



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I875682 B

(45)公告日：中華民國 114 (2025) 年 03 月 11 日

(21)申請案號：107133664

(22)申請日：中華民國 107 (2018) 年 09 月 25 日

(51)Int. Cl.：

*A61K45/06 (2006.01)**A61K31/536 (2006.01)**A61K31/453 (2006.01)**A61K39/395 (2006.01)**A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2017/09/25

美國

62/562,952

(71)申請人：美商卡默森屈有限公司 (美國) CHEMOCENTRYX, INC. (US)

美國

(72)發明人：坎貝爾 詹姆士 J CAMPBELL, JAMES J. (US)；繆 振華 MIAO, ZHENHUA (US)；沙爾 湯姆斯 J SCHALL, THOMAS J. (US)；查羅 伊斯雷爾 CHARO, ISRAEL (US)；李 世杰 LI, SHIJIE (US)；詹森 克里斯汀 瑪麗 JANSON, CHRISTINE MARIE (US)；斯穎 羅瑾德 SINGH, RAJINDER (US)；埃布斯沃思 凱倫 EBSWORTH, KAREN (GB)

(74)代理人：陳長文

審查人員：簡正芳

申請專利範圍項數：26 項 圖式數：14 共 88 頁

(54)名稱

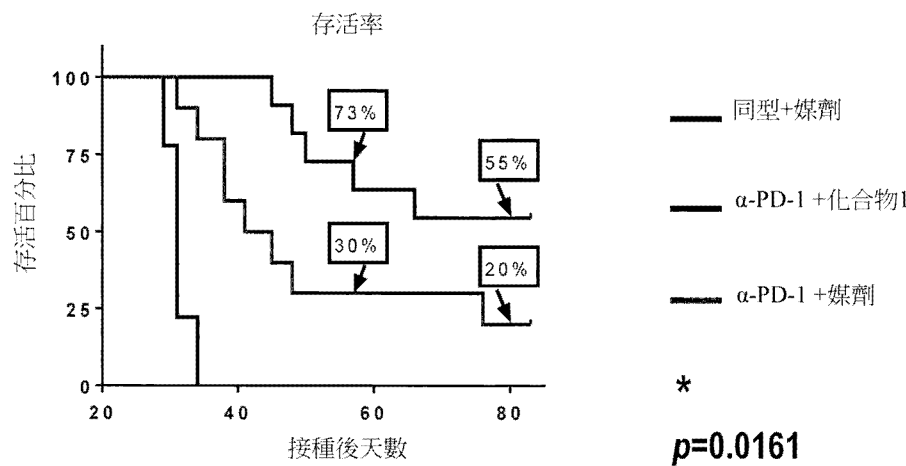
使用趨化激素受體 2(CCR2)拮抗劑及 PD-1/PD-L1 抑制劑之組合療法

(57)摘要

本發明涉及癌症治療中之趨化激素受體 2 (CCR2)拮抗劑及 PD-1 及/或 PD-L1 抑制劑之組合療法。

The present disclosure is drawn to the combination therapy of a Chemokine Receptor 2 (CCR2) antagonist and a PD-1 and/or PD-L1 inhibitor in the treatment of cancer.

指定代表圖：



【圖13】



公告本

I875682

【發明摘要】

【中文發明名稱】

使用趨化激素受體2(CCR2)拮抗劑及PD-1/PD-L1抑制劑之組合療法

【英文發明名稱】

COMBINATION THERAPY USING A CHEMOKINE RECEPTOR 2
(CCR2) ANTAGONIST AND A PD-1/PD-L1 INHIBITOR

【中文】

本發明涉及癌症治療中之趨化激素受體2 (CCR2)拮抗劑及PD-1及/或PD-L1抑制劑之組合療法。

【英文】

The present disclosure is drawn to the combination therapy of a Chemokine Receptor 2 (CCR2) antagonist and a PD-1 and/or PD-L1 inhibitor in the treatment of cancer.

【指定代表圖】

圖13

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

使用趨化激素受體2(CCR2)拮抗劑及PD-1/PD-L1抑制劑之組合療法

【英文發明名稱】

COMBINATION THERAPY USING A CHEMOKINE RECEPTOR 2
(CCR2) ANTAGONIST AND A PD-1/PD-L1 INHIBITOR

【技術領域】

【先前技術】

【0001】 癌症腫瘤利用眾多機制來避開人體之天然細胞毒性免疫反應，使得腫瘤被免疫系統所耐受。此等機制包括通常用來下調適應性免疫反應之強度且保護健康組織免受附帶損傷的不正常T細胞傳信、抑制調節性細胞及免疫檢查點。舉例而言，藉由將CCR2⁺骨髓衍生之抑制細胞(myeloid-derived suppressor cell, MDSC)及腫瘤相關巨噬細胞募集至腫瘤及其周圍微環境中，腫瘤發展免疫抗性，特別係對腫瘤抗原具有特異性之T細胞。

【0002】 CCR2⁺ MDSC具有免疫抑制性功能。MDSC在腫瘤之抑制免疫反應之能力中起重要作用。對此抑制之另一關鍵組分為活化免疫檢查點，其隨後限定T細胞活化及在腫瘤中之浸潤。免疫檢查點係指免疫系統之抑制性路徑，該等路徑對在周邊組織中維持自身耐受性及控制免疫反應以最小化附帶組織損傷係必要的。

【0003】 程式性死亡-1 (PD-1)為由經活化之T細胞及調節免疫抑制表現之眾多免疫檢查點受體中之一者。PD-1之配位體包括程式性死亡配位體-1 (PD-L1)及程式性死亡配位體-2 (PD-L2)，該等配位體在抗原呈遞

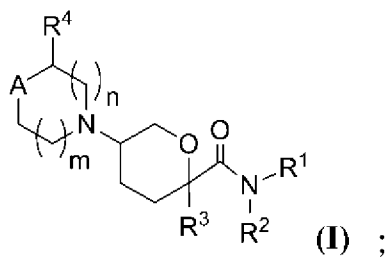
細胞以及許多人類癌細胞上表現。PD-L1及PD-L2可在結合至PD-1後下調T細胞活化及細胞介素分泌。

【0004】 已顯示PD-1/PD-L1相互作用抑制劑可調節強效抗腫瘤活性且對治療一些癌症有效。儘管有此等發現，但仍然需要對諸如實體腫瘤癌症之癌症之有效治療。

【發明內容】

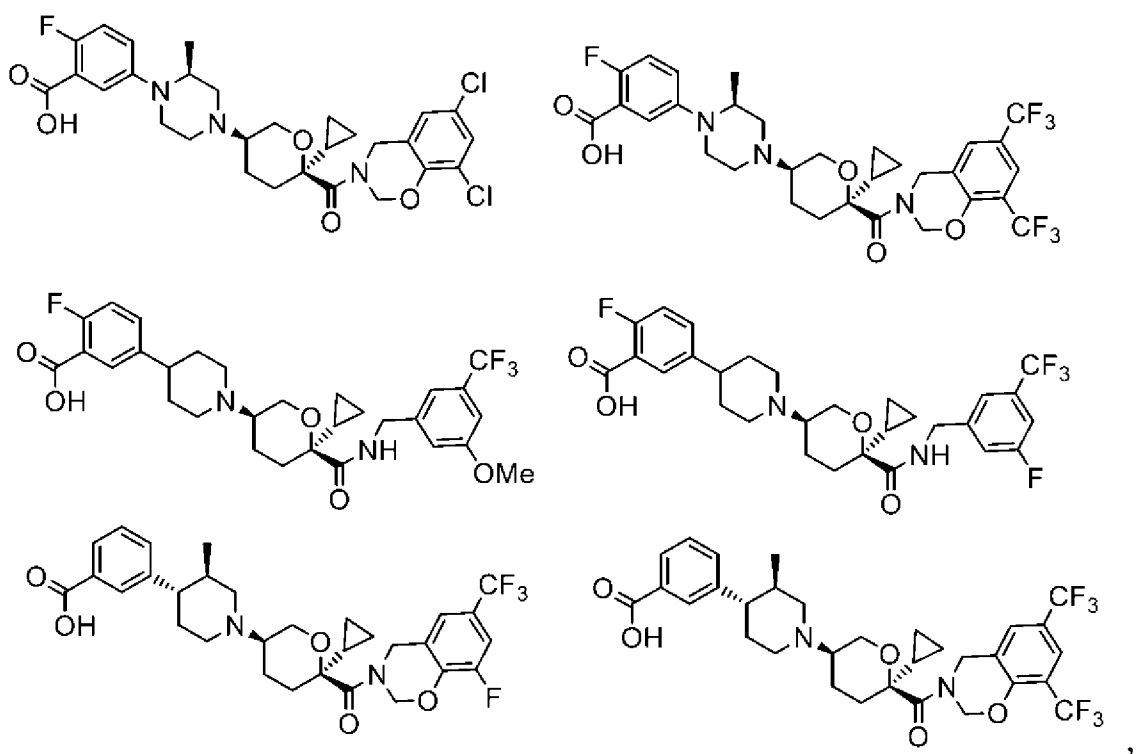
【0005】 本發明涉及在癌症治療中之趨化激素受體2 (CCR2)拮抗劑及PD-1及/或PD-L1抑制劑之組合療法。

