



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 115666584 A

(43) 申请公布日 2023. 01. 31

(21) 申请号 202180038537.5

(22) 申请日 2021.05.28

(30) 优先权数据

63/032,675 2020.05.31 US

63/060,595 2020.08.03 US

63/063,892 2020.08.10 US

63/198,864 2020.11.18 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2022.11.28

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2021/034773 2021.05.28

(87) PCT国际申请的公布数据

W02021/247396 EN 2021.12.09

(71) 申请人 糖模拟物有限公司

地址 美国马里兰州

(72) 发明人 约翰·L·麦格纳尼

威廉·E·福格勒

(74) 专利代理机构 北京英赛嘉华知识产权代理

有限责任公司 11204

专利代理师 王达佐 洪欣

(51) Int.Cl.

A61K 31/7008 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/7034 (2006.01)

权利要求书3页 说明书58页 附图14页

(54) 发明名称

用于减少癌细胞负荷和保护正常血细胞生
成的化合物和方法

(57) 摘要

用于治疗有需要的个体的癌症(例如,急性骨髓性白血病),增强骨髓中正常血细胞生成的维持和/或动员白血病母细胞的方法,所述方法包括向所述个体施用至少一种FLT3抑制剂以及选自E-选择蛋白抑制剂、CXCR4抑制剂以及E-选择蛋白和CXCR4的异双功能抑制剂的至少一种抑制剂。

1. 治疗有需要的个体的癌症的方法,所述方法包括向所述个体施用至少一种FLT3抑制剂以及选自E-选择蛋白抑制剂、CXCR4抑制剂以及E-选择蛋白和CXCR4的异双功能抑制剂的至少一种抑制剂。

2. 增强有需要的个体的骨髓中正常血细胞生成的维持的方法,所述方法包括向所述个体施用至少一种FLT3抑制剂以及选自E-选择蛋白抑制剂、CXCR4抑制剂以及E-选择蛋白和CXCR4的异双功能抑制剂的至少一种抑制剂。

3. 动员有需要的个体的白血病母细胞的方法,所述方法包括向所述个体施用至少一种FLT3抑制剂以及选自E-选择蛋白抑制剂、CXCR4抑制剂以及E-选择蛋白和CXCR4的异双功能抑制剂的至少一种抑制剂。

4. 根据权利要求1至3中任一项所述的方法,其中所述个体是人。

5. 根据权利要求1至4中任一项所述的方法,其中所述个体是癌症患者。

6. 根据权利要求1至5中任一项所述的方法,其中所述个体是复发性癌症患者。

7. 根据权利要求1至6中任一项所述的方法,其中所述个体正在接受、已经接受或即将接受化学疗法和/或放射疗法。

8. 根据权利要求1至7中任一项所述的方法,其中所述个体正在接受、已经接受或即将接受MMP抑制剂、炎症细胞因子抑制剂、肥大细胞抑制剂、NSAID、NO抑制剂、MDM2抑制剂或抗微生物化合物。

9. 根据权利要求1或4至8中任一项所述的方法,其中所述癌症选自液体癌症。

10. 根据权利要求1或4至8中任一项所述的方法,其中所述癌症选自实体癌症。

11. 根据权利要求1或4至8中任一项所述的方法,其中所述癌症选自结肠直肠癌、肝癌、胃癌、肺癌、脑癌、肾癌、膀胱癌、甲状腺癌、前列腺癌、卵巢癌、宫颈癌、子宫癌、子宫内膜癌、乳腺癌、胰腺癌、白血病、淋巴瘤、骨髓瘤、黑素瘤、肾嫌色细胞癌、肾上腺皮质癌、膀胱尿路上皮癌、胸腺瘤、睾丸生殖细胞肿瘤和头颈鳞状细胞癌。

12. 根据权利要求1或4至11中任一项所述的方法,其中所述癌症选自FLT3突变型癌症。

13. 根据权利要求1或4至12中任一项所述的方法,其中所述癌症选自FLT3-ITD突变型癌症。

14. 根据权利要求1或4至8中任一项所述的方法,其中所述癌症是AML。

15. 根据权利要求1、4至8或14中任一项所述的方法,其中所述癌症是复发性/难治性AML。

16. 根据权利要求1、4至8、14或15中任一项所述的方法,其中所述癌症是FLT3-ITD突变型AML。

17. 根据权利要求1至16中任一项所述的方法,其中所述个体具有一种或多种FLT3的突变改变。

18. 根据权利要求17所述的方法,其中所述突变改变选自FLT3的酪氨酸激酶结构域激活环内的内部串联重复和错义突变。

19. 根据权利要求1至18中任一项所述的方法,其中相对于来自非癌症个体、新诊断的癌症个体或患有与所述患者相同的癌症的个体的对照样品,所述个体的母细胞具有增加的FUT7基因表达水平。

20. 根据权利要求1至19中任一项所述的方法,包括向所述个体施用至少一种FLT3抑制

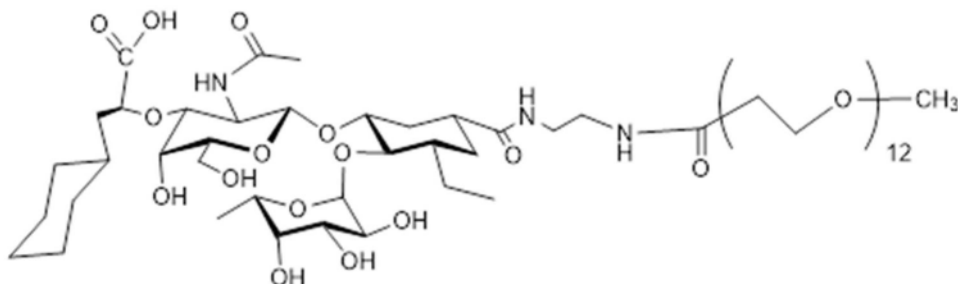
剂和至少一种E-选择蛋白抑制剂。

21. 根据权利要求1至19中任一项所述的方法, 包括向所述个体施用至少一种FLT3抑制剂和至少一种CXCR4抑制剂。

22. 根据权利要求1至19中任一项所述的方法, 包括向所述个体施用至少一种FLT3抑制剂以及至少一种E-选择蛋白和CXCR4的异双功能抑制剂。

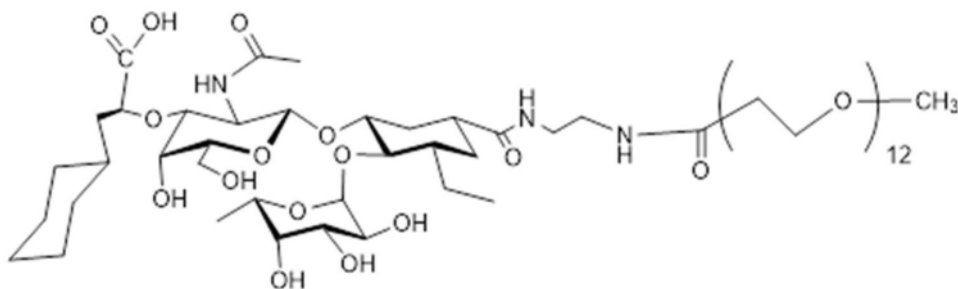
23. 根据权利要求1至19中任一项所述的方法, 包括向所述个体施用至少一种FLT3抑制剂、至少一种E-选择蛋白抑制剂和至少一种CXCR4抑制剂。

24. 根据权利要求1至19中任一项所述的方法, 其中所述至少一种抑制剂选自

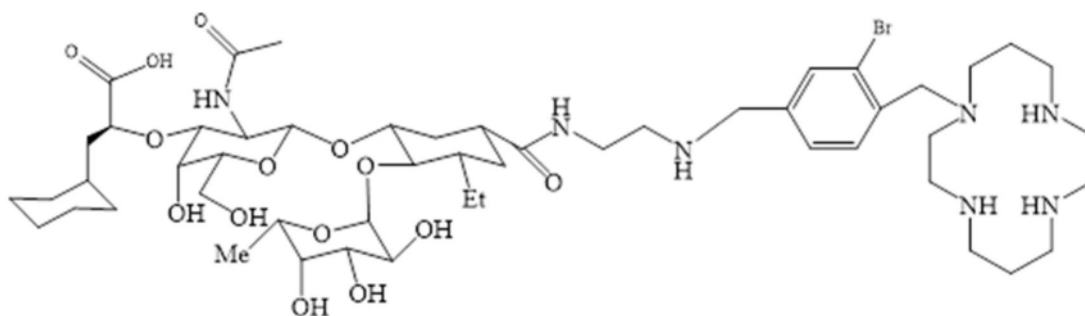


及其药学上可接受的盐。

25. 根据权利要求1至19中任一项所述的方法, 其中所述至少一种抑制剂是

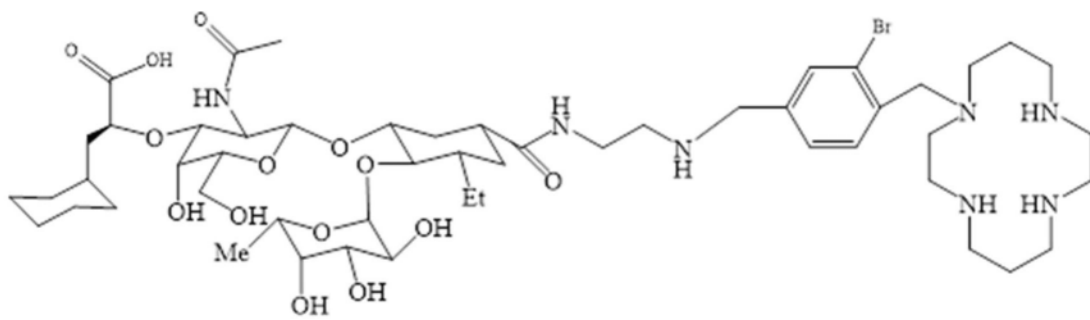


26. 根据权利要求1至19中任一项所述的方法, 其中所述至少一种抑制剂选自



及其药学上可接受的盐。

27. 根据权利要求1至19中任一项所述的方法, 其中所述至少一种抑制剂是



28. 根据权利要求1至19或24至27中任一项所述的方法,其中所述方法包括施用5mg/kg至100mg/kg的剂量的所述至少一种抑制剂。

29. 根据权利要求1至19或24至27中任一项所述的方法,其中所述方法包括每天施用20mg至4000mg的固定剂量的所述至少一种抑制剂。

30. 根据权利要求1至29中任一项所述的方法,其中所述方法包括施用0.5mg/kg至100mg/kg的剂量的所述至少一种FLT3抑制剂。

31. 根据权利要求1至29中任一项所述的方法,其中所述方法包括每天施用20mg至4000mg的固定剂量的所述至少一种FLT3抑制剂。

32. 根据权利要求1至31中任一项所述的方法,其中所述至少一种FLT3抑制剂选自第一代多激酶抑制剂和下一代抑制剂。

33. 根据权利要求1至32中任一项所述的方法,其中所述至少一种FLT3抑制剂选自索拉非尼、来他替尼、米哌妥林、奎扎替尼、克萊拉尼、吉瑞替尼和任何前述的药学上可接受的盐。

34. 根据权利要求1至33中任一项所述的方法,其中所述至少一种FLT3抑制剂是索拉非尼。

35. 根据权利要求1至33中任一项所述的方法,其中所述至少一种FLT3抑制剂是奎扎替尼。

用于减少癌细胞负荷和保护正常血细胞生成的化合物和方法

[0001] 本申请要求2020年5月31日提交的第63/032,675号美国临时申请、2020年8月3日提交的第63/060,595号美国临时申请、2020年8月10日提交的第63/063,892号美国临时申请和2020年11月18日提交的第63/198,864号美国临时申请的优先权的权益,其各自的内容通过引用整体并入本文。

[0002] 本文公开了用于在有需要的个体中治疗癌症(例如,急性骨髓性白血病),增强骨髓中正常血细胞生成的维持和/或动员白血病母细胞的方法,所述方法包括向所述个体施用至少一种FLT3抑制剂和选自E-选择蛋白抑制剂、CXCR4抑制剂以及E-选择蛋白和CXCR4的异双功能抑制剂的至少一种抑制剂。

[0003] 选择蛋白是一类在白细胞归巢中具有良好表征作用的细胞粘附分子。这些细胞粘附分子是1型膜蛋白并且由氨基末端凝集素结构域、表皮生长因子(EGF)样结构域、可变数量的补体受体相关重复、疏水结构域跨越区域和细胞质结构域组成。结合相互作用似乎是通过选择蛋白的凝集素结构域和各种碳水化合物配体的接触介导的。

[0004] 有三种已知的选择蛋白:E-选择蛋白、P-选择蛋白和L-选择蛋白。E-选择蛋白(内皮选择蛋白)是在活化的内皮细胞表面表达的跨膜粘附蛋白,其排列在毛细血管的内壁上。E-选择蛋白结合碳水化合物唾液酸化-Lewis^x(sLe^x),其在某些白细胞(单核细胞和嗜中性粒细胞)的表面上以糖蛋白或糖脂的形式存在,并帮助这些细胞粘附在周围组织被感染或受损的区域中的毛细管壁上。此外,E-选择蛋白结合唾液酸化-Lewis^a(sLe^a),其在许多肿瘤细胞上表达。P-选择蛋白在发炎的内皮和血小板上表达,并且还识别sLe^x和sLe^a,但另外含有与硫酸化酪氨酸相互作用的第二位点。当毛细血管附近的组织被感染或受损时,E-选择蛋白和P-选择蛋白的表达通常增加。L-选择蛋白在白细胞上表达。

[0005] 在癌症移动超过原发部位之前,许多癌症是可以治疗的。然而,一旦癌症已经扩散到原发部位之外,治疗选择可能受到限制,并且生存期统计可能显著下降。最近的研究已经表明癌细胞是免疫刺激的并且与选择蛋白相互作用以外渗和转移。

[0006] 基于估计的发病率数据,最常见的癌症类型包括前列腺癌、乳腺癌、肺癌、结肠直肠癌、黑色素瘤、膀胱癌、非霍奇金氏淋巴瘤、肾癌、甲状腺癌、白血病、子宫内膜癌和胰腺癌。具有最高预期发病率的癌症是前列腺癌。患有肺癌的患者具有最高的死亡率。尽管投入了大量的资金和人力资源,但癌症如结肠直肠癌仍然是死亡的主要原因。示例性地,结肠直肠癌是美国影响男性和女性的癌症中癌症相关死亡的第二大主要原因。在过去的几年中,每年死亡超过50,000个患有结肠直肠癌的患者。

[0007] 四种最常见的血液学癌症是急性淋巴细胞白血病(ALL)、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)和急性骨髓性白血病(AML)。白血病以及血液、骨髓和淋巴系统的其它癌症对成人的影响是儿童的10倍。然而,白血病是最常见的儿童癌症之一,并且75%的儿童白血病是ALL。

[0008] 急性骨髓性白血病(AML)是以异常未成熟白细胞的积聚为特征的血液恶性疾病。AML症状可包括疲劳、呼吸短促、容易瘀伤和出血,以及感染风险增加。它是急性形式的白血病,其可以快速发展,并且如果不进行治疗则通常会在数周或数月内致命。AML是成人中最

常见的白血病。每年诊断出约47,000个新病例,并且每年约23,500人死于白血病。AML的5年存活率为27.4%,AML占美国癌症死亡人数的约1.8%。急性骨髓性白血病也称为急性髓样白血病。

[0009] AML的一线治疗主要由用蒽环霉素/阿糖胞苷组合的化学疗法组成,并且被分成两个阶段:诱导和缓解后(或巩固)治疗。诱导治疗的目标在于通过将白血病细胞的数量减少至不可检测的水平来实现完全缓解;巩固治疗的目标在于消除任何残留的不可检测的疾病并实现治愈。存在于癌细胞内的特定基因突变可以指导治疗,以及确定该人可能存活多长时间。

[0010] 尽管我们对AML发病机理的理解取得了进展,但AML患者的短期和长期结果在三十年来仍保持不变(Roboz等人,2012)。确诊的中位年龄为66岁,治愈率小于10%,并且中位生存期小于1年(Burnett等人,2010)。尽管70-80%的60岁以下的患者实现完全缓解,但大多数最终复发,并且5年的总存活率仅为40-50%(Fernandez等人,2009;Mandelli等人,2009;Ravandi等人,2006)。据信复发的发生是由于逃脱初始诱导治疗并驱动AML复发的白血病干细胞(Dean等人,2005;Guan等人,2003;Konopleva等人,2002)。化学抗性(即癌细胞在治疗剂存在下逃避或应对的能力)也是治疗成功的关键挑战。

[0011] Fms样酪氨酸激酶3 (FLT3-ITD) 中的内部串联重复占成年人AML病例的30%,并产生不良的预后(Nakao等人,1996;Kottaridis等人,2003;Thiede等人,2002)。FLT3抑制剂如索拉非尼有效地消除外周血(PB)中的白血病母细胞,但通常不能消除骨髓(BM)中的白血病母细胞(Zhang等人,2008)。这表明BM对白血病干细胞的保护作用,其由E-选择蛋白和CXCL12介导对BM血管和骨内膜生态位中的内皮细胞(EC)和间充质干细胞(MSC)的保护作用(Chien等人,2013;Horacek等人,2013;Peled和Tavor,2013)。

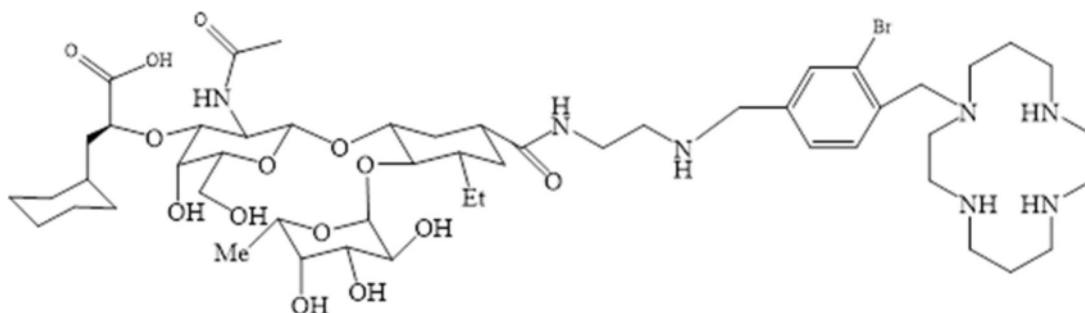
[0012] 在FLT3基因中含有突变的AML细胞的标志是这些癌细胞的组成型激酶活化。AML患者中的FLT3-ITD突变与E-选择蛋白的表达显著相关(Kupsa等人,2016)。具体地,在AML细胞中含有FLT3-ITD突变的患者中较高的E-选择蛋白表达的相关性是非常显著的($P=0.0010$) (Kupsa等人,2016)。

[0013] E-选择蛋白配体糖基化基因FUT7的基因表达与患者AML细胞表面上的E-选择蛋白配体(唾液酸化Le^x)的表达相关。FUT7编码添加E-选择蛋白配体的结合活性所需的末端岩藻糖的岩藻糖基转移酶。在AML患者的公共数据库(其已知为来自NCI的TCGA(癌症基因组图谱),包含151个与总生存期配对的数据)的分析中,仅在通过FUT7表达测定表达E-选择蛋白配体的FLT3-ITD AML患者中观察到差的生存期。(参见PCT国际公开号W02021/011435,其通过引用并入本文。)FLT3-ITD患者的不良生存期与通过FUT7表达测定的E-选择蛋白配体的表达的相关性是统计学显著的($P=0.015$),表明AML细胞与E-选择蛋白的结合导致在具有FLT3突变的AML患者中观察到的不良生存期。

[0014] 存在于BM中的AML细胞受到大量保护而免于治疗剂的细胞毒性作用。相反,与嵌入在BM生态位中的白血病细胞相比,循环白血病细胞通常更化学敏感。AML细胞的BM归巢是通过多种粘附和化学动力学相互作用介导的,分别包括通过癌细胞上的唾液酸化糖蛋白结合内皮上的E-选择蛋白和通过CXCR4介导的SDF-1/CXCL12梯度感测。在许多方面,在白血病与造血干细胞(HSC)之间共享BM归巢信号。

[0015] 用于组合靶向CXCR4、E-选择蛋白和/或FLT3的化合物可包括化合物A:

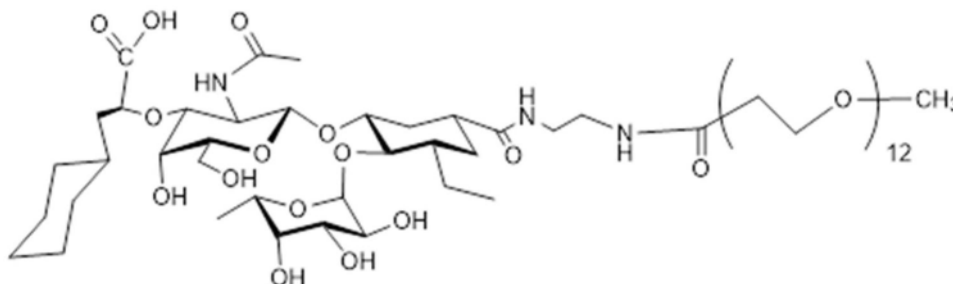
[0016]



化合物 A

[0017] 和/或其药学上可接受的盐,以及化合物B:

[0018]



化合物 B

[0019] 和/或其药学上可接受的盐。

[0020] 先前的研究表明,用双重E-选择蛋白/CXCR4拮抗剂化合物A靶向E-选择蛋白和CXCR4显著降低了白血病细胞对EC和MSC的粘附,并且在体外FLT3靶向治疗期间消除了BM介导的对白血病细胞的保护,并且在体内有效地降低了BM中的白血病细胞(Zhang等人,2016)。此外,与阿糖胞苷和柔红霉素组合的化合物A在FLT3-突变的白血病细胞、携带MV4-11的小鼠中提供了显著的生存期益处(Zhang等人,2015)。

[0021] CXCR4、E-选择蛋白和FLT3的组合靶向在白血病母细胞动员中可能是有效的,并且可以通过消除BM介导的保护而增加杀伤力。此外,该方案可增强BM中正常血细胞生成的维持。(图1A)。

[0022] 在以下描述中,阐述了某些具体细节以提供对各种实施方案的透彻理解。然而,本领域技术人员将理解,所公开的实施方案可以在没有这些细节的情况下实践。在其它情况下,没有详细示出或描述众所周知的结构,以避免不必要地模糊对实施方案的描述。参考以下详细描述和附图,这些和其它实施方案将变得显而易见。

[0023] 应理解,本文提及的使用至少一种FLT3抑制剂和选自E-选择蛋白抑制剂、CXCR4抑制剂以及E-选择蛋白和CXCR4的异双功能抑制剂的至少一种抑制剂的治疗方法(例如,治疗癌症(例如,AML)的方法)也应解释为包括:

[0024] -用于治疗例如癌症(例如,AML)的方法的至少一种FLT3抑制剂和选自E-选择蛋白抑制剂、CXCR4抑制剂以及E-选择蛋白和CXCR4的异双功能抑制剂的至少一种抑制剂;和/或

[0025] -至少一种FLT3抑制剂和选自E-选择蛋白抑制剂、CXCR4抑制剂以及E-选择蛋白和CXCR4的异双功能抑制剂的至少一种抑制剂在制备用于治疗例如癌症(例如,AML)的药物中的用途。

附图说明

[0026] 图1A是例示化合物A和索拉非尼组合靶向CXCR4、E-选择蛋白和FLT3的潜在机制的图。

[0027] 图1B是显示在体外暴露于奎扎替尼或索拉非尼96小时的含有FLT3-ITD或双重FLT3-ITD加TKD突变的鼠白血病细胞中的CXCR4和E-选择蛋白配体的表达水平的图。

[0028] 图1C是显示在体外暴露于奎扎替尼或DMSO 96小时的含有FLT3-ITD或双重FLT3-ITD加TKD突变的鼠白血病细胞中的CXCR4、CD162和CD44的相对mRNA表达水平的图。

[0029] 图2A是显示在含有FLT3-ITD或双重FLT3-ITD加TKD突变的鼠白血病细胞中E-选择蛋白配体CD162和CXCR4的表达水平的图。

[0030] 图2B是显示在人FLT3-ITD突变的AML细胞中的E-选择蛋白配体CD162和CXCR4的表达水平的图。

[0031] 图3A是显示在化合物B、化合物A或普乐沙福处理20小时后,对白血病细胞MOLM14与BM生态位组分(E-选择蛋白、SDF-1 α 和I型胶原)的粘附的影响的图。

[0032] 图3B是显示用E-选择蛋白抑制剂化合物B或E-选择蛋白/CXCR4抑制剂化合物A处理16小时后,对白血病细胞向NMSC/HUVEC细胞的迁移的影响的图。

[0033] 图3C是显示用E-选择蛋白抑制剂化合物B或E-选择蛋白/CXCR4抑制剂化合物A处理48小时后,MOLM14细胞对索拉非尼诱导的细胞凋亡的敏感性的图。

[0034] 图4A是例示出在250cGy照射后,通过注射FLT3-ITD突变的AML患者细胞(i.v.)在NSG小鼠中建立PDX模型的图。

[0035] 图4B是显示接受单独的化合物A、单独的索拉非尼或组合的小鼠的Kaplan-Meier估计生存期曲线的图。

[0036] 图4C是显示抗人CD45抗体染色的石蜡切片的免疫荧光图像以评估白血病细胞浸润的图。

[0037] 图4D是显示接受单独的化合物A、单独的索拉非尼或组合的小鼠通过抗-CD45抗体染色测量的白血病细胞浸润的图。

[0038] 图5A是显示MOLM14细胞与HS-27A/HEBC-5i在缺氧条件下在化合物A和/或索拉非尼的存在下共培养24小时后,通过人细胞因子抗体阵列分析细胞因子/趋化因子的图。

[0039] 图5B是显示MOLM14细胞与HS-27A/HEBC-5i在缺氧条件下在化合物A和/或索拉非尼的存在下共培养24小时后,血细胞生成相关细胞因子和趋化因子的水平的图。

[0040] 图5C是显示使用评估巨核细胞和髓细胞的抗小鼠CD41和CD13用H&E或IF染色的药物处理53天后骨髓样品的显微图像的图。

[0041] 图5D是显示造血细胞的半定量计数的图。误差条表示来自四个随机微观场的平均计数的标准偏差。

[0042] 图6是显示MOLM14-移植白血病小鼠骨髓中hCD45⁺细胞的流式细胞术测量的图。

[0043] 图7是显示在静脉输注化合物A之后骨髓中AML细胞速度的活体内双光子显微镜测量的图。须代表95%置信区间

[0044] 图8是显示在媒介物(左)或化合物A(右)施用后4小时的体内颅盖骨髓腔的显微图像的图。图像包括荧光标记的T细胞(hCD2-DsRed)、骨髓细胞(CD11c-EYFP)、成骨细胞(Co12.3-GFP)和骨胶原(SHG)。

基。“氟代烯基”是被至少一个氟代基团取代的卤代烯基。除非在说明书中另外具体说明，否则卤代烯基可以是任选取代的。

[0057] 术语“卤代炔基”包括被至少一个如本文定义的卤素取代的如本文定义的炔基基团。非限制性实例包括氟乙炔基、1,2-二氟乙炔基、3-溴-2-氟丙炔基和1,2-二溴乙炔基。“氟代炔基”是其中至少一个卤素是氟的卤代炔基。除非在说明书中另外具体说明，否则卤代炔基可以是任选取代的。

[0058] 术语“杂环基”或“杂环”包括3至24元饱和或部分不饱和的非芳香族环基团，其包含2至23个环碳原子和1至8个各自独立地选自N、O和S的环杂原子。除非在说明书中另外具体说明，否则杂环基可以是单环、双环、三环或四环的环系，其可以包括稠合或桥接的环系，并且可以是部分或完全饱和的；杂环基中的任何氮、碳或硫原子可以任选地被氧化；杂环基中的任何氮原子可以任选地被季铵化；和杂环基基团。杂环的非限制性实例包括二氧杂环戊烷基、噻吩基[1,3]二噻烷基、十氢异喹啉基、咪唑啉基、咪唑烷基、异噻唑烷基、异噻唑烷基、吗啉基、八氢吲哚基、八氢异吲哚基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基、噁唑烷基、哌啶基、哌嗪基、4-哌啶酮基、吡咯烷基、吡唑烷基、奎宁环基、噻唑烷基、四氢呋喃基、三噻烷基、四氢吡喃基、硫代吗啉基、硫吗啉基、1-氧代-硫代吗啉基和1,1-二氧化-硫代吗啉基。除非在说明书中另外具体说明，否则杂环基可以是任选取代的。

[0059] 术语“杂芳基”包括包含1至13个环碳原子和1至6个各自独立地选自N、O和S的环杂原子以及至少一个芳香族环的5元至14元环基团。除非在说明书中另外具体说明，否则杂芳基可以是单环、二环、三环或四环的环系，其可以包括稠合或桥接的环系；并且杂芳基中的氮原子、碳原子或硫原子可以被任选地氧化；氮原子可以被任选地季铵化。非限制性实例包括氮杂环庚三烯基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并吲哚基、苯并二氧杂环戊烯基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并[b][1,4]二氧杂环庚烯基、1,4-苯并二噁烷基、苯并萘并呋喃基、苯并噁唑基、苯并二氧杂环戊烯基、苯并二噁英基、苯并吡喃基、苯并吡喃酮基、苯并呋喃基、苯并呋喃酮基、苯并噻吩基(benzothieryl/benzothiophenyl)、苯并三唑基、苯并[4,6]咪唑并[1,2-a]吡啶基、呋唑基、噻吩基、二苯并呋喃基、二苯并噻吩基、呋喃基、呋喃酮基、异噻唑基、咪唑基、吲唑基、吲哚基、吲唑基、异吲哚基、二氢吲哚基、异二氢吲哚基、异喹啉基、吲哚基、异噻唑基、二氮杂萘基、噁二唑基、2-氧代氮杂环庚三烯基、噁唑基、环氧乙烷基、1-氧化吡啶基、1-氧化嘧啶基、1-氧化吡嗪基、1-氧化哒嗪基、1-苯基-1H-吡咯基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噻嗪基、酞嗪基、蝶啶基、嘌呤基、吡咯基、吡唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基、喹啉基、奎宁环基、异喹啉基、四氢喹啉基、噻唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、三嗪基和噻吩基(thiophenyl/thienyl)。除非在说明书中另外具体说明，否则杂芳基可以是任选取代的。

[0060] 除非说明书中另外具体说明，否则取代基可以是任选取代的。

[0061] 术语“取代的”包括以下情况：在任何上述基团中，至少一个氢原子被非氢原子替代，所述非氢原子例如，氖原子；诸如F、Cl、Br和I的卤素原子；诸如羟基、烷氧基和酯基的基团中的氧原子；诸如硫醇基、硫代烷基、砷基、磺酰基和亚砷基的基团中的硫原子；诸如胺、酰胺、烷基胺、二烷基胺、芳基胺、烷基芳基胺、二芳基胺、N-氧化物、酰亚胺和烯胺的基团中的氮原子；诸如三烷基甲硅烷基、二烷基芳基甲硅烷基、烷基二芳基甲硅烷基和三芳基甲硅烷基的基团中的硅原子；以及在各种其它基团中的其它杂原子。“取代的”也包括以下情况：

在任何上述基团中,至少一个氢原子被连接至杂原子的更高阶的键(例如双键或三键)替代,所述杂原子例如氧代、羰基、羧基和酯基中的氧;以及诸如亚胺、肟、腙和腓的基团中的氮。

[0062] 术语“急性髓样白血病”、“急性髓细胞性白血病”、“急性成髓细胞性白血病”、“急性粒细胞性白血病”和“急性非淋巴细胞性白血病”和“AML”可互换使用,并且如本文使用,是指以骨髓干细胞异常增殖为特征的骨髓癌症。如本文使用的AML是指该疾病的任何或所有已知亚型,包括但不限于世界卫生组织(WHO)2016的AML分类所分成的亚型,例如,伴有骨髓发育不良相关改变或骨髓肉瘤的AML;以及法国-美国-英国(FAB)分类系统所分成的亚型,例如,M0(急性成髓细胞性白血病,最低分化)或M1(急性成髓细胞性白血病,未成熟)(Falini等人,2010;Lee等人,1987)。

[0063] 如本文使用,向患者“施用”化合物是指将API引入或递送至患者的任何途径(例如,口服递送)。施用包括自施用和由其它人施用。

[0064] 如本文使用,术语“母细胞”和“胚细胞”可互换使用,是指未分化的前体血液干细胞。如本文使用,术语“母细胞计数”是指样品中胚细胞的数量。

[0065] 如本文使用,“有效量”或“有效剂量”是指在单次或多次剂量施用后治疗患有病况的患者的化合物的量。有效量可以由主治诊断医生通过使用已知技术并通过观察在类似情况下获得的结果来确定。在确定有效量时,主治诊断医生考虑许多因素,包括但不限于:患者的体型、年龄和一般健康状况;所涉及的具体病况、病症或疾病;病况、病症或疾病的程度或牵连或严重程度,个体患者的反应;施用的具体化合物;施用模式;所施用的制剂的生物利用度特征;所选择的给药方案;伴随药物的使用;以及其它相关情况。

[0066] 如本文使用,术语“E-选择蛋白拮抗剂”包括仅E-选择蛋白的拮抗剂,以及E-选择蛋白和P-选择蛋白或L-选择蛋白的拮抗剂,以及E-选择蛋白、P-选择蛋白和L-选择蛋白的拮抗剂。术语“E-选择蛋白拮抗剂”和“E-选择蛋白抑制剂”在本文中可互换使用。

[0067] 在一些实施方案中,E-选择蛋白拮抗剂抑制E-选择蛋白的活性或者抑制E-选择蛋白与一种或多种E-选择蛋白配体的结合(其继而可以抑制E-选择蛋白的生物活性)。

[0068] E-选择蛋白拮抗剂包括本文所述的拟糖物化合物。E-选择蛋白拮抗剂还包括抗体、多肽、肽、肽模拟物和适配体,它们在E-选择蛋白的结合位点处或附近结合以抑制E-选择蛋白与唾液酸化Le^a(sLe^a)或唾液酸化Le^x(sLe^x)的相互作用。

[0069] 关于适用于所公开的方法的E-选择蛋白拮抗剂(例如,化合物和组合物)的其它公开内容可见于2016年2月9日公布的第9,254,322号美国专利以及2016年11月8日公布的第9,486,497号美国专利,其通过引用据此并入。在一些实施方案中,E-选择蛋白拮抗剂选自于2015年8月18日公布的第9,109,002号美国专利的E-选择蛋白拮抗剂,其通过引用据此并入。在一些实施方案中,E-选择蛋白拮抗剂选自于2013年4月2日公布的第8,410,066号美国专利和2019年12月31日公布的第10,519,181号美国专利中公开的异双功能拮抗剂,其通过引用据此并入。关于适用于所公开的方法和化合物的E-选择蛋白拮抗剂的其它公开内容可见于2019年8月1日公开的第US2019/0233458号美国公开、2019年7月4日公开的W02019/133878、2020年7月2日公开的W02020/139962、2020年10月29日公开的W02020/219419和2020年10月29日公开的W02020/219417中,其通过引用据此并入。

[0070] 在一些实施方案中,适用于所公开的方法的E-选择蛋白拮抗剂包括泛选择蛋白拮

抗剂。

[0071] 如本文使用,“CXCR4受体抑制剂”和“CXCR4趋化因子受体抑制剂”可互换使用,并且意指试剂抑制趋化因子SDF-1与SDF-1配体的结合(例如,防止SDF-1与CXCR4的结合)。此类抑制剂通常将阻止基质细胞衍生因子-1(SDF-1)与CXCR4受体的结合。CXCR4趋化因子受体抑制剂的非限制性实例包括AMD-3100(Hendrix等人,2000);ALX40-4C(Doranz等人,2001);以及T134(Arakaki等人,1999)。这些实例包括有机小分子和基于氨基酸的分子,例如T22肽。AMD-3100是双环拉胺。两个环拉胺环中的每一个经由亚甲基连接到相同的苯环(各环拉胺环相对于另一个在对位)。

