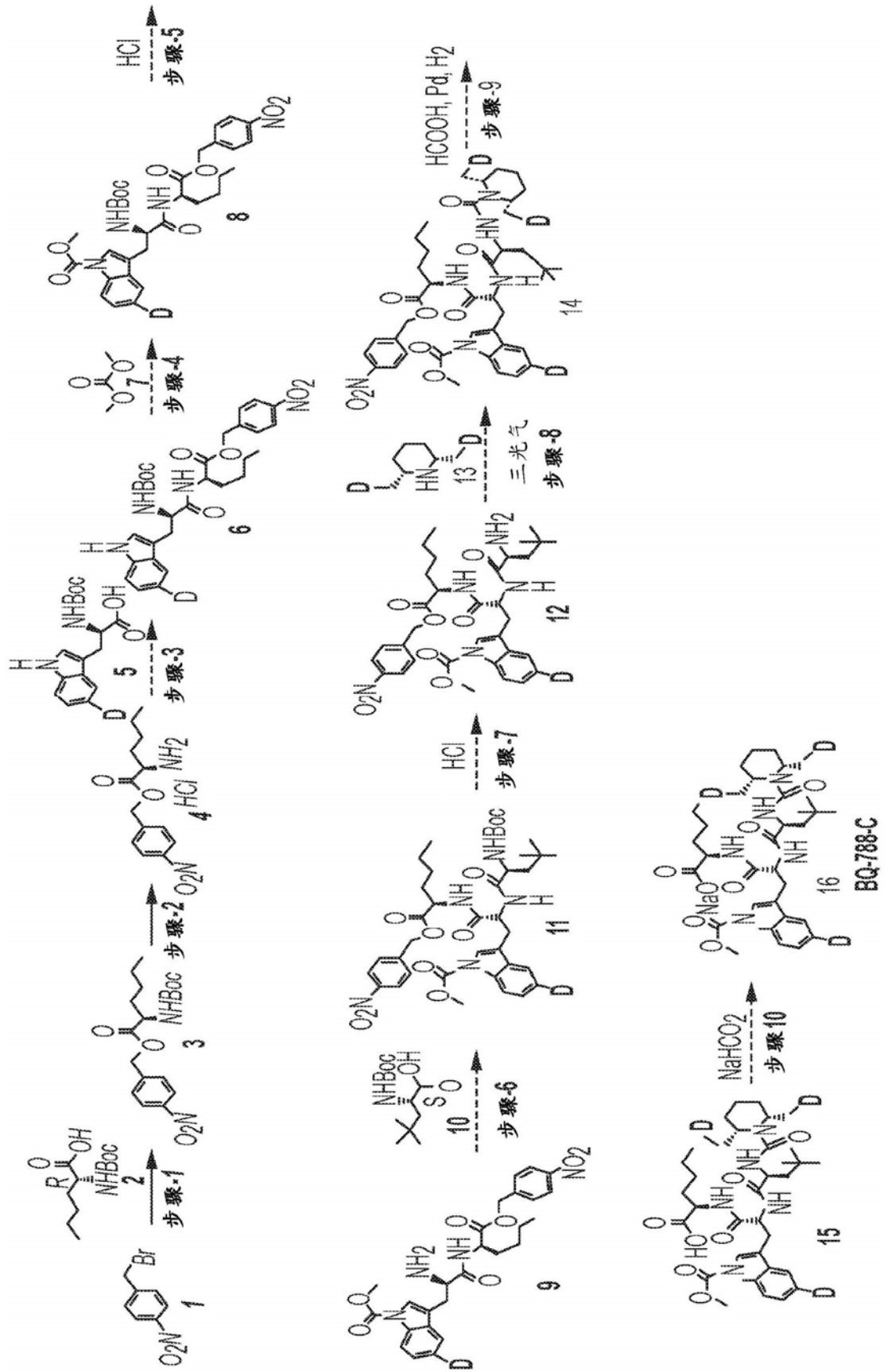


图18