【0006】 在一些實施例中，CCR2趨化激素受體拮抗劑具有式I



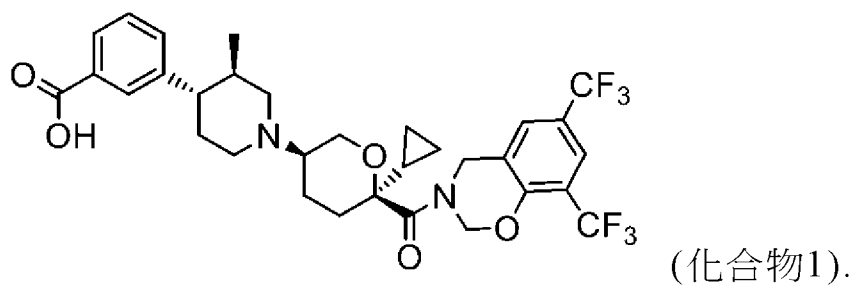
其中各變量在下文描述。

【0007】 在一些實施例中，CCR2趨化激素拮抗劑具有選自由以下組成之群的式



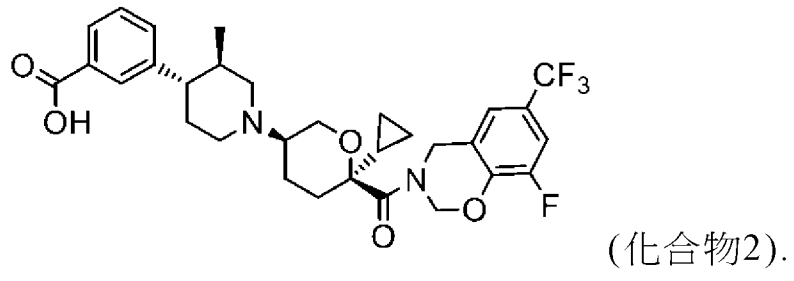
或其醫藥學上可接受之鹽。

【0008】 在一些實施例中，CCR2拮抗劑具有式



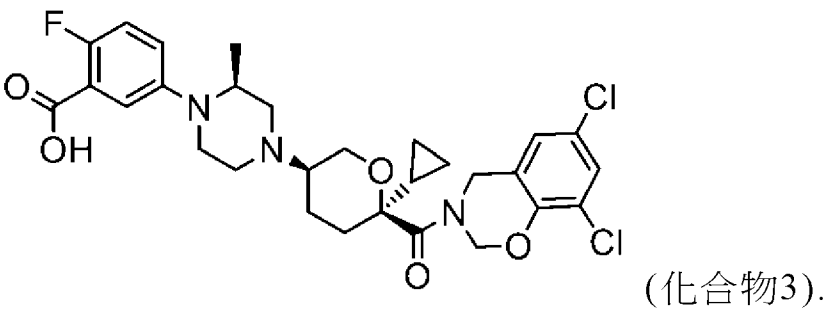
或其醫藥學上可接受之鹽。

【0009】 在一些實施例中，CCR2拮抗劑具有式



或其醫藥學上可接受之鹽。

【0010】 在一些實施例中，CCR2拮抗劑具有式



或其醫藥學上可接受之鹽。

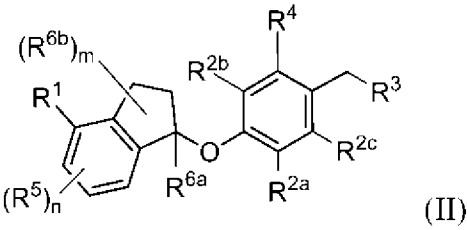
【0011】 在一些實施例中，PD-1及/或PD-L1抑制劑係PD-1抑制劑。

【0012】 在一些實施例中，PD-1抑制劑係選自由以下組成之群：派立珠單抗(pembrolizumab)、納武單抗(nivolumab)、IBI-308、mDX-400、BGB-108、MEDI-0680、SHR-1210、PF-06801591、PDR-001、GB-226、STI-1110、其生物類似物、生物改良物及生物等效物。

【0013】 在一些實施例中，PD-1及/或PD-L1抑制劑係PD-L1抑制劑。

【0014】 在一些實施例中，PD-L1抑制劑係選自由以下組成之群：德瓦魯單抗(durvalumab)、阿特珠單抗(atezolizumab)、艾維路單抗(avelumab)、BMS-936559、ALN-PDL、TSR-042、KD-033、CA-170、STI-1014、KY-1003、其生物類似物、生物改良物及生物等效物。

【0015】 在一些實施例中，PD-1及/或PD-L1抑制劑係式(II)之化合物



其中各變量在下文描述。

【0016】 在一些實施例中，癌症係實體癌症。在一些實施例中，癌症係結腸直腸癌。在一些實施例中，癌症係神經膠母細胞瘤。在一些實施例中，癌症係胰臟癌。

【0017】 自以下具體實施方式及圖式，本發明之其他目標、特徵及優點對熟習此項技術者將顯而易見。

【圖式簡單說明】

【0018】 圖1顯示使用抗hCCR2 Mab之正常及人類腫瘤組織之免疫組織化學分析。圖A及B各自顯示40×及200×下之正常結腸組織。圖C、D、E及F顯示處於所指示之放大倍數下之人類代表性結腸癌組織。於來自結腸癌患者之78惡性腫瘤(診斷為第I級-第III級)上但未於正常對照結腸組織上觀察到特定CCR2染色。

【0019】 圖2示出CCR2於CT27結腸直腸癌(Colorectal Cancer, CRC)腫瘤微環境內之CD11b⁺腫瘤浸潤白血球之子集上表現。採用活CD45⁺細胞之門控。圖A繪製使用CCR2標誌物獲得之數據，而圖B繪製使用同型匹配對照之數據。各圖之帶圓圈區域突出顯示差值。

【0020】 圖3示出CT26腫瘤內之CD11b⁺/CCR2⁺群主要包含Ly6C^{hi}/Ly6G^{neg}單核球性骨髓衍生之抑制細胞(Monocytic Myeloid-Derived Suppressor Cell, M-MDSC)免疫表型。圖A繪製使用CD11b⁺/CCR2⁺標誌物及CD45⁺門控獲得之數據。圖B繪製使用Ly6C/Ly6G標誌物在CD11b⁺/CCR2⁺子集處觀察所獲得之數據。

【0021】 圖4顯示自CT26腫瘤分離之M-MDSC細胞之直接門控，表明穩定的CCR2拮抗劑。圖A：將活CD45⁺ CT26-浸潤細胞於CD11b⁺群上進行門控。圖B：對Ly6C^{hi}/Ly6G^{neg}群進行門控。圖C：Ly6C^{hi}/Ly6G^{neg}群之

CCR2染色(右邊)重疊於同型匹配對照Mab染色(左邊)上之直方圖。

【0022】 圖5示出CT26模型中之抗PD-1 +化合物1之一般研究設計。

【0023】 圖6顯示經由經口管飼以每日30 mg/kg投用之化合物1提供處於或高於完整受體覆蓋所需之彼等低谷血漿水準。圖A顯示投用第3天之化合物1血漿水準。圖B顯示投用23天時之化合物1。

【0024】 圖7顯示化合物1及 α -PD-1之組合產生較小腫瘤體積。圖A顯示投用1% HPMC +同型之小鼠。圖B顯示投用1% HPMC + α -PD-1之小鼠。圖C顯示投用30 mg/kg化合物1 +同型之小鼠。圖D顯示投用30 mg/kg化合物1 + α -PD-1之小鼠。虛線指示於化合物1 + α -PD-1組中觀察到的最大腫瘤體積。「1% HPMC」係化合物1之媒劑對照，「同型」係 α -PD-1之相同投用之同型匹配對照。

【0025】 圖8顯示具有用於免疫顯性CT26抗原之肽/第I類四聚物的染色外周血液淋巴球表明攜帶腫瘤之小鼠中的CT26特異性CD8 T細胞反應。

【0026】 圖9表明由化合物1 + α -PD-1療法誘導之腫瘤尺寸之減小需要CD8 T細胞。圖A：顯示利用媒劑+ α -PD-1 + α -CD8治療之小鼠中之腫瘤體積。圖B：顯示利用30 mg/kg化合物1 + α -PD-1 +同型對照治療之小鼠中之腫瘤體積。圖C：顯示利用30 mg/kg化合物1 + α -PD-1 + α -CD8治療之小鼠中之腫瘤體積。

【0027】 圖10表明儘管細胞毒性T細胞參與腫瘤尺寸減小，但腫瘤CD8 T細胞計數並未由治療顯著改變。腫瘤浸潤細胞毒性T細胞(Thy1⁺/CD8⁺)藉由在解離之前稱重腫瘤來定量，允許計算每公克腫瘤之細

胞。

【0028】 圖11顯示到第24天時化合物1減少CT26腫瘤微環境中之M-MDSC。M-MDSC藉由在解離之前稱重腫瘤來定量，允許計算每公克腫瘤之細胞。

【0029】 圖12顯示CD8 T細胞與M-MDSC之比經組合治療顯著增加。根據圖10及圖11中所示之細胞計數計算CD8 T細胞與M-MDSC之比。對照治療小鼠(媒劑+同型)中之比為1:1，意謂每個CD8 T細胞均有一個M-MDSC。組合治療降低M-MDSC至CD8 T細胞之優勢，得到每個M-MDSC有100個CD8 T細胞。單獨的化合物1之治療得到每個M-MDSC細胞有10個CD8 T細胞。利用 α -PD-1 CD8 T細胞治療每個M-MDSC細胞。

【0030】 圖13顯示對 α -PD-1起反應之CT26長期存活者之數目由CCR2組合治療增強。在第83天，6隻存活者仍存在於 α -PD-1 +化合物1組中，而僅2隻存活者仍存在於 α -PD-1 +媒劑組中。自該存活率分析中排除在第27天取出用於細胞分析之小鼠之子組。同型+媒劑組中之一隻小鼠及 α -PD-1 + 598組中之一隻小鼠從未產生腫瘤，且自該分析中排除此等兩隻小鼠。格漢-佈雷斯洛-威爾科克森檢驗(Gehan-Breslow-Wilcoxon test)用於確定紅色(中間)與藍色(上部)曲線之間的p值。