[0072] 在一些实施方案中,CXCR4受体抑制剂可以选自肽、二酮哌嗪模拟物、双环拉胺、四氢喹啉、噻唑基异硫脲衍生物和苯并二吡庚因。在一些实施方案中,CXCR4受体抑制剂可以选自AMD-3100、ALX40-4C、T134和T22肽。

[0073] 用于抑制E-选择蛋白和CXCR4趋化因子受体的异双功能化合物包括E-选择蛋白抑制剂-连接物-CXCR4趋化因子受体抑制剂,这也是本领域已知的。非限制性实例公开于例如第8,410,066号美国专利中。

[0074] 如本文使用,以“mg的选自[X]的至少一种化合物及其药学上可接受的盐”表示的量基于以游离碱和/或[X]的一种或多种药学上可接受的盐的形式存在的[X]的游离碱的总重量。本领域普通技术人员将理解,药学上可接受的衍生物如药学上可接受的盐的量等同于本文所述的化合物的日剂量和单独剂量。即,例如,鉴于以上固定日剂量为1600mg的化合物A的公开内容,本领域普通技术人员将理解如何确定化合物A的药学上可接受的盐的等效固定日剂量。

[0075] 如本文使用,术语“增加”是指正向地改变至少1%,包括但不限于正向地改变至少5%(例如,5%)、正向地改变至少10%(例如,10%)、正向地改变至少25%(例如,25%)、正向地改变至少30%(例如,30%)、正向地改变至少50%(例如,50%)、正向地改变至少75%(例如,75%)、或正向地改变100%、正向地改变5%至10%、正向地改变5%至15%、正向地改变5%至25%等。

[0076] 如本文使用,术语“调节”是指正向地或负向地改变。调节的非限制性实例包括至少1%(例如,1%)的变化、至少2%(例如,2%)的变化、至少5%(例如,5%)的变化、至少10%(例如,10%)的变化、至少25%(例如,25%)的变化、至少50%(例如,50%)的变化、至少75%(例如,75%)的变化、100%的变化、5%至10%的变化、5%至15%的变化、5%至25%的变化等。

[0077] 如本文使用,术语“患者”和“个体”可互换使用。在一些实施方案中,患者或个体是哺乳动物。在一些实施方案中,患者或个体是人。

[0078] 如本文使用,术语“药物组合物”是指至少一种活性药物成分和至少一种药学上可接受的赋形剂的混合物或组合。药物组合物可以由医学领域的普通技术人员所确定以适于治疗的疾病或病症的任何方式施用。施用的合适的剂量和合适的持续时间和频率将由本文讨论的此类因素决定,包括患者的病况、患者疾病的类型和严重程度、活性成分的具体形式和施用方法。通常,适当的剂量(或有效剂量)和治疗方案规定了足可提供治疗性和/或预防性益处(例如,改善的临床结果,例如更通常地完全或部分缓解、或更长的无疾病生存期和/或总生存期、或症状严重程度的减轻、或本文详细描述的有关其它益处)的量的药物组合物。

[0079] 可以通过可有效地递送有效量化合物的多种途径中的任一种来向有需要的个体施用本文描述的药物组合物。在一些实施方案中,药物组合物经肠胃外施用。肠胃外施用的非限制性合适途径包括皮下、静脉内、肌内、胸骨内、海绵窦内、尿道内注射和/或输注。在一些实施方案中,药物组合物经静脉内(IV)施用。IV施用的非限制性合适途径包括经由外周线、中央导管和外周插入的中央线导管(PICC)。在一些实施方案中,药物组合物经皮下施用。

[0080] 本文描述的药物组合物可以是无菌的水性或非水性溶液、悬浮液或乳液,并且可以另外包含至少一种药物可接受的赋形剂或稀释剂(即,不干扰活性成分的活性的无毒材料)。此类组合物可以是固体、液体或气体(气溶胶)的形式。液体药物组合物可以包含,例如,至少一种以下物质:无菌稀释剂,例如用于注射的水;盐水溶液,例如生理盐水;Ringer溶液;等渗氯化钠;可用作溶剂或悬浮介质的固定油;聚乙二醇;甘油;丙二醇或其它溶剂;抗菌剂;抗氧化剂;螯合剂;缓冲剂以及用于调节张力的试剂,例如氯化钠或右旋糖。胃肠外制剂可以被包封在玻璃或塑料制成的安瓿、一次性注射器或多剂量小瓶中。在一些实施方案中,药物组合物包含生理盐水。在一些实施方案中,药物组合物是可注射的药物组合物,并且在一些实施方案中,可注射的药物组合物是无菌的。

[0081] 在一些实施方案中,药物组合物是固体药物组合物。在一些实施方案中,药物组合物是用于口服施用的药物组合物。在一些实施方案中,药物组合物是单一剂量单位形式。在一些实施方案中,药物组合物是多剂量单位形式。在一些实施方案中,药物组合物是片剂组合物。在一些实施方案中,药物组合物是胶囊组合物。

[0082] 在一些实施方案中,药物组合物被配制为液体。在一些实施方案中,药物组合物被配制为用于静脉内施用的液体。在一些实施方案中,药物组合物被配制为用于肠胃外施用的液体。在一些实施方案中,药物组合物被配制为用于皮下(subQ)施用的液体。在一些实施方案中,药物组合物被配制为用于肌内(IM)施用的液体。在一些实施方案中,药物组合物被配制为用于骨内施用的液体。

[0083] 如本文使用,“药学上可接受的赋形剂”是指可用于制备药物组合物的载体或赋形剂。例如,药学上可接受的赋形剂通常是安全的,并且包括通常被认为可用于哺乳动物药物用途的载体和赋形剂。作为非限制性实例,药学上可接受的赋形剂可以是固体、半固体或液体材料,其在聚集体中可用作活性成分的媒介物或介质。药学上可接受的赋形剂的一些实例可见于雷明登氏药物科学和药物赋形剂手册中,并且包括稀释剂、媒介物、载体、软膏基质、粘合剂、崩解剂、润滑剂、助流剂、甜味剂、调味剂、凝胶基质、持续释放基质、稳定剂、防腐剂、溶剂、悬浮剂、缓冲剂、乳化剂、染料、推进剂、包衣剂等。

[0084] 通常,基于施用模式以及活性成分的化学组成来选择赋形剂或稀释剂的类型。作为非限制性实例,用于肠胃外施用的药物组合物可以进一步包含水、盐水、醇、脂肪、蜡和缓冲剂中的一种或多种。

[0085] 如本文使用,术语“药学上可接受的盐”包括酸加成盐和碱加成盐。药学上可接受的酸加成盐的非限制性实例包括氯化物、溴化物、硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐、磺酸盐、甲磺酸盐、甲酸盐、酒石酸盐、马来酸盐、柠檬酸盐、苯甲酸盐、水杨酸盐和抗坏血酸盐。药学上可接受的碱加成盐的非限制性实例包括钠盐、钾盐、锂盐、铵(取代的和未取代的)盐、钙盐、镁盐、铁盐、锌盐、铜盐、锰盐和铝盐。可以例如使用药物领域众所周知的标准方法获得药学上

可接受的盐。

[0086] 如本文使用,术语“前药”包括可以例如在生理条件下或通过溶剂分解转化为本文所述的生物活性化合物的化合物。因此,术语“前药”包括药学上可接受的本文所述的化合物的代谢前体。前药的论述可以见于例如Higuchi,T.等人,“Pro-drugs as Novel Delivery Systems,”A.C.S.Symposium Series,第14卷以及Bioreversible Carriers in Drug Design,Edward B.Roche编著,American Pharmaceutical Association and Pergamon Press,1987。术语“前药”还包括共价键合的载体,当向个体施用此类前药时,所述载体在体内释放如本文所述的活性化合物。前药的非限制性实例包括本文所述的化合物中的羟基、羧基、巯基和氨基官能团的酯和酰胺衍生物。

[0087] 如本文使用,术语“减少”是指负向地改变至少1%,包括但不限于负向地改变至少5% (例如,5%)、负向地改变至少10% (例如,10%)、负向地改变至少25% (例如,25%)、负向地改变至少30% (例如,30%)、负向地改变至少50% (例如,50%)、负向地改变至少75% (例如,75%)、负向地改变100%、负向地改变5%至10%、负向地改变5%至15%、负向地改变5%至25%等。

[0088] 如本文使用,术语“治疗(treat)”、“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”当与病症或病况结合使用时,包括导致病症或病况改善的任何效果,例如减轻、减少、调节、缓解或消除。首先就完全或部分预防疾病或其症状的发生而言,该效果可以是预防性的,和/或就部分或完全治愈疾病和/或由所述疾病引起的副作用而言,该效果可以是治疗性的。作为非限制性实例,如本文所用的术语“治疗”等涵盖哺乳动物(例如,人)的癌症(例如,AML或其任何亚型和相关血液学癌症)的任何治疗,并且包括:(a) 预防疾病在个体(例如,被鉴定为易患所述疾病或有风险患所述疾病但尚未被诊断为患有所述疾病的个体)中发生;(b) 延迟疾病的发作或进展,例如,与在没有治疗的情况下疾病的预期发作或进展相比;(c) 抑制疾病,即阻止其发展;和/或(d) 缓解疾病,即引起疾病的消退。可以根据本领域已知的标准方法和技术容易地评估病症或病况的任何症状的改善或严重程度度的减轻。

[0089] 在一些实施方案中,“治疗”是指向怀疑患有或已经患有AML或其它相关癌症的动物(包括人类)例如皮下施用有效剂量或有效多剂量的组合物,例如,如本文公开的包含至少一种FLT3抑制剂和选自E-选择蛋白抑制剂、CXCR4抑制剂、以及E-选择蛋白和CXCR4的异双功能抑制剂的至少一种抑制剂的组合物。

[0090] 在一些实施方案中,有效剂量是部分或完全缓解(即,消除或减轻)与所治疗的病症/疾病状态相关的至少一种症状的剂量,其减缓、延迟或预防病症/疾病状态的发作或进展,其减轻疾病的程度,其逆转一种或多种症状,其导致疾病的缓解(部分或全部)和/或其延长生存期。本文列出了预期用于治疗的疾病状态的实例。在一些实施方案中,患者目前患有癌症,曾经治疗癌症且处于缓解期,或者癌症治疗后有风险复发。

[0091] 在一些实施方案中,“治疗”还可以指减轻、消除或至少部分地阻止疾病和/或与疾病和/或其并发症相关的一种或多种症状,以及对疾病和/或与疾病和/或其并发症相关的一种或多种症状发挥任何有益效果。

[0092] 本申请涵盖本文公开的化合物的所有异构体。如本文所用的“异构体”包括光学异构体(如立体异构体,例如对映异构体和非对映异构体)、几何异构体(如Z(zusammen)或E(entgegen)异构体)和互变异构体。本公开内容在其范围内包括化合物的所有可能的几何

异构体,例如Z和E异构体(顺式和反式异构体)以及化合物的所有可能的光学异构体,例如非对映异构体和对映异构体。此外,本公开内容在其范围内包括单独的异构体及其任何混合物,例如外消旋混合物。单独的异构体可以使用起始材料的相应异构形式获得,或者它们可以在制备最终化合物之后根据常规分离方法分离。为了从其混合物中分离光学异构体,例如对映异构体,可以使用常规的拆分方法,例如分步结晶。

[0093] 本公开内容在其范围内包括所有可能的互变异构体。此外,本公开内容在其范围内包括单独的互变异构体及其任何混合物。本文公开的每种化合物在其范围内包括所有可能的互变异构形式。此外,本文公开的每种化合物在其范围内包括单独的互变异构形式及其任何混合物。关于本申请的方法、用途和组合物,提及一种或多种化合物旨在涵盖每种可能的异构形式的化合物及其混合物。当本申请的化合物以一种互变异构形式描述时,该描述的结构旨在涵盖所有其它互变异构形式。

[0094] 非限制性示例性实施方案:

[0095] 本公开内容的一些实施方案包括但不限于:

[0096] 1. 治疗有需要的个体的癌症的方法,所述方法包括向所述个体施用至少一种FLT3抑制剂和选自E-选择蛋白抑制剂、CXCR4抑制剂以及E-选择蛋白和CXCR4的异双功能抑制剂的至少一种抑制剂。

[0097] 2. 增强有需要的个体的骨髓中正常血细胞生成的维持的方法,所述方法包括向所述个体施用至少一种FLT3抑制剂和选自E-选择蛋白抑制剂、CXCR4抑制剂以及E-选择蛋白和CXCR4的异双功能抑制剂的至少一种抑制剂。

[0098] 3. 动员有需要的个体的白血病母细胞的方法,所述方法包括向所述个体施用至少一种FLT3抑制剂和选自E-选择蛋白抑制剂、CXCR4抑制剂以及E-选择蛋白和CXCR4的异双功能抑制剂的至少一种抑制剂。

[0099] 4. 根据实施方案1至3中任一项所述的方法,其中所述个体是人。

[0100] 5. 根据实施方案1至4中任一项所述的方法,其中所述个体是癌症患者。

[0101] 6. 根据实施方案1至5中任一项所述的方法,其中所述个体是复发的癌症患者。

[0102] 7. 根据实施方案1或4至6中任一项所述的方法,其中施用所述至少一种FLT3抑制剂和选自E-选择蛋白抑制剂、CXCR4抑制剂以及E-选择蛋白和CXCR4的异双功能抑制剂的至少一种抑制剂延长所述个体处于缓解期的天数,减少缓解期之前的天数,抑制癌细胞的转移和/或改善生存期。

[0103] 8. 根据实施方案1至7中任一项所述的方法,其中所述个体正在接受、已经接受或即将接受化学疗法和/或放射疗法。

[0104] 9. 根据实施方案1至8中任一项所述的方法,其中所述个体正在接受、已经接受或即将接受两种或更多种化疗剂(例如,米托蒽醌、依托泊苷和阿糖胞苷或氟达拉滨、阿糖胞苷和伊达比星)。

[0105] 10. 根据实施方案1至9中任一项所述的方法,其中所述个体正在接受、已经接受或即将接受维拉夫明、帕利夫明、沙利度胺和/或沙利度胺衍生物。

[0106] 11. 根据实施方案1至10中任一项所述的方法,其中所述个体正在接受、已经接受或即将接受MMP抑制剂、炎症细胞因子抑制剂、肥大细胞抑制剂、NSAID、NO抑制剂、MDM2抑制剂或抗微生物化合物。

- [0107] 12. 根据实施方案1或4至11中任一项所述的方法, 其中所述癌症选自液体癌症。
- [0108] 13. 根据实施方案1或4至11中任一项所述的方法, 其中所述癌症选自实体癌症。
- [0109] 14. 根据实施方案1或4-11中任一项所述的方法, 其中所述癌症选自结肠直肠癌、肝癌、胃癌、肺癌、脑癌、肾癌、膀胱癌、甲状腺癌、前列腺癌、卵巢癌、宫颈癌、子宫癌、子宫内膜癌、乳腺癌、胰腺癌、白血病、淋巴瘤、骨髓瘤、黑素瘤、肾嫌色细胞癌、肾上腺皮质癌、膀胱尿路上皮癌、胸腺瘤、睾丸生殖细胞肿瘤及头颈鳞状细胞癌。
- [0110] 15. 根据实施方案1、4至11或14中任一项所述的方法, 其中所述癌症选自黑素瘤、白血病、肾嫌色细胞癌、肾上腺皮质癌、膀胱尿路上皮癌、淋巴瘤、胸腺瘤、睾丸生殖细胞肿瘤和头颈鳞状细胞癌。
- [0111] 16. 根据实施方案1、4至11、14或15中任一项所述的方法, 其中所述白血病选自急性髓样白血病、急性淋巴细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病和慢性髓细胞性白血病。
- [0112] 17. 根据实施方案1、4至11、14或15中任一项所述的方法, 其中所述淋巴瘤选自非霍奇金淋巴瘤和霍奇金淋巴瘤。
- [0113] 18. 根据实施方案1、4至11、14或15中任一项所述的方法, 其中所述骨髓瘤是多发性骨髓瘤。
- [0114] 19. 根据实施方案1、4至11、14或15中任一项所述的方法, 其中所述黑素瘤选自葡萄膜黑素瘤和皮肤黑素瘤。
- [0115] 20. 根据实施方案1或4至11中任一项所述的方法, 其中所述癌症选自FLT3突变型癌症。
- [0116] 21. 根据实施方案1或4至12中任一项所述的方法, 其中所述癌症选自FLT3-ITD突变型癌症。
- [0117] 22. 根据实施方案1、4至12、14至16、20或21中任一项所述的方法, 其中所述癌症是AML。
- [0118] 23. 根据实施方案1、4至12、14至16、或20至22中任一项所述的方法, 其中所述癌症是复发性/难治性AML。
- [0119] 24. 根据实施方案1、4至12、14至16、或20至23中任一项所述的方法, 其中所述癌症是FLT3-ITD突变型AML。
- [0120] 25. 根据实施方案1至24中任一项所述的方法, 其中所述个体具有一种或多种FLT3的突变改变。
- [0121] 26. 根据实施方案25所述的方法, 其中所述突变改变选自FLT3的酪氨酸激酶结构域激活环内的内部串联重复和错义突变。
- [0122] 27. 根据实施方案25或26所述的方法, 其中所述突变改变选自FLT3的酪氨酸激酶结构域激活环内的内部串联重复。
- [0123] 28. 根据实施方案25或26所述的方法, 其中所述突变改变选自FLT3的酪氨酸激酶结构域激活环内的错义突变。
- [0124] 29. 根据实施方案1至28中任一项所述的方法, 其中相对于来自非癌症个体、新诊断的癌症个体或具有与所述患者相同的癌症的个体的对照样品, 所述个体的所述母细胞具有增加的FUT7基因表达水平。
- [0125] 30. 根据实施方案1至29中任一项所述的方法, 包括向所述个体施用至少一种FLT3

抑制剂和至少一种E-选择蛋白抑制剂。

[0126] 31. 根据实施方案1至29中任一项所述的方法, 包括向所述个体施用至少一种FLT3抑制剂和至少一种CXCR4抑制剂。

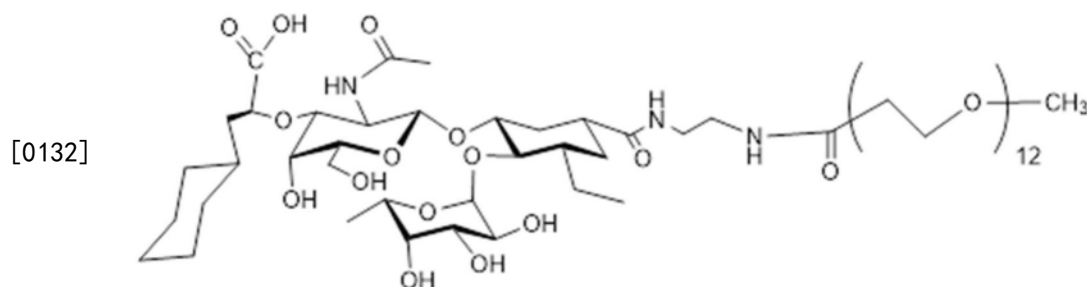
[0127] 32. 根据实施方案1至29中任一项所述的方法, 包括向所述个体施用至少一种FLT3抑制剂以及至少一种E-选择蛋白和CXCR4的异双功能抑制剂。

[0128] 33. 根据实施方案1至29中任一项所述的方法, 包括向所述个体施用至少一种FLT3抑制剂、至少一种E-选择蛋白抑制剂和至少一种CXCR4抑制剂。

[0129] 34. 根据实施方案1至29中任一项所述的方法, 其中所述至少一种抑制剂选自化合物A、化合物B、化合物C、化合物D、化合物E和任何前述的药学上可接受的盐。

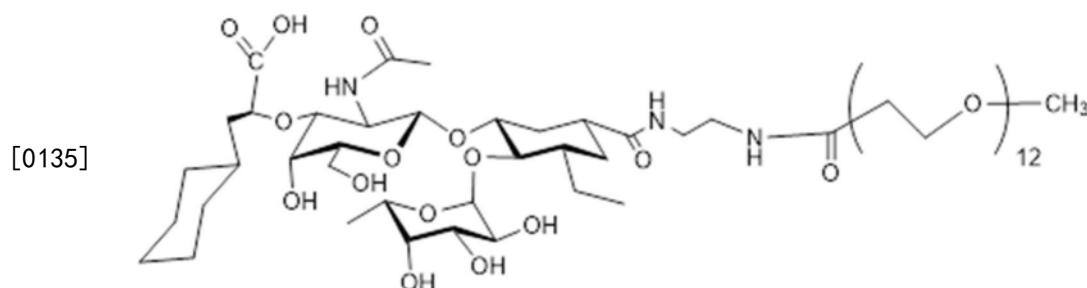
[0130] 35. 根据实施方案1至29中任一项所述的方法, 其中所述至少一种化合物选自式(I)、(Ia)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IV)、(V)、(IVa/Va)、(IVb/Vb)、(VI)、(VII)和(VIII)的化合物以及任何前述的药学上可接受的盐。

[0131] 36. 根据实施方案1至29中任一项所述的方法, 其中所述至少一种抑制剂选自

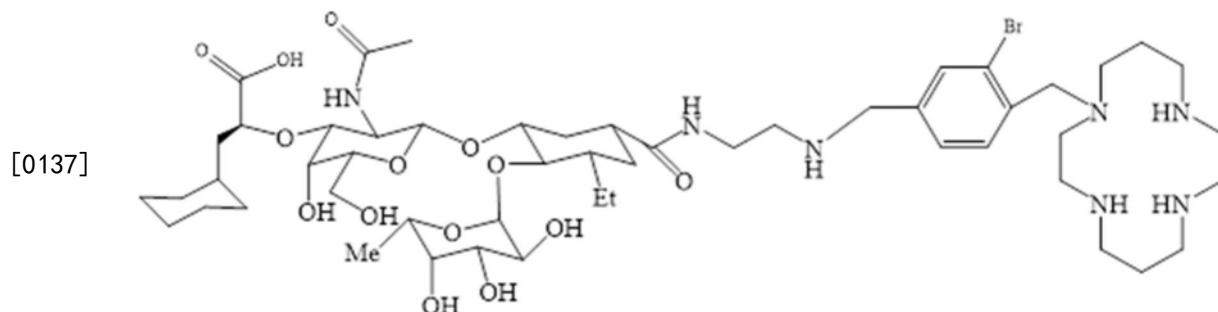


[0133] 及其药学上可接受的盐。

[0134] 37. 根据实施方案1至29中任一项所述的方法, 其中所述至少一种抑制剂是



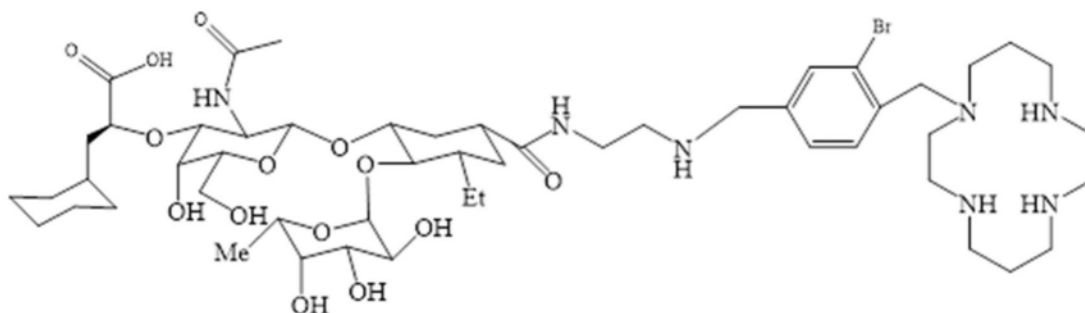
[0136] 38. 根据实施方案1至29中任一项所述的方法, 其中所述至少一种抑制剂选自



[0138] 及其药学上可接受的盐。

[0139] 39. 根据实施方案1至29中任一项所述的方法, 其中所述至少一种抑制剂是

[0140]



[0141] 40. 根据实施方案1至29或34至39中任一项所述的方法,其中所述方法包括施用5mg/kg至100mg/kg (例如,5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、20mg/kg、25mg/kg、30mg/kg、35mg/kg、40mg/kg、45mg/kg、55mg/kg、60mg/kg、65mg/kg、70mg/kg、75mg/kg、80mg/kg、85mg/kg、90mg/kg、95mg/kg、100mg/kg;例如,5mg/kg至50mg/kg、10mg/kg至30mg/kg、10mg/kg至50mg/kg等)的剂量的至少一种抑制剂(例如,至少一种E-选择蛋白抑制剂、至少一种CXCR4抑制剂、或至少一种E-选择蛋白和CXCR4的异双功能抑制剂)。

[0142] 41. 根据实施方案1至29或34至39中任一项所述的方法,其中所述方法包括施用每天20mg至4000mg (例如,每天20mg、30mg、40mg、50mg、60mg、70mg、80mg、90mg、100mg、125mg、150mg、175mg、200mg、300mg、400mg、500mg、600mg、700mg、800mg、900mg、1000mg、1100mg、1200mg、1300mg、1400mg、1500mg、1600mg、1700mg、1800mg、1900mg、2000mg、2100mg、2200mg、2300mg、2400mg、2500mg、2600mg、2700mg、2800mg、2900mg、3000mg、3100mg、3200mg、3300mg、3400mg、3500mg、3600mg、3700mg、3800mg、3900mg、4000mg,例如,每天800mg至3200mg、1000mg至2000mg)的固定剂量的至少一种抑制剂(例如,至少一种E-选择蛋白抑制剂、至少一种CXCR4抑制剂、或至少一种E-选择蛋白和CXCR4的异双功能抑制剂)。

[0143] 42. 根据实施方案1至41中任一项所述的方法,其中所述方法包括施用0.5mg/kg至100mg/kg (例如,0.5mg/kg、1mg/kg、2.5mg/kg、5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、20mg/kg、25mg/kg、30mg/kg、35mg/kg、40mg/kg、45mg/kg、55mg/kg、60mg/kg、65mg/kg、70mg/kg、75mg/kg、80mg/kg、85mg/kg、90mg/kg、95mg/kg、100mg/kg;例如,5mg/kg至50mg/kg、10mg/kg至30mg/kg、10mg/kg至50mg/kg等)的剂量的至少一种FLT3抑制剂。

[0144] 43. 根据实施方案1至41中任一项所述的方法,其中所述方法包括施用每天20mg至4000mg (例如,每天20mg、30mg、40mg、50mg、60mg、70mg、80mg、90mg、100mg、125mg、150mg、175mg、200mg、300mg、400mg、500mg、600mg、700mg、800mg、900mg、1000mg、1100mg、1200mg、1300mg、1400mg、1500mg、1600mg、1700mg、1800mg、1900mg、2000mg、2100mg、2200mg、2300mg、2400mg、2500mg、2600mg、2700mg、2800mg、2900mg、3000mg、3100mg、3200mg、3300mg、3400mg、3500mg、3600mg、3700mg、3800mg、3900mg、4000mg,例如,每天800mg至3200mg、1000mg至2000mg)的固定剂量的至少一种FLT3抑制剂。

[0145] 44. 根据实施方案1至43中任一项所述的方法,其中所述至少一种FLT3抑制剂选自第一代多激酶抑制剂和下一代抑制剂。

[0146] 45. 根据实施方案1至44中任一项所述的方法,其中所述至少一种FLT3抑制剂选自索拉非尼、来他替尼、米喹妥林、奎扎替尼、克莱拉尼、吉瑞替尼和任何前述的药学上可接受的盐。

[0147] 46. 根据实施方案1至45中任一项所述的方法,其中所述至少一种FLT3抑制剂是索

拉非尼。

[0148] 47. 根据实施方案46所述的方法, 其中所述方法包括每天两次施用400mg的固定剂量的索拉非尼。

[0149] 48. 根据实施方案1至45中任一项所述的方法, 其中所述至少一种FLT3抑制剂是奎扎替尼。

[0150] 49. 根据实施方案48所述的方法, 其中所述方法包括每天一次施用30mg、60mg或90mg的固定剂量的奎扎替尼。

[0151] 本公开内容的一些实施方案涉及治疗癌症患者的方法, 其包括:

[0152] 1. 从癌症患者获得或已经获得包含母细胞的生物样品;

[0153] 2. 对生物样品进行或已经进行了测定以确定FUT7的基因表达水平; 以及

[0154] 3. 相对于来自非癌症个体、新诊断的癌症个体或具有与患者相同的癌症的个体的对照样品, 如果该样品中的母细胞具有增加的FUT7基因表达水平, 或者如果样品中至少10%的母细胞表达FUT7, 则向该癌症患者施用至少一种FLT3抑制剂和选自E-选择蛋白抑制剂、CXCR4抑制剂以及E-选择蛋白和CXCR4的异双功能抑制剂的至少一种抑制剂。

[0155] 测量基因表达水平的方法是本领域技术人员已知的。可以通过mRNA转录物的数量或表达的蛋白质的量来测量基因表达。测量mRNA的量的示例性方法包括但不限于Sanger测序、高通量测序、定量聚合酶链式反应(qPCR)、逆转录酶qPCR(RT-qPCR)、RNA测序、微阵列分析和Northern印迹。在一些实施方案中, 通过RNA-seq来测量基因表达水平。在一些实施方案中, 通过高覆盖率mRNA测序来测量基因表达水平。

[0156] 在一些实施方案中, 通过mRNA的量来测量基因表达水平。在一些实施方案中, 方法包括测量编码FUT7的mRNA的量。

[0157] 也可以通过患者样品中蛋白质的量来测量基因表达。测量蛋白质的量的示例性方法包括但不限于免疫染色、免疫组织化学、亲和纯化、质谱法、蛋白质印迹和酶联免疫吸附测定(ELISA)。

[0158] 在一些实施方案中, 通过患者样品中蛋白质的量来测量基因表达水平。在一些实施方案中, 方法包括测量患者样品中FUT7蛋白质的量。

[0159] 在一些实施方案中, 方法还包括确定FLT3的一种或多种突变改变的存在。在一些实施方案中, 突变改变选自FLT3的酪氨酸激酶结构域激活环内的内部串联重复和错义突变。

[0160] 在一些实施方案中, 一种或多种诊断测定可以包括检测在FLT3AML细胞表面上的E-选择蛋白配体表达的测定, 并且可以包括使用适当的试剂的流分析、流式细胞术或免疫组织学。在一些实施方案中, 用于免疫组织学的试剂可以包括HECA-452-FITC单克隆抗体或类似试剂。在其它实施方案中, 用于免疫组织学的试剂可以包括E-选择蛋白/hIg嵌合体/PE或类似的试剂。

[0161] 在一些实施方案中, 癌症患者是复发的癌症患者。

[0162] 在一些实施方案中, 癌症患者患有选自实体癌症和液体癌症的癌症。

[0163] 在一些实施方案中, 癌症患者患有一种或多种选自以下的癌症: 结肠直肠癌、肝癌、胃癌、肺癌、脑癌、肾癌、膀胱癌、甲状腺癌、前列腺癌、卵巢癌、宫颈癌、子宫癌、子宫内膜癌、乳腺癌、胰腺癌、白血病、淋巴瘤、骨髓瘤、黑素瘤、肾嫌色细胞癌、肾上腺皮质癌、膀胱尿

路上皮癌、胸腺瘤、睾丸生殖细胞肿瘤和头颈鳞状细胞癌。

[0164] 在一些实施方案中,癌症患者患有一种或多种选自以下的癌症:黑素瘤、白血病、肾嫌色细胞癌、肾上腺皮质癌、膀胱尿路上皮癌、淋巴瘤、胸腺瘤、睾丸生殖细胞肿瘤和头颈鳞状细胞癌。

[0165] 在一些实施方案中,白血病选自急性髓样白血病、急性淋巴细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病和慢性髓细胞性白血病。

[0166] 在一些实施方案中,淋巴瘤选自非霍奇金淋巴瘤和霍奇金淋巴瘤。

[0167] 在一些实施方案中,骨髓瘤是多发性骨髓瘤。

[0168] 在一些实施方案中,黑素瘤选自葡萄膜黑素瘤和皮肤黑素瘤。

[0169] 本公开内容的一些实施方案涉及治疗有需要的个体的癌症的方法,所述方法包括向个体施用至少一种FLT3抑制剂和选自E-选择蛋白抑制剂、CXCR4抑制剂以及E-选择蛋白和CXCR4的异双功能抑制剂的至少一种抑制剂。

[0170] 本公开内容的一些实施方案涉及增强有需要的个体的骨髓中正常血细胞生成的维持的方法,所述方法包括向个体施用至少一种FLT3抑制剂和选自E-选择蛋白抑制剂、CXCR4抑制剂以及E-选择蛋白和CXCR4的异双功能抑制剂的至少一种抑制剂。

[0171] 本公开内容的一些实施方案涉及动员有需要的个体的白血病母细胞的方法,所述方法包括向个体施用至少一种FLT3抑制剂和选自E-选择蛋白抑制剂、CXCR4抑制剂以及E-选择蛋白和CXCR4的异双功能抑制剂的至少一种抑制剂。

[0172] 在一些实施方案中,个体具有一种或多种FLT3的突变改变。在一些实施方案中,突变改变选自FLT3的酪氨酸激酶结构域激活环内的内部串联重复和错义突变。

[0173] 在一些实施方案中,相对于来自非癌症个体、新诊断的癌症个体或具有与所述患者相同的癌症的个体的对照样品,个体中的母细胞具有增加的FUT7基因表达水平。

[0174] 在一些实施方案中,个体是癌症患者。在一些实施方案中,个体是复发的癌症患者。

[0175] 在一些实施方案中,个体患有选自实体癌症和液体癌症的癌症。

[0176] 在一些实施方案中,个体患有一种或多种选自以下的癌症:结肠直肠癌、肝癌、胃癌、肺癌、脑癌、肾癌、膀胱癌、甲状腺癌、前列腺癌、卵巢癌、宫颈癌、子宫癌、子宫内膜癌、乳腺癌、胰腺癌、白血病、淋巴瘤、骨髓瘤、黑素瘤、肾嫌色细胞癌、肾上腺皮质癌、膀胱尿路上皮癌、胸腺瘤、睾丸生殖细胞肿瘤和头颈鳞状细胞癌。

[0177] 在一些实施方案中,个体患有一种或多种选自以下的癌症:黑素瘤、白血病、肾嫌色细胞癌、肾上腺皮质癌、膀胱尿路上皮癌、淋巴瘤、胸腺瘤、睾丸生殖细胞肿瘤和头颈鳞状细胞癌。

[0178] 在一些实施方案中,白血病选自急性髓样白血病、急性淋巴细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病和慢性髓细胞性白血病。

[0179] 在一些实施方案中,淋巴瘤选自非霍奇金淋巴瘤和霍奇金淋巴瘤。

[0180] 在一些实施方案中,骨髓瘤是多发性骨髓瘤。

[0181] 在一些实施方案中,黑素瘤选自葡萄膜黑素瘤和皮肤黑素瘤。

[0182] 在本文公开的方法的一些实施方案中,施用至少一种FLT3抑制剂和选自E-选择蛋白抑制剂、CXCR4抑制剂以及E-选择蛋白和CXCR4的异双功能抑制剂的至少一种抑制剂延长