【0031】 圖14顯示長期存活者對重新接種CT26(圖B)具有特異性免疫性，而對4T1乳腺腫瘤(圖A)不具特異性免疫性。

【實施方式】

相關申請案之交叉參考

【0032】 本申請案主張2017年9月21日申請之美國臨時申請案第62/562,952號35 U.S. C §119(e)下之優先權益。

關於在聯邦贊助的研究與發展下完成的發明之權利陳述

【0033】 不適用

在光盤上提交之「序列表」、表或電腦程式列表附錄的參考

【0034】 不適用

I. 縮寫及定義

【0035】 如本文所用之術語「一(a/an)」或「該」不僅包括一個要素之態樣，且亦包括超過一個要素之態樣。舉例而言，除非上下文另外明確規定，否則單數形式「一(a/an)」及「該」包括複數個指示物。因此，例如，對「細胞(a cell)」之提及包括複數個該等細胞且對「藥劑(the agent)」之提及包括提及熟習此項技術者已知之一或多種藥劑等。

【0036】 術語「約」及「近似」一般應意謂鑒於量測之性質或精確度，所量測之量的可接受的誤差程度。典型的例示性誤差程度在既定值或值範圍之20百分比(%)內、較佳在10%內且更佳在5%內。替代地且尤其在生物系統中，術語「約」及「近似」可意謂在既定值之數量級內、較佳在5倍內且更佳在2倍內的值。除非另有說明，否則本文中既定之數值量為近似值，意謂當未明確陳述時可推斷術語「約」或「近似」。

【0037】 除非另有說明，否則術語「烷基」本身或作為另一取代基之部分意謂具有指定碳原子數之直鏈或支鏈烴基(即C₁₋₈意謂一個至八個碳)。烷基之實例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第三丁基、異丁基、第二丁基、正戊基、正己基、正庚基、正辛基及其類似基團。術語「烯基」係指具有一或多個雙鍵之不飽和烷基。類似地，術語「炔基」係指具有一或多個參鍵之不飽和烷基。該等不飽和烷基之實例包括乙烯基、2-丙烯基、巴豆基、2-異戊烯基、2-(丁二烯基)、2,4-戊二烯

基、3-(1,4-戊二烯基)、乙炔基、1-丙炔基及3-丙炔基、3-丁炔基及高級同源物及異構體。術語「環烷基」係指具有指定環原子數目(例如C₃₋₆環烷基)且完全飽和或在環頂點之間具有不超過一個雙鍵之烴環。「環烷基」亦意謂指雙環及多環烴環，諸如雙環[2.2.1]庚烷、雙環[2.2.2]辛烷等。術語「雜環烷基」係指含有一至五個選自N、O及S之雜原子之環烷基，其中氮及硫原子視情況經氧化且氮原子視情況經四級銨化。雜環烷基可為單環、雙環或多環系統。雜環烷基之非限制性實例包括吡咯啉、咪唑啉、吡啶啉、丁內醯胺、戊內醯胺、咪唑啉酮、乙內醯脲、二氧雜環戊烷、鄰苯二甲醯亞胺、哌啶、1,4-二噁烷、嗎啉、硫代嗎啉、硫代嗎啉-S-氧化物、硫代嗎啉-S,S-氧化物、哌嗪、哌喃、吡啶酮、3-吡咯啉、硫代哌喃、吡喃酮、四氫呋喃、四氫噻吩、口昆啉及其類似物。雜環烷基可經由環碳或雜原子連接至分子之其餘部分。對於諸如環烷基烷基及雜環烷基烷基之術語，意謂環烷基或雜環烷基經由烷基或伸烷基連接基團連接至分子之其餘部分。例如，環丁基甲基係連接至分子之其餘部分之亞甲基連接基團的環丁基環。

【0038】術語「伸烷基」本身或作為另一取代基之部分意謂衍生自烷烴之二價基團，如藉由-CH₂CH₂CH₂CH₂-所例示。典型地，烷基(或伸烷基)將具有1至24個碳原子，而在本發明中具有10個或更少碳原子之彼等基團為較佳的。「低碳烷基」或「低碳伸烷基」為一般具有四個或更少碳原子之較短鏈烷基或伸烷基。類似地，「伸烯基」及「伸炔基」係指分別具有雙鍵或參鍵之不飽和形式之「伸烷基」。

【0039】如本文所用，在本文中描繪之任何化學結構中與單鍵、雙鍵或參鍵相交之波浪線「」表示單鍵、雙鍵或參鍵與分子之其餘部分之

連接點。

【0040】 除非另有說明，否則術語「雜烷基」本身或與另一術語組合意謂穩定的直鏈或支鏈或環烴基或其組合，其由所陳述之數目的碳原子組成且一至三個雜原子選自由O、N、Si及S組成之群，且其中氮及硫原子可視情況經氧化且氮雜原子可視情況經四級銨化。雜原子O、N及S可置放於雜烷基之任何內部位置處。雜原子Si可置放於雜烷基之任何位置處，包括烷基與分子之其餘部分連接之位置。實例包括-CH₂-CH₂-O-CH₃、-CH₂-CH₂-NH-CH₃、-CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃、-CH₂-S-CH₂-CH₃、-CH₂-CH₂,-S(O)-CH₃、-CH₂-CH₂-S(O)₂-CH₃、-CH=CH-O-CH₃、-Si(CH₃)₃、-CH₂-CH=N-OCH₃、及-CH=CH-N(CH₃)-CH₃。至多兩個雜原子可為連續的，諸如-CH₂-NH-OCH₃及-CH₂-O-Si(CH₃)₃。類似地，除非另有說明，否則術語「雜烯基」及「雜炔基」本身或與另一術語組合分別意謂含有所陳述之數目的碳且具有一至三個選自由O、N、Si及S組成之群的雜原子之烯基或炔基，且其中氮及硫原子可視情況經氧化且氮雜原子可視情況經四級銨化。雜原子O、N及S可置放於雜烷基之任何內部位置處。

【0041】 術語「伸雜烷基」本身或作為另一取代基之部分意謂衍生自雜烷基之飽和或不飽和或多元不飽和二價基團，如藉由-CH₂-CH₂-S-CH₂CH₂-及-CH₂-S-CH₂-CH₂-NH-CH₂-、-O-CH₂-CH=CH-、-CH₂-CH=C(H)CH₂-O-CH₂-及-S-CH₂-C≡C-所例示。對於伸雜烷基而言，雜原子亦可佔據鏈末端中之任一者或兩者(例如伸烷氧基、伸烷二氧基、伸烷基胺基、伸烷基二胺基及其類似基團)。

【0042】 術語「烷氧基」、「烷胺基」及「烷硫基」(或硫代烷氧基)以其習知含義使用，且分別係指經由氧原子、胺基或硫原子連接至分子之

其餘部分之彼等烷基。另外，對於二烷基胺基，烷基部分可相同或不同且亦可經組合形成具有各自所連接至氮原子之3-7員環。因此，表示為-NR^aR^b之基團意謂包括哌啶基、吡咯啶基、嗎啉基、氮雜環丁基及其類似基團。

【0043】 除非另有說明，否則術語「鹵基」或「鹵素」本身或作為另一取代基之部分意謂氟、氯、溴或碘原子。另外，術語諸如「鹵烷基」意謂包括單鹵烷基及多鹵烷基。例如，術語「C₁₋₄鹵烷基」意謂包括三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、4-氯丁基、3-溴丙基及其類似基團。

【0044】 除非另有說明，否則術語「芳基」意謂多元不飽和烴基，典型地為芳族烴基，其可為單環或稠合在一起或共價鍵聯之多個環(至多三個環)。術語「雜芳基」係指含有一至五個選自N、O及S之雜原子之芳基(或環)，其中氮及硫原子視情況經氧化，且氮原子視情況經四級銨化。雜芳基可經由雜原子連接至分子之其餘部分。芳基之非限制性實例包括苯基、萘基及聯二苯，同時雜芳基之非限制性實例包括吡啶基、噻吩基、吡嗪基、嘧啶基、三嗪基、喹啉基、喹喏啉基、喹唑啉基、吡啶基、酞嗪基、苯并三嗪基、嘌呤基、苯并咪唑基、苯并吡唑基、苯并三唑基、苯并異噁唑基、異苯并呋喃基、異吲哚基、吲哚基、苯并三嗪基、噻吩并吡啶基、噻吩并嘧啶基、吡唑并嘧啶基、咪唑吡啶、苯并噻唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基、喹啉基、異喹啉基、異噻唑基、吡唑基、吲唑基、喋啶基、咪唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、異噁唑基、噻二唑基、吡咯基、噻唑基、呋喃基、噻吩基及其類似基團。上文所指出之芳基及雜芳基環系統中之每一者的取代基選自下述之可接受的取代基之群。

【0045】 為簡潔起見，當與其他術語(例如芳氧基、芳基硫醇基、芳烷基)組合使用時，術語「芳基」包括如上文所定義之芳基及雜芳基環兩

者。因此，術語「芳烷基」意謂包括其中芳基連接至烷基(其連接至分子之其餘部分)之彼等基團(例如苯甲基、苯乙基、吡啶基甲基及其類似基團)。

【0046】 在一些實施例中，上述術語(例如「烷基」、「芳基」及「雜芳基」)將包括指示的基團的經取代及未經取代之形式兩者。以下提供各類基團之較佳取代基。為簡潔起見，除非指示為經取代的，否則術語芳基及雜芳基將指如下文所提供之經取代或未經取代之形式，而術語「烷基」及相關脂肪族基團意謂指未經取代之形式。

【0047】 烷基(包括常稱作伸烷基、烯基、炔基及環烷基之彼等基團)的取代基可為選自以下之多種基團： $-\text{鹵素}$ 、 $-\text{OR}'$ 、 $-\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{SR}'$ 、 $-\text{SiR}'\text{R}''\text{R}'''$ 、 $-\text{OC(O)R}'$ 、 $-\text{C(O)R}'$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{CONR}'\text{R}''$ 、 $-\text{OC(O)NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{NR}''\text{C(O)R}'$ 、 $-\text{NR}'-\text{C(O)NR}''\text{R}'''$ 、 $-\text{NR}''\text{C(O)}_2\text{R}'$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NH}$ 、 $-\text{NR}'\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NH}$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NR}'$ 、 $-\text{S(O)R}'$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{R}'$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{NR}'\text{S(O)}_2\text{R}''$ 、 $-\text{CN}$ 及 $-\text{NO}_2$ ，其數目在零至 $(2m'+1)$ 範圍內，其中 m' 係該基團中之總碳原子數。 R' 、 R'' 及 R''' 各自獨立地指氫、未經取代之 C_{1-8} 烷基、未經取代之雜烷基、未經取代之芳基、經1-3個鹵素取代之芳基、未經取代之 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基或 C_{1-8} 硫代烷氧基或未經取代之芳基- C_{1-4} 烷基。當 R' 及 R'' 連接至同一氮原子上時，其可與該氮原子組合形成3員、4員、5員、6員或7員環。例如， $-\text{NR}'\text{R}''$ 意謂包括1-吡咯烷基及4-嗎啉基。如本身或作為另一基團之部分所使用的術語「鹽基」係指其中最靠近基團連接點之碳上的兩個取代基經取代基 $=\text{O}$ 置換的烷基(例如 $-\text{C(O)CH}_3$ 、 $-\text{C(O)CH}_2\text{CH}_2\text{OR}'$ 及其類似基團)。

【0048】 類似地，芳基及雜芳基之取代基不同且一般選自： $-\text{鹵素}$ 、

-OR'、-OC(O)R'、-NR'R''、-SR'、-R'、-CN、-NO₂、-CO₂R'、-CONR'R''、
 -C(O)R'、-OC(O)NR'R''、-NR''C(O)R'、-NR''C(O)₂R'、-NR'-
 C(O)NR''R'''、-NH-C(NH₂)=NH、-NR'C(NH₂)=NH、-NH-
 C(NH₂)=NR'、-S(O)R'、-S(O)₂R'、-S(O)₂NR'R''、-NR'S(O)₂R''、-N₃、
 全氟(C₁-C₄)烷氧基及全氟(C₁-C₄)烷基，其數目在零至芳族環系統上開放
 價總數範圍內；且其中R'、R''及R'''獨立地選自氫、C₁₋₈烷基、C₃₋₆環烷
 基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、未經取代之芳基及雜芳基、(未經取代之芳基)
 -C₁₋₄烷基及未經取代之芳氧基-C₁₋₄烷基。其他適合的取代基包括藉由1-4
 個碳原子之伸烷基繫鏈連接於環原子之以上芳基取代基中之每一者。

【0049】 芳基或雜芳基環之相鄰原子上的取代基中之兩者可視情況
 經式-T-C(O)-(CH₂)_q-U-的取代基置換，其中T及U獨立地為-NH-、-O-、
 -CH₂-或單鍵，且q為0至2之整數。替代地，芳基或雜芳基環之相鄰原子
 上的取代基中之兩者可視情況經式-A-(CH₂)_r-B-的取代基置換，其中A及
 B獨立地為-CH₂-、-O-、-NH-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)₂NR'-或單
 鍵，且r為1至3之整數。由此形成之新環之單鍵中之一者可視情況經雙鍵
 置換。替代地，芳基或雜芳基環之相鄰原子上的取代基中之兩者可視情況
 經式-(CH₂)_s-X-(CH₂)_t-的取代基置換，其中s及t獨立地為0至3之整數，且
 X為-O-、-NR'-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-或-S(O)₂NR'-。-NR'-及-S(O)₂NR'-
 中之取代基R'選自氫或未經取代之C₁₋₆烷基。

【0050】 如本文所用，術語「雜原子」意謂包括氧(O)、氮(N)、硫
 (S)及矽(Si)。

【0051】 對於本文所提供之化合物，自取代基(典型地R基團)繪製
 至芳族環(例如苯、吡啶及其類似物)中心之一鍵應理解為係指於芳族環的

可用頂點中之任一者處提供連接的一鍵。在一些實施例中，描繪將亦包括稠合至芳族環之環處的連接。例如，繪製至吡啶之苯部分中心之一鍵將指示連至吡啶之六員或五員環部分之任何可用頂點之一鍵。

【0052】 術語「醫藥學上可接受之鹽」意謂包括視本文中所述之化合物上所存在之特定取代基而定，利用相對無毒性酸或鹼製備之活性化合物的鹽。當本發明之化合物含有相對酸性官能基時，可藉由使中性形式之該等化合物與足夠量之所需鹼在無溶劑下或在合適的惰性溶劑中接觸來獲得鹼加成鹽。自醫藥學上可接受之無機鹼衍生的鹽之實例包括鋁鹽、銨鹽、鈣鹽、銅鹽、鐵鹽、亞鐵鹽、鋰鹽、鎂鹽、錳鹽、亞錳鹽、鉀鹽、鈉鹽、鋅鹽及其類似鹽。衍生自醫藥學上可接受之有機鹼的鹽包括一級、二級及三級胺之鹽，包括經取代之胺、環狀胺、天然產生之胺及其類似物，諸如精胺酸、甜菜鹼、咖啡因、膽鹼、N,N'-二苯甲基乙二胺、二乙胺、2-二乙胺基乙醇、2-二甲胺基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基嗎啉、N-乙基哌啶、還原葡萄糖胺、葡萄糖胺、組胺酸、海卓胺、異丙胺、離胺酸、甲基葡萄糖胺、嗎啉、哌嗪、哌啶、多元胺樹脂、普魯卡因(procaine)、嘌呤、可可豆鹼、三乙胺、三甲胺、三丙胺、緩血酸胺及其類似物。當本發明之化合物含有相對鹼性官能基時，可藉由使中性形式之此等化合物與足夠量之所需酸在無溶劑下或在合適的惰性溶劑中接觸來獲得酸加成鹽。醫藥學上可接受之酸加成鹽之實例包括衍生自無機酸之彼等酸加成鹽，該等無機酸如鹽酸、氫溴酸、硝酸、碳酸、一氫碳酸、磷酸、一氫磷酸、二氫磷酸、硫酸、一氫硫酸、氫碘酸或亞磷酸及其類似酸；以及衍生自相對無毒性有機酸之鹽，該等有機酸如乙酸、丙酸、異丁酸、丙二酸、苯甲酸、丁二酸、辛二酸、反丁烯二酸、扁桃酸、鄰苯二甲酸、苯磺酸、對甲苯磺

酸、檸檬酸、酒石酸、甲磺酸及其類似酸。亦包括諸如精胺酸及其類似酸之胺基酸的鹽，及如葡糖醛酸或半乳糖醛酸及其類似酸之有機酸的鹽(參見例如Berge, S.M.,等 人, 「Pharmaceutical Salts」, *Journal of Pharmaceutical Science*, 1977, 66, 1-19)。本發明之某些特定化合物含有允許化合物轉化成鹼加成鹽或酸加成鹽之鹼性及酸性官能基兩者。

【0053】 可藉由使鹽與鹼或酸接觸且以習知方式分離母體化合物而再生中性形式之化合物。化合物之母體形式與各種鹽形式的不同之處在於某些物理特性，諸如在極性溶劑中之溶解性，但出於本發明之目的，在其他方面，鹽等效於化合物之母體形式。

【0054】 除鹽形式以外，本發明提供呈前藥形式之化合物。本文中所述之化合物的前藥為容易在生理條件下經歷化學變化以提供本發明的化合物之彼等化合物。另外，前藥可藉由化學方法或生物化學方法在離體環境中轉化成本發明之化合物。例如，當前藥與合適的酶或化學試劑一起置於經皮貼片儲集層中時，其可緩慢地轉化成本發明之化合物。

【0055】 本發明之某些化合物可以未溶劑化形式以及溶劑化形式(包括水合形式)存在。一般而言，溶劑化形式等效於未溶劑化形式，且意欲涵蓋於本發明之範疇內。本發明之某些化合物可以多種結晶形式或非晶形式存在。一般而言，所有物理形式皆等同地用於本發明涵蓋之用途且意欲在本發明之範疇內。

【0056】 本發明之某些化合物具有不對稱碳原子(光學中心)或雙鍵；外消旋體、非對映異構體、幾何異構體、區位異構體及單個異構體(例如個別對映異構體)全部意欲涵蓋於本發明之範疇內。當利用經鑑別之立體化學(表示為R或S，或利用短劃或楔形鍵標示)在本文中提供化合物

時，彼等化合物將由熟習此項技術者理解為大體上不含其他異構體(例如至少80%、90%、95%、98%、99%且至多100%不含其他異構體)。

【0057】 本發明之化合物亦可在構成此等化合物之一或多個原子處含有非天然比例之原子同位素。非天然比例之同位素可定義為在於在自然界中所發現之量至由100%所討論之原子組成之量的範圍內。例如，化合物可併入放射性同位素，諸如氚(^3H)、碘-125 (^{125}I)或碳-14 (^{14}C)；或非放射性同位素，諸如氘(^2H)或碳-13 (^{13}C)。該等同位素變體可為在本申請案內他處描述之彼等者提供另外效用。舉例而言，本發明化合物之同位素變體可發現另外效用，包括(但不限於)作為診斷及/或成像試劑，或作為細胞毒性/輻射毒性治療劑。另外，本發明之化合物之同位素變體可具有改變的藥物動力學及藥效學特徵，其可有助於治療期間增強之安全性、耐受性或功效。本發明之化合物之所有同位素變體無論是否具有放射性均意欲涵蓋於本發明之範疇內。