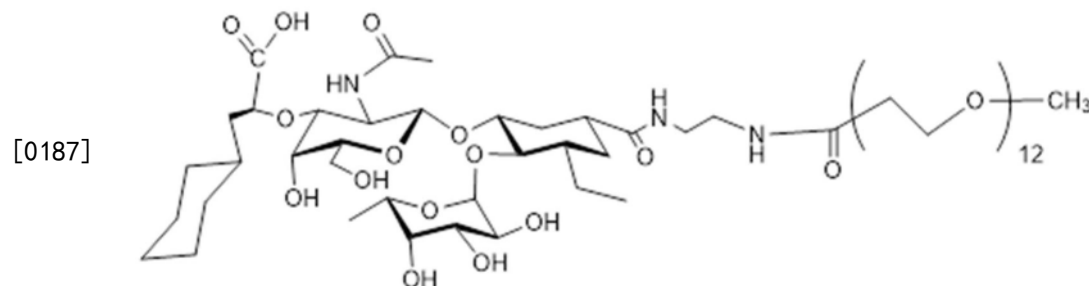
所述个体处于缓解期的天数,减少缓解期之前的天数,抑制癌细胞的转移和/或改善生存期。

[0183] 在本文公开的方法的一些实施方案中,其中个体患有AML,施用至少一种FLT3抑制剂和选自E-选择蛋白抑制剂、CXCR4抑制剂以及E-选择蛋白和CXCR4的异双功能抑制剂的至少一种抑制剂延长所述个体处于缓解期的天数,减少缓解期之前的天数,抑制癌细胞的转移和/或改善生存期。

[0184] 在本文公开的方法的一些实施方案中,个体正在接受、已经接受或即将接受化学疗法和/或放射疗法。在一些实施方案中,个体正在接受、已经接受或即将接受两种或更多种化疗剂(例如,米托蒽醌、依托泊苷和阿糖胞苷或氟达拉滨、阿糖胞苷和伊达比星)。在一些实施方案中,个体正在接受、已经接受或即将接受维拉夫明、帕利夫明、沙利度胺和/或沙利度胺衍生物。

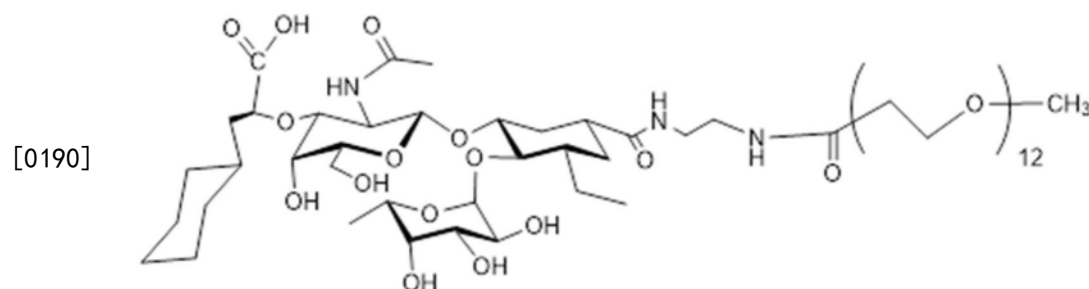
[0185] 在本文公开的方法的一些实施方案中,个体正在接受、已经接受或即将接受MMP抑制剂、炎性细胞因子抑制剂、肥大细胞抑制剂、NSAID、NO抑制剂、MDM2抑制剂或抗微生物化合物。

[0186] 在本文公开的方法的一些实施方案中,至少一种抑制剂选自

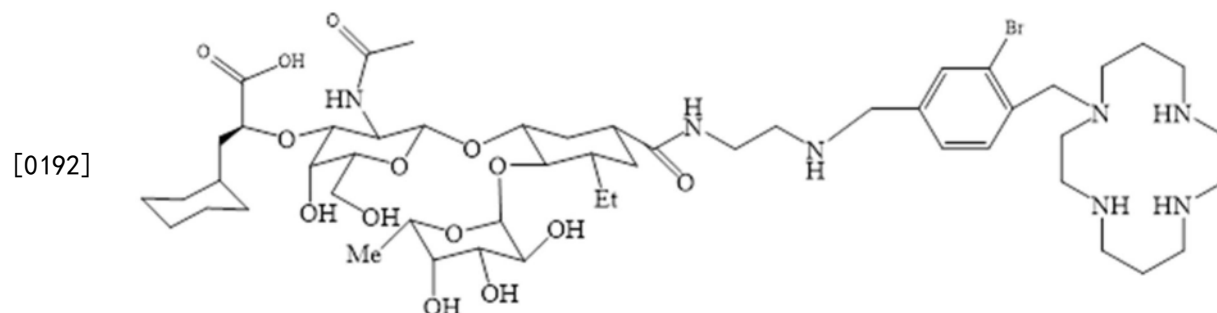


[0188] 及其药学上可接受的盐。

[0189] 在本文公开的方法的一些实施方案中,至少一种抑制剂是



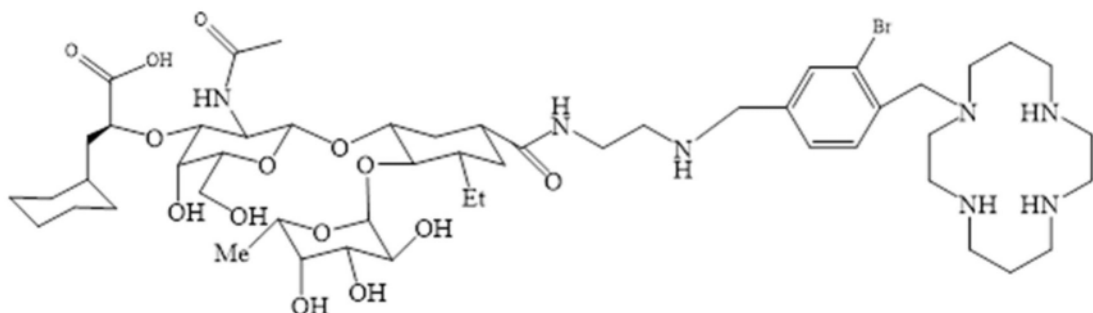
[0191] 在本文公开的方法的一些实施方案中,至少一种抑制剂选自



[0193] 及其药学上可接受的盐。

[0194] 在本文公开的方法的一些实施方案中,至少一种抑制剂是

[0195]



[0196] 在一些实施方案中,至少一种FLT3抑制剂选自索拉非尼、来他替尼、米哚妥林、奎扎替尼、克莱拉尼、吉瑞替尼和任何前述的药学上可接受的盐。在一些实施方案中,至少一种FLT3抑制剂选自索拉非尼、来他替尼、米哚妥林、奎扎替尼、克莱拉尼和吉瑞替尼。

[0197] 在本文公开的方法的一些实施方案中,至少一种FLT3抑制剂选自第一代多激酶抑制剂。在一些实施方案中,至少一种FLT3抑制剂选自索拉非尼、来他替尼、米哚妥林和任何前述的药学上可接受的盐。

[0198] 在本文公开的方法的一些实施方案中,至少一种FLT3抑制剂选自下一代多激酶抑制剂。在一些实施方案中,至少一种FLT3抑制剂选自奎扎替尼、克莱拉尼、吉瑞替尼和任何前述的药学上可接受的盐。

[0199] 在本文公开的方法的一些实施方案中,至少一种FLT3抑制剂选自索拉非尼、奎扎替尼和任何前述的药学上可接受的盐。在一些实施方案中,至少一种FLT3抑制剂是索拉非尼。在一些实施方案中,至少一种FLT3抑制剂是奎扎替尼。

[0200] 在本文公开的方法的一些实施方案中,方法包括向个体施用至少一种FLT3抑制剂和至少一种E-选择蛋白抑制剂。

[0201] 在本文公开的方法的一些实施方案中,方法包括向个体施用至少一种FLT3抑制剂和至少一种CXCR4抑制剂。

[0202] 在本文公开的方法的一些实施方案中,方法包括向个体施用至少一种FLT3抑制剂以及至少一种E-选择蛋白和CXCR4的异双功能抑制剂。

[0203] 在本文公开的方法的一些实施方案中,方法包括向个体施用至少一种FLT3抑制剂、至少一种E-选择蛋白抑制剂和至少一种CXCR4抑制剂。

[0204] 在本文公开的方法的一些实施方案中,方法包括施用5mg/kg至100mg/kg(例如,5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、20mg/kg、25mg/kg、30mg/kg、35mg/kg、40mg/kg、45mg/kg、55mg/kg、60mg/kg、65mg/kg、70mg/kg、75mg/kg、80mg/kg、85mg/kg、90mg/kg、95mg/kg、100mg/kg;例如,5mg/kg至50mg/kg、10mg/kg至30mg/kg、10mg/kg至50mg/kg等)的剂量的至少一种抑制剂。

[0205] 在本文公开的方法的一些实施方案中,方法包括施用5mg/kg至100mg/kg(例如,5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、20mg/kg、25mg/kg、30mg/kg、35mg/kg、40mg/kg、45mg/kg、55mg/kg、60mg/kg、65mg/kg、70mg/kg、75mg/kg、80mg/kg、85mg/kg、90mg/kg、95mg/kg、100mg/kg;例如,5mg/kg至50mg/kg、10mg/kg至30mg/kg、10mg/kg至50mg/kg等)的剂量的至少一种E-选择蛋白抑制剂。

[0206] 在本文公开的方法的一些实施方案中,方法包括施用5mg/kg至100mg/kg(例如,

5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、20mg/kg、25mg/kg、30mg/kg、35mg/kg、40mg/kg、45mg/kg、55mg/kg、60mg/kg、65mg/kg、70mg/kg、75mg/kg、80mg/kg、85mg/kg、90mg/kg、95mg/kg、100mg/kg；例如，5mg/kg至50mg/kg、10mg/kg至30mg/kg、10mg/kg至50mg/kg等)的剂量的至少一种CXCR4抑制剂。

[0207] 在本文公开的方法的一些实施方案中，方法包括施用5mg/kg至100mg/kg (例如，5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、20mg/kg、25mg/kg、30mg/kg、35mg/kg、40mg/kg、45mg/kg、55mg/kg、60mg/kg、65mg/kg、70mg/kg、75mg/kg、80mg/kg、85mg/kg、90mg/kg、95mg/kg、100mg/kg；例如，5mg/kg至50mg/kg、10mg/kg至30mg/kg、10mg/kg至50mg/kg等)的剂量的至少一种E-选择蛋白和CXCR4的异双功能抑制剂。

[0208] 在本文公开的方法的一些实施方案中，方法包括施用0.5mg/kg至100mg/kg (例如，0.5mg/kg、1mg/kg、2.5mg/kg、5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、20mg/kg、25mg/kg、30mg/kg、35mg/kg、40mg/kg、45mg/kg、55mg/kg、60mg/kg、65mg/kg、70mg/kg、75mg/kg、80mg/kg、85mg/kg、90mg/kg、95mg/kg、100mg/kg；例如，5mg/kg至50mg/kg、10mg/kg至30mg/kg、10mg/kg至50mg/kg等)的剂量的至少一种FLT3抑制剂。

[0209] 在本文公开的方法的一些实施方案中，方法包括施用每天20mg至4000mg (例如，每天20mg、30mg、40mg、50mg、60mg、70mg、80mg、90mg、100mg、125mg、150mg、175mg、200mg、300mg、400mg、500mg、600mg、700mg、800mg、900mg、1000mg、1100mg、1200mg、1300mg、1400mg、1500mg、1600mg、1700mg、1800mg、1900mg、2000mg、2100mg、2200mg、2300mg、2400mg、2500mg、2600mg、2700mg、2800mg、2900mg、3000mg、3100mg、3200mg、3300mg、3400mg、3500mg、3600mg、3700mg、3800mg、3900mg、4000mg，例如，每天800mg至3200mg、1000mg至2000mg)的固定剂量的至少一种抑制剂。

[0210] 在本文公开的方法的一些实施方案中，方法包括施用每天20mg至4000mg (例如，每天20mg、30mg、40mg、50mg、60mg、70mg、80mg、90mg、100mg、125mg、150mg、175mg、200mg、300mg、400mg、500mg、600mg、700mg、800mg、900mg、1000mg、1100mg、1200mg、1300mg、1400mg、1500mg、1600mg、1700mg、1800mg、1900mg、2000mg、2100mg、2200mg、2300mg、2400mg、2500mg、2600mg、2700mg、2800mg、2900mg、3000mg、3100mg、3200mg、3300mg、3400mg、3500mg、3600mg、3700mg、3800mg、3900mg、4000mg，例如，每天800mg至3200mg、1000mg至2000mg)的固定剂量的至少一种E-选择蛋白抑制剂。

[0211] 在本文公开的方法的一些实施方案中，方法包括施用每天20mg至4000mg (例如，每天20mg、30mg、40mg、50mg、60mg、70mg、80mg、90mg、100mg、125mg、150mg、175mg、200mg、300mg、400mg、500mg、600mg、700mg、800mg、900mg、1000mg、1100mg、1200mg、1300mg、1400mg、1500mg、1600mg、1700mg、1800mg、1900mg、2000mg、2100mg、2200mg、2300mg、2400mg、2500mg、2600mg、2700mg、2800mg、2900mg、3000mg、3100mg、3200mg、3300mg、3400mg、3500mg、3600mg、3700mg、3800mg、3900mg、4000mg，例如，每天800mg至3200mg、1000mg至2000mg)的固定剂量的至少一种CXCR4抑制剂。

[0212] 在本文公开的方法的一些实施方案中，方法包括施用每天20mg至4000mg (例如，每天20mg、30mg、40mg、50mg、60mg、70mg、80mg、90mg、100mg、125mg、150mg、175mg、200mg、300mg、400mg、500mg、600mg、700mg、800mg、900mg、1000mg、1100mg、1200mg、1300mg、1400mg、1500mg、1600mg、1700mg、1800mg、1900mg、2000mg、2100mg、2200mg、2300mg、2400mg、2500mg、

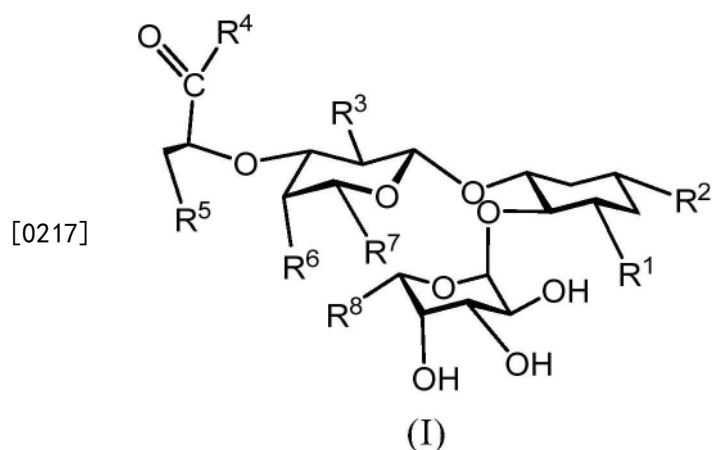
2600mg、2700mg、2800mg、2900mg、3000mg、3100mg、3200mg、3300mg、3400mg、3500mg、3600mg、3700mg、3800mg、3900mg、4000mg，例如，每天800mg至3200mg、1000mg至2000mg) 固定剂量的至少一种E-选择蛋白和CXCR4的异双功能抑制剂。

[0213] 在本文公开的方法的一些实施方案中，方法包括施用每天20mg至4000mg (例如，每天20mg、30mg、40mg、50mg、60mg、70mg、80mg、90mg、100mg、125mg、150mg、175mg、200mg、300mg、400mg、500mg、600mg、700mg、800mg、900mg、1000mg、1100mg、1200mg、1300mg、1400mg、1500mg、1600mg、1700mg、1800mg、1900mg、2000mg、2100mg、2200mg、2300mg、2400mg、2500mg、2600mg、2700mg、2800mg、2900mg、3000mg、3100mg、3200mg、3300mg、3400mg、3500mg、3600mg、3700mg、3800mg、3900mg、4000mg，例如，每天800mg至3200mg、1000mg至2000mg) 的固定剂量的至少一种FLT3抑制剂。

[0214] 在本文公开的方法的一些实施方案中，方法包括施用每天20mg至4000mg (例如，每天20mg、30mg、40mg、50mg、60mg、70mg、80mg、90mg、100mg、125mg、150mg、175mg、200mg、300mg、400mg、500mg、600mg、700mg、800mg、900mg、1000mg、1100mg、1200mg、1300mg、1400mg、1500mg、1600mg、1700mg、1800mg、1900mg、2000mg、2100mg、2200mg、2300mg、2400mg、2500mg、2600mg、2700mg、2800mg、2900mg、3000mg、3100mg、3200mg、3300mg、3400mg、3500mg、3600mg、3700mg、3800mg、3900mg、4000mg，例如，每天800mg至3200mg、1000mg至2000mg) 的固定剂量的索拉非尼。在一些实施方案中，方法包括每天施用800mg的固定剂量的索拉非尼。在一些实施方案中，方法包括每日两次施用400mg的固定剂量的索拉非尼。

[0215] 在本文公开的方法的一些实施方案中，方法包括每天施用20mg至500mg (例如，每天20mg、30mg、40mg、50mg、60mg、70mg、80mg、90mg、100mg、125mg、150mg、175mg、200mg、300mg、400mg、500mg；例如，每天20mg至100mg、30mg至90mg) 的固定剂量的奎扎替尼。在一些实施方案中，方法包括每天施用30mg、60mg或90mg的固定剂量的奎扎替尼。在一些实施方案中，方法包括每天一次施用30mg、60mg或90mg的固定剂量的奎扎替尼。

[0216] 在一些实施方案中，至少一种E-选择蛋白抑制剂选自式(I)的化合物：



[0218] 式(I)的异构体、式(I)的互变异构体和任何前述的药学上可接受的盐，其中：

[0219] R^1 选自 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{2-8} 卤代烯基和 C_{2-8} 卤代炔基；

[0220] R^2 选自H、-M和-L-M；

[0221] R^3 选自-OH、-NH₂、-OC(=O)Y¹、-NHC(=O)Y¹和-NHC(=O)NHY¹基团，其中Y¹选自 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{2-8} 卤代烯基、 C_{2-8} 卤代炔基、 C_{6-18} 芳基和 C_{1-13} 杂芳基；

[0222] R^4 选自 $-OH$ 和 $-NZ^1Z^2$ 基团,其中可以相同或不同的 Z^1 和 Z^2 各自独立地选自 H 、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{2-8} 卤代烯基和 C_{2-8} 卤代炔基,其中 Z^1 和 Z^2 可以一起形成环;

[0223] R^5 选自 C_{3-8} 环烷基;

[0224] R^6 选自 $-OH$ 、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{2-8} 卤代烯基和 C_{2-8} 卤代炔基;

[0225] R^7 选自 $-CH_2OH$ 、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{2-8} 卤代烯基和 C_{2-8} 卤代炔基;

[0226] R^8 选自 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{2-8} 卤代烯基和 C_{2-8} 卤代炔基;

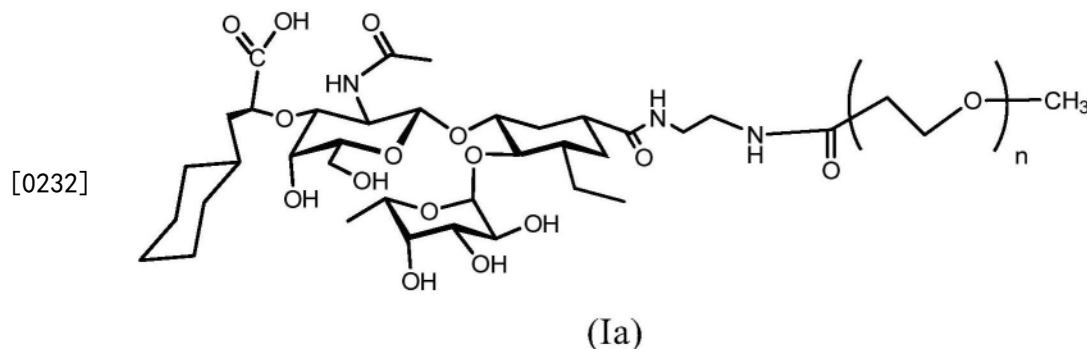
[0227] L 选自连接基团;以及

[0228] M 是选自聚乙二醇、噻唑基、色烯基、 $-C(=O)NH(CH_2)_{1-4}NH_2$ 、 C_{1-8} 烷基和 $-C(=O)OY$ 基团的非拟糖物部分,其中 Y 选自 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基和 C_{2-4} 炔基。

[0229] 在一些实施方案中,至少一种E-选择蛋白抑制剂选自式(I)的化合物,其中非拟糖物部分包含聚乙二醇。

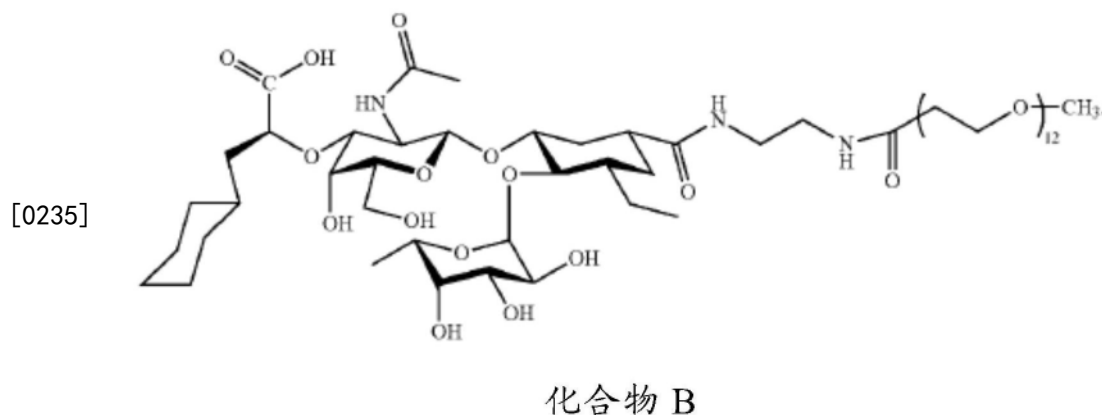
[0230] 在一些实施方案中,至少一种E-选择蛋白抑制剂选自式(I)的化合物,其中 L 是 $-C(=O)NH(CH_2)_{1-4}NHC(=O)-$ 并且非拟糖物部分包含聚乙二醇。

[0231] 在一些实施方案中,至少一种E-选择蛋白抑制剂选自式(Ia)的化合物:



[0233] 及其药学上可接受的盐,其中 n 选自1至100的整数。在一些实施方案中, n 选自4、8、12、16、20、24和28。在一些实施方案中, n 是12。

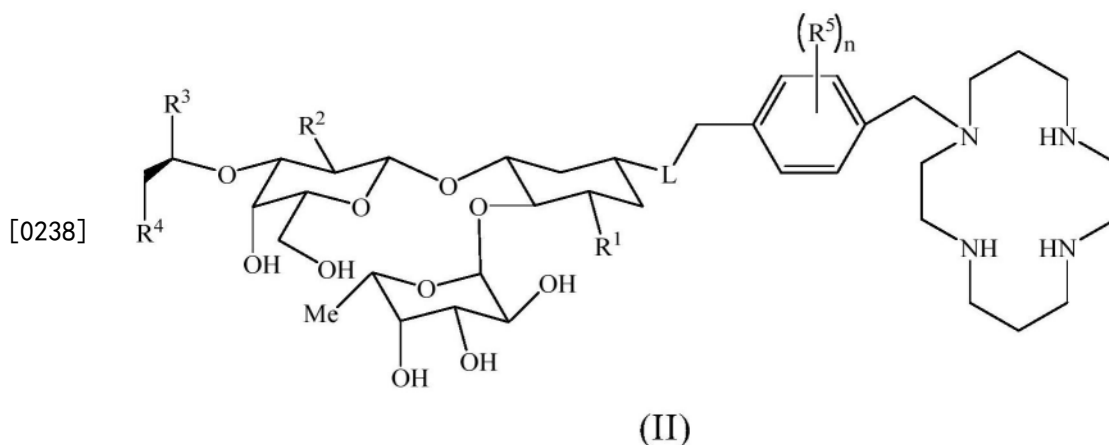
[0234] 在一些实施方案中,至少一种E-选择蛋白抑制剂选自化合物B:



[0236] 及其药学上可接受的盐。

[0237] 在一些实施方案中,至少一种E-选择蛋白和CXCR4的异双功能抑制剂选自式(II)

的化合物:



[0239] 式(II)的异构体、式(II)的互变异构体和任何前述的药学上可接受的盐,其中:

[0240] R^1 选自H、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{2-8} 卤代烯基和 C_{2-8} 卤代炔基;

[0241] R^2 选自-OH、-NH₂、-OC(=O)Y¹、-NHC(=O)Y¹和-NHC(=O)NHY¹基团,其中Y¹选自 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{2-8} 卤代烯基、 C_{2-8} 卤代炔基、 C_{6-18} 芳基和 C_{1-13} 杂芳基;

[0242] R^3 选自-CN、-CH₂CN和-C(=O)Y²基团,其中Y²选自 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、-OZ¹、-NHOH、-NHOCH₃、-NHCN和-NZ¹Z²基团,其中可以相同或不同的Z¹和Z²独立地选自H、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{2-8} 卤代烯基和 C_{2-8} 卤代炔基,其中Z¹和Z²可以一起形成环;

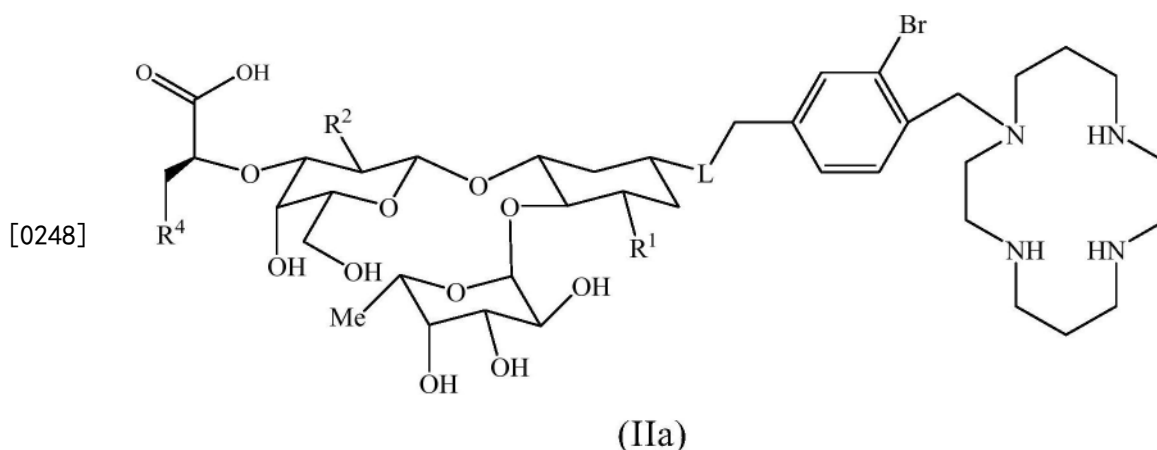
[0243] R^4 选自 C_{3-8} 环烷基;

[0244] R^5 独立地选自H、卤素、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{2-8} 卤代烯基和 C_{2-8} 卤代炔基;

[0245] n选自1至4的整数;以及

[0246] L选自连接基团。

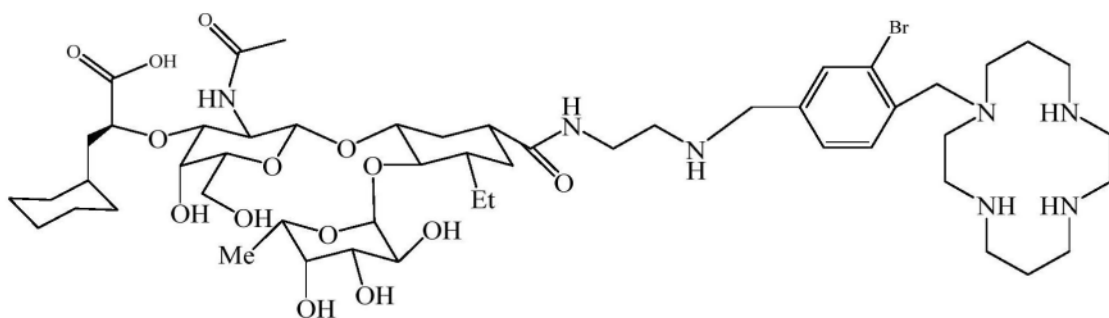
[0247] 在一些实施方案中,至少一种E-选择蛋白和CXCR4的异双功能抑制剂选自式(IIa)的化合物:



[0249] 及其药学上可接受的盐。

[0250] 在一些实施方案中,至少一种E-选择蛋白和CXCR4的异双功能抑制剂选自化合物A:

[0251]

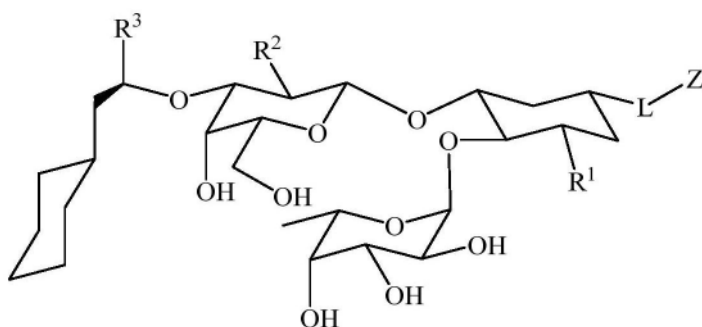


化合物 A

[0252] 及其药学上可接受的盐。

[0253] 在一些实施方案中,至少一种E-选择蛋白抑制剂是异双功能泛选择蛋白拮抗剂,其选自式(III)的化合物:

[0254]

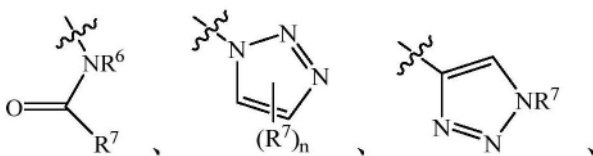


(III)

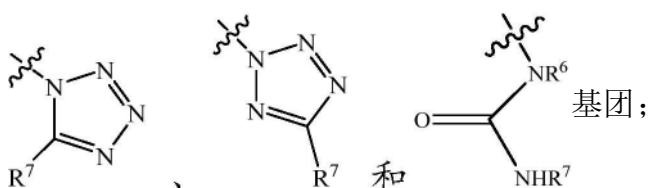
[0255] 式(III)的异构体、式(III)的互变异构体和任何前述的药学上可接受的盐,其中:

[0256] R^1 选自H、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{4-16} 环烷基烷基

[0257]



[0258]

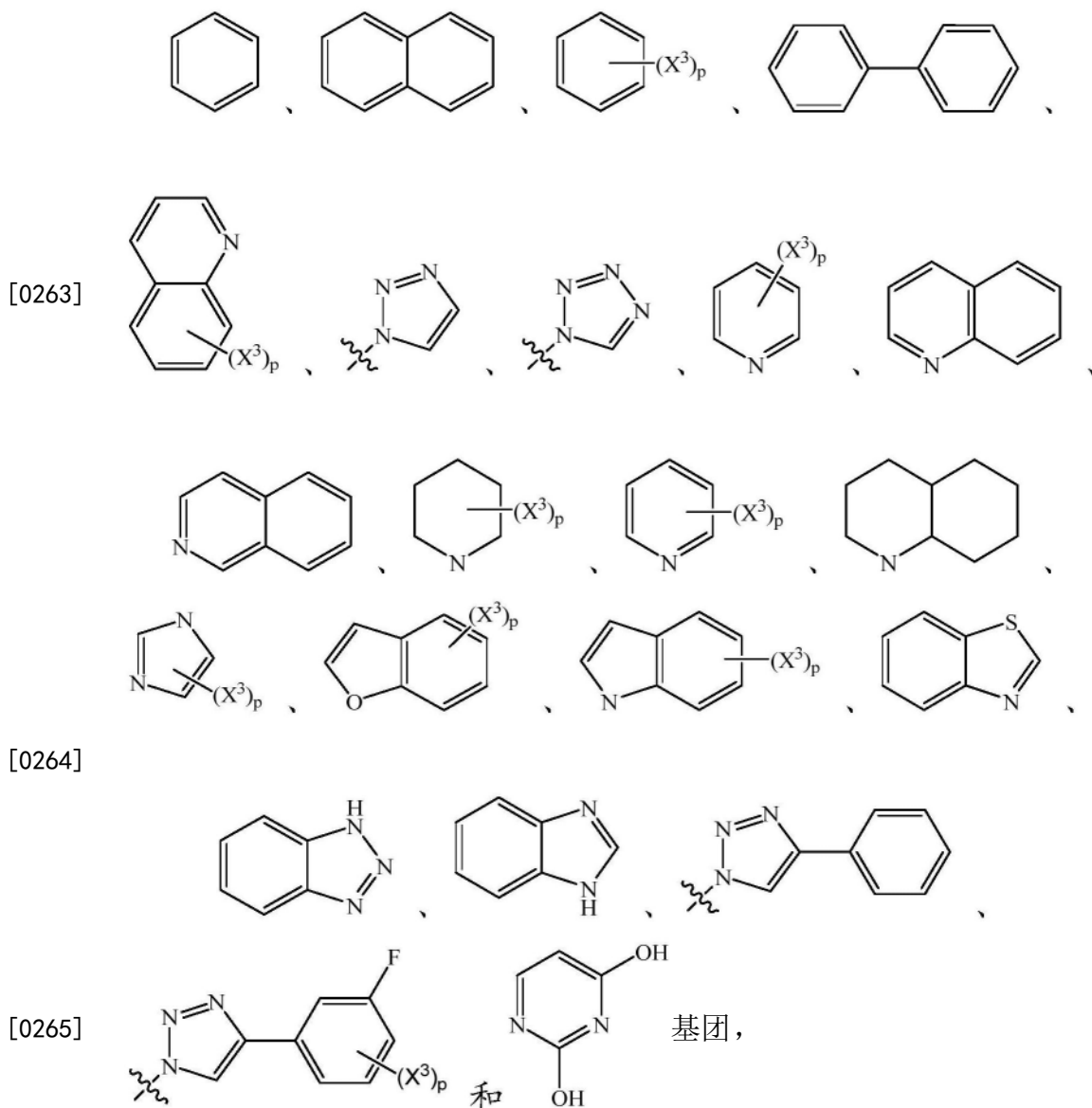


基团;

[0259] R^2 选自 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{4-16} 环烷基烷基、-OH、-OX¹、卤素、-NH₂、-OC(=O)X¹、-NHC(=O)X¹和-NHC(=O)NHX¹基团,其中X¹选自 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{4-16} 环烷基烷基、 C_{2-12} 杂环基、 C_{6-18} 芳基和 C_{1-13} 杂芳基;

[0260] R^3 选自-CN、-CH₂CN和-C(=O)Y²基团,其中X²选自 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、-OY²、-NHOH、-NHOCH₃、-NHCN和-NY²Y³基团,其中可以相同或不同的Y²和Y³独立地选自H、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基和 C_{4-16} 环烷基烷基,其中Y²和Y³可以连接在一起以形成环;

[0261] R^6 选自H、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{4-16} 环烷基烷基和-C(=O)R⁷基团;[0262] 每个R⁷独立地选自H、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{4-16} 环烷基烷基,



[0266] 其中每个 X^3 独立地选自H、-OH、Cl、F、 N_3 、 $-NH_2$ 、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{6-14} 芳基、 $-OC_{1-8}$ 烷基、 $-OC_{2-8}$ 烯基、 $-OC_{2-8}$ 炔基和 $-OC_{6-14}$ 芳基，其中上述环化合物中的任一种可以被独立地选自Cl、F、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{6-14} 芳基和 $-OY^4$ 基团的1至3个基团取代，其中 Y^4 选自H、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基和 C_{6-14} 芳基；