【0058】 術語「癌症」係指特徵為異常細胞之不受控生長的疾病。癌細胞可局部擴散或經由血流及淋巴系統擴散至身體的其他部分。本文描述各種癌症之實例且其包括(但不限於)乳癌、前列腺癌、卵巢癌、宮頸癌、皮膚癌、胰臟癌、結腸直腸癌、腎癌、肝癌、腦癌、淋巴瘤、白血病、肺癌、神經膠母細胞瘤及其類似癌症。術語「腫瘤」與「癌症」在本文中可互換使用，例如兩個術語皆涵蓋實體及液體，例如彌漫性或循環腫瘤。如本文所使用，術語「癌症」或「腫瘤」包括惡化前以及惡性癌症及腫瘤。

【0059】 術語「PD-1」或「PD-1受體」係指程式性死亡-1蛋白質、T細胞共抑制劑，也稱為CD279。例如，在基因庫寄存編號NP_005009.2

中闡述人類全長PD-1蛋白質之胺基酸序列。PD-1為具有類似IgV之胞外N端域、跨膜結構域及含有基於免疫受體酪胺酸抑制性(ITIM)基序及基於免疫受體酪胺酸切換(ITSM)基序的胞內域之288胺基酸蛋白質(Chattopadhyay等人, *Immunol Rev*, 2009, 229(1):356-386)。術語「PD-1」包括重組PD-1或其片段或其變體。PD-1受體具有兩個配位體, PD-配位體-1 (PD-L1)及PD-配位體-2 (PD-L2)。

【0060】術語「PD-L1」或「程式性死亡配位體1」係指亦稱為CD274及B7H 1之PD-1受體之配位體。例如, 在基因庫寄存編號NP_054862.1中闡述人類全長PD-1蛋白質之胺基酸序列PD-L1為具有近似30胺基酸之胞外類似IgV之域、跨膜結構域及高度保留之胞內域的290胺基酸蛋白質。PD-L1構成性地在諸如抗原呈遞細胞(例如, 樹突狀細胞、巨噬細胞及B細胞)的許多細胞上及造血及非造血細胞(例如, 血管內皮細胞、胰小島及免疫權限之部位)上表現。PD-L1亦在各種腫瘤、經病毒感染之細胞及自身免疫組織上表現。

【0061】程式性死亡1 (PD-1/PD-L1)路徑充當用以限制經T細胞介導之免疫反應的檢查點。兩個PD-1配位體(PD-L1及PD-L2)可嚙合PD-1受體且誘導PD-1傳信且可逆地抑制T細胞活化及增殖。當PD-1配位體在表面或癌細胞或鄰近細胞上時, 此等配位體結合至PD-1受體陽性免疫效應細胞且利用PD-1路徑以避開免疫反應。

【0062】術語「免疫檢查點抑制劑」或「免疫檢查點阻斷」係指以統計、臨床或生物有效方式阻斷或抑制免疫系統之抑制性路徑的任何藥劑、分子、化合物、化學品、蛋白質、多肽、大分子等。該等抑制劑可包括小分子抑制劑或可包括結合於及阻斷或抑制免疫檢查點受體之抗體或其

抗原結合片段，或結合於及阻斷或抑制免疫檢查點受體配位體之抗體。可針對阻斷或抑制靶向之示意性免疫檢查點分子包括(但不限於)：CTLA-4、4-1BB (CD137)、4-1BBL (CD137L)、PDL1、PDL2、PD-1、B7-H3、B7-H4、BTLA、HVEM、TIM3、GAL9、LAG3、TIM3、B7H3、B7H4、VISTA、KIR、2B4 (屬於分子之CD2族且在所有NK、 $\gamma\delta$ 及記憶體CD8+ ($\alpha\beta$) T細胞上表現)、CD160 (亦稱為BY55)及CGEN-15049。示意性免疫檢查點抑制劑包括德瓦魯單抗(抗PD-L1抗體；MEDI4736)、派立珠單抗(抗PD-1單株抗體)、納武單抗(抗PD-1抗體)、皮立珠單抗(pidilizumab)(CT-011；經人類化之抗PD-1單株抗體)、AMP224(重組B7-DC-Fc融合蛋白質)、BMS-936559(抗PD-L1抗體)、阿特珠單抗(MPLDL3280A；人類經Fc優化抗PD-L1單株抗體)、艾維路單抗(avuelumab) (MSB0010718C；人類抗PD-L1抗體)、伊派利單抗(ipilimumab) (抗CTLA-4檢查點抑制劑)、曲美單抗(tremelimumab) (CTLA-4阻斷抗體)及抗OX40。

【0063】 術語「CCR2拮抗劑」及「CCR2趨化激素受體拮抗劑」可被互換地使用且係指拮抗趨化激素受體CCR2與其配位體中之任一者之相互作用的小分子。該化合物可抑制通常藉由受體配位體相互作用觸發之過程。

【0064】 如本文所使用，「完全反應」或「CR」係指所有目標病變消失；「部分反應」或「PR」係指目標病變之最長直徑之總和(SLD)減小至少30%，以基線SLD作為參考；及「穩定疾病」或「SD」係指目標病變既未充分收縮具有PR資格，亦未充分增加到具有PD資格，以治療開始時之最小SLD作為參考。

【0065】如本文所使用，「進行性疾病」或「PD」係指目標病變之SLD增大至少20%，以自治療開始或存在一或多個新病變時所記錄之最小SLD作為參考。

【0066】如本文所用，「無進行之存活期」(progression free survival, PFS)係指治療期間及治療後之時間長度，期間所治療之疾病(例如癌症)未惡化。無進行之存活期可包括患者經歷完全反應或部分反應之時間量，以及患者經歷穩定疾病之時間量。

【0067】如本文所用，「總反應率」(overall response rate, ORR)係指完全反應(complete response, CR)率與部分反應(partial response, PR)率之總和。

【0068】如本文所用，「總存活率」係指可能在特定持續時間之後存活之組中個體之百分比。

【0069】如本文所用，「哺乳動物」在本文中定義為包括人類、其他靈長類、母牛、綿羊、山羊、馬、狗、貓、家兔、大鼠、小鼠及其類似者。本文所描述之化合物、藥劑及組合物適用於治療包括實體腫瘤癌之各種癌症。

【0070】術語「治療有效量」意謂將引起研究人員、獸醫、醫生或其他臨床醫師正尋求之細胞、組織、系統或動物(諸如人類)之生物學或醫學反應的本發明化合物之量。

II. 概要

【0071】本發明涉及出人意料且未預期之發現，亦即與獨自使用PD-1及/或PD-L1抑制相比，使用CCR2拮抗劑及PD-1及/或PD-L1抑制劑之組合療法顯著改進癌症治療。

III. 使用CCR2拮抗劑及PD-1及/或PD-L1抑制劑之組合療法

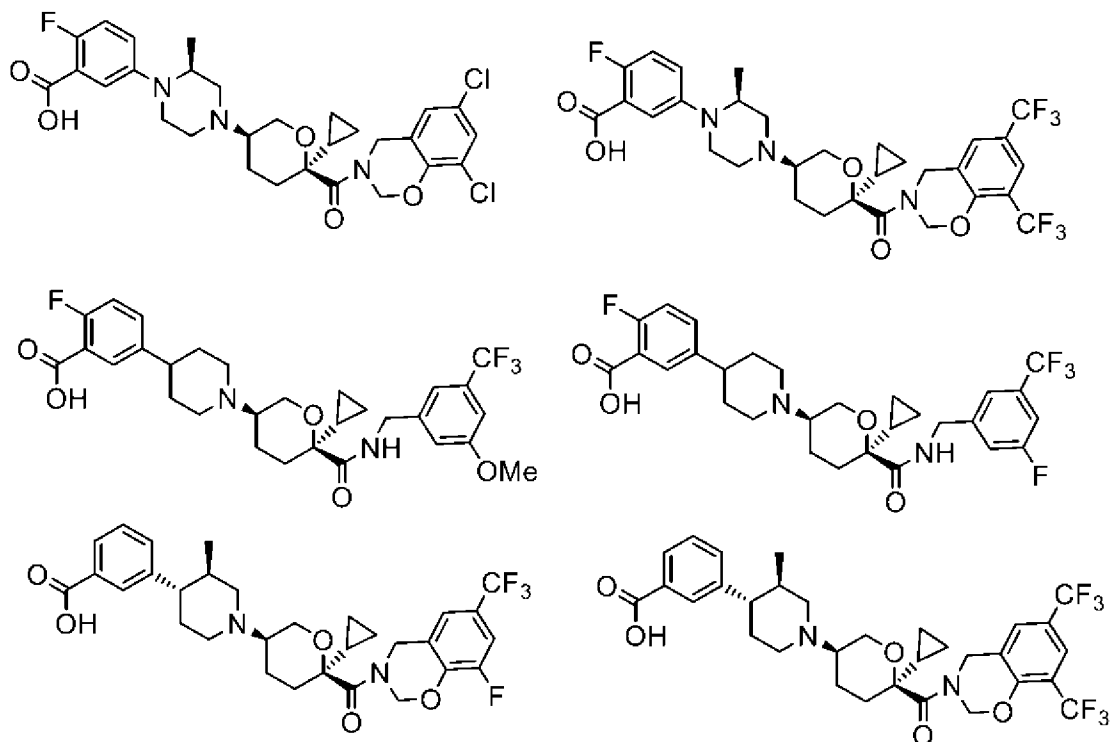
【0072】本文中提供在治療癌症中利用CCR2拮抗劑及PD-1及/或PD-L1抑制劑之協同效應之方法、組合物及套組。包括CCR2拮抗劑及PD-1及/或PD-L1抑制劑兩者之組合治療在治療癌症時相較於單獨的化合物/抗體更有效。

【0073】一方面，本文中提供治療哺乳動物中之癌症之方法。該方法包含向有需要之個體投與治療有效量之CCR2趨化激素受體拮抗劑及治療有效量之PD-1及/或PD-L1抑制劑。

【0074】在一些實施例中，該方法包含向有需要之個體投與治療有效量之CCR2趨化激素受體拮抗劑及治療有效量之PD-1抑制劑。

【0075】在一些實施例中，該方法包含向有需要之個體投與治療有效量之CCR2趨化激素受體拮抗劑及治療有效量之PD-L1抑制劑。

【0076】在一些實施例中，CCR2趨化激素受體拮抗劑係以下式I之子式的式I之化合物。在一些實施例中，CCR2趨化激素受體拮抗劑係選自由以下組成之群：



其醫藥學上可接受之鹽。

【0077】 在一些實施例中，CCR2趨化激素受體拮抗劑係選自由以下組成之群：AZ889、AZD2423、INCB-8761、MK-0812、BMS-813160、INCB-003284、PF-04634817、BMS-741672、森尼韋若 (Cenicriviroc)、CCX-140。

【0078】 在一些實施例中，PD-1抑制劑係選自由以下組成之群：派立珠單抗、納武單抗、IBI-308、mDX-400、BGB-108、MEDI-0680、SHR-1210、PF-06801591、PDR-001、GB-226、STI-1110、其生物類似物、生物改良物及生物等效物。

【0079】 在一些實施例中，PD-1抑制劑係選自由以下組成之群：派立珠單抗、納武單抗、IBI-308、mDX-400、BGB-108、MEDI-0680、SHR-1210、PF-06801591、PDR-001、GB-226及STI-1110。

【0080】 在一些實施例中，PD-1抑制劑為RPM1-14。

【0081】 在一些實施例中，PD-L1抑制劑係選自由以下組成之群：

德瓦魯單抗、阿特珠單抗、艾維路單抗、BMS-936559、ALN-PDL、TSR-042、KD-033、CA-170、STI-1014、KY-1003、其生物類似物、生物改良物及生物等效物。

【0082】 在一些實施例中，PD-L1抑制劑係選自由以下組成之群：德瓦魯單抗、阿特珠單抗、艾維路單抗、BMS-936559、ALN-PDL、TSR-042、KD-033、CA-170、CA-327、STI-1014、KY-1003、其生物類似物、生物改良物及生物等效物。

【0083】 在一些實施例中，PD-L1抑制劑係選自由以下組成之群：德瓦魯單抗、阿特珠單抗、艾維路單抗、BMS-936559、ALN-PDL、TSR-042、KD-033、CA-327、STI-1014、KY-1003、其生物類似物、生物改良物及生物等效物。

【0084】 在一些實施例中，PD-L1抑制劑係選自由以下組成之群：德瓦魯單抗、阿特珠單抗、艾維路單抗、BMS-936559、ALN-PDL、TSR-042、KD-033、CA-170、STI-1014及KY-1003。

【0085】 在一些實施例中，PD-1及/或PD-L1抑制劑選自揭示於US2015291549、WO16039749、WO15034820及US2014294898 (BRISTOL MYERS SQUIBB CO)中之化合物，該等申請案籍此以引用之方式併入。

【0086】 在一些實施例中，PD-1及/或PD-L1抑制劑選自揭示於WO14151634、WO15160641、WO16039749、WO16077518、WO16100608、WO16149351、WO2016057624、WO2016100285、US2016194307、US2016222060及US2014294898 (BRISTOL MYERS SQUIBB CO)中之化合物，彼等以引用之方式併入。

【0087】 在一些實施例中，小分子PD-1/PD-L1抑制劑選自揭示於2017年6月26日由ChemoCentryx所申請之WO 2018/005374中之化合物或醫藥組合物。出於所有目的，該申請案之內容併入本文中。

【0088】 在一些實施例中，CCR2趨化激素受體拮抗劑及PD-1抑制劑或PD-L1抑制劑經調配以供同時投與。

【0089】 在其他實施例中，CCR2趨化激素受體拮抗劑及PD-1抑制劑或PD-L1抑制劑經調配以供依序投與。

【0090】 在一些實施例中，腫瘤可為惡性或潛在惡性贅瘤或任何大小之組織塊狀物，且包括原發性腫瘤及繼發性贅瘤。實體腫瘤可為不含囊腫或液體區域之組織之異常生長或塊狀物。

【0091】 在一些實施例中，投與本發明之化合物、藥劑及組合物可減小或減少個體中腫瘤負荷、腫瘤負載、腫瘤尺寸及/或腫瘤數目。在一些情況下，化合物、藥劑及組合物可防止或最小化腫瘤轉移。在其他情況下，化合物、藥劑及組合物可促進或增加腫瘤之壞死。

【0092】 在一些實施例中，投與本發明之化合物、藥劑及組合物可導致部分反應或完全反應(無進行之存活期)，延遲進行性疾病及/或改良總存活率。在一些情況下，化合物、藥劑及組合物可增加總反應之耐久性以治療、促進腫瘤消退、癌症消退或疾病穩定及/或提供臨床益處。在其他情況下，化合物、藥劑及組合物可減小至少一種疾病症狀之嚴重程度、增加無疾病症狀期之頻率及持續時間，或防止歸因於癌症之障礙或殘疾。在一些情況下，可降低癌症發展或癌症復發。

【0093】 癌症通常包括特徵為傾向侵入周圍組織及轉移至新身體部位之未分化細胞增殖的各種惡性贅瘤中之任一者。適用於使用本發明之組

合物治療的不同類型的癌症之非限制性實例包括卵巢癌、乳癌、肺癌(諸如非小細胞肺癌)、膀胱癌、甲狀腺癌、肝癌、胸膜癌、胰臟癌、宮頸癌、前列腺癌、睪丸癌、結腸癌、肛門癌、結腸直腸癌、膽管癌、胃腸類癌、食道癌、膽囊癌、直腸癌、闌尾癌、小腸癌、胃(stomach) (胃(gastric))癌、腎癌(即腎細胞癌)、中樞神經系統之癌症、皮膚癌、絨膜癌、頭頸癌、骨癌、骨原性肉瘤、纖維肉瘤、卡堡氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、表皮樣癌症、鱗狀細胞癌、神經母細胞瘤、神經膠瘤、黑素瘤、白血病(例如，急性淋巴球性白血病、慢性淋巴球性白血病、急性骨髓性白血病、長期骨髓性白血病或毛細胞白血病)、淋巴瘤(例如，非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma)、霍奇金氏淋巴瘤、B細胞淋巴瘤或伯基特氏淋巴瘤(Burkitt's lymphoma))及多發性骨髓瘤。

【0094】 癌症之另外實例包括(但不限於)纖維肉瘤、黏液肉瘤、脂肪肉瘤、軟骨肉瘤、骨原性肉瘤、脊索瘤、血管肉瘤、內皮肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴內皮肉瘤、滑膜瘤、間皮瘤、尤文氏腫瘤(Ewing's tumor)、平滑肌肉瘤、橫紋肌肉瘤、結腸癌、鱗狀細胞癌、基底細胞癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳頭狀癌、乳頭狀腺癌、囊腺癌、髓性癌、支氣管癌、腎細胞癌、肝癌、膽管癌、絨膜癌、精細胞癌、胚胎性癌、威耳姆士腫瘤(Wilms'tumor)、睪丸腫瘤、肺癌瘤、小細胞肺癌、膀胱癌、上皮癌、神經膠瘤、星形細胞瘤、神經管胚細胞瘤、顱咽管瘤、室管膜瘤、松果體瘤、血管母細胞瘤、聽神經瘤、少突神經膠質瘤、腦膜瘤、黑素瘤、神經母細胞瘤及視網膜母細胞瘤。

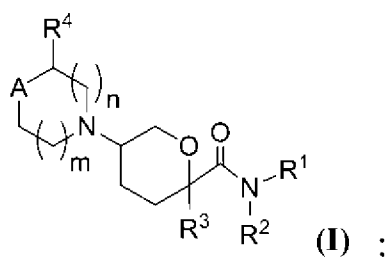
【0095】 在一些實施例中，癌症係肺癌(例如非小細胞肺癌)、黑素瘤、上皮癌(例如，前列腺癌、卵巢癌、乳癌)或血癌(例如，白血病、淋

巴瘤、多發性骨髓瘤)。

【0096】 在一些實施例中，癌症係實體癌症。在一些實施例中，癌症係結腸直腸癌。在一些實施例中，癌症係神經膠母細胞瘤。在一些實施例中，癌症係胰臟癌。

A. CCR2拮抗劑

【0097】 在一些實施例中，CCR2拮抗劑係具有式(I)之CCR2之小分子抑制劑：



或其醫藥學上可接受之鹽、水合物、立體異構體或旋轉異構體；其中

A為C(R⁵)(R⁶)或N(R⁵)

下標m及n各自獨立地為0至2之整數，且m + n ≤ 3；

R¹係選自由以下組成之群：芳基、芳基-C₁₋₄烷基、雜芳基及雜芳基-C₁₋₄烷基，其中該雜芳基部分具有1至3個選自N、O及S之雜原子作為環成員；且其中該等芳基及雜芳基或芳基及雜芳基部分視情況經1至5個R^x取代基取代；

R²係選自由以下組成之群：H、C₁₋₈烷基、C₃₋₈環烷基、C₃₋₈環烷基-C₁₋₄烷基、芳基、芳基-C₁₋₄烷基、雜芳基及雜芳基-C₁₋₄烷基，其中雜芳基部分具有選自N、O及S之1至3個雜原子作為環成員；且其中該等芳基及雜芳基或芳基及雜芳基部分視情況經1至4個R^x取代基取代；