[0267] n选自0至2的整数；

[0268] p选自0至3的整数；

[0269] L选自连接基团；以及

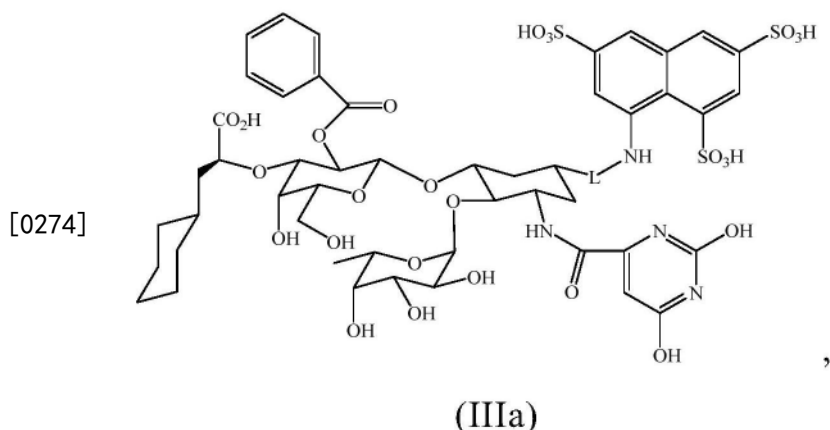
[0270] Z选自苄基氨基磺酸基团。

[0271] 苄基氨基磺酸 (BASA) 是具有与选择蛋白相互作用的能力的低分子量硫酸化合物。相互作用调节或辅助选择蛋白介导的功能 (例如，细胞间相互作用) 的调节 (例如，抑制或增强)。它们以其质子化酸形式或钠盐的形式存在，尽管钠可以被钾或任何其它药学上可接受的抗衡离子代替。

[0272] 关于适用于所公开的化合物的BASA的其它公开内容可见于2014年2月25日公布的第RE44,778号美国再颁布专利和2018年12月27日公布的第US2018/0369205号美国公开，其

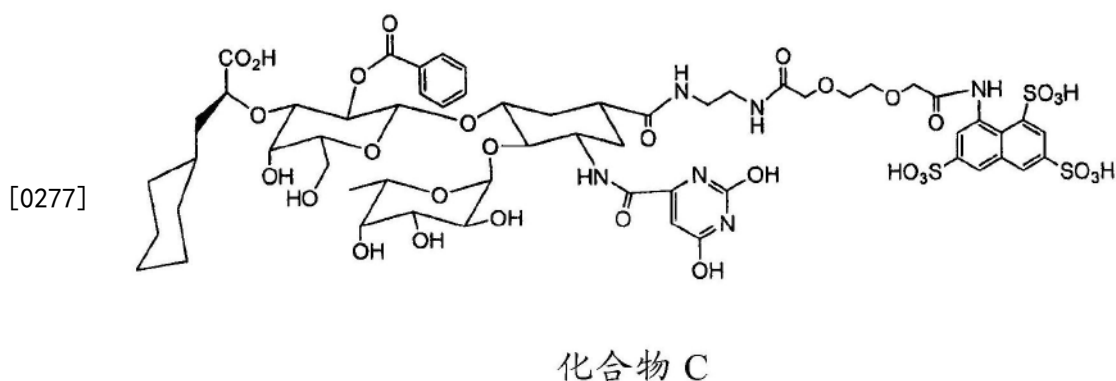
通过引用据此并入。

[0273] 在一些实施方案中,至少一种E-选择蛋白抑制剂是异双功能泛选择蛋白拮抗剂,其选自式(IIIa)的化合物:



[0275] 式(IIIa)的互变异构体以及任何前述的药学上可接受的盐。

[0276] 在一些实施方案中,至少一种E-选择蛋白抑制剂是异双功能泛选择蛋白拮抗剂,其选自化合物C:

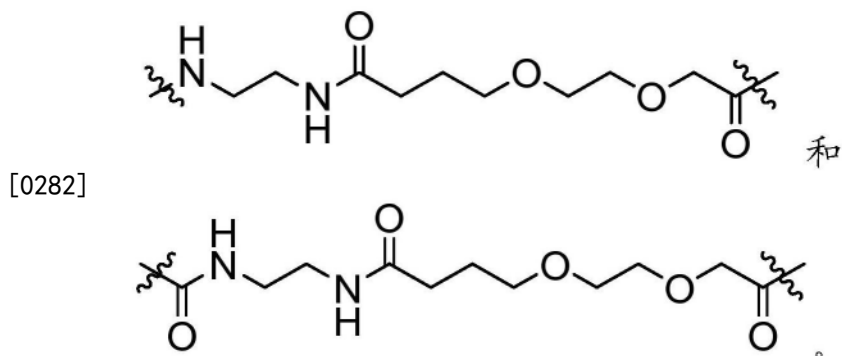


[0278] 化合物C的互变异构体和任何前述的药学上可接受的盐。

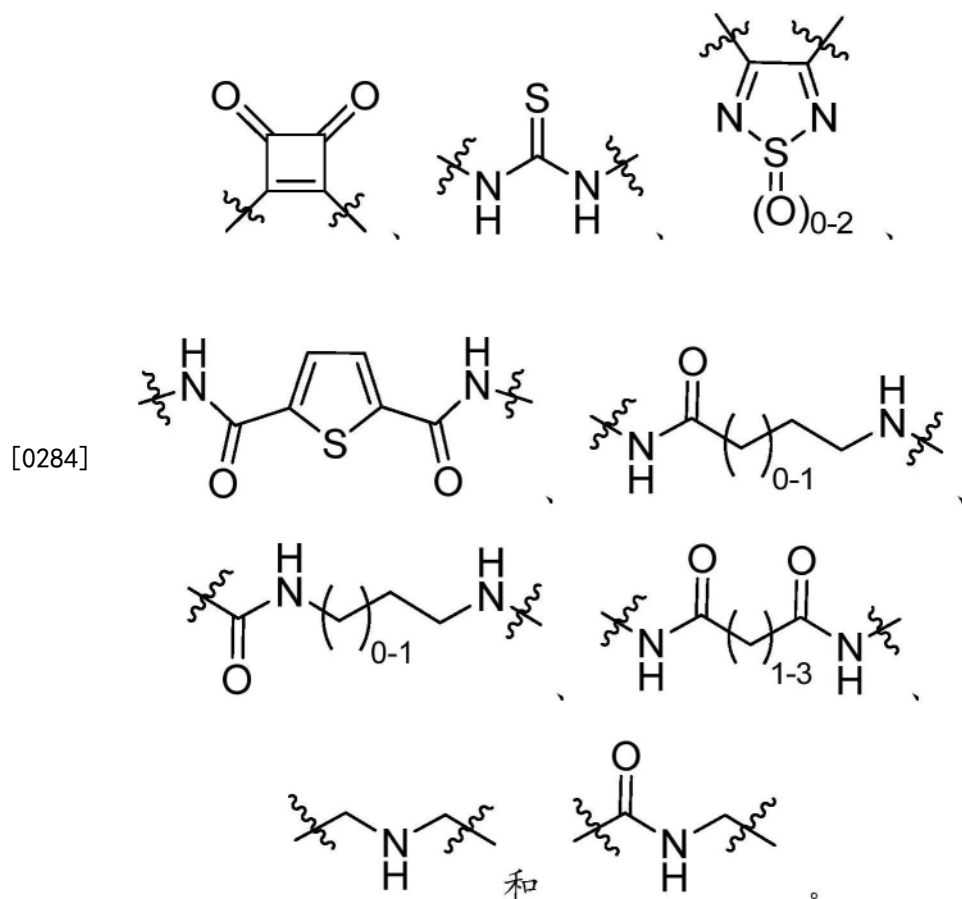
[0279] 在一些实施方案中,式(I)、式(II)和/或式(III)的连接基团独立地选自包含间隔基团的基团,例如 $-(CH_2)_p-$ 和 $-O(CH_2)_p-$ (其中p选自1至30的整数)的间隔基团。在一些实施方案中,p选自1至20的整数。

[0280] 间隔基团的其它非限制性实例包括羰基和含羰基的基团,例如酰胺基团。

[0281] 在一些实施方案中,式(I)、式(II)和/或式(III)的连接基团选自

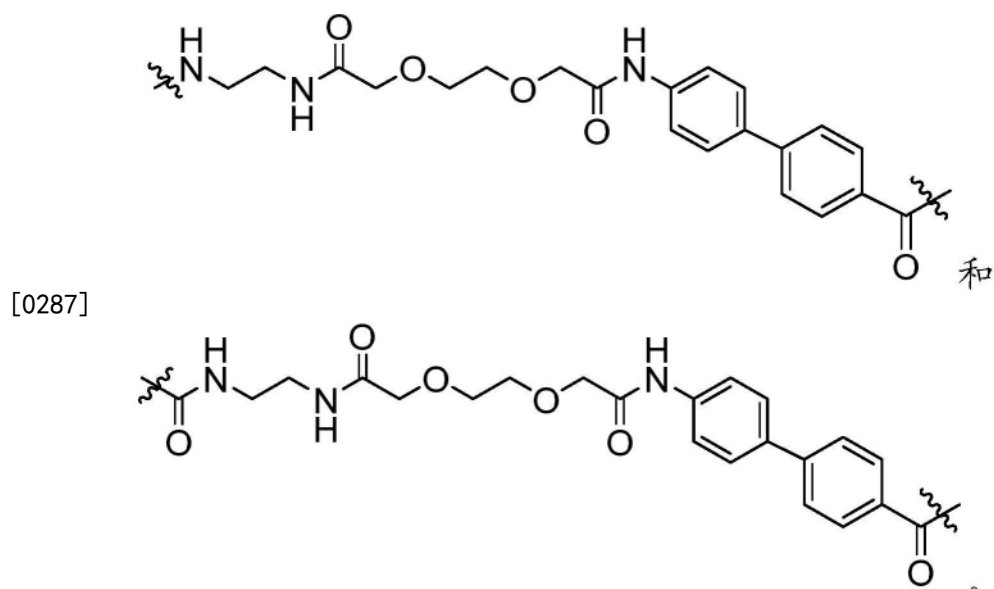


[0283] 在一些实施方案中,式(I)、式(II)和/或式(III)的连接基团选自

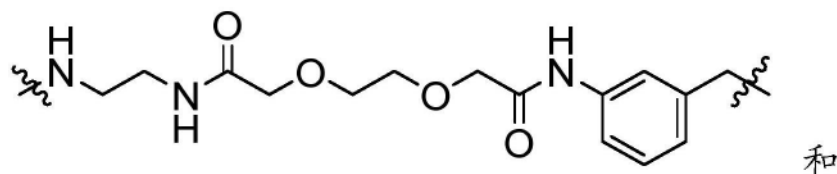


[0285] 诸如聚乙二醇 (PEG) 和 $-C(=O)-NH-(CH_2)_p-C(=O)-NH-$ (其中 p 选自 1 至 30 的整数, 或其中 p 选自 1 至 20 的整数) 的其它连接基团对于本领域普通技术人员和/或拥有本公开内容的那些人应是熟悉的。

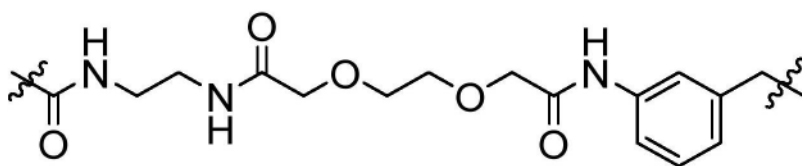
[0286] 在一些实施方案中, 式 (I)、式 (II) 和/或式 (III) 的连接基团选自



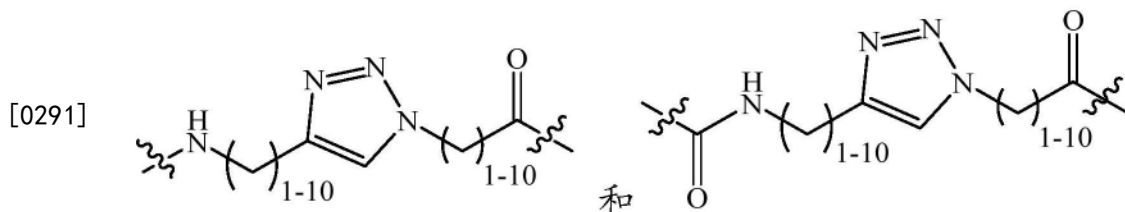
[0288] 在一些实施方案中, 式 (I)、式 (II) 和/或式 (III) 的连接基团选自



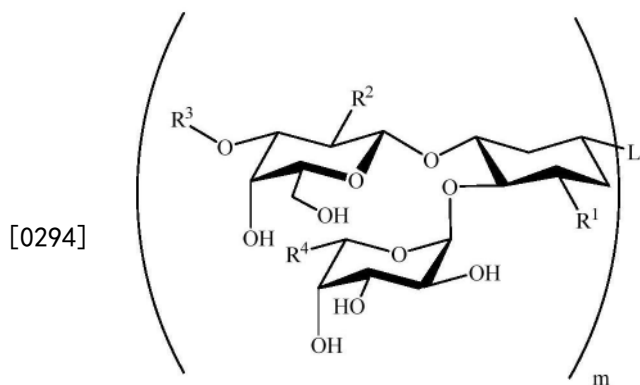
[0289]



[0290] 在一些实施方案中,式(I)、式(II)和/或式(III)的连接基团选自

[0292] 在一些实施方案中,式(I)、式(II)和/或式(III)的连接基团选自 $-C(=O)NH(CH_2)_2NH-$ 、 $-CH_2NHCH_2-$ 和 $-C(=O)NHCH_2-$ 。在一些实施方案中,连接基团是 $-C(=O)NH(CH_2)_2NH-$ 。

[0293] 在一些实施方案中,至少一种E-选择蛋白抑制剂选自式(IV)的化合物:



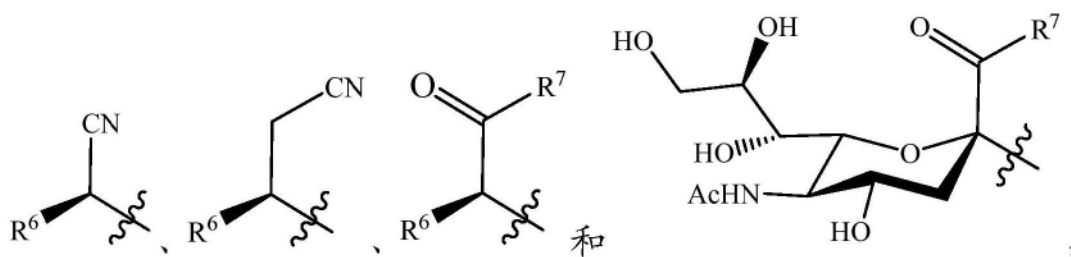
[0294]

(IV)

[0295] 式(IV)的前药、式(IV)的异构体、式(IV)的互变异构体和任何前述的药学上可接受的盐,其中

[0296] 可以相同或不同的 R^1 各自独立地选自H、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基和 $-NHC(=O)R^5$ 基团,其中可以相同或不同的 R^5 各自独立地选自 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{6-18} 芳基和 C_{1-13} 杂芳基;[0297] 可以相同或不同的 R^2 各自独立地选自卤素、 $-OY^1$ 、 $-NY^1Y^2$ 、 $-OC(=O)Y^1$ 、 $-NHC(=O)Y^1$ 和 $-NHC(=O)NY^1Y^2$ 基团,其中可以相同或不同的 Y^1 和 Y^2 各自独立地选自H、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{1-12} 卤代烷基、 C_{2-12} 卤代烯基、 C_{2-12} 卤代炔基、 C_{6-18} 芳基和 C_{1-13} 杂芳基,其中 Y^1 和 Y^2 可以与它们所连接的氮原子连接在一起以形成环;[0298] 可以相同或不同的 R^3 各自独立地选自

[0299]



[0300] 其中可以相同或不同的R⁶各自独立地选自H、C₁₋₁₂烷基和C₁₋₁₂卤代烷基,并且其中可以相同或不同的R⁷各自独立地选自C₁₋₈烷基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、-OY³、-NHOH、-NHCH₃、-NHCN和-NY³Y⁴基团,其中可以相同或不同Y³和Y⁴各自独立地选自H、C₁₋₈烷基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、C₁₋₈卤代烷基、C₂₋₈卤代烯基和C₂₋₈卤代炔基,其中Y³和Y⁴可以与它们所连接的氮原子连接在一起以形成环;

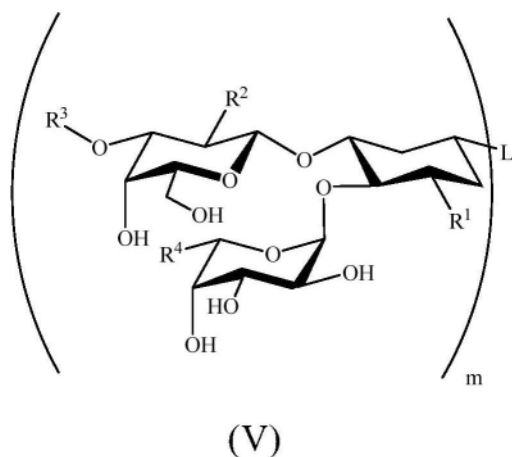
[0301] 可以相同或不同的R⁴各自独立地选自-CN、C₁₋₄烷基和C₁₋₄卤代烷基;

[0302] m选自2至256的整数;以及

[0303] L选自连接基团。

[0304] 在一些实施方案中,至少一种E-选择蛋白抑制剂选自式(V)的化合物:

[0305]



(V)

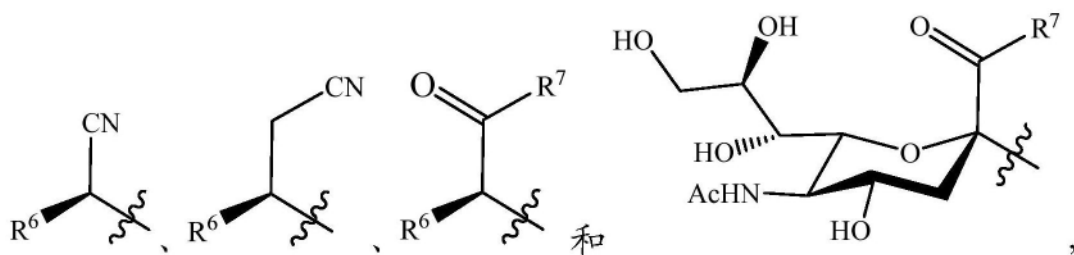
[0306] 式(V)的前药、式(V)的异构体、式(V)的互变异构体和任何前述的药学上可接受的盐,其中

[0307] 可以相同或不同的R¹各自独立地选自H、C₁₋₁₂烷基、C₂₋₁₂烯基、C₂₋₁₂炔基和-NHC(=O)R⁵基团,其中可以相同或不同的R⁵各自独立地选自C₁₋₁₂烷基、C₂₋₁₂烯基、C₂₋₁₂炔基、C₆₋₁₈芳基和C₁₋₁₃杂芳基;

[0308] 可以相同或不同的R²各自独立地选自卤素、-OY¹、-NY¹Y²、-OC(=O)Y¹、-NHC(=O)Y¹和-NHC(=O)NY¹Y²基团,其中可以相同或不同的Y¹和Y²各自独立地选自H、C₁₋₁₂烷基、C₂₋₁₂烯基、C₂₋₁₂炔基、C₁₋₁₂卤代烷基、C₂₋₁₂卤代烯基、C₂₋₁₂卤代炔基、C₆₋₁₈芳基和C₁₋₁₃杂芳基,其中Y¹和Y²可以与它们所连接的氮原子连接在一起以形成环;

[0309] 可以相同或不同的R³各自独立地选自

[0310]

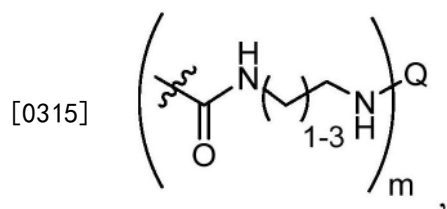


[0311] 其中可以相同或不同的R⁶各自独立地选自H、C₁₋₁₂烷基和C₁₋₁₂卤代烷基,并且其中可以相同或不同的R⁷各自独立地选自C₁₋₈烷基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、-OY³、-NHOH、-NHCH₃、-NHCN和-NY³Y⁴基团,其中可以相同或不同的Y³和Y⁴各自独立地选自H、C₁₋₈烷基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、C₁₋₈卤代烷基、C₂₋₈卤代烯基和C₂₋₈卤代炔基,其中Y³和Y⁴可以与它们所连接的氮原子连接在一起以形成环;

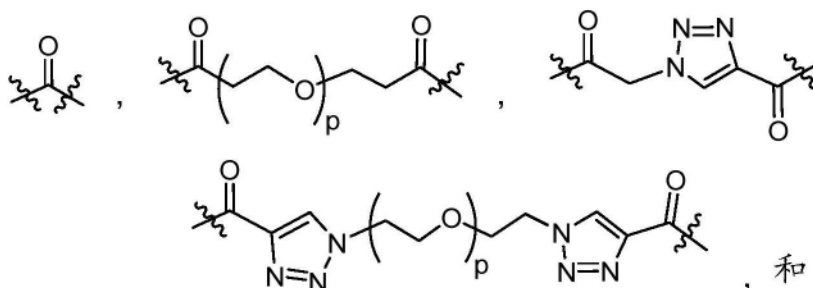
[0312] 可以相同或不同的R⁴各自独立地选自-CN、C₁₋₄烷基和C₁₋₄卤代烷基;

[0313] m是2;以及

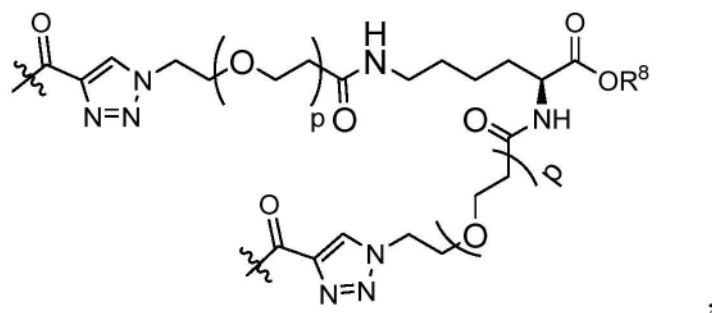
[0314] L选自



[0316] 其中Q选自

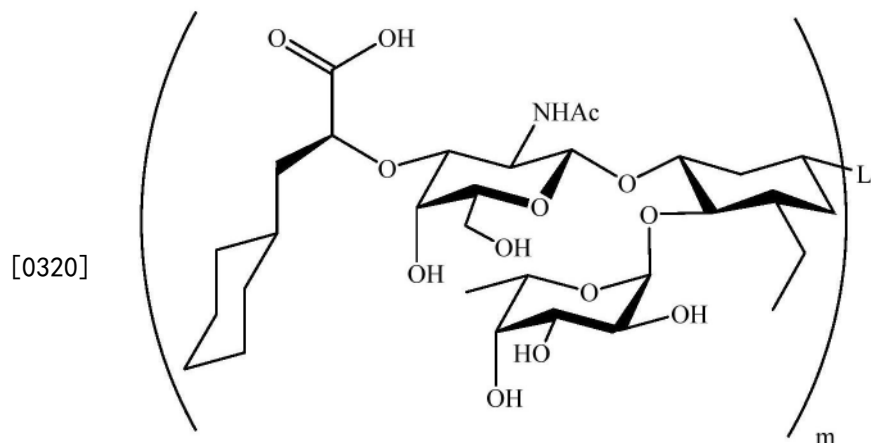


[0317]

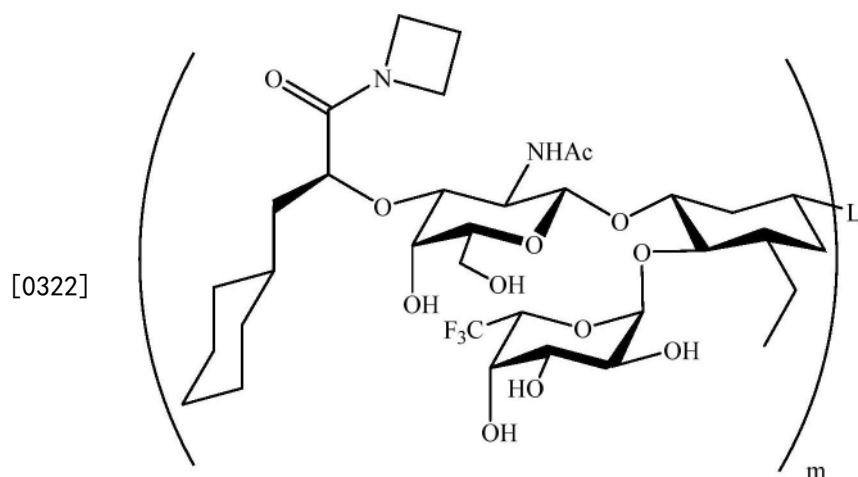


[0318] 其中R⁸选自H、C₁₋₈烷基、C₆₋₁₈芳基、C₇₋₁₉芳基烷基和C₁₋₁₃杂芳基,并且可以相同或不同的p各自独立地选自0至250的整数。

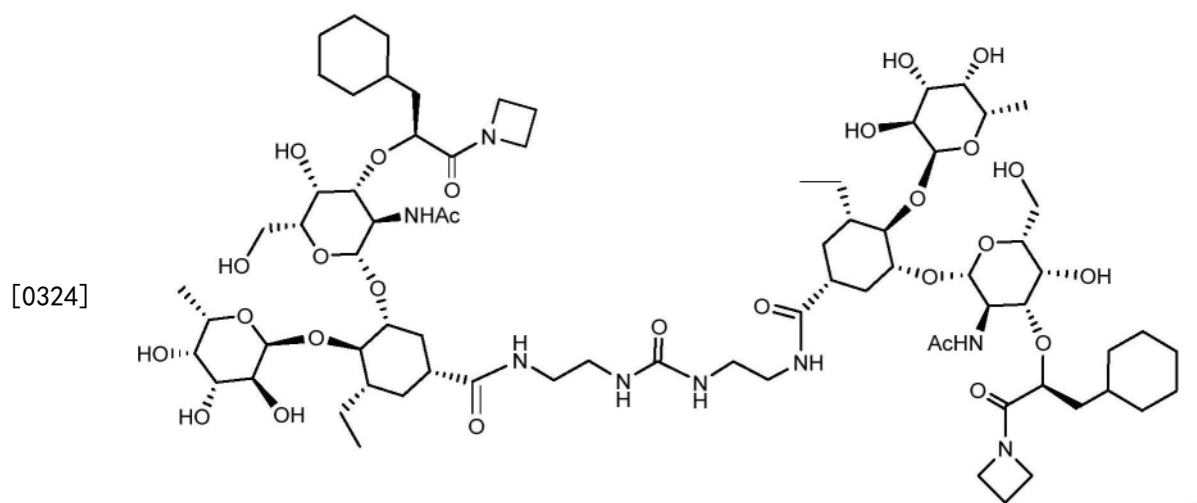
[0319] 在一些实施方案中,式(IV)或式(V)的至少一种E-选择蛋白抑制剂选自以下式(IVa/Va)的化合物(参见以上式(IV)或(V)的L和m的定义):



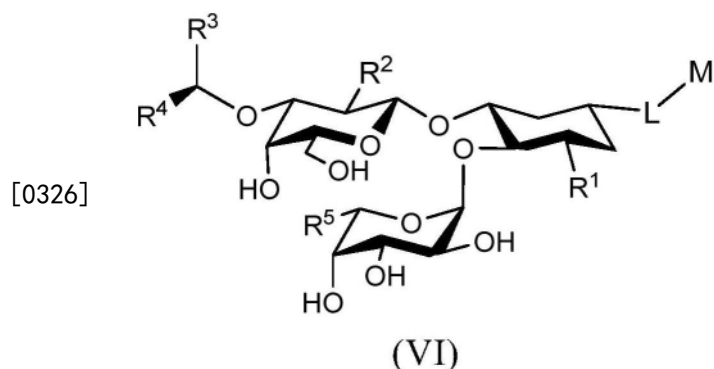
[0321] 在一些实施方案中,式(IV)或式(V)的至少一种E-选择蛋白抑制剂选自以下式(IVb/Vb)的化合物(参见以上式(IV)或(V)的L和m的定义):



[0323] 在一些实施方案中,至少一种E-选择蛋白抑制剂是化合物D:

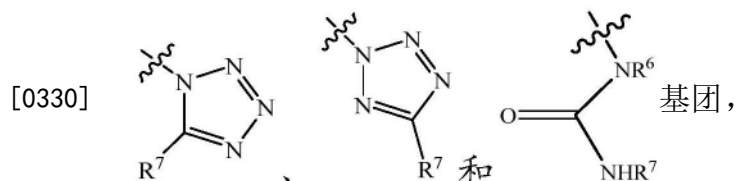
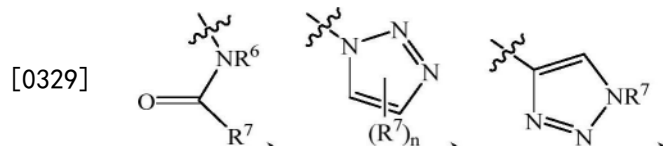


[0325] 在一些实施方案中,至少一种E-选择蛋白抑制剂是E-选择蛋白和半乳糖凝集素-3的异双功能抑制剂,其选自式(VI)的化合物:



[0327] 式(VI)的前药、式(VI)的异构体、式(VI)的互变异构体和任何前述的药学上可接受的盐,其中

[0328] R^1 选自H、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{2-8} 卤代烯基、 C_{2-8} 卤代炔基、



[0331] 其中n选自0至2的整数, R^6 选自H、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{4-16} 环烷基烷基和-C(=O) R^7 基团,并且每个 R^7 独立地选自H、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{4-16} 环烷基烷基、 C_{6-18} 芳基和 C_{1-13} 杂芳基;

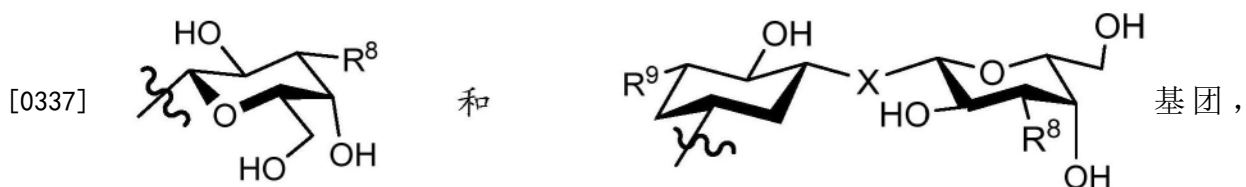
[0332] R^2 选自-OH、-OY¹、卤素、-NH₂、-NY¹Y²、-OC(=O)Y¹、-NHC(=O)Y¹和-NHC(=O)NHY¹基团,其中可以相同或不同Y¹和Y²独立地选自 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{4-16} 环烷基烷基、 C_{2-12} 杂环基、 C_{6-18} 芳基和 C_{1-13} 杂芳基,其中Y¹和Y²可以与它们所连接的氮原子连接在一起以形成环;

[0333] R^3 选自-CN、-CH₂CN和-C(=O)Y³基团,其中Y³选自 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、-OZ¹、-NHOH、-NHOCH₃、-NHCN和-NZ¹Z²基团,其中可以相同或不同的Z¹和Z²独立地选自H、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{2-8} 卤代烯基、 C_{2-8} 卤代炔基和 C_{7-12} 芳基烷基,其中Z¹和Z²可以与它们所连接的氮原子连接在一起以形成环;

[0334] R^4 选自H、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{2-8} 卤代烯基、 C_{2-8} 卤代炔基、 C_{4-16} 环烷基烷基和 C_{6-18} 芳基;

[0335] R^5 选自-CN、 C_{1-8} 烷基和 C_{1-4} 卤代烷基;

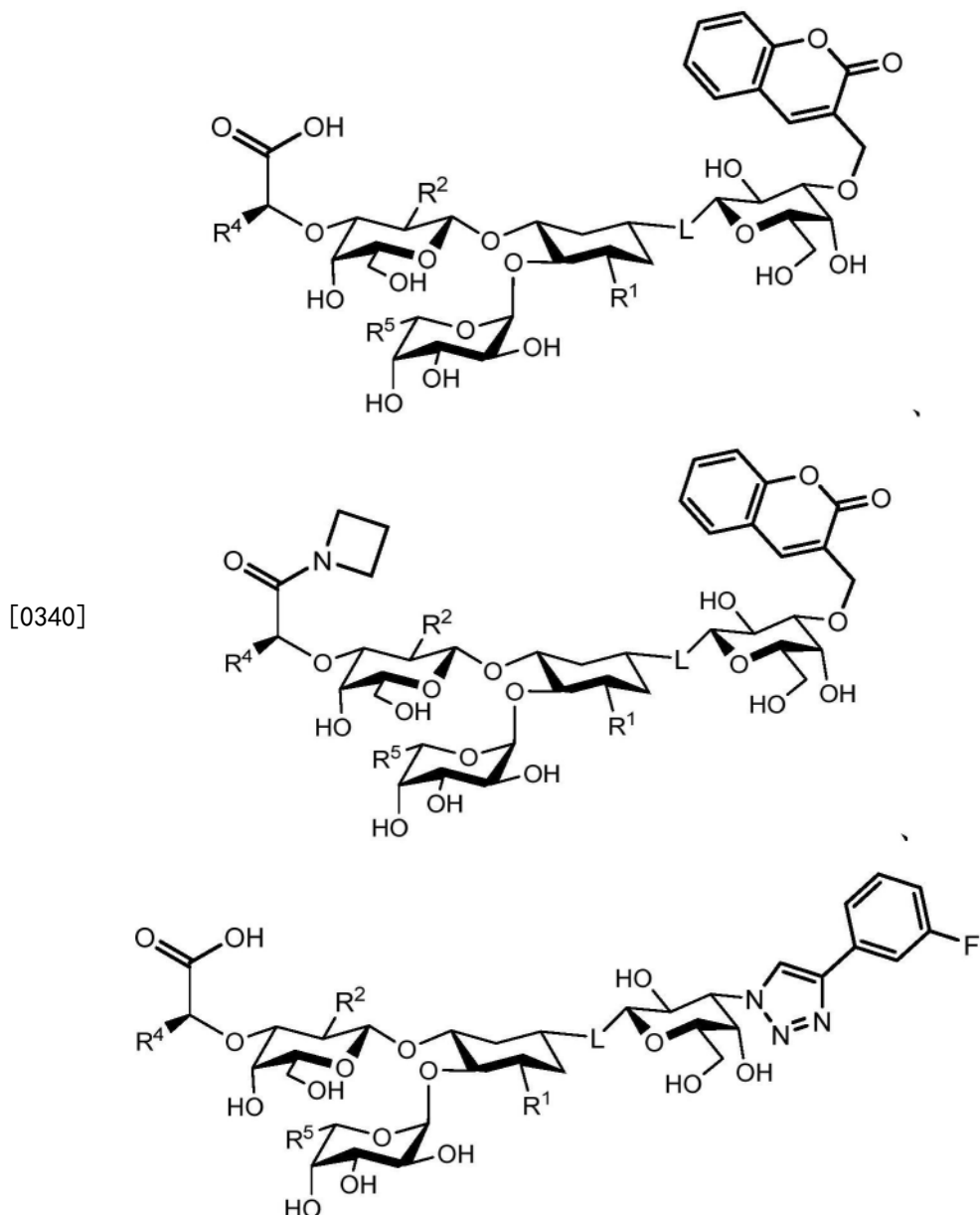
[0336] M选自

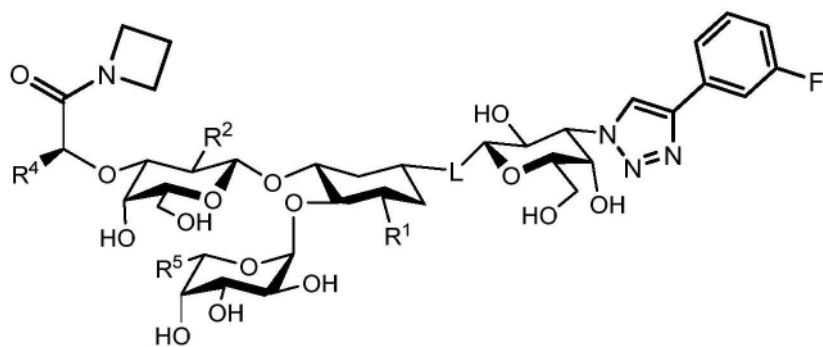


其中X选自O和S,并且可以相同或不同的 R^8 和 R^9 独立地选自 C_{6-18} 芳基、 C_{1-13} 杂芳基、 C_{7-19} 芳基烷基、 C_{7-19} 芳基烷氧基、 C_{2-14} 杂芳基烷基、 C_{2-14} 杂芳基烷氧基和 $-NHC(=O)Y^4$ 基团,其中 Y^4 选自 C_{1-8} 烷基、 C_{2-12} 杂环基、 C_{6-18} 芳基和 C_{1-13} 杂芳基;以及