或視情況地，R¹及R²與其各自所連接之氮原子組合，以形成6員至11

員單環或稠合雙環-雜環或雜芳基環，其中-NR¹R²視情況進一步經1至4個R^x取代基取代；

R³係選自由以下組成之群：H、C₁₋₈烷基、C₃₋₈環烷基及C₃₋₈環烷基-C₁₋₄烷基，其中之每一者視情況經1至3個R^y取代基取代；

R⁴係選自由以下組成之群：H、視情況經1至2個R^y取代之C₁₋₈烷基及-CO₂H；

R⁵係選自由以下組成之群：C₁₋₈烷基、C₁₋₈烷氧基、C₃₋₈環烷基、C₃₋₈環烷氧基、C₃₋₈環烷基-C₁₋₄烷基、C₁₋₈烷胺基、二-C₁₋₈烷胺基、芳基、芳氧基、芳胺基、芳基-C₁₋₄烷基、雜芳基、雜芳氧基、雜芳胺基及雜芳基-C₁₋₄烷基，其中之每一者視情況經1至5個R^z取代基取代；

R⁶係選自由以下組成之群：H、F、OH、C₁₋₈烷基及C₁₋₈烷氧基，其中該等C₁₋₈烷基及C₁₋₈烷氧基視情況經1至3個R^z取代基取代；

或視情況地，R⁵及R⁶接合形成螺環5員或6員環烷基環，其視情況為不飽和的且具有視情況經1至4個R^z取代基取代之稠合芳基；

各R^x獨立地選自由以下組成之群：鹵素、-CN、-R^c、-CO₂R^a、-CONR^aR^b、-C(O)R^a、-OC(O)NR^aR^b、-NR^bC(O)R^a、-NR^bC(O)₂R^c、-NR^a-C(O)NR^aR^b、-NR^aC(O)NR^aR^b、-NR^aR^b、-OR^a、-O-X¹-OR^a、-O-X¹-NR^aR^b、-O-X¹-CO₂R^a、-O-X¹-CONR^aR^b、-X¹-OR^a、-X¹-NR^aR^b、-X¹-CO₂R^a、-X¹-CONR^aR^b、-SF₅、-S(O)₂NR^aR^b及5員或6員芳基或雜芳基，其中各X¹為C₁₋₄伸烷基；各R^a及R^b獨立地選自氫、C₁₋₈烷基及C₁₋₈鹵烷基，或當連接至同一氮原子時，可與該氮原子組合形成具有0至2個選自N、O或S之另外雜原子作為環成員的五員或六員環，且該環視情況經側氧基取代；各R^c獨立地選自由C₁₋₈烷基、C₁₋₈鹵烷基及C₃₋₆環烷基組成之群；

且視情況當兩個R^x取代基在相鄰原子上時，經組合形成稠合五員或六員碳環，且其中芳基或雜芳基視情況經1-3個選自鹵素、羥基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄鹵烷基及C₁₋₄鹵烷氧基之成員取代；

各R^y獨立地選自由以下組成之群：鹵素、-CN、-R^f、-CO₂R^d、-CONR^dR^e、-C(O)R^d、-OC(O)NR^dR^e、-NR^eC(O)R^d、-NR^eC(O)₂R^f、-NR^dC(O)NR^dR^e、-NR^dC(O)NR^dR^e、-NR^dR^e、-OR^d及-S(O)₂NR^dR^e；其中各R^d及R^e獨立地選自氫、C₁₋₈烷基及C₁₋₈鹵烷基，或當連接至同一氮原子時，可與該氮原子組合形成具有0至2個選自N、O或S之另外雜原子作為環成員的五員或六員環；各R^f獨立地選自由C₁₋₈烷基、C₁₋₈鹵烷基及C₃₋₆環烷基組成之群；

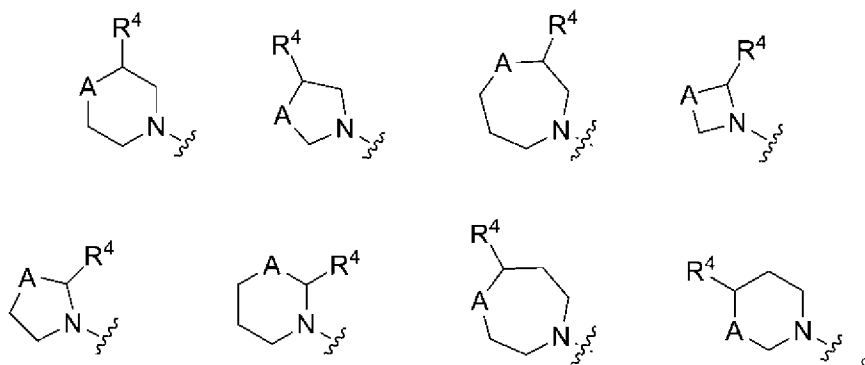
各R^z獨立地選自由以下組成之群：鹵素、-CN、-Rⁱ、-CO₂R^g、-CONR^gR^h、-C(O)R^g、-OC(O)NR^gR^h、-NR^hC(O)R^g、-NR^hC(O)₂Rⁱ、-NR^gC(O)NR^gR^h、-NR^gR^h、-OR^g、-S(O)₂NR^gR^h、-X¹-R^j、-X¹-NR^gR^h、-X¹-CONR^gR^h、-X¹-NR^hC(O)R^g、-NHR^j、-NHCH₂R^j及四唑；其中各R^g及R^h獨立地選自氫、C₁₋₈烷基、C₃₋₆環烷基及C₁₋₈鹵烷基，或當連接至同一氮原子時，可與該氮原子組合形成具有0至2個選自N、O或S之另外雜原子作為環成員的五員或六員環，且視情況經一或兩個側氧基取代；各Rⁱ獨立地選自由C₁₋₈烷基、C₁₋₈鹵烷基及C₃₋₆環烷基組成之群；且各R^j係選自由以下組成之群：C₃₋₆環烷基、吡咯啉基、哌啶基、嗎啉基、四氫呋喃基及四氫哌喃基。

【0098】 應理解，當R¹及R²與其各自所連接之氮原子組合形成6員至11員單環或稠合雙環-雜環時，6員至11員單環或稠合雙環-雜環涵蓋與芳基或雜芳基環稠合之單環雜環。

【0099】 在式I中，在一個實施例中，取代基 R^3 係選自由以下組成之群：H、甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、環丙基、環丙基甲基、環丁基及環丁基甲基。

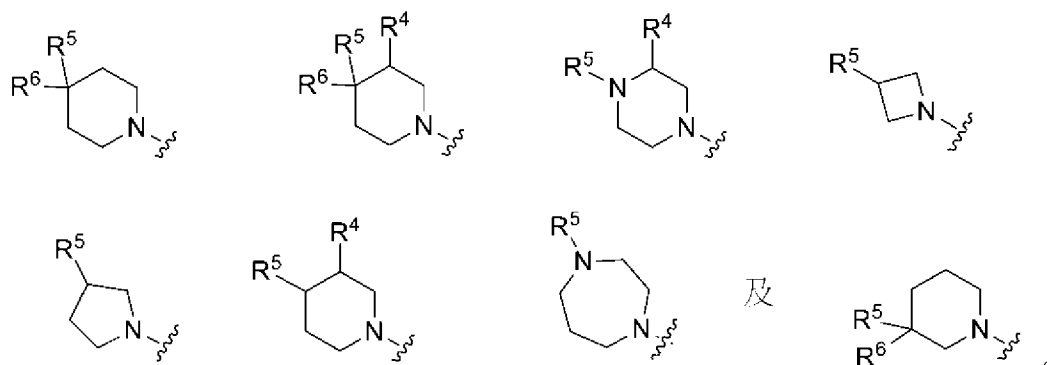
【0100】 在本文描述中，熟習此項技術者應理解，交叉一鍵之波浪線意謂鑑別給定取代基或基團與分子之其餘部分的連接點。

【0101】 如上文所指出，下標m及n各自為選自0、1及2之整數，且 $m + n \leq 3$ 。當下標為0時，熟習此項技術者應理解，預期具有環頂點A之環狀結構，但圓括號之任一側上的相鄰環頂點藉由一鍵接合。因此，本發明包括其中環具有A作為頂點之結構意欲包括：

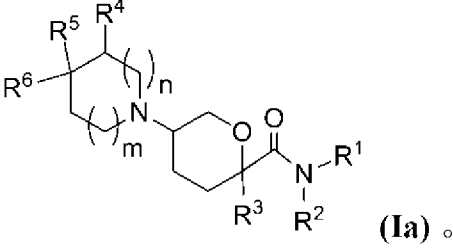


【0102】 在實施例之一個所選群組中，m及n均為0。在實施例之另一所選群組中，m及n均為1。在所選實施例之又一群組中，m為1且n為0。在實施例之再一群組中，m為1且n為2。