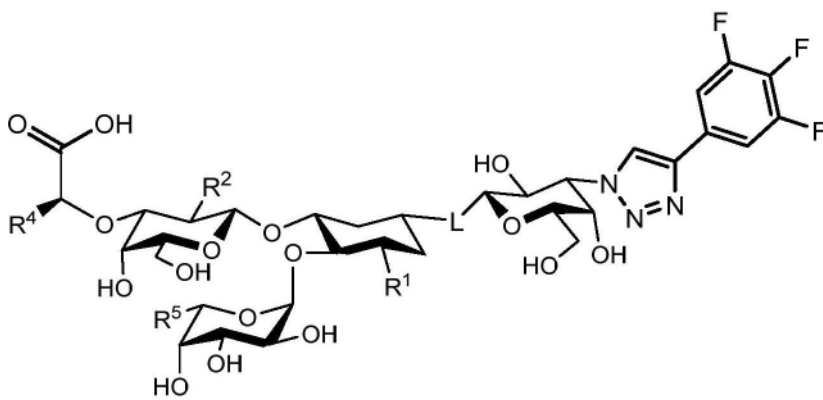
[0338] L选自连接基团。

[0339] 在一些实施方案中,至少一种E-选择蛋白抑制剂选自具有下式的化合物:

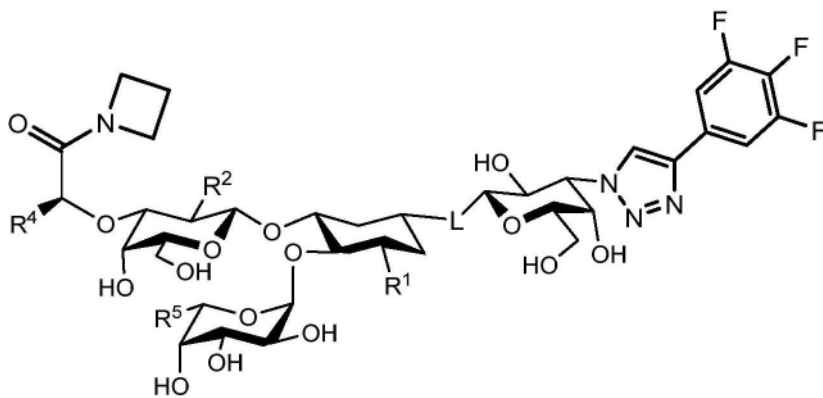




[0341]

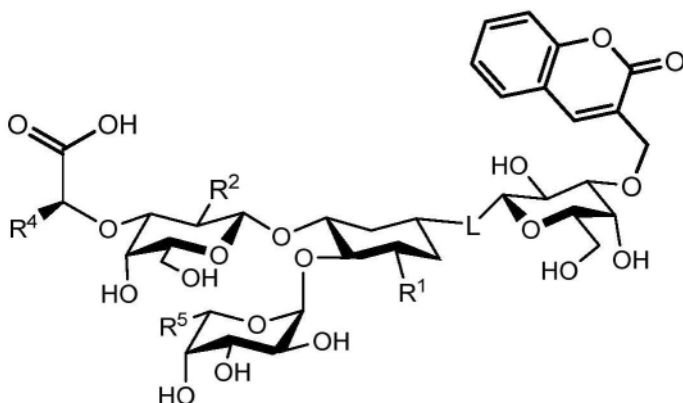


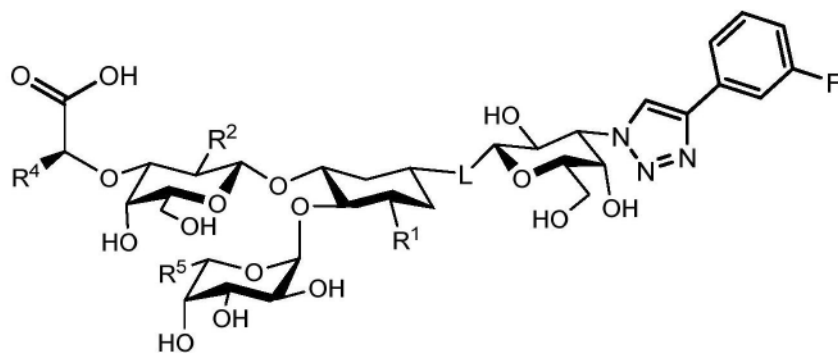
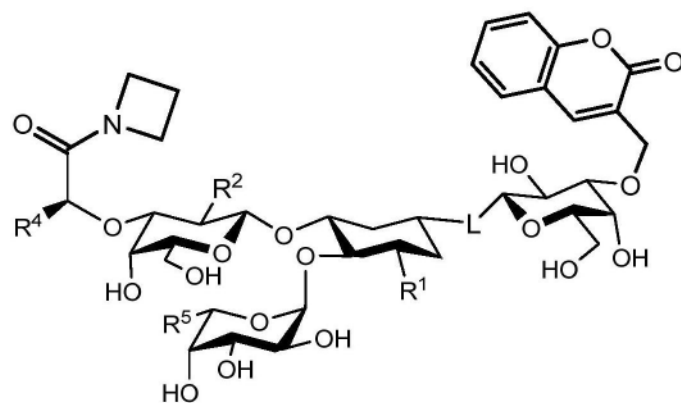
和



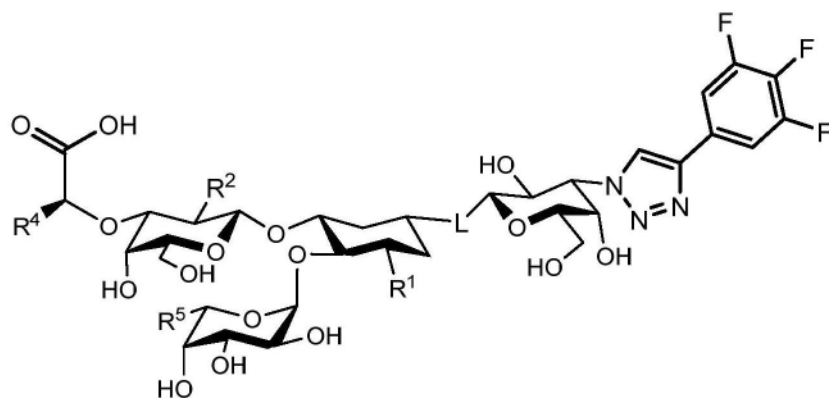
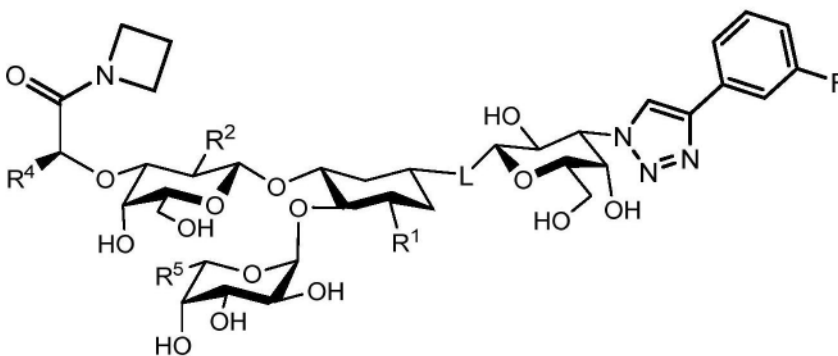
[0342] 在一些实施方案中,E-选择蛋白抑制剂选自具有下式的化合物:

[0343]



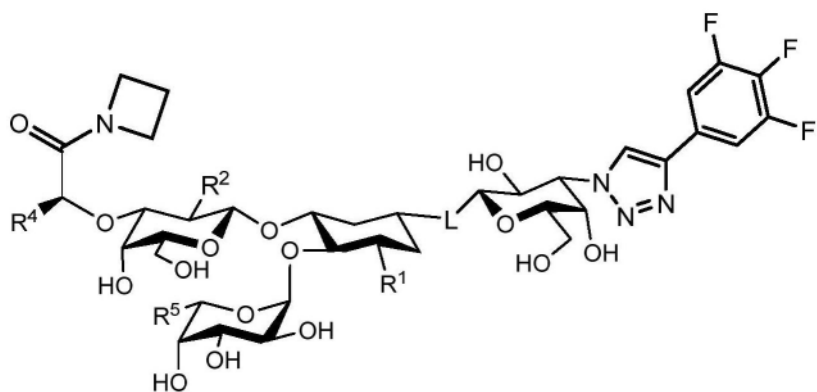


[0344]



和

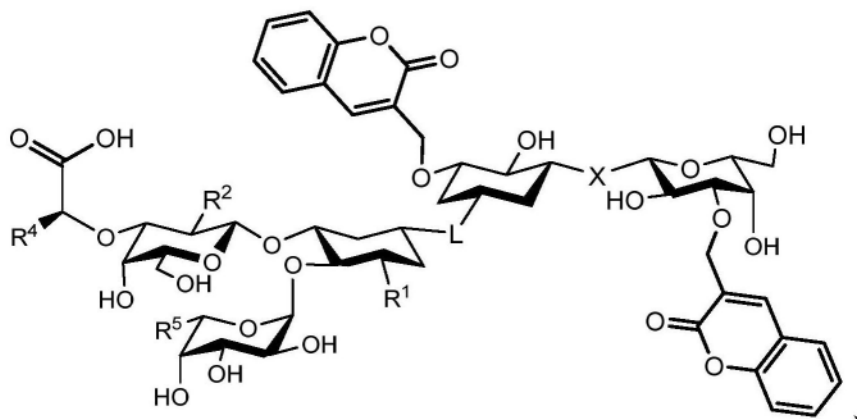
[0345]



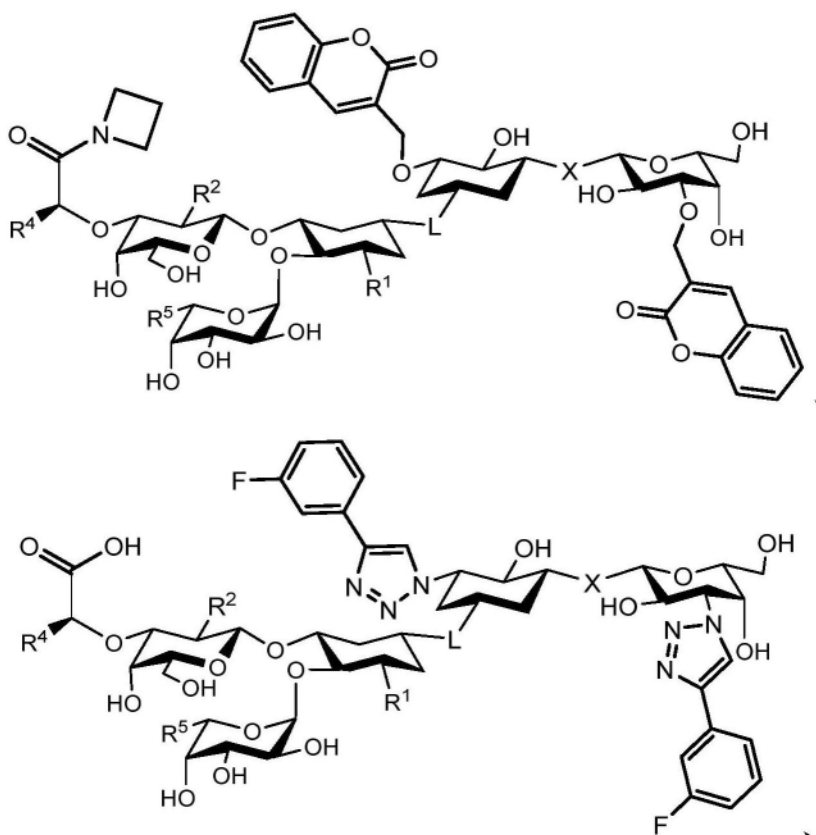
以及任何前述的药

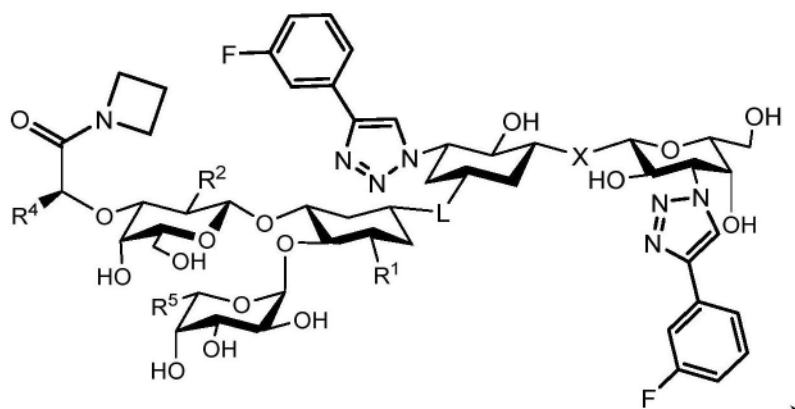
学上可接受的盐。

[0346] 在一些实施方案中,至少一种E-选择蛋白抑制剂选自具有下式的化合物:

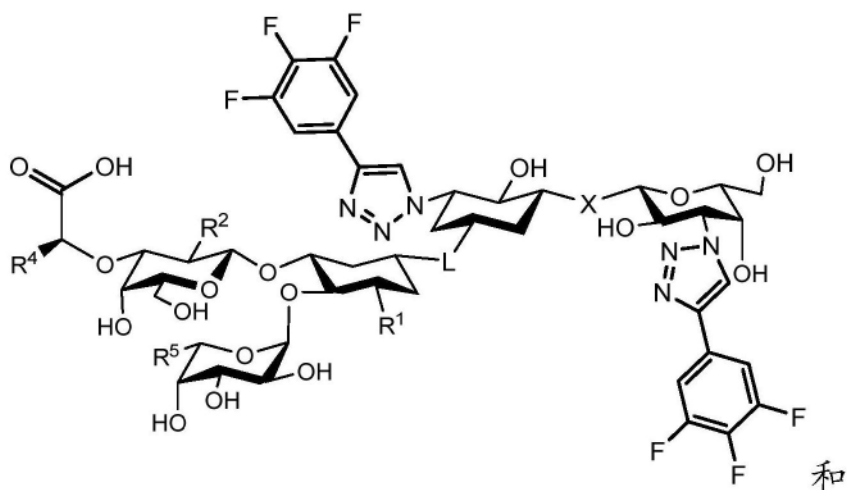


[0347]

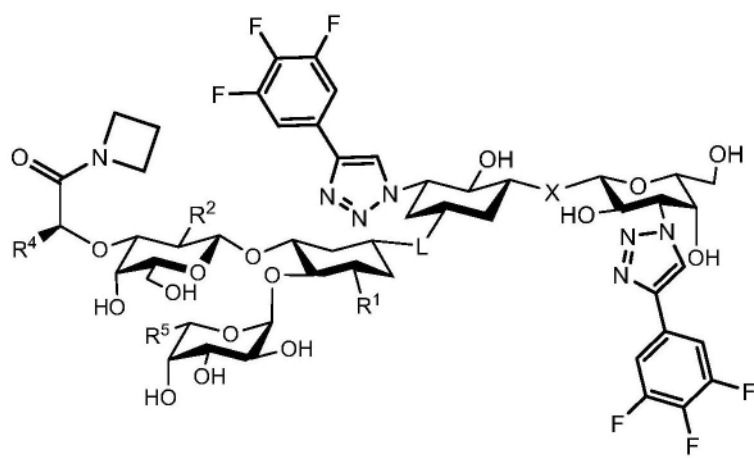




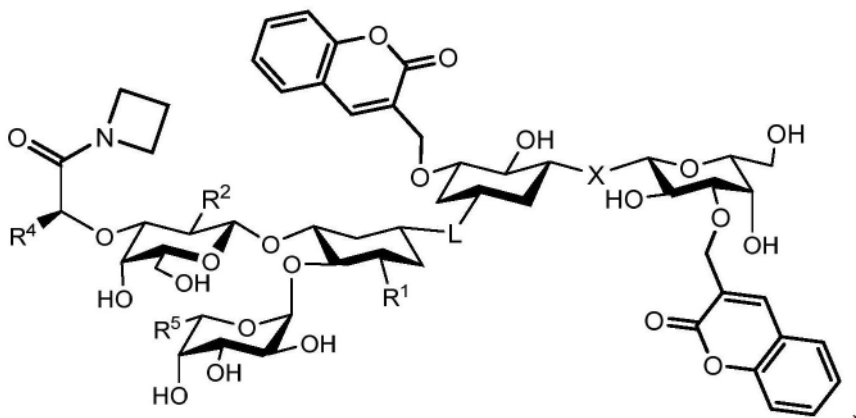
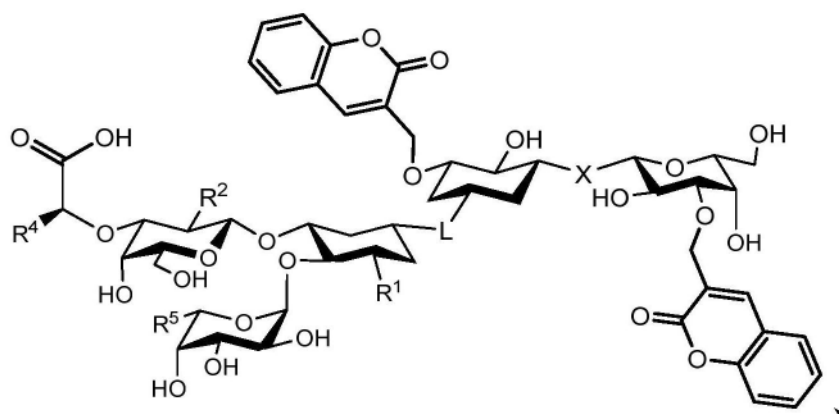
[0348]



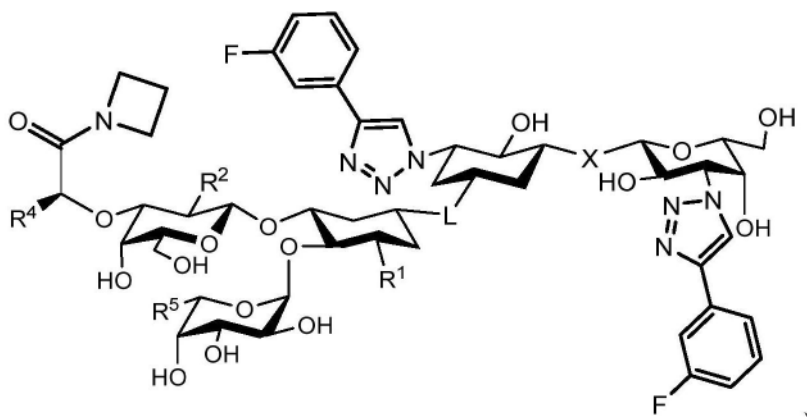
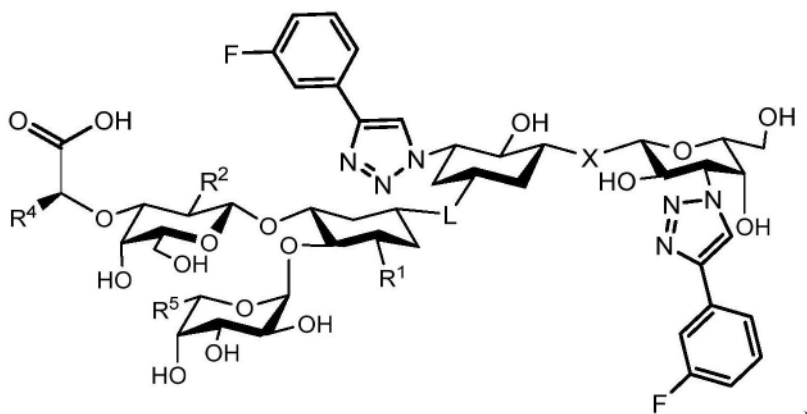
和



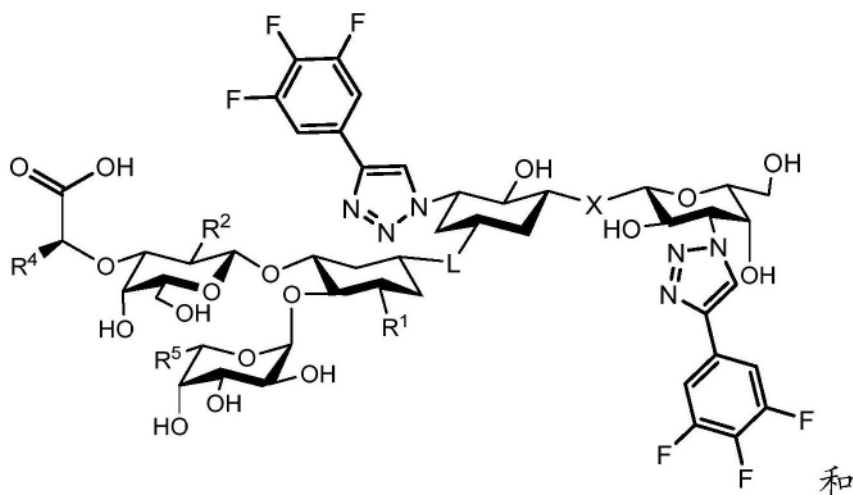
[0349] 在一些实施方案中,至少一种E-选择蛋白抑制剂选自具有下式的化合物:



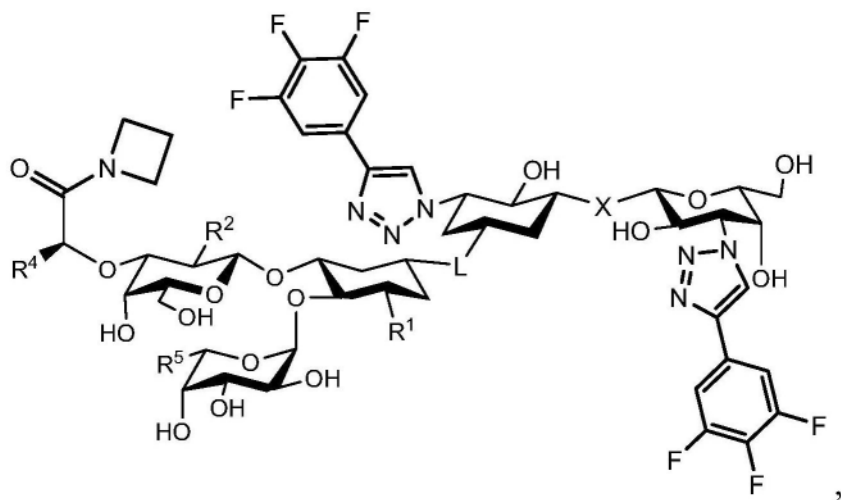
[0350]



[0351]



[0352]

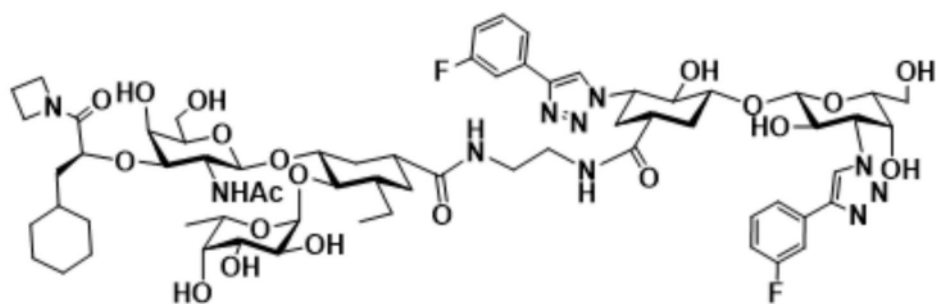


以及任何前述的药

学上可接受的盐。

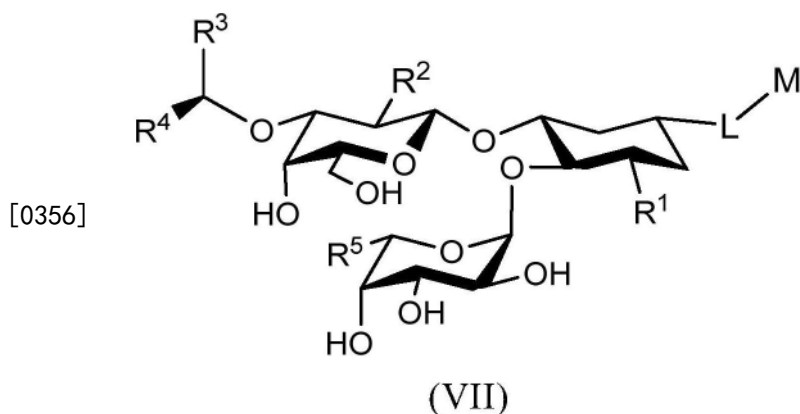
[0353] 在一些实施方案中,至少一种E-选择蛋白抑制剂是化合物E:

[0354]



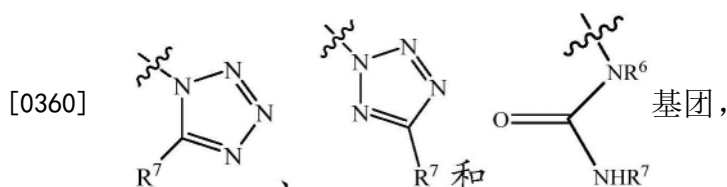
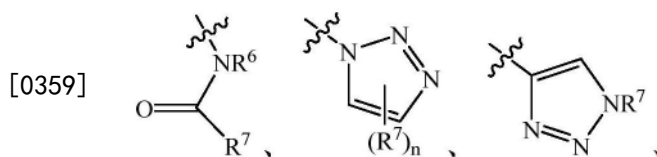
化合物 E。

[0355] 在一些实施方案中,至少一种E-选择蛋白抑制剂选自式 (VII) 的化合物:



[0357] 式 (VII) 的前药、式 (VII) 的异构体、式 (VII) 的互变异构体和任何前述的药学上可接受的盐, 其中

[0358] R^1 选自 H、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{2-8} 卤代烯基、 C_{2-8} 卤代炔基、



[0361] 其中 n 选自 0 至 2 的整数, R^6 选自 H、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{4-16} 环烷基烷基和 $-C(=O)R^7$ 基团, 并且每个 R^7 独立地选自 H、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{4-16} 环烷基烷基、 C_{6-18} 芳基和 C_{1-13} 杂芳基;

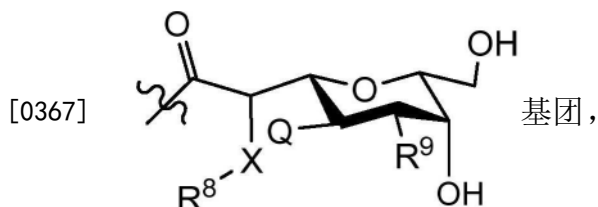
[0362] R^2 选自 $-OH$ 、 $-OY^1$ 、卤素、 $-NH_2$ 、 $-NY^1Y^2$ 、 $-OC(=O)Y^1$ 、 $-NHC(=O)Y^1$ 和 $-NHC(=O)NHY^1$ 基团, 其中可以相同或不同的 Y^1 和 Y^2 独立地选自 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{4-16} 环烷基烷基、 C_{2-12} 杂环基、 C_{6-18} 芳基和 C_{1-13} 杂芳基, 或者 Y^1 和 Y^2 与它们所连接的氮原子连接在一起以形成环;

[0363] R^3 选自 $-CN$ 、 $-CH_2CN$ 和 $-C(=O)Y^3$ 基团, 其中 Y^3 选自 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 $-OZ^1$ 、 $-NHOH$ 、 $-NHOCH_3$ 、 $-NHCN$ 和 $-NZ^1Z^2$ 基团, 其中可以相同或不同的 Z^1 和 Z^2 独立地选自 H、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{2-8} 卤代烯基、 C_{2-8} 卤代炔基和 C_{7-12} 芳基烷基, 或者 Z^1 和 Z^2 与它们所连接的氮原子连接在一起以形成环;

[0364] R^4 选自 H、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{2-8} 卤代烯基、 C_{2-8} 卤代炔基、 C_{4-16} 环烷基烷基和 C_{6-18} 芳基;

[0365] R^5 选自 $-CN$ 、 C_{1-8} 烷基和 C_{1-4} 卤代烷基;

[0366] M 选自



[0368] 其中

[0369] X选自-O-、-S-、-C-和-N(R¹⁰)-,其中R¹⁰选自H、C₁₋₈烷基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、C₁₋₈卤代烷基、C₂₋₈卤代烯基和C₂₋₈卤代炔基,

[0370] Q选自H、卤素和-OZ³基团,其中Z³选自H和C₁₋₈烷基,

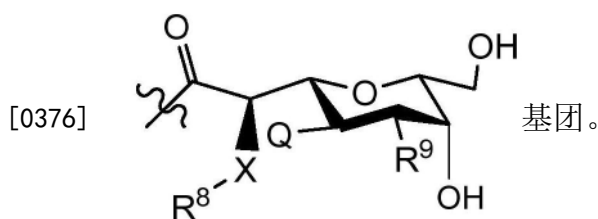
[0371] R⁸选自H、C₁₋₈烷基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、C₁₋₈卤代烷基、C₂₋₈卤代烯基、C₂₋₈卤代炔基、C₄₋₁₆环烷基烷基、C₆₋₁₈芳基、C₁₋₁₃杂芳基、C₇₋₁₉芳基烷基和C₂₋₁₄杂芳基烷基,其中C₁₋₈烷基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、C₁₋₈卤代烷基、C₂₋₈卤代烯基、C₂₋₈卤代炔基、C₄₋₁₆环烷基烷基、C₆₋₁₈芳基、C₁₋₁₃杂芳基、C₇₋₁₉芳基烷基和C₂₋₁₄杂芳基烷基任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代:卤素、C₁₋₈烷基、C₁₋₈羟基烷基、C₁₋₈卤代烷基、C₆₋₁₈芳基、-OZ⁴、-C(=O)OZ⁴、-C(=O)NZ⁴Z⁵和-SO₂Z⁴基团,其中可以相同或不同的Z⁴和Z⁵独立地选自H、C₁₋₈烷基和C₁₋₈卤代烷基,或者Z⁴和Z⁵与它们所连接的氮原子连接在一起以形成环,

[0372] R⁹选自C₆₋₁₈芳基和C₁₋₁₃杂芳基,其中C₆₋₁₈芳基和C₁₋₁₃杂芳基任选被一个或多个独立地选自R¹¹、C₁₋₈烷基、C₁₋₈卤代烷基、-C(=O)OZ⁶和-C(=O)NZ⁶Z⁷的基团取代,其中R¹¹独立地选自C₆₋₁₈芳基,其任选地被一个或多个独立地选自以下的基团取代:卤素、C₁₋₈烷基、-OZ⁸、-C(=O)OZ⁸和-C(=O)NZ⁸Z⁹基团,其中可以相同或不同的Z⁶、Z⁷、Z⁸和Z⁹独立地选自H和C₁₋₈烷基,或者Z⁶和Z⁷与它们所连接的氮原子连接在一起以形成环,和/或Z⁸和Z⁹与它们所连接的氮原子连接在一起以形成环,以及

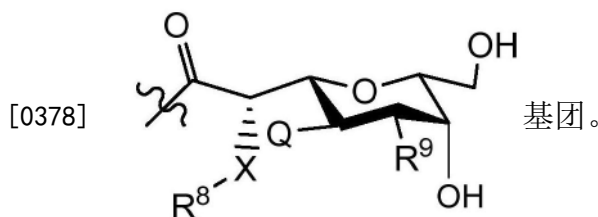
[0373] 其中Z³、Z⁴、Z⁵、Z⁶、Z⁷、Z⁸和Z⁹中的每一个任选地被一个或多个独立地选自卤素和-OR¹²基团的基团取代,其中R¹²独立地选自H和C₁₋₈烷基;以及

[0374] L选自连接基团。

[0375] 在式(VII)的一些实施方案中,M选自

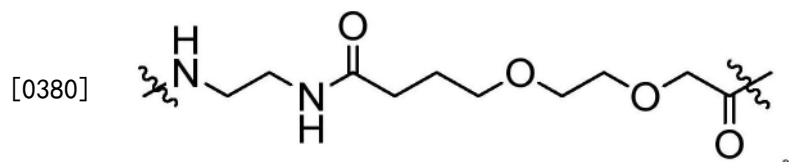


[0377] 在式(VII)的一些实施方案中,M选自

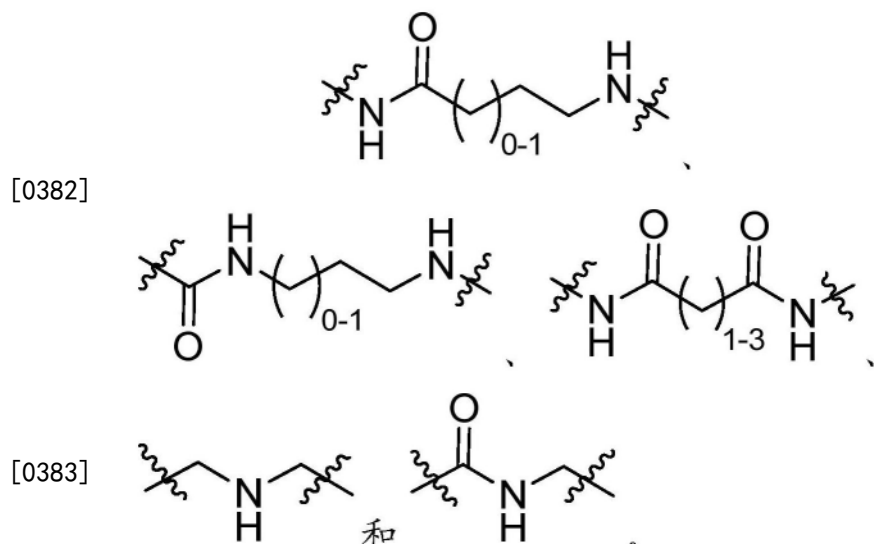


[0379] 在式(VII)的一些实施方案中,连接基团可以选自包含间隔基团的基团,所述间隔基团例如-(CH₂)_t-和-O(CH₂)_t-,其中t选自1至20的整数。间隔基团的其它非限制性实例包

括羰基和含羰基的基团,例如酰胺基团。间隔基团的非限制性实例是



[0381] 在式 (VII) 的一些实施方案中,连接基团选自

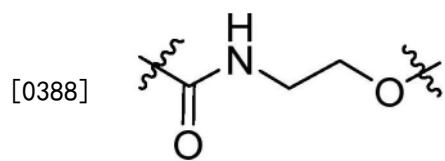


[0384] 在式 (VII) 的一些实施方案中,连接基团选自聚乙二醇 (PEG)、 $-C(=O)NH(CH_2)_vO-$ 、 $-C(=O)NH(CH_2)_vNHC(=O)-$ 、 $-C(=O)NHC(=O)(CH_2)_vNH-$ 和 $-C(=O)NH(CH_2)_vC(=O)NH-$ 基团,其中 v 选自 2 至 20 的整数。在一些实施方案中, v 选自 2 至 4 的整数。在一些实施方案中, v 是 2。在一些实施方案中, v 是 3。在一些实施方案中, v 是 4。

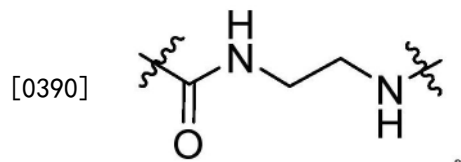
[0385] 在式 (VII) 的一些实施方案中,连接基团是



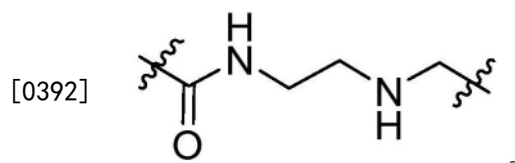
[0387] 在式 (VII) 的一些实施方案中,连接基团是



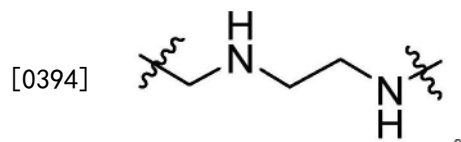
[0389] 在式 (VII) 的一些实施方案中,连接基团是



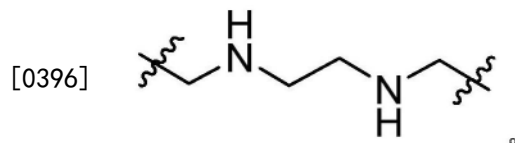
[0391] 在式 (VII) 的一些实施方案中,连接基团是



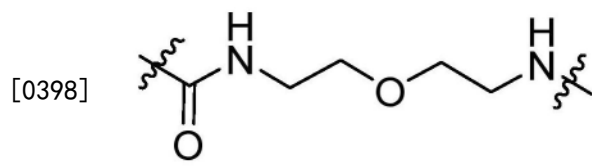
[0393] 在式 (VII) 的一些实施方案中,连接基团是



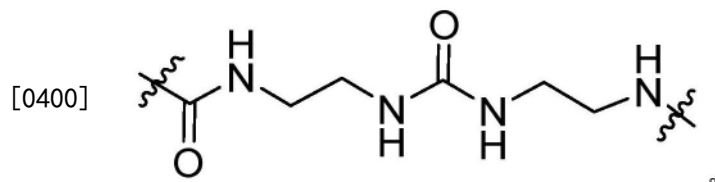
[0395] 在式 (VII) 的一些实施方案中,连接基团是



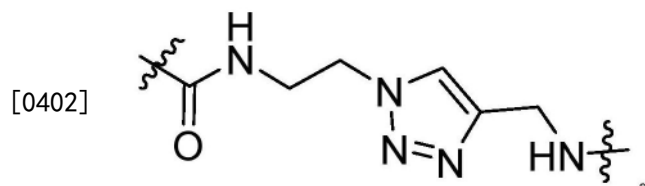
[0397] 在式 (VII) 的一些实施方案中,连接基团是



[0399] 在式 (VII) 的一些实施方案中,连接基团是

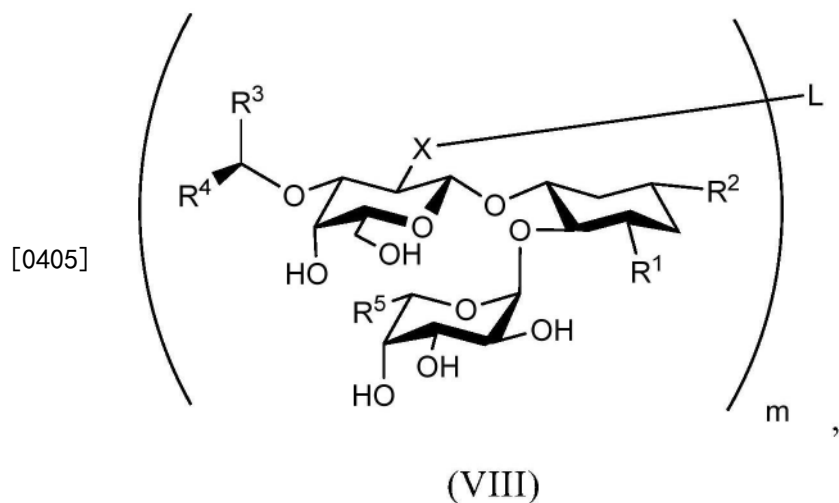


[0401] 在式 (VII) 的一些实施方案中,连接基团是



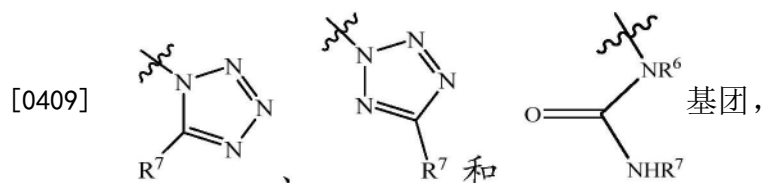
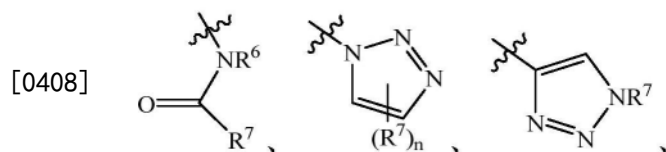
[0403] 例式 (VII) 的化合物的合成的图和实例显示在第W02020/139962号PCT国际申请公开中,其通过引用整体并入本文。

[0404] 在一些实施方案中,至少一种E-选择蛋白抑制剂是E-选择蛋白、半乳糖凝集素-3和/或CXCR4的多聚体抑制剂,其选自式 (VIII) 的化合物:



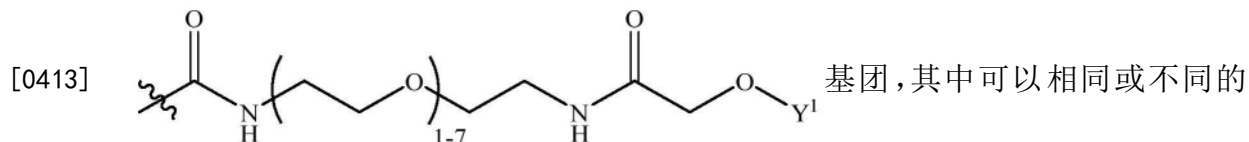
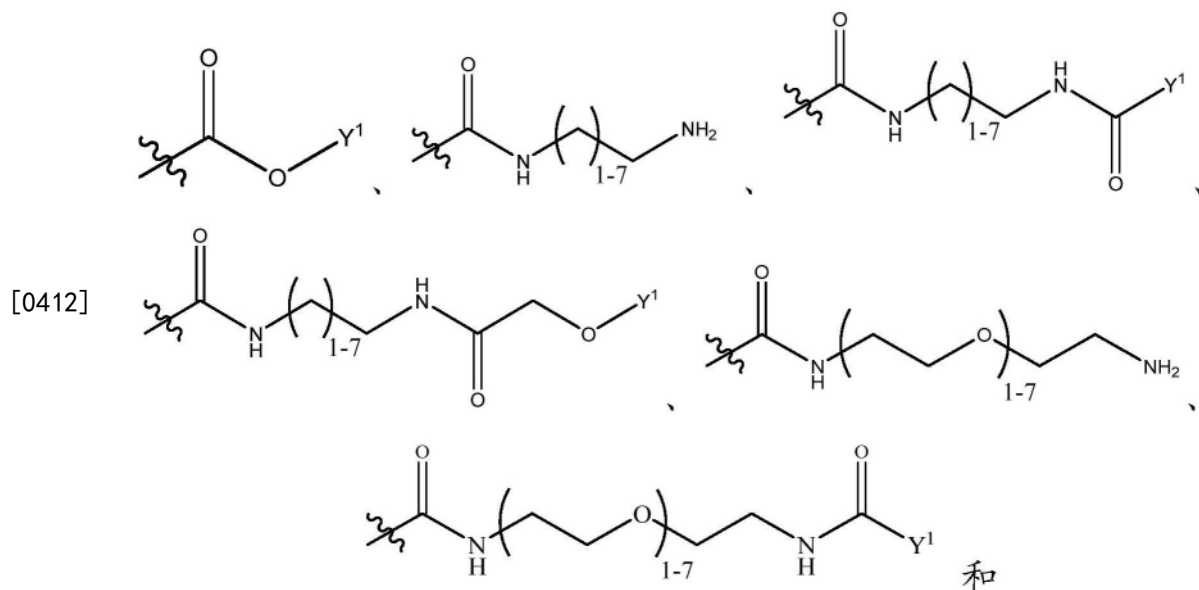
[0406] 式(VIII)的前药和任何前述的药学上可接受的盐,其中

[0407] 可以相同或不同的 R^1 各自独立地选自H、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{2-8} 卤代烯基、 C_{2-8} 卤代炔基、



[0410] 其中可以相同或不同的 n 各自选自0至2的整数,可以相同或不同的 R^6 各自独立地选自H、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{4-16} 环烷基烷基和 $-C(=O)R^7$ 基团,并且可以相同或不同的 R^7 各自独立地选自H、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{4-16} 环烷基烷基、 C_{6-18} 芳基和 C_{1-13} 杂芳基;

[0411] 可以相同或不同的 R^2 各自独立地选自H、非拟糖物部分和接头-非拟糖物部分,其中可以相同或不同的非拟糖物部分各自独立地选自半乳糖凝集素-3抑制剂、CXCR4趋化因子受体抑制剂、聚乙二醇、噻唑基、色烯基、 C_{1-8} 烷基、 R^8 、 C_{6-18} 芳基- R^8 、 C_{1-12} 杂芳基- R^8 、



Y^1 各自独立地选自 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基和 C_{2-4} 炔基,并且其中可以相同或不同的 R^8 各自独立地选自被至少一个选自 $-OH$ 、 $-OSO_3Q$ 、 $-OP(O)_2Q$ 、 $-CO_2Q$ 和 $-SO_3Q$ 基团的取代基取代的 C_{1-12} 烷基以及被至少一个选自 $-OH$ 、 $-OSO_3Q$ 、 $-OP(O)_2Q$ 、 $-CO_2Q$ 和 $-SO_3Q$ 基团的取代基取代的 C_{2-12} 烯基,其中可以相同或不同 Q 各自独立地选自H和药学上可接受的阳离子;

[0414] 可以相同或不同的 R^3 各自独立地选自 $-CN$ 、 $-CH_2CN$ 和 $-C(=O)Y^2$ 基团,其中可以相同

或不同的 Y^2 各自独立地选自 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 $-OZ^1$ 、 $-NHOH$ 、 $-NHOCH_3$ 、 $-NHCN$ 和 $-NZ^1Z^2$ 基团,其中可以相同或不同的 Z^1 和 Z^2 各自独立地选自 H 、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{1-12} 卤代烷基、 C_{2-12} 卤代烯基、 C_{2-12} 卤代炔基和 C_{7-12} 芳基烷基,其中 Z^1 和 Z^2 可以与它们所连接的氮原子连接在一起以形成环;

[0415] 可以相同或不同的 R^4 各自独立地选自 H 、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{1-12} 卤代烷基、 C_{2-12} 卤代烯基、 C_{2-12} 卤代炔基、 C_{4-16} 环烷基烷基和 C_{6-18} 芳基;

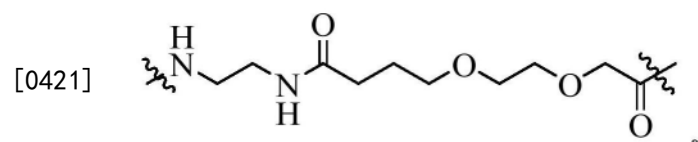
[0416] 可以相同或不同的 R^5 各自独立地选自 $-CN$ 、 C_{1-12} 烷基和 C_{1-12} 卤代烷基;

[0417] 可以相同或不同的 X 各自独立地选自 $-O-$ 和 $-N(R^9)-$,其中可以相同或不同的 R^9 各自独立地选自 H 、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{2-8} 卤代烯基和 C_{2-8} 卤代炔基;

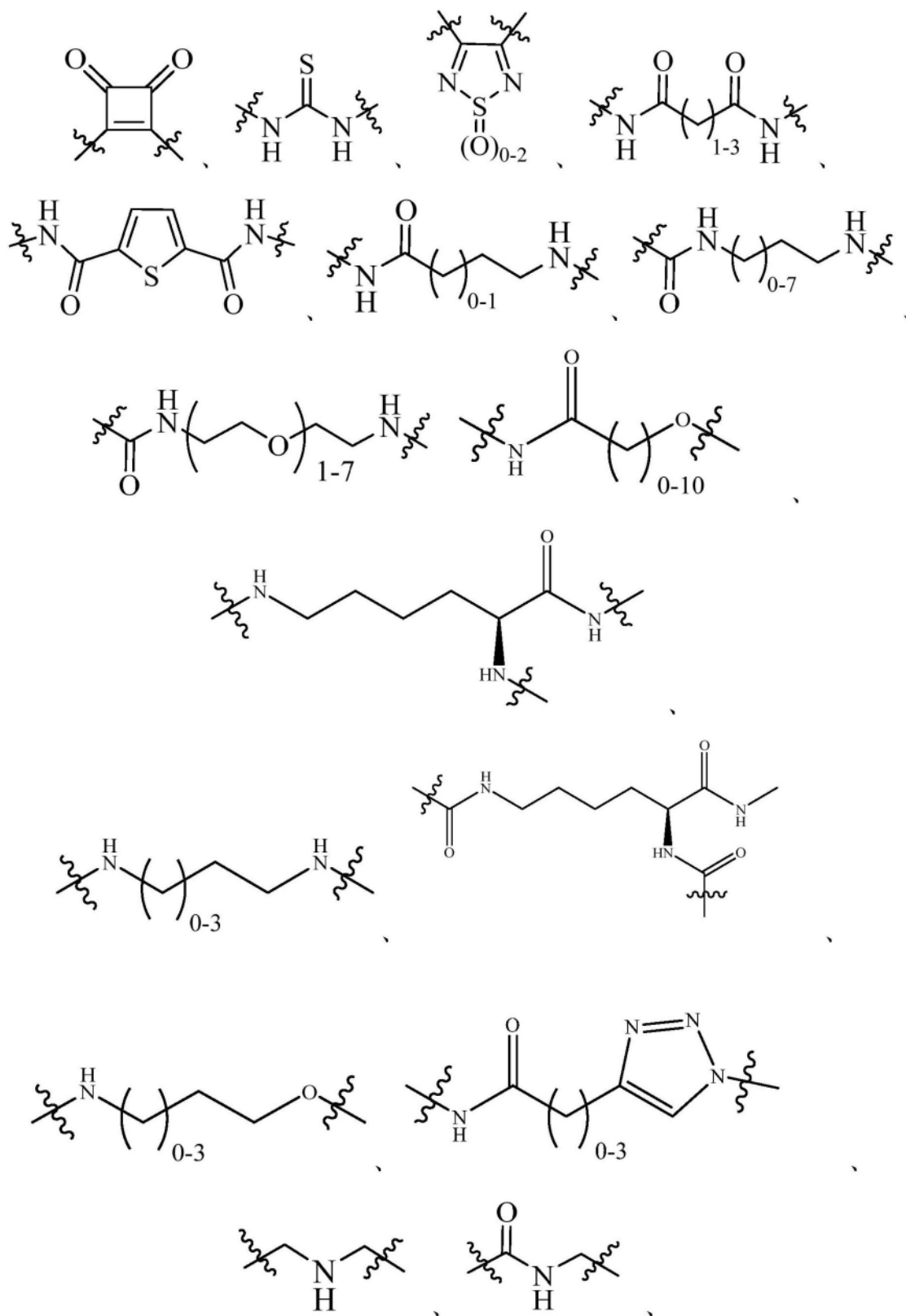
[0418] m 选自2至256的整数;以及

[0419] L 独立地选自连接基团。

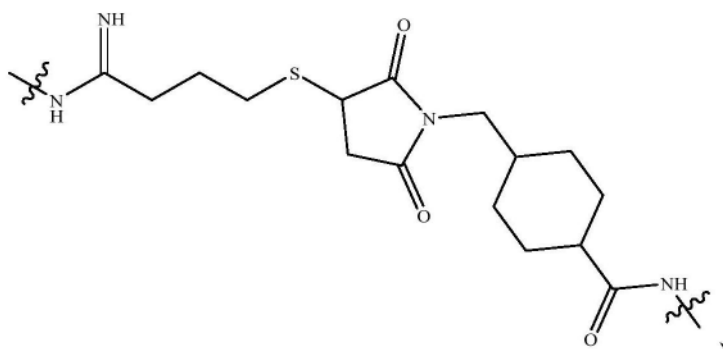
[0420] 在式(VIII)的一些实施方案中,至少一个连接基团选自包含间隔基团的基团,所述间隔基团例如 $-(CH_2)_z-$ 和 $-O(CH_2)_z-$,其中 z 选自1至250的整数。间隔基团的其它非限制性实例包括羰基和含羰基的基团,例如酰胺基团。间隔基团的非限制性实例是



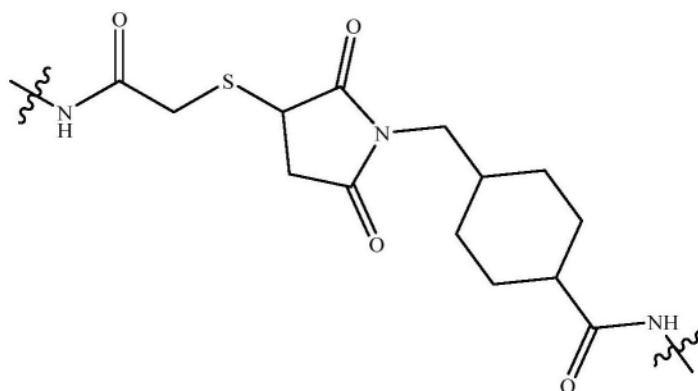
[0422] 在式(VIII)的一些实施方案中,至少一个连接基团选自



[0424]



[0425]



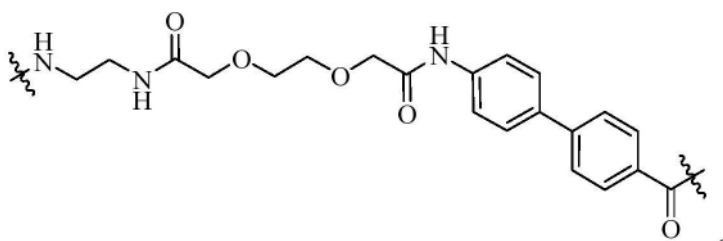
基团。

和

[0426] 用于式 (VIII) 的某些实施方案的其它连接基团, 例如聚乙二醇 (PEG) 和 $-C(=O)-NH-(CH_2)_z-C(=O)-NH-$ (其中 z 选自 1 至 250 的整数) 对于本领域普通技术人员和/或拥有本公开内容的那些人应是熟悉的。

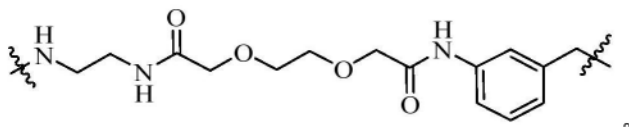
[0427] 在式 (VIII) 的一些实施方案中, 至少一个连接基团是

[0428]



[0429] 在式 (VIII) 的一些实施方案中, 至少一个连接基团是

[0430]

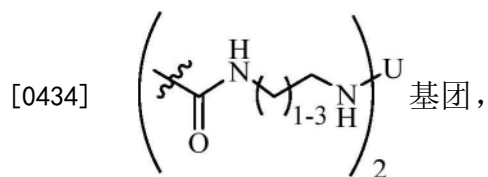


[0431] 在式 (VIII) 的一些实施方案中, 至少一个连接基团选自 $-C(=O)NH(CH_2)_2NH-$ 、 $-CH_2NHCH_2-$ 和 $-C(=O)NHCH_2-$ 。在式 (VIII) 的一些实施方案中, 至少一个连接基团是 $-C(=O)NH(CH_2)_2NH-$ 。

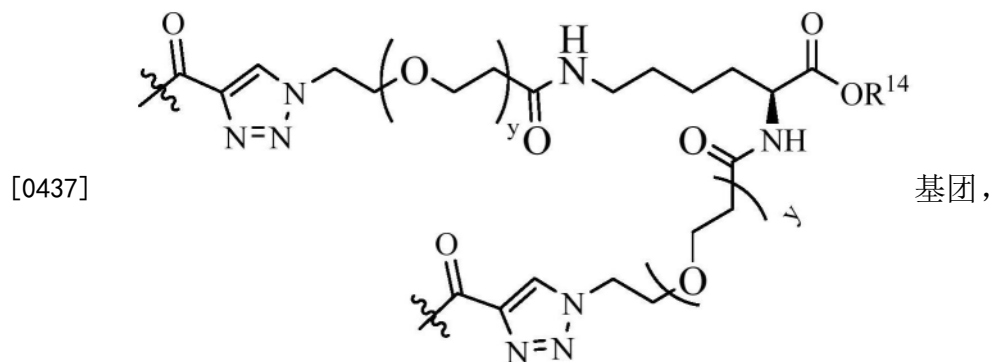
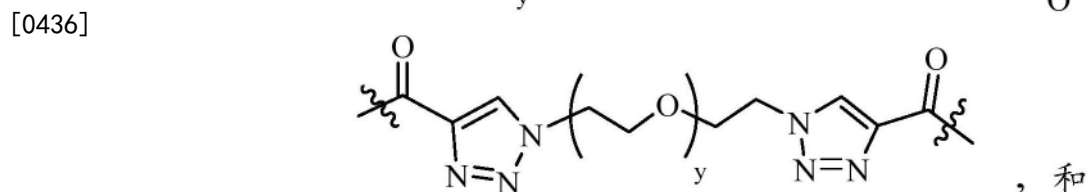
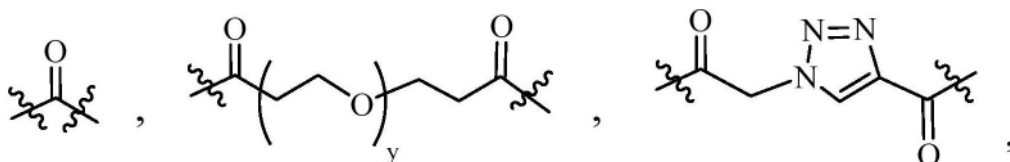
[0432] 在式 (VIII) 的一些实施方案中, L 选自树状聚合物。在式 (VIII) 的一些实施方案中, L 选自聚酰胺胺 (“PAMAM”) 树状聚合物。在式 (VIII) 的一些实施方案中, L 选自包含琥珀酰胺酸的 PAMAM 树状聚合物。在式 (VIII) 的一些实施方案中, L 是产生四聚体的 PAMAM G0。在式 (VIII) 的一些实施方案中, L 是产生八聚体的 PAMAM G1。在式 (VIII) 的一些实施方案中, L 是产生 16 聚体的 PAMAM G2。在式 (VIII) 的一些实施方案中, L 是产生 32 聚体的 PAMAM G3。在式 (VIII) 的一些实施方案中, L 是产生 64 聚体的 PAMAM G4。在一些实施方案中, L 是产生 128

聚体的PAMAM G5。

[0433] 在式(VIII)的一些实施方案中,m是2以及L选自

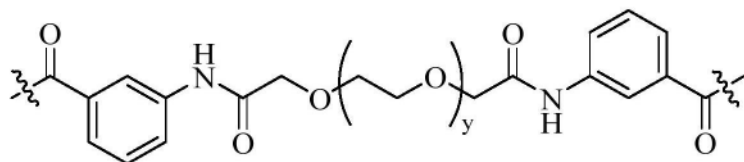
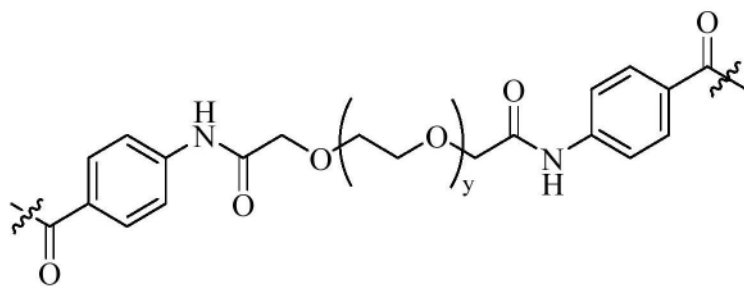


[0435] 其中U选自

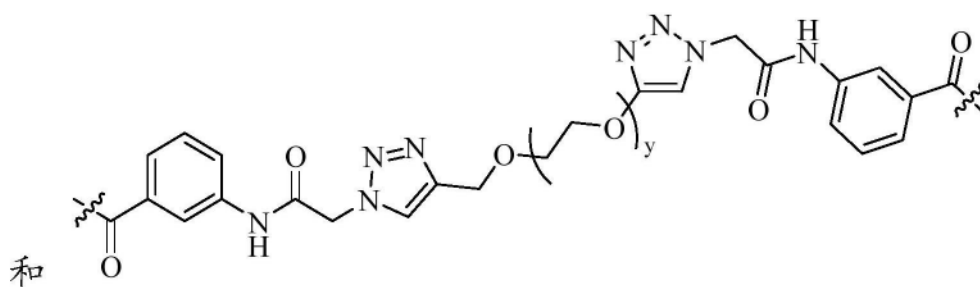
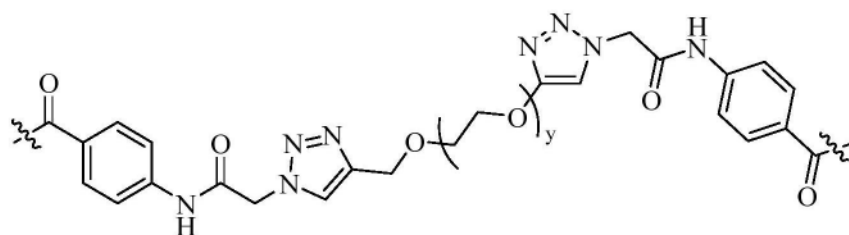


[0438] 其中 R^{14} 选自H、 C_{1-8} 烷基、 C_{6-18} 芳基、 C_{7-19} 芳基烷基和 C_{1-13} 杂芳基,并且可以相同或不同y各自独立地选自0至250的整数。在式(VIII)的一些实施方案中, R^{14} 选自 C_{1-8} 烷基。在式(VIII)的一些实施方案中, R^{14} 选自 C_{7-19} 芳基烷基。在式(VIII)的一些实施方案中, R^{14} 是H。在式(VIII)的一些实施方案中, R^{14} 是苄基。

[0439] 在式(VIII)的一些实施方案中,L选自



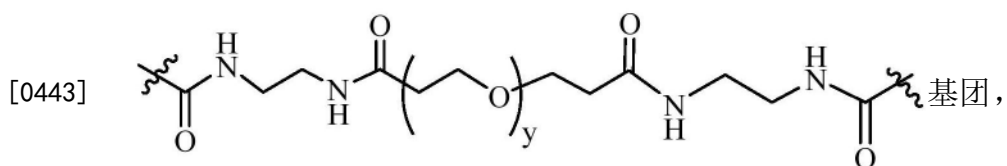
[0440]



和

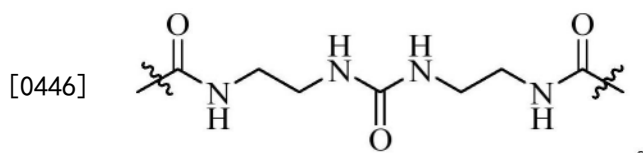
[0441] 其中y选自0至250的整数。

[0442] 在式(VIII)的一些实施方案中,L选自

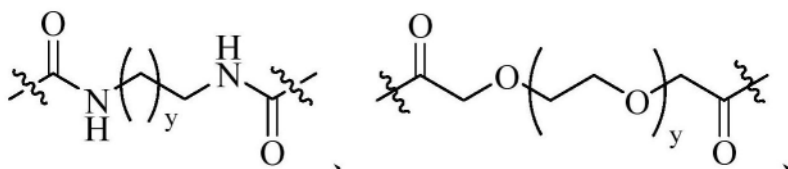


[0444] 其中y选自0至250的整数。

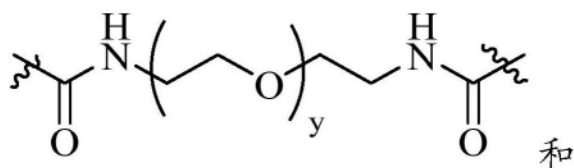
[0445] 在式(VIII)的一些实施方案中,L是



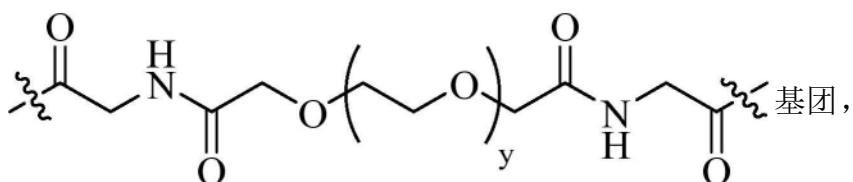
[0447] 在式(VIII)的一些实施方案中,L选自



[0448]



[0449]

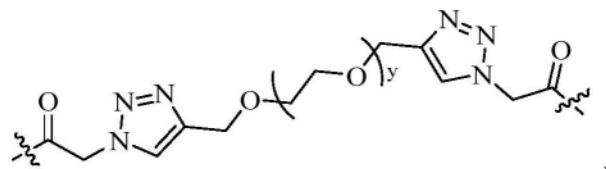


[0450]

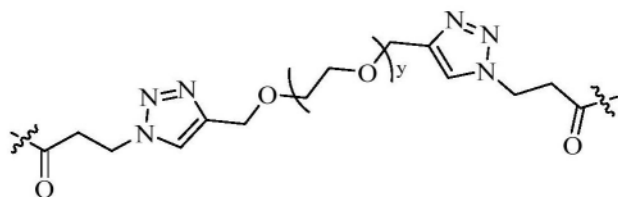
其中y选自0至250的整数。

[0451]

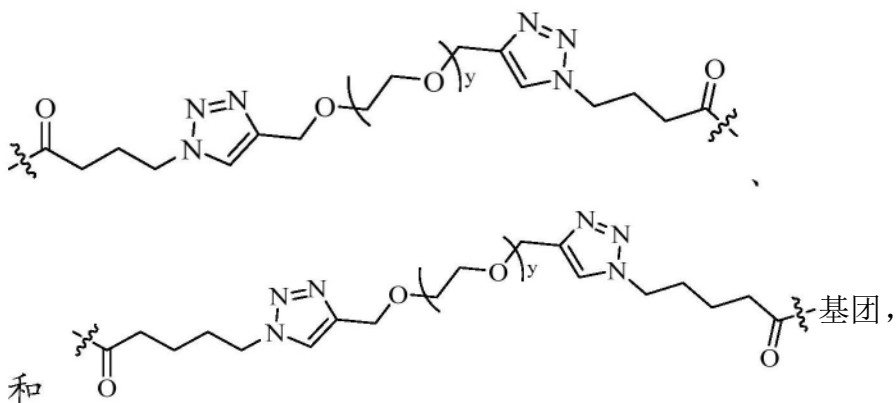
在式(VIII)的一些实施方案中,L选自



[0452]



[0453]

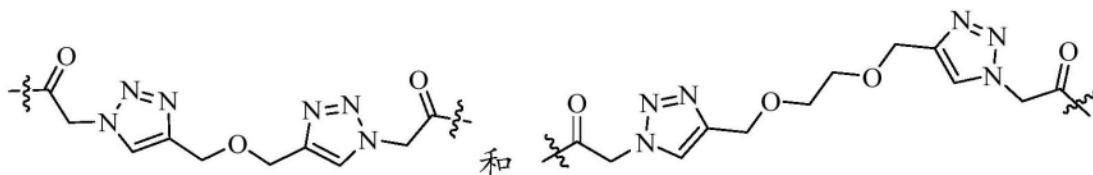


[0454]

其中y选自0至250的整数。

[0455]

在式(VIII)的一些实施方案中,L选自

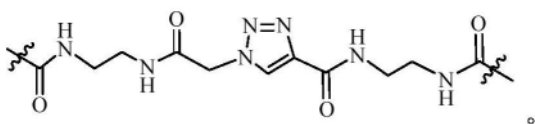


[0456]

[0457]

在式(VIII)的一些实施方案中,L是

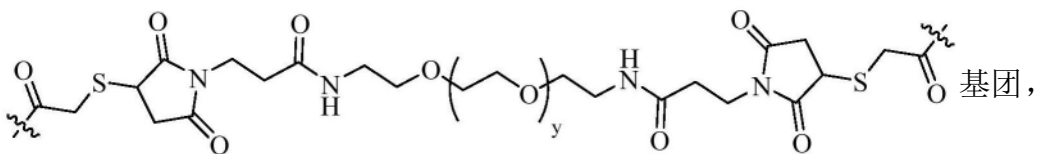
[0458]



[0459]

在式(VIII)的一些实施方案中,L选自

[0460]

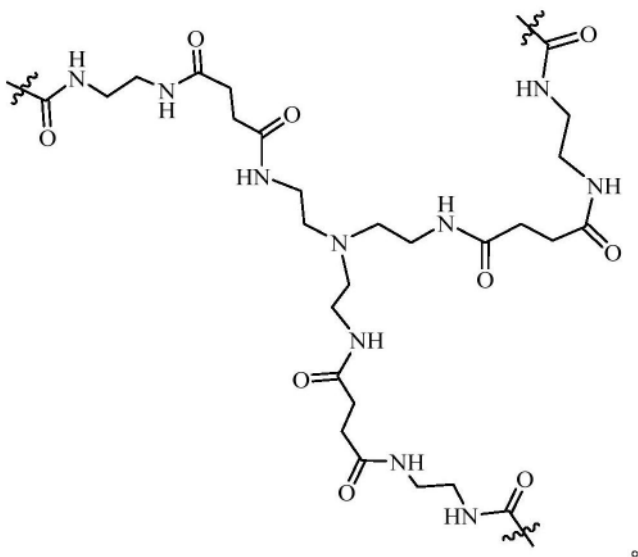


[0461]

其中y选自0至250的整数。

[0462]

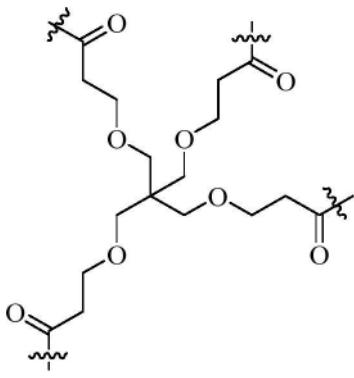
在式(VIII)的一些实施方案中,L是



[0464]

在式(VIII)的一些实施方案中,L是

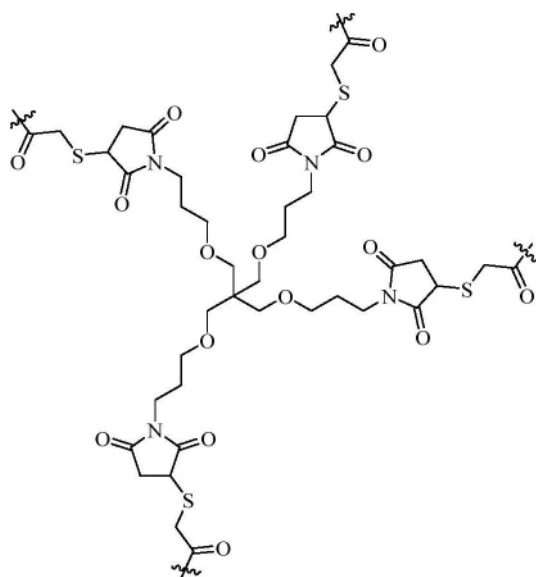
[0465]



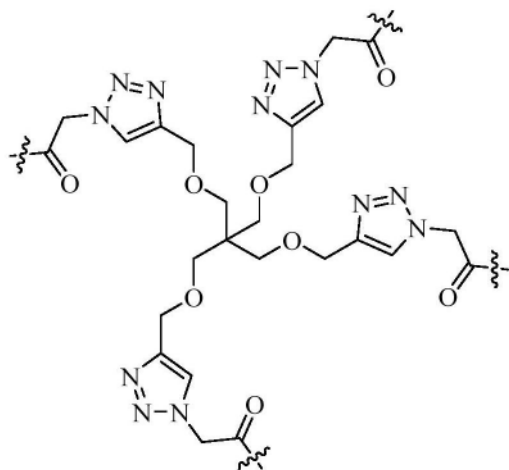
[0466]

在式(VIII)的一些实施方案中,L是

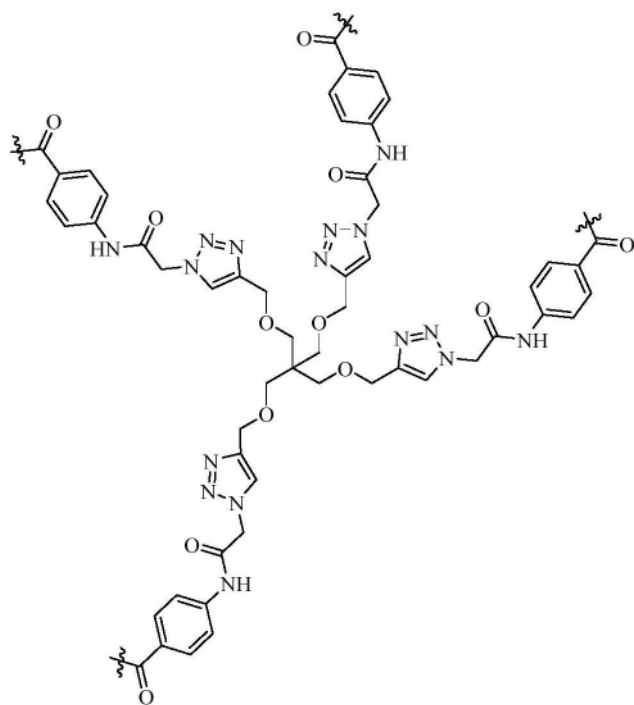
[0467]



[0468] 在式(VIII)的一些实施方案中,L选自

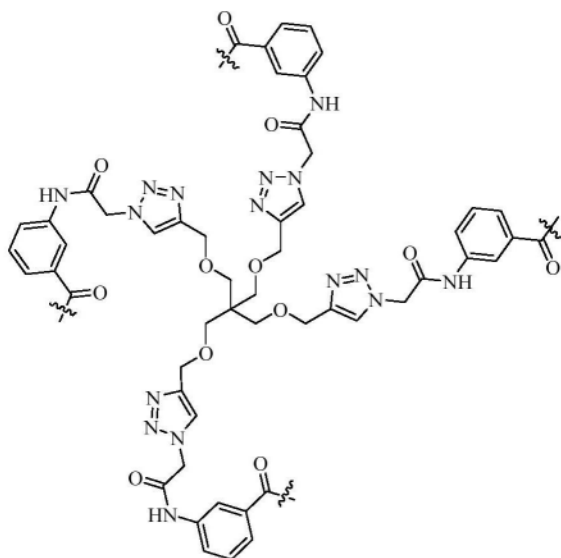


[0469]



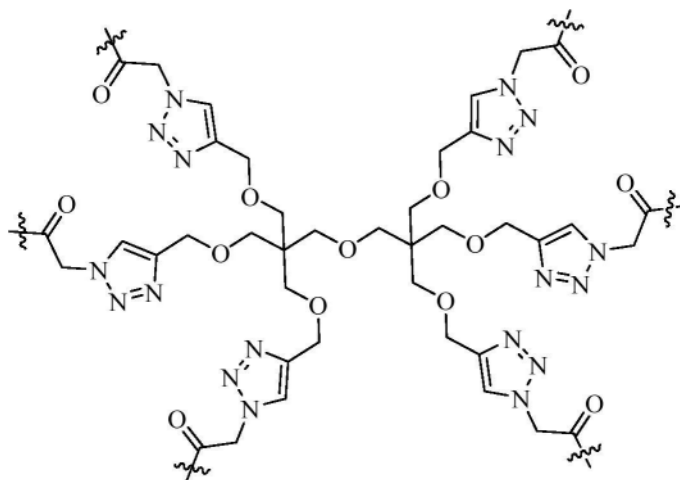
和

[0470]



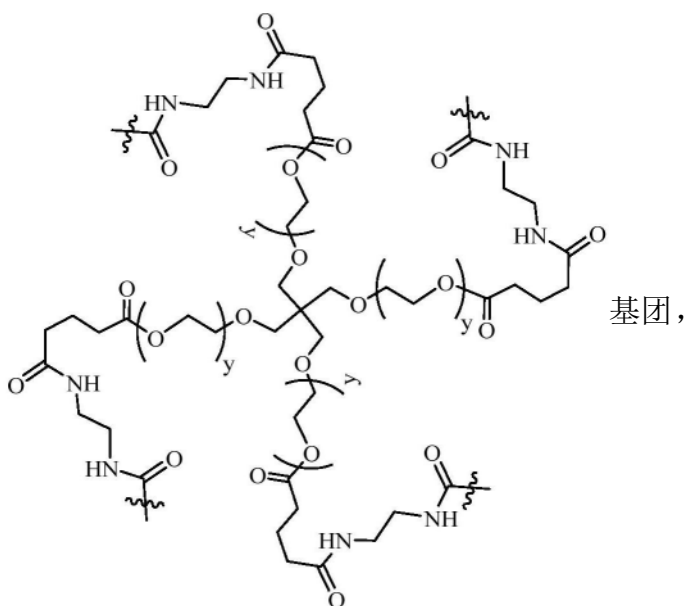
[0471] 在式(VIII)的一些实施方案中,L是

[0472]



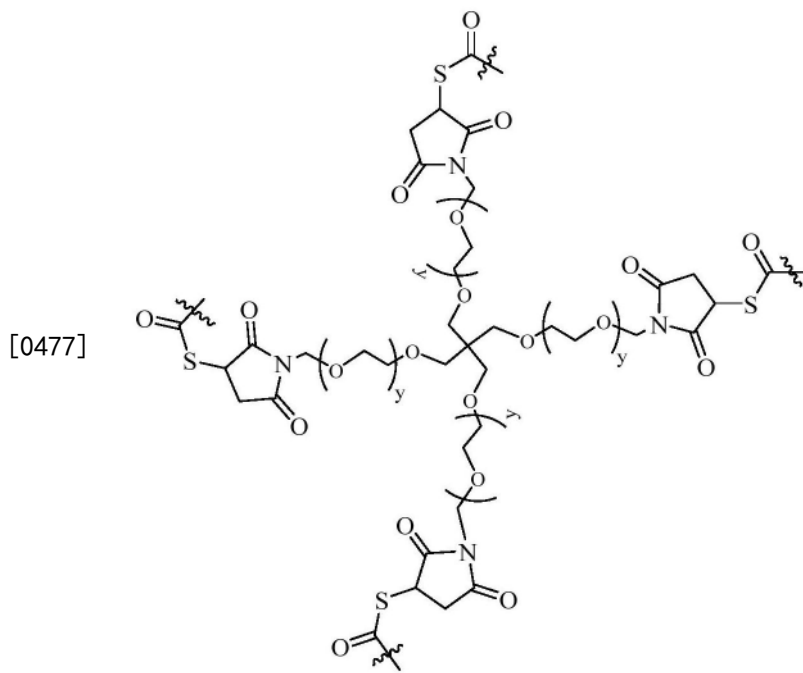
[0473] 在式(VIII)的一些实施方案中,L选自

[0474]



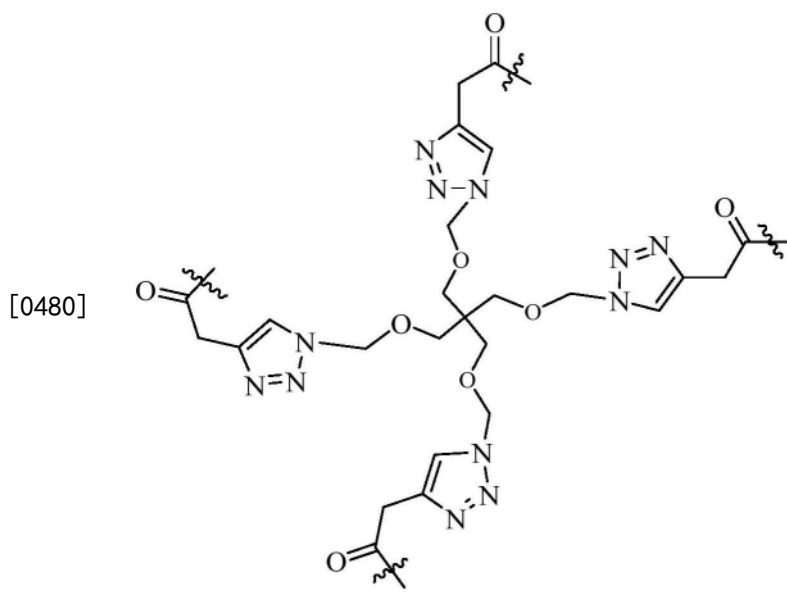
[0475] 其中可以相同或不同的y各自独立地选自0至250的整数。

[0476] 在式(VIII)的一些实施方案中,L选自



[0478] 其中可以相同或不同的y各自独立地选自0至250的整数。

[0479] 在式(VIII)的一些实施方案中,L选自



[0481] 在一些实施方案中,至少一种化合物选自式(VIII)的化合物,其中每个R¹是相同的,每个R²是相同的,每个R³是相同的,每个R⁴是相同的,每个R⁵是相同的,并且每个X是相同的。在一些实施方案中,至少一种化合物选自式(VIII)的化合物,其中所述化合物是对称的。

[0482] 例式(VIII)的化合物的合成的图和实例显示在第W0 2020/219417号PCT国际申请公开中,其通过引用整体并入本文。

[0483] 还提供了包含选自式(I)、(Ia)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IV)、(V)、(IVa/Va)、(IVb/Vb)、(VI)、(VII)和(VIII)的化合物的至少一种抑制剂的药物组合物。这些化合物和组合物可用于本文所述的方法中。在一些实施方案中,提供了包含选自化合物A、化合物B、

化合物C、化合物D和化合物E的至少一种抑制剂的药物组合物。这些化合物和组合物可用于本文所述的方法中。

[0484] 还提供了包含至少一种药学上可接受的赋形剂和选自式(I)、(Ia)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IV)、(V)、(IVa/Va)、(IVb/Vb)、(VI)、(VII)和(VIII)的化合物及任何前述的药学上可接受的盐的至少一种抑制剂的药物组合物。在一些实施方案中,提供了药物组合物,其包含至少一种药学上可接受的赋形剂、以及选自化合物A、化合物B、化合物C、化合物D和化合物E及任何前述的药学上可接受的盐的至少一种抑制剂。这些化合物和组合物可用于本文所述的方法中。

[0485] 在一些实施方案中,至少一种抑制剂选自式(I)、(Ia)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IV)、(V)、(IVa/Va)、(IVb/Vb)、(VI)、(VII)和(VIII)的化合物以及任何前述的药学上可接受的盐。在一些实施方案中,至少一种抑制剂选自式(I)、(Ia)、(II)、(IIa)、(III)、(IIIa)、(IV)、(V)、(IVa/Va)、(IVb/Vb)、(VI)、(VII)和(VIII)的化合物。

[0486] 在一些实施方案中,至少一种抑制剂是化合物A。在一些实施方案中,至少一种抑制剂是化合物B。在一些实施方案中,至少一种抑制剂是化合物C。在一些实施方案中,至少一种抑制剂是化合物D。在一些实施方案中,至少一种抑制剂是化合物E。

实施例

[0487] 以下实施例旨在说明并且不意味着以任何方式限制本公开内容的范围。

[0488] 在FLT3突变型白血病细胞中用E-选择蛋白-IgG嵌合体 and CXCR4染色后,通过流式细胞术评估细胞表面E-选择蛋白配体和CXCR4的表达水平(图1B至图1C、图2A至图2B)。发现FLT3突变型白血病细胞表达高水平的E-选择蛋白配体和CXCR4,分别高达约5.6倍和10倍。

[0489] 在用E-选择蛋白抑制剂化合物B、CXCR4抑制剂普乐沙福或双重E-选择蛋白/CXCR4抑制剂化合物A预处理1小时后,将MOLM14细胞接种在预包被的趋化因子层上,持续20小时。通过台盼蓝染料排阻对附着的细胞进行定量。(图3A)。为了评估细胞归巢,将细胞接种在插入物中,持续16小时。迁移的细胞通过流式细胞术计数外室中的hCD45阳性细胞来确定。(图3B)。

[0490] 在用化合物B或化合物A预处理2小时后,用索拉非尼处理MOLM14细胞48小时。通过在CD45+群体上分选后测量膜联蛋白V阳性,用流式细胞术测定细胞凋亡诱导。(图3C)。

[0491] 用化合物A阻断E-选择蛋白/CXCR4减少白血病细胞粘附和迁移至BM生态位组分,并增强索拉非尼诱导的体外促凋亡作用。

[0492] 将来自FLT3-ITD突变型AML患者样品的细胞注射到经照射的NSG小鼠中。(图4A)。在包括索拉非尼/DAC和索拉非尼/CLIA的6个化学疗法方案后,这些细胞来源的患者已经被治疗且复发。通过Kaplan-Meier方法用对数统计来评估小鼠生存期。(图4B)。当白血病细胞在PB中达到1%移植时,开始用索拉非尼(8mg/kg)和/或化合物A(40mg/kg)处理小鼠。使用流式细胞术测量hCD45⁺/mCD45⁻细胞来分析移植。(图4C至图4D)。用化合物A共靶向E-选择蛋白/CXCR4以及用索拉非尼靶向FLT3显著减少外周血中的白血病细胞移植、减少在骨髓、肝、肺和脾中的白血病细胞浸润,并且延长携带FLT3-ITD突变的AML PDX小鼠模型的生存期。

[0493] 通过在化合物A和/或索拉非尼的存在下在BM-模拟共培养系统中处理MOLM14白血

病细胞 (MOLM14+HS-27A/HEBC-5i, 缺氧) 24小时, 并测量培养基中的42-细胞因子组, 用人细胞因子抗体阵列 (Abcam, Cambridge, UK) 来测定细胞因子/趋化因子水平 (图5A至图5B)。

[0494] 在白血病细胞注射后第74天解剖小鼠器官。准备组织用于常规H&E分析和用抗小鼠CD41、CD13和抗人CD45抗体的免疫荧光 (IF) 染色。(图5C)。通过显微镜以20X放大倍数确定细胞计数。误差条表示来自四个随机显微镜场的平均计数的标准偏差。(图5D)。化合物A和索拉非尼的联合疗法通过上调血细胞生成相关细胞因子/趋化因子并增加巨核细胞和髓细胞的数量来增强小鼠骨髓中的正常血细胞生成。

[0495] 在另一个实施例中, 在体内通过索拉非尼抑制FLT3的情况下进一步评估双重E-选择蛋白/CXCR4阻断。比较了E-选择蛋白配体和CXCR4在FLT3抑制剂敏感型Ba/F3-FLT3-ITD细胞及其抗抑制剂的对应物Ba/F3-FLT3-ITD+D835Y和Ba/F3-FLT3-ITD+F691L中的表达水平。通过可溶性E-选择蛋白试剂检测到的抗性细胞表达总E-选择蛋白配体水平高1.7至约5.6倍, CXCR4水平高10倍。此外, BM-模拟低氧培养物在白血病细胞上显著上调PSLG-1 (P-选择蛋白糖蛋白配体-1、E-选择蛋白的高亲和性配体) 和CXCR4的细胞表面表达。

[0496] 在携带FLT3-ITD和WT1突变的患者源的AML异种移植 (PDX) 模型中评估用化合物A和索拉非尼共靶向E-选择蛋白/CXCR4和FLT3的抗白血病作用。与单独的索拉非尼相比, 向索拉非尼中添加化合物A大幅降低了白血病细胞, 并且与媒介物处理的小鼠相比, 在肝、脾、脾和BM中分别减少了92%、82%、69%和45% ($p < 0.05$) (图6)。正如所预期的, 循环白血病细胞的数量暂时增加。化合物A/索拉非尼组合改善了小鼠生存期 (相对于媒介物、化合物A和索拉非尼的中位生存期分别为109天、87天和126天, 化合物A/索拉非尼的中位生存期为138.5天, $p < 0.001$)。

[0497] 在另一个实施例中, 使用活体内双光子显微镜, 在颅盖骨BM中观察到AML细胞行为, 对急性化合物A快速浓注有响应。值得注意的是, AML细胞迁移率在治疗后20分钟开始在BM微环境中增加 (图7), 随后在接下来的2至4小时内通过BM毛细血管脉管系统进行血管内和细胞外流。

[0498] 此外, 尽管据信白血病与HSC之间共享BM归巢信号, 但与单独的索拉非尼相比, 联合疗法改善了血细胞生成参数。特别地, 这种重要的作用与BM中巨核细胞 (2.1倍)、髓细胞 (2.1倍) 和红细胞 (7.1倍) 的数量增加有关 ($p < 0.01$)。正在研究化合物A对血细胞生成保护的潜在机制。

[0499] 在另一个实施例中, 活体内双光子显微镜用于研究AML细胞对化合物A在体内的双重CXCR4和E-选择蛋白抑制的行为反应。使用mTurquoise2荧光标记的可移植小鼠AML模型 (特征在于MLL、ENL-FLT3-ITD、p53^{-/-})。为了描绘骨和血管生态位, 同基因免疫感受态受体小鼠含有细胞系荧光报告基因, 例如Col2.3-GFP、hCD2-DsRed和CD11c-EYFP, 其中骨胶原和血液分别由二次谐波发生 (SHG) 和荧光右旋糖酐突出。静脉输注的AML细胞 (5×10^4) 归巢于BM, 在BM中它们逐渐取代大多数内源性细胞。在该实验系统中, 将化合物A或媒介物输注到尾静脉中, 同时在4小时内记录3-D中颅盖骨BM基质中的AML细胞迁移率 (图8)。

[0500] 在未处理的或对照的媒介物处理的小鼠中, AML细胞是缓慢活动的, 以约2 $\mu\text{m}/\text{min}$ 的平均速度迁移。细胞轨迹在对应于BM腔的尺寸的平均400 μm 限制半径内是随机的。大多数AML细胞位于血管生态位中, 限定为离最近的血管50 μm 的距离内。少数AML细胞也存在于成骨细胞和骨 (即, 在骨生态位中) 的附近。

[0501] 相比之下,化合物A输注导致AML细胞在20分钟内的平均细胞运动速度增加66%,并且在3.5小时内增加达到100%。运动性模式在骨髓限制体积内保持很大程度上是随机的,并集中在脉管系统附近。观察到AML细胞内渗入毛细血管腔的多个实例,随后是几分钟长的血管壁附着和突然流出。这些体内细胞动力学导致BM AML细胞的显著但在结构上偏向的降低,由此血管生态位优先排空,同时骨生态位保持由AML细胞填充。

[0502] 在任何情况下都没有观察到AML细胞的完全BM耗竭。有趣的是,单一的仅CXCR4抑制剂引起BM中AML细胞的延长(24至48小时)消耗,而没有显著的细胞运动性增强。

[0503] 这些观察结果揭示了通过双重E-选择蛋白/CXCR4抑制剂(化合物A)的意外的机制,其涉及在AML细胞内渗之前BM基质中的细胞迁移运动性增强。除了设计阻断E-选择蛋白和CXCR4分子与它们相应的配体结合之外,双重部分化合物A试剂可以具有在AML细胞中产生增强运动性的信号的能力,该信号似乎不会触发单一抑制剂。在几种可能的机制中,这种作用可能涉及E-选择蛋白和CXCR4通过双重部分分子结构交联或结合亲和力增强,需要进一步的研究。

[0504] 此外,这些观察结果突出了AML对治疗性“动员”的抗性的可能机制,所述“动员”涉及癌细胞在骨/成骨细胞生态位中的持久性。

[0505] 总而言之,这些结果表明共靶向E-选择蛋白、CXCR4和FLT3可减轻白血病负担并可保护正常血细胞生成。E-选择蛋白/CXCR4的共抑制增强了FLT3抑制的抗白血病功效并且在AML的PDX模型中在BM中保持血细胞生成。例如,具有FLT3-ITD加TKD突变的白血病细胞表达高水平的E-选择蛋白配体和CXCR4,与它们的亲代FLT3-ITD突变细胞相比分别增加了约5.6倍和10倍。另外,用化合物A阻断E-选择蛋白/CXCR4在体外和体内减少了白血病细胞粘附、迁移和归巢到BM生态位的组分,同时在体内增加了血管生态位中的细胞运动性。与对照相比,用化合物A和索拉非尼的联合治疗通过上调血细胞生成相关细胞因子和趋化因子来增强小鼠BM中的正常血细胞生成,并且增加巨核细胞(16.5倍)和髓细胞(4.5倍)的数量。令人惊奇的是,共靶向E-选择蛋白/CXCR4与化合物A以及FLT3与索拉非尼在血液中显著降低了白血病负荷,在BM、肝、肺和脾中降低了白血病细胞浸润,并且在FLT3-ITD突变型AML PDX小鼠模型中延长了总体存活,所述小鼠模型对6种不同的治疗方案有抗性,包括2种包含索拉非尼。

[0506] 本领域技术人员将认识到或能够仅使用常规实验来确定本文所述的本公开内容的特定实施例的许多等同物。这种等同物旨在由所附权利要求涵盖。

[0507] 参考文献

[0508] 以下参考文献通过引用以其各自整体据此并入。

[0509] Nakao M, Yokota S, Iwai T等人, Internal tandem duplication of the flt3 gene found in acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 1996 Dec; 10(12):1911-1918。

[0510] Kottaridis P.D.等人, Prognostic Implications of the Presence of FLT3 Mutations in Patients with Acute Myeloid Leukemia, *Leukemia & Lymphoma*, 2003; 44: 6, 905-913。

[0511] Thiede C.等人, Analysis of FLT3-activating mutations in 979 patients with acute myelogenous leukemia: association with FAB subtypes and identification of subgroups with poor prognosis: Presented in part at the 42nd

Annual Meeting of the American Society of Hematology, December 1-5, 2000, San Francisco, CA (abstract 2334). Blood 2002;99(12):4326-4335.

[0512] Zhang W, K.M, Shi YX, McQueen T, Harris D, Ling X 等人, Mutant FLT3: a direct target of sorafenib in acute myelogenous leukemia. J Natl Cancer Inst. 2008; 100:184-198.

[0513] Chien S, Haq SU, Pawlus M 等人, Adhesion of acute myeloid leukemia blasts to E-selectin in the vascular niche enhances their survival by mechanisms such as Wnt activation. Blood. 2013;122:61.

[0514] Horacek, J.M. 等人, Multi-analytical evaluation of serum levels of cytokines and adhesion molecules in patients treated for acute myeloid leukemia using biochip array technology. Biomedical Papers 2013;157(4):277-279.

[0515] Peled A, Tavor S. Role of CXCR4 in the pathogenesis of acute myeloid leukemia. Theranostics. 2013;3(1):34-39.

[0516] Zhang W 等人, Dual E-Selectin/CXCR4 Antagonist GMI-1359 Exerts Efficient Anti-Leukemia Effects in a FLT3 ITD Mutated Acute Myeloid Leukemia Patient-Derived Xenograft Murine Model. Blood 2016;128(22):3519.

[0517] Zhang W 等人, The Dual E-Selectin/CXCR4 Inhibitor, GMI-1359, Enhances Efficacy of Anti-Leukemia Chemotherapy in FLT3-ITD Mutated Acute Myeloid Leukemia. Blood 2015;126(23):3790.

[0518] Kupsa T. 等人, Serum levels of soluble adhesion molecules in newly diagnosed acute myeloid leukemia and in complete remission suggest endothelial cell activation by myeloblasts, Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2016;160:94-99.

[0519] Roboz 等人, Current treatment of acute myeloid leukemia, Curr. Opin. Oncol. 2012;24:711-719.

[0520] Burnett 等人, Attempts to optimize induction and consolidation treatment in acute myeloid leukemia: results of the MRC AML12 trial, J. Clin. Oncol. 2010;28:586-595.

[0521] Fernandez 等人, Anthracycline Dose Intensification in Acute Myeloid Leukemia, N. Engl. J. Med. 2009;361:1249-1259.

[0522] Mandelli 等人, Daunorubicin Versus Mitoxantrone Versus Idarubicin As Induction and Consolidation Chemotherapy for Adults With Acute Myeloid Leukemia: The EORTC and GIMEMA Groups Study AML-10, J. Clin. Oncol. 2009;27:5397-5403.

[0523] Ravandi 等人, Eradication of Leukemia Stem Cells as a New Goal of Therapy in Leukemia, Clin. Can. Res. 2006;12(2):340-344.

[0524] Dean 等人, Tumour stem cells and drug resistance, Nat. Rev. Cancer 2005;5(4):275-294.

[0525] Guan等人, Detection, isolation, and stimulation of quiescent primitive leukemic progenitor cells from patients with acute myeloid leukemia (AML), Blood 2003;101(8):3142。

[0526] Konopleva等人, The anti-apoptotic genes Bcl-XL and Bcl-2 are over-expressed and contribute to chemoresistance of non-proliferating leukaemic CD34+ cells, Br. J. Haematol. 2002;118(2):521-534。

[0527] Falini等人, New Classification of Acute Myeloid Leukemia and Precursor-related Neoplasms: Changes and Unsolved Issues, Discov. Med. 2010;10(53):281-92。

[0528] Lee等人, Minimally Differentiated Acute Nonlymphocytic Leukemia: A Distinct Entity, Blood 1987;70(5):1400-1406。

[0529] Hendrix等人, Pharmacokinetics and safety of AMD-3100, a novel antagonist of the CXCR-4 chemokine receptor, in human volunteers, Antimicrob. Agents Chemother. 2000;44:1667-1673。

[0530] Doranz等人, Safe use of the CXCR4 inhibitor ALX40-4C in humans, AIDS Research and Human Retroviruses 2001;17:475-486。

[0531] Arakaki等人, T134, a small molecule CXCR4 inhibitor, has no cross drug-resistance with the different class of CXCR4 antagonist AMD3100, J. Virol. 1999;73:1719-1723。

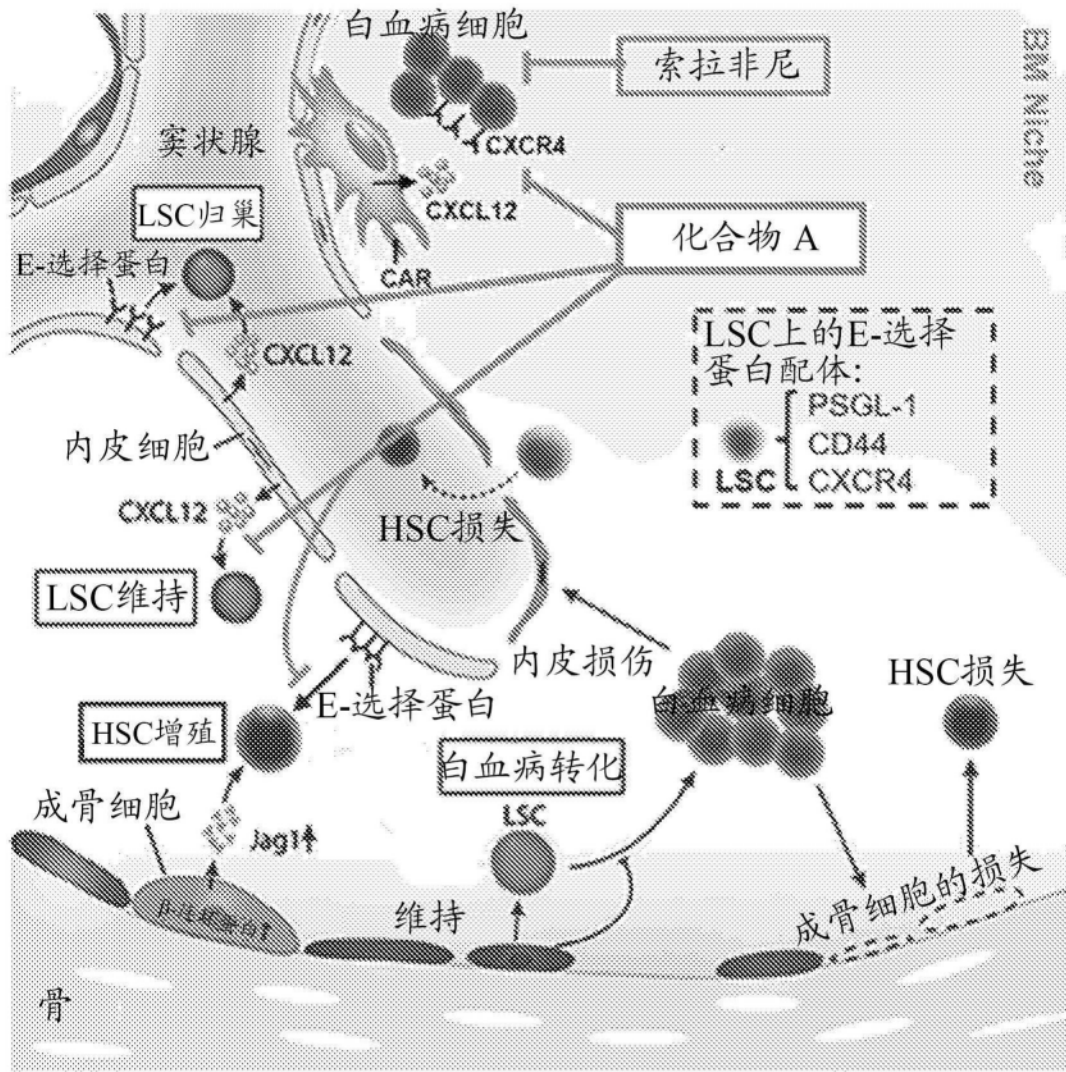


图1A

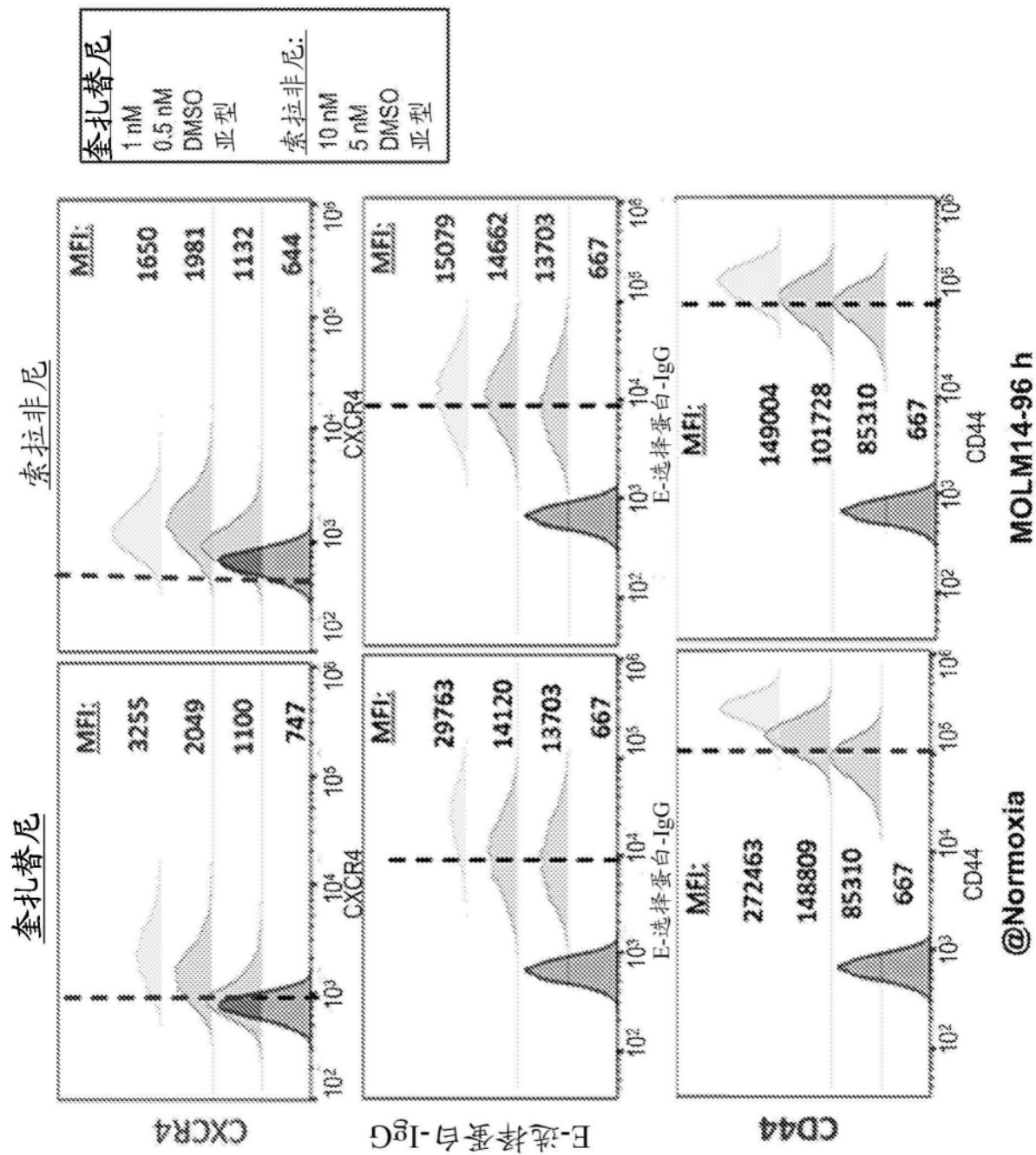


图1B

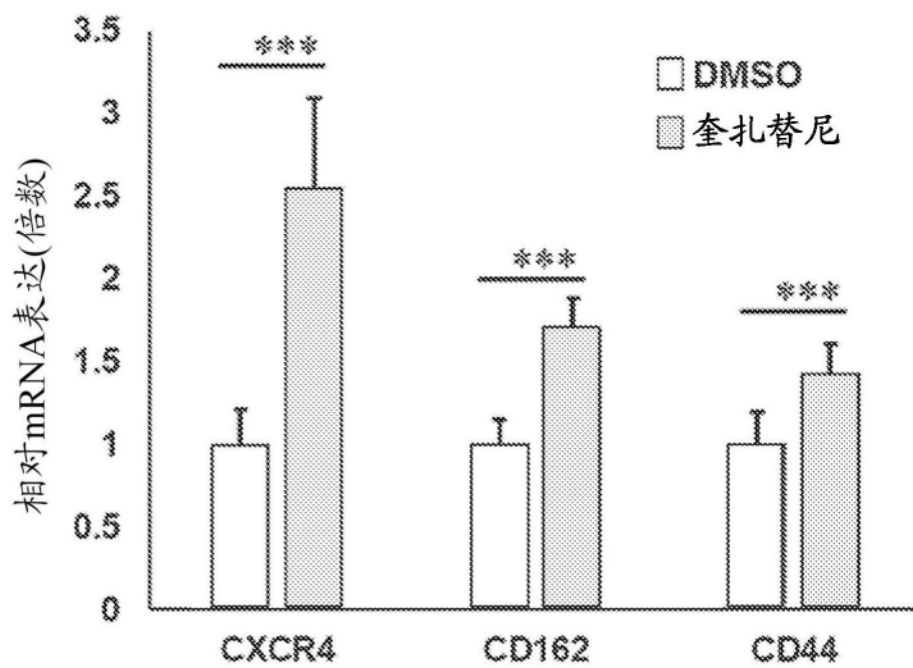


图1C

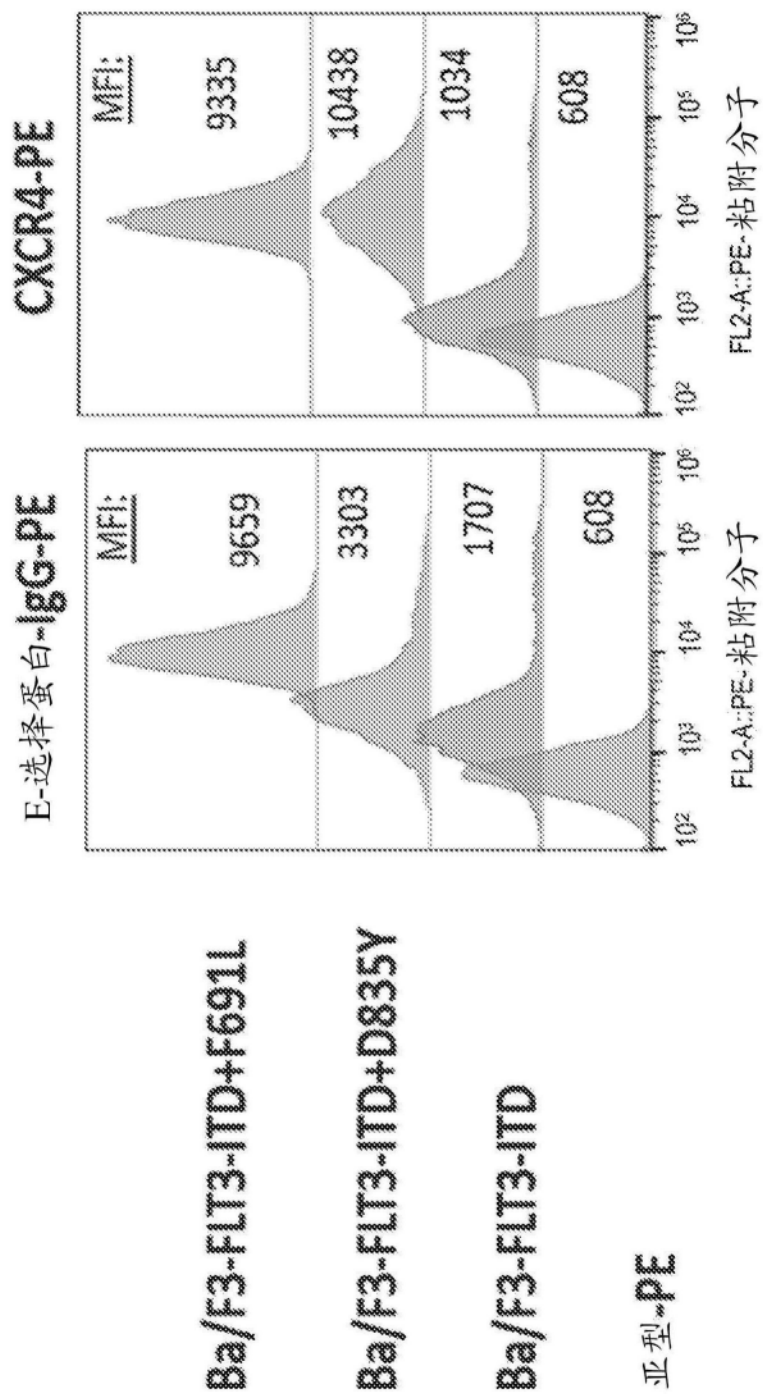


图2A

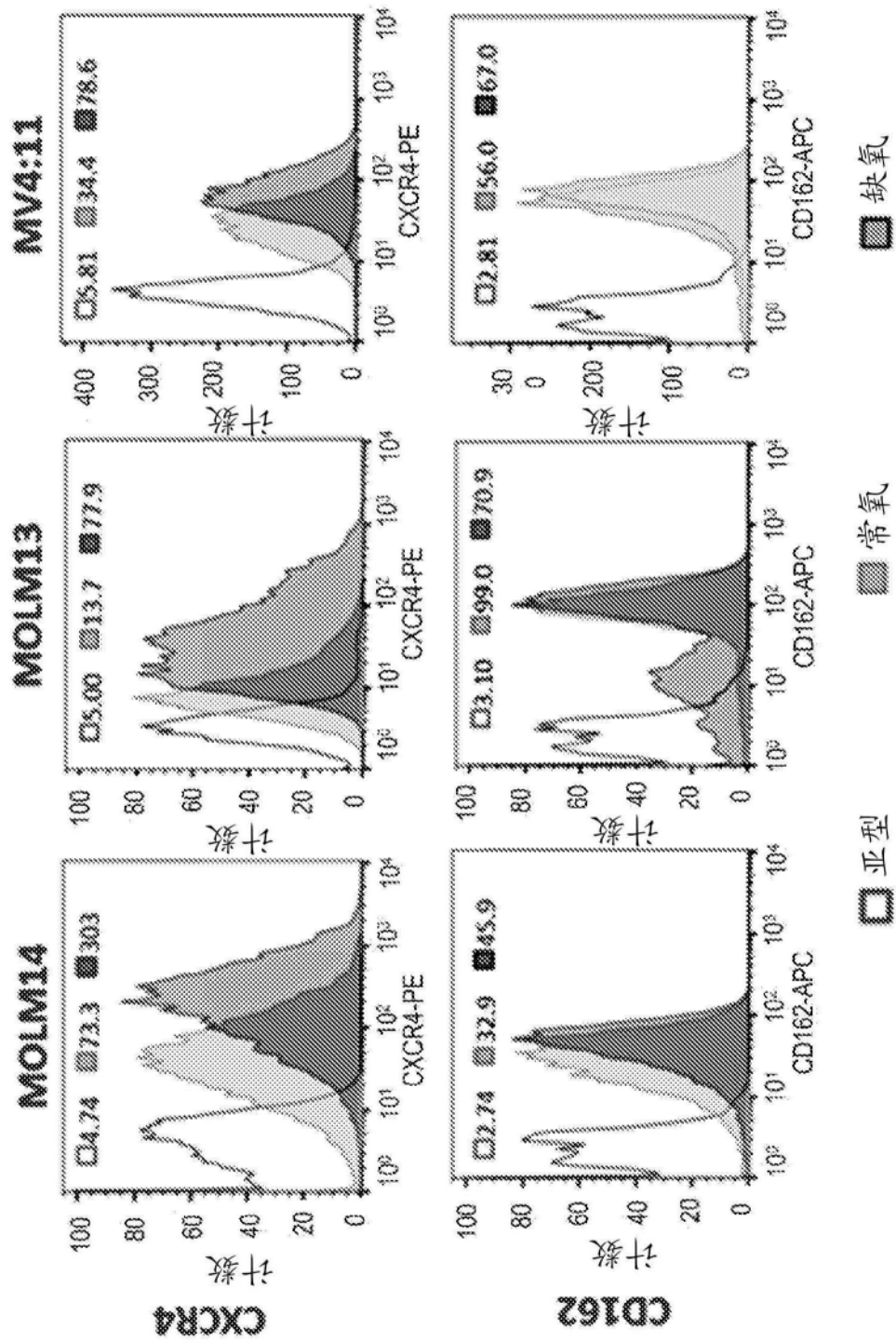


图2B

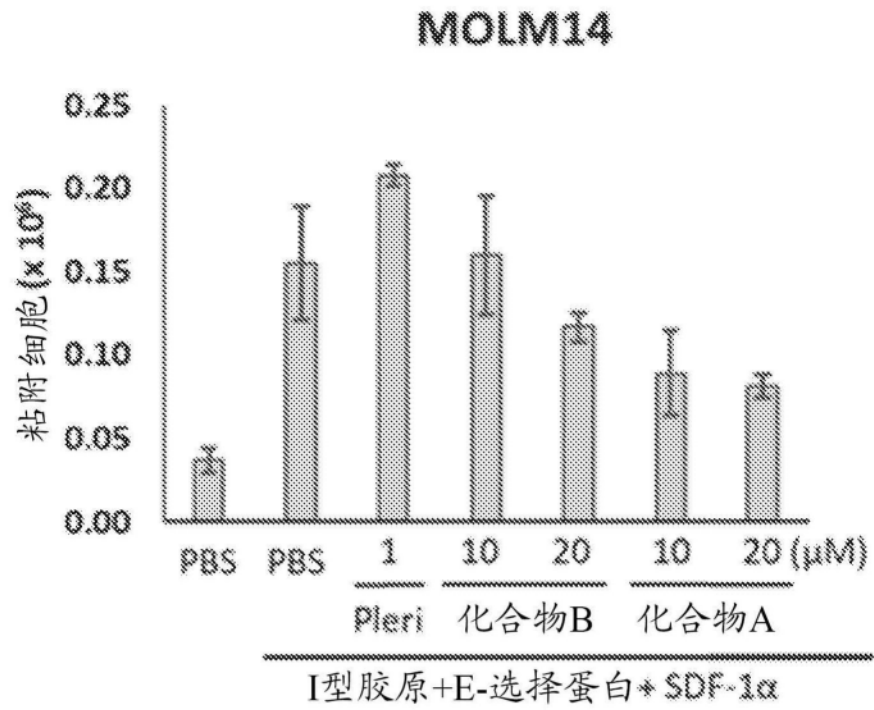


图3A

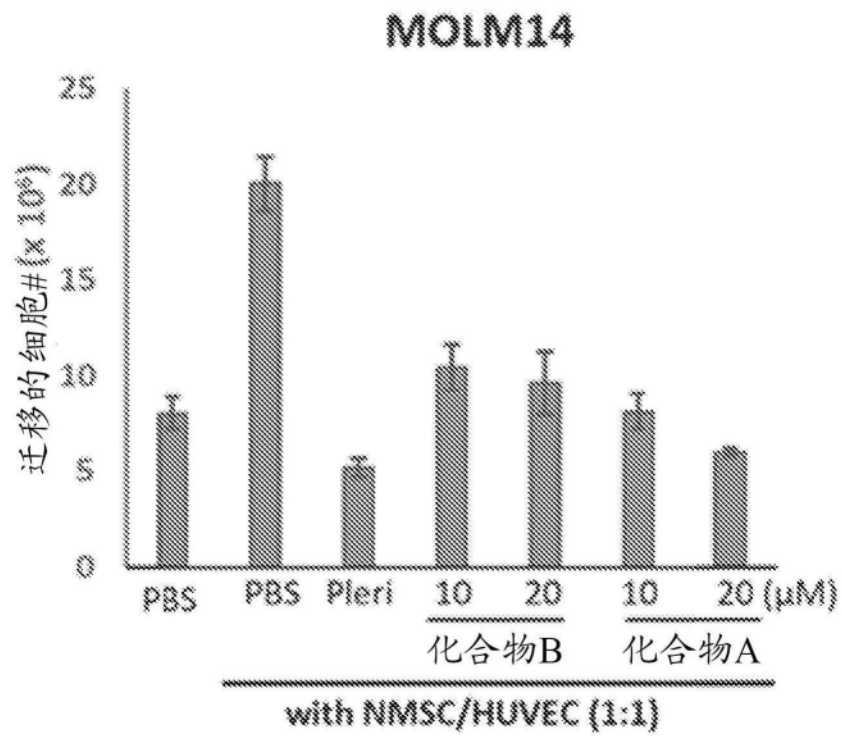


图3B

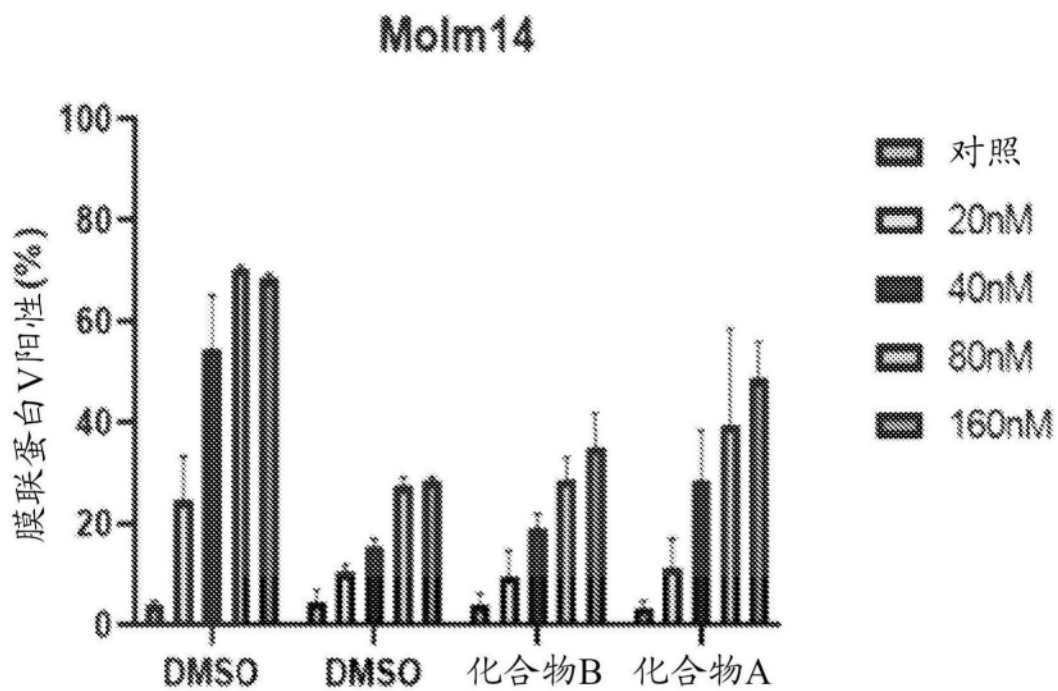
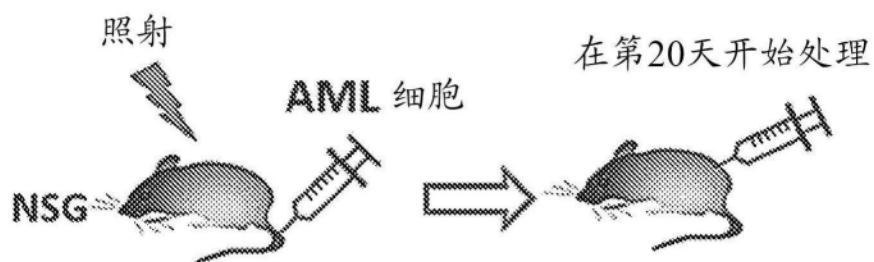


图3C



PDX模型: 静脉注射 (3×10^6 /小鼠).

AML患者样品: FLT3-ITD & WT1 突变.

46,XY,t(15;19)(q11.2;q13.3)[7]; 46,XY[13]

先前的处理: 3+7; HDAC(CR:4M); MEC;

DAC+Soraf,E6201, CLIA+Soraf

图4A

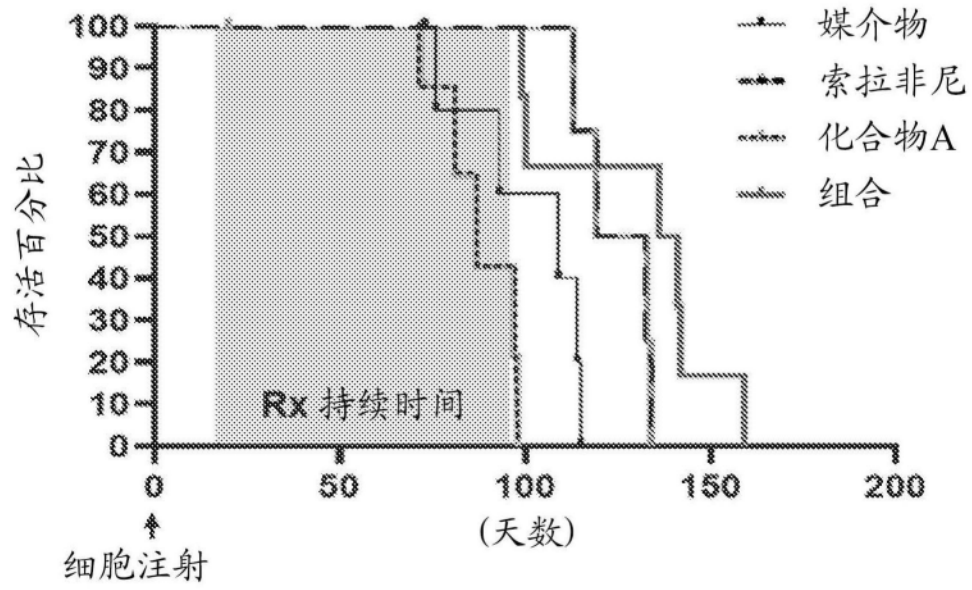


图4B

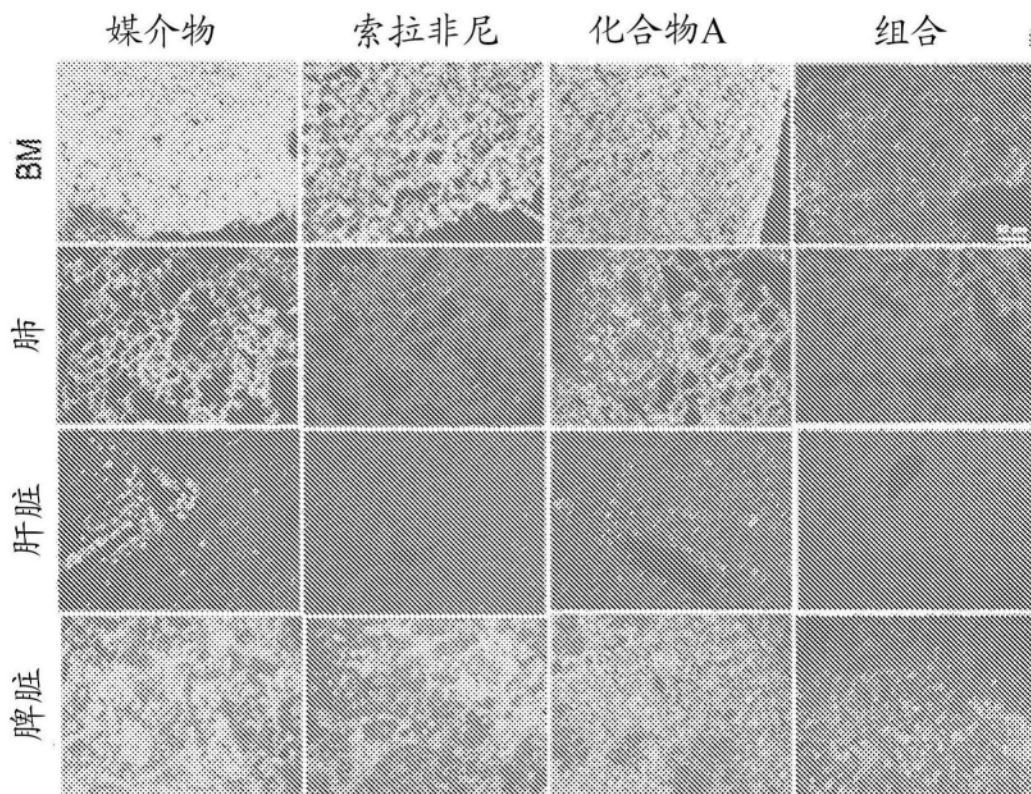


图4C

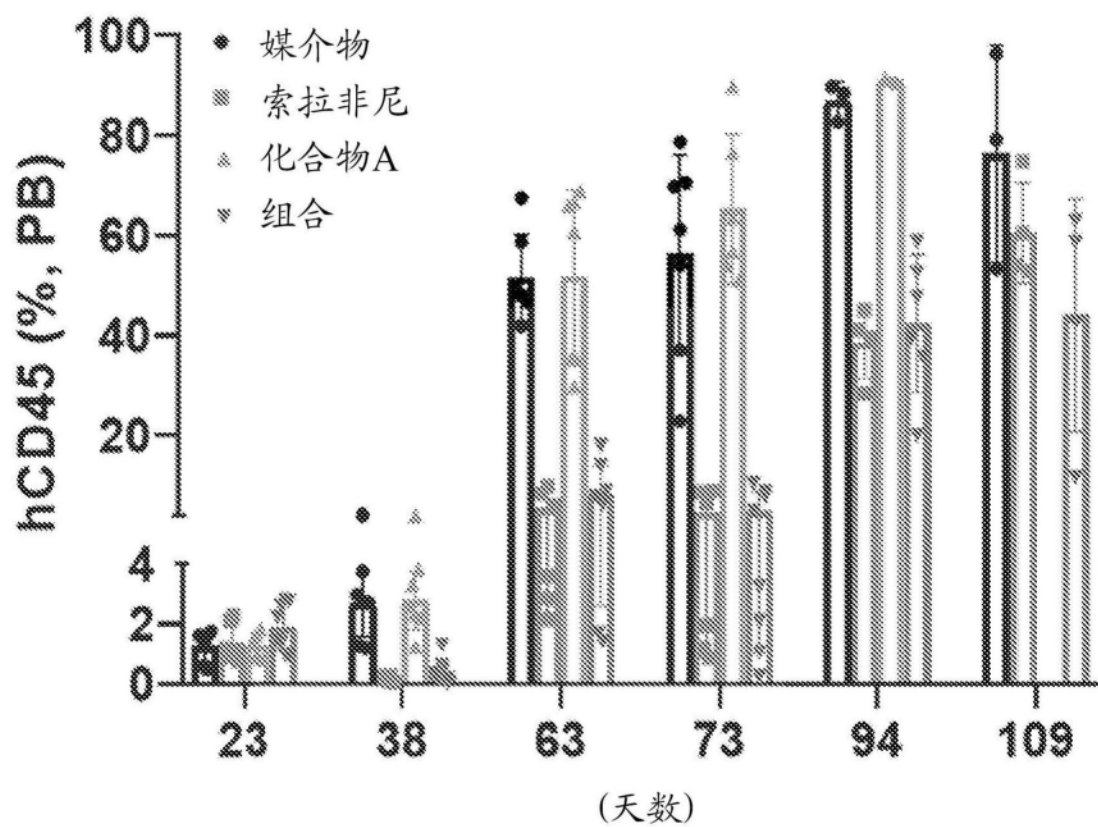


图4D

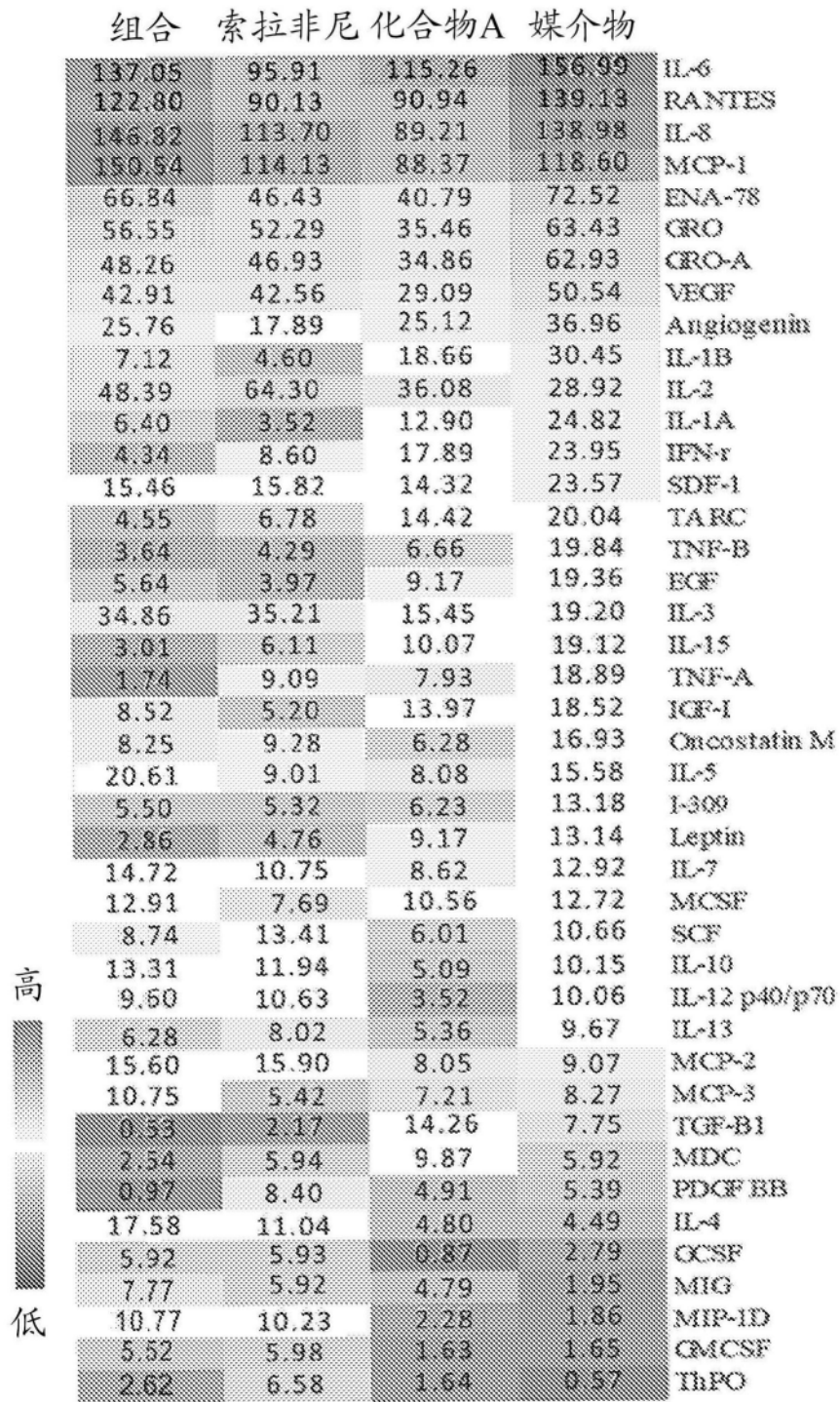


图5A

血细胞生成相关细胞因子 / 趋化因子

	培养基				趋化因子					
	培养基	化合物A	聚拉非尼	组合	IL-3	MCSF	SCF	GCSF	GMCSF	ThPO
	19.20	15.45	35.21	34.86						
	12.72	10.56	7.69	12.91						
	10.66	6.01	13.41	8.74						
	2.79	0.87	5.93	5.92						
	1.65	1.63	5.98	5.52						
	0.57	1.64	6.58	2.62						

图5B

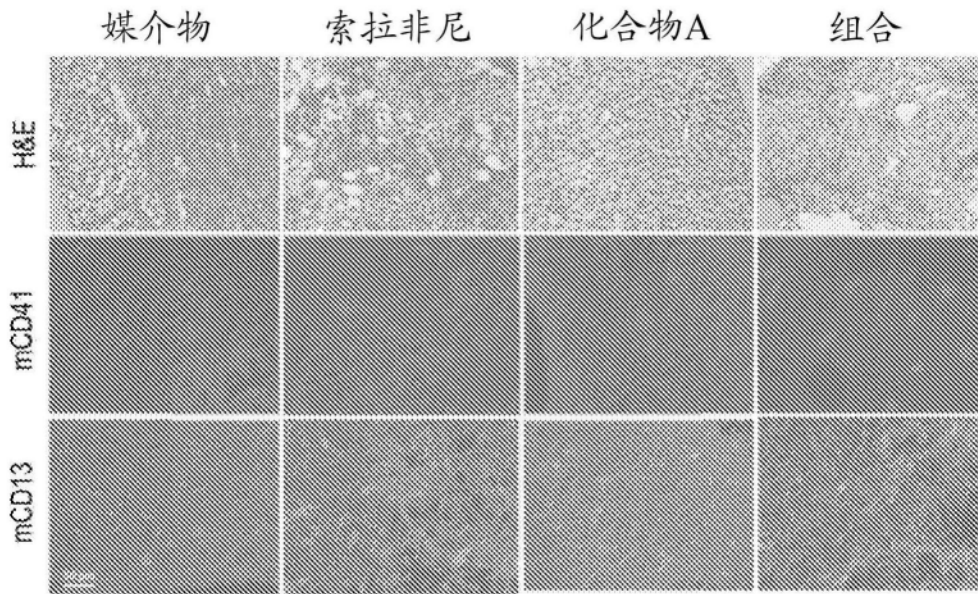


图5C

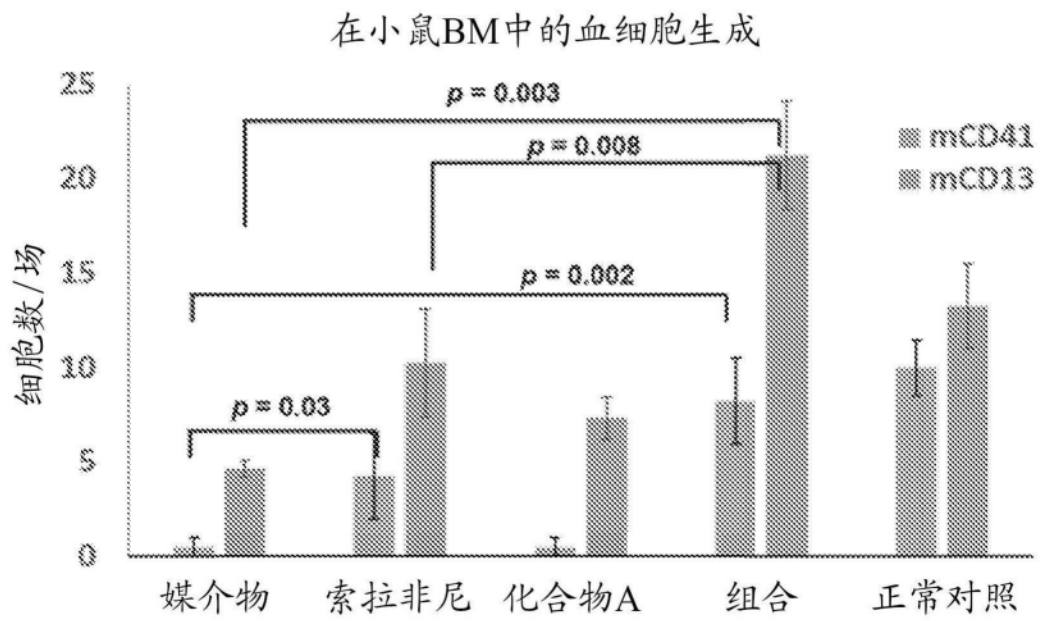


图5D

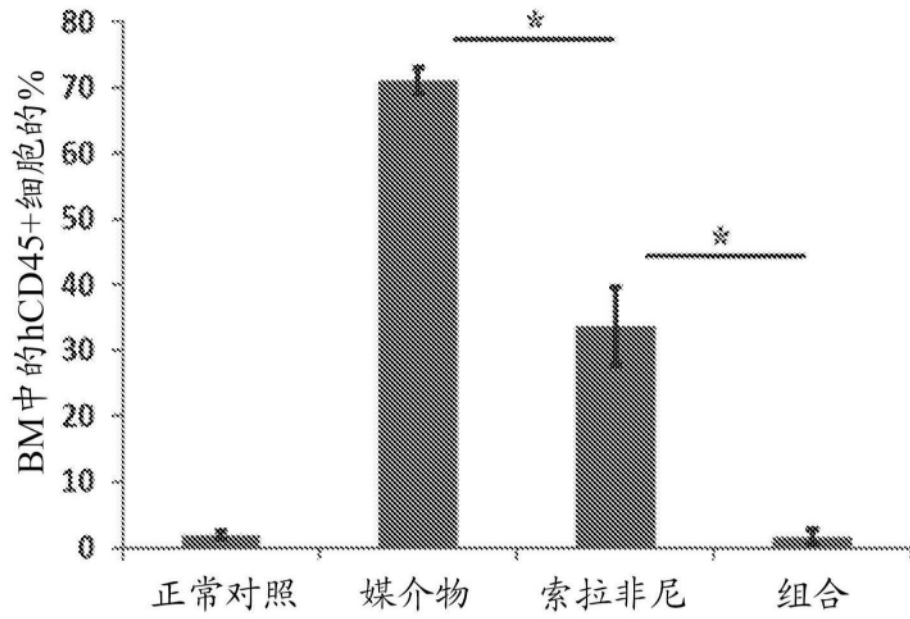


图6

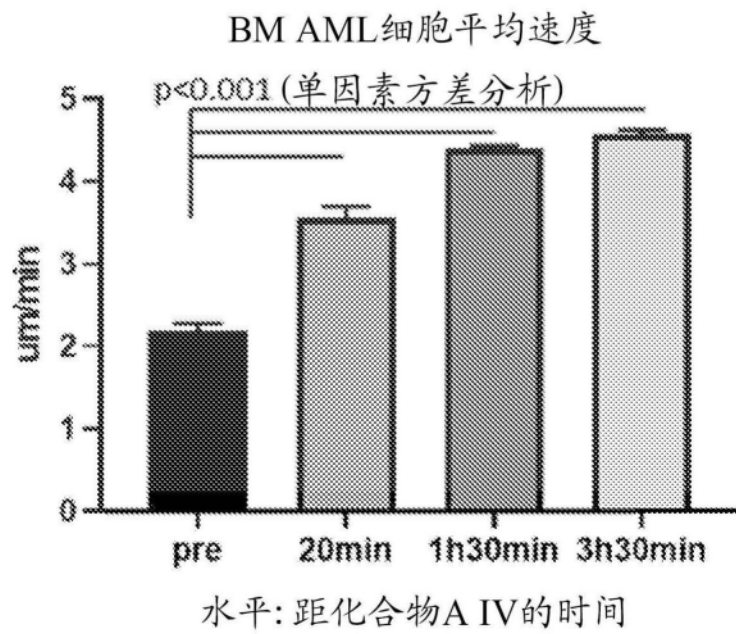


图7

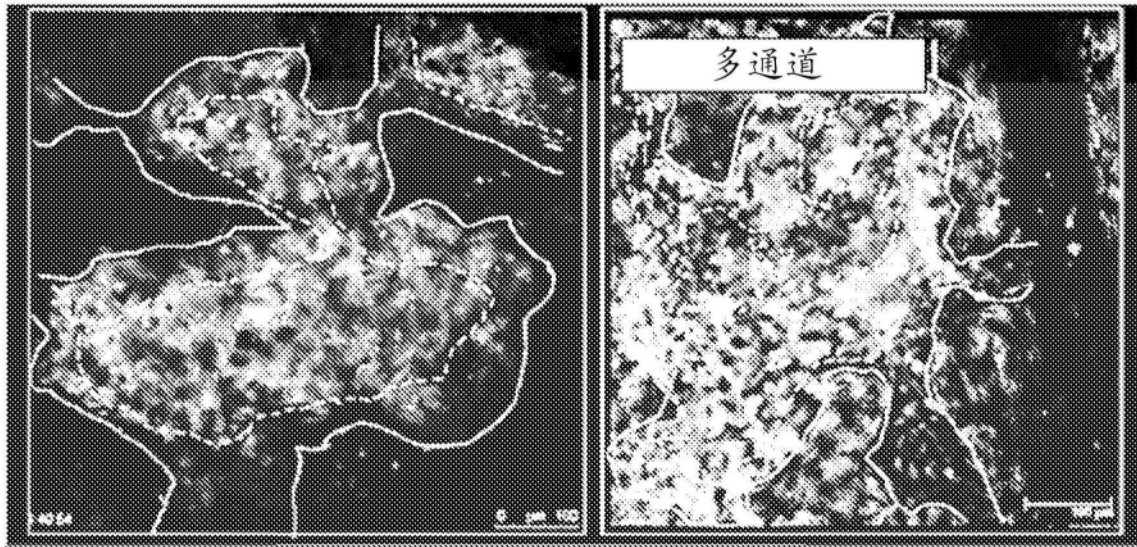


图8