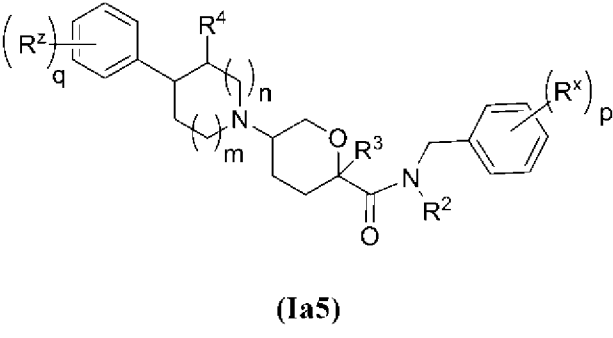
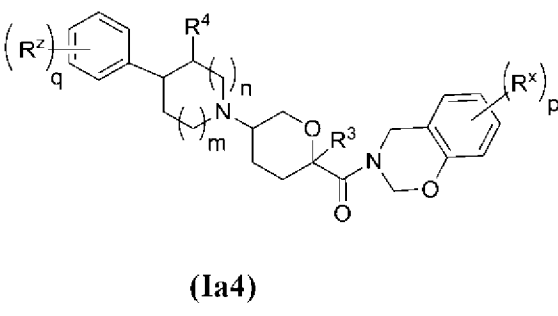
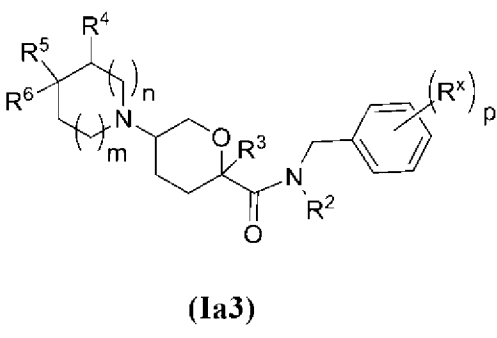
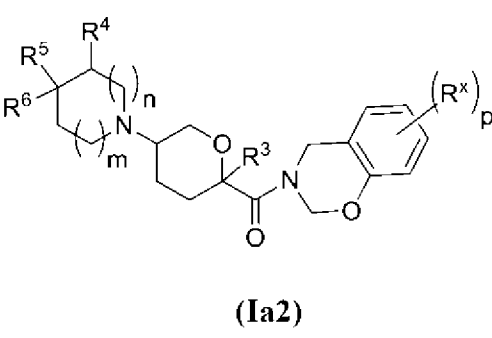
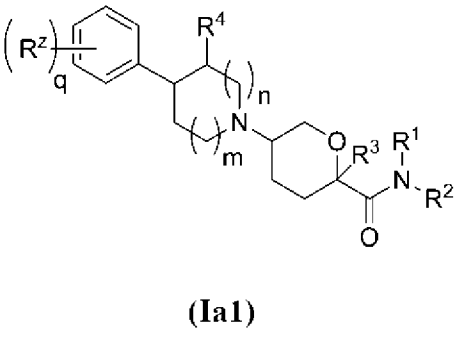
【0103】 在其他所選實施例中，具有頂點A之環由選自以下之式表示：



【0104】 在實施例之一個子組中，式(I)之化合物由以下表示：



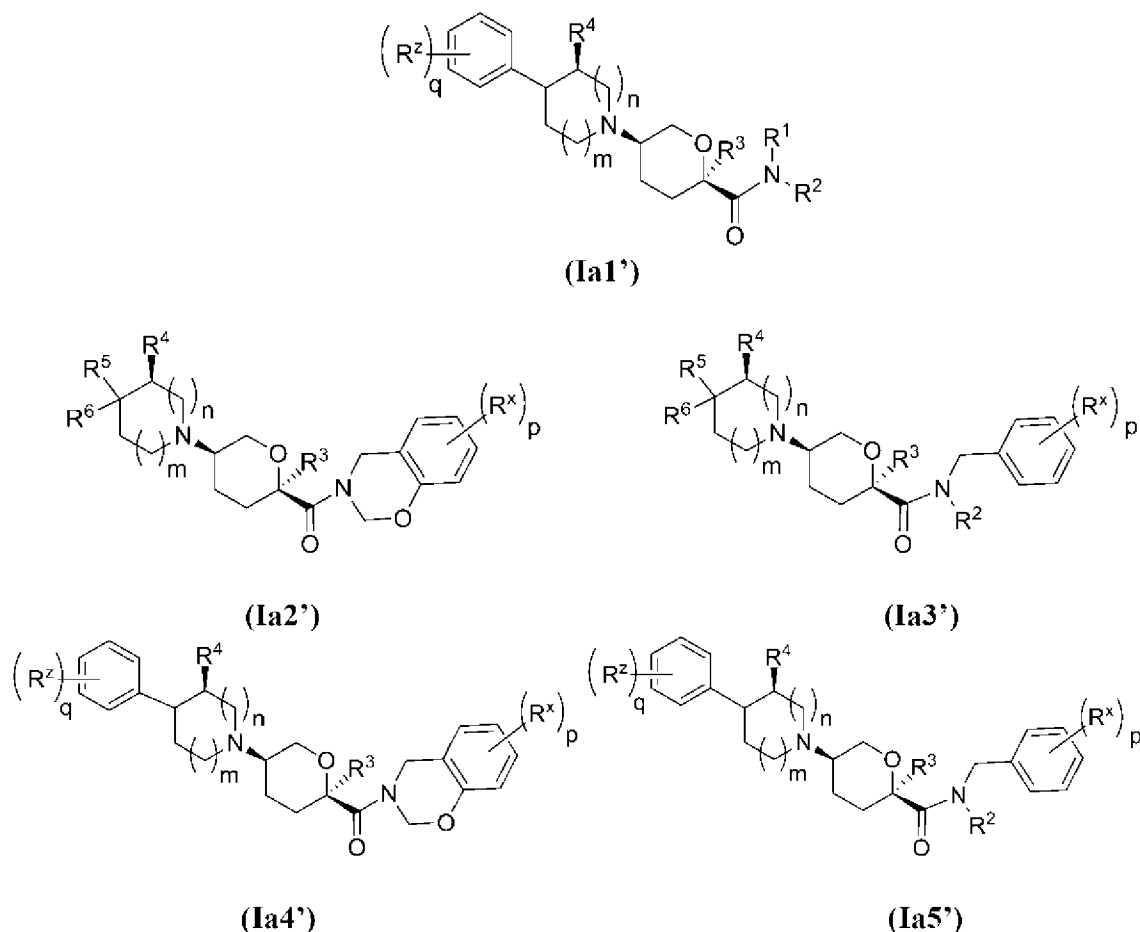
【0105】 在式(Ia)內，許多所選實施例提供為式Ia1、Ia2、Ia3、Ia4及Ia5。



【0106】 在式Ia、Ia1、Ia2、Ia3、Ia4及Ia5中之每一者中，所指出之取代基(R¹至R⁶、R^x及R^z)及下標m及n具有上文針對式I所提供之意義。下標p及q具有以下意義：對於Ia1、Ia4及Ia5，下標q為0至5之整

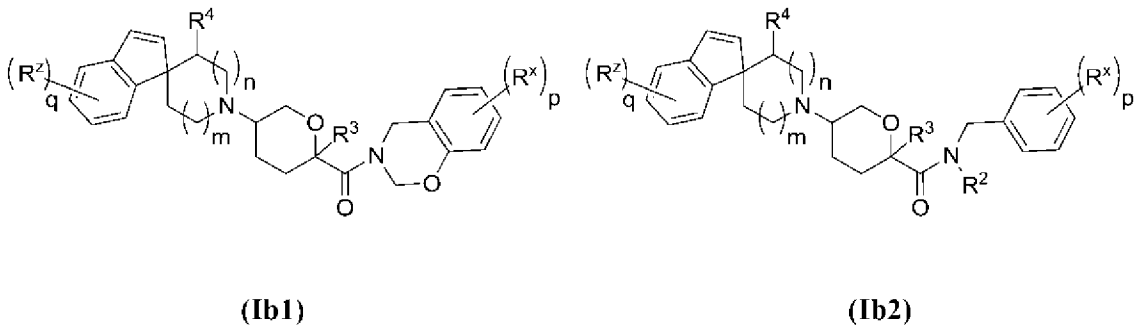
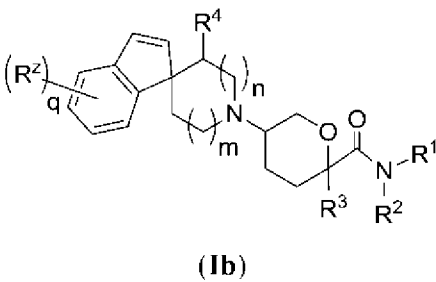
數；對於**Ia2**及**Ia4**，下標p為0至4之整數；且對於**Ia3**及**Ia5**，下標p為0至5之整數。

【0107】 在其他所選實施例中，本文所提供之化合物由選自以下之式表示：



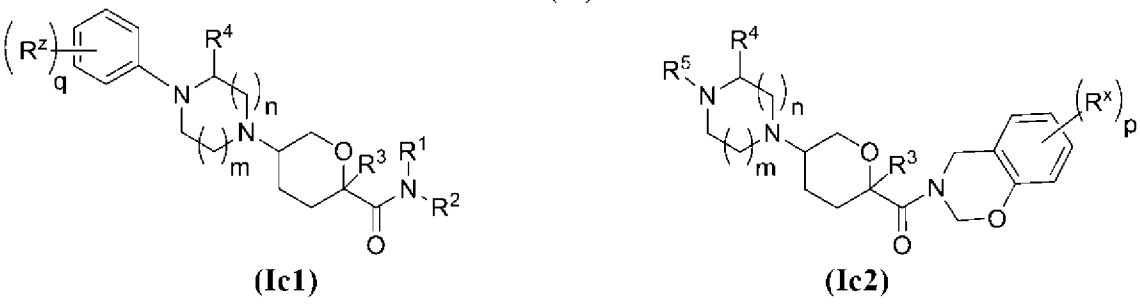
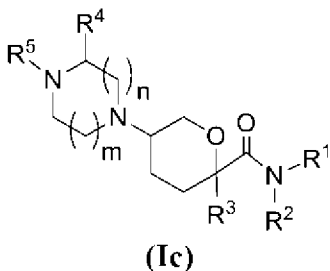
其中各化合物大體上不含其他立體異構體，且其中所指出之取代基(R^1 至 R^6 、 R^x 及 R^z)及下標m及n具有上文針對式**I**所提供之意義。下標p及q具有以下意義：對於**Ia1'**、**Ia4'**及**Ia5'**，下標q為0至5之整數；對於**Ia2'**及**Ia4'**，下標p為0至4之整數；且對於**Ia3'**及**Ia5'**，下標p為0至5之整數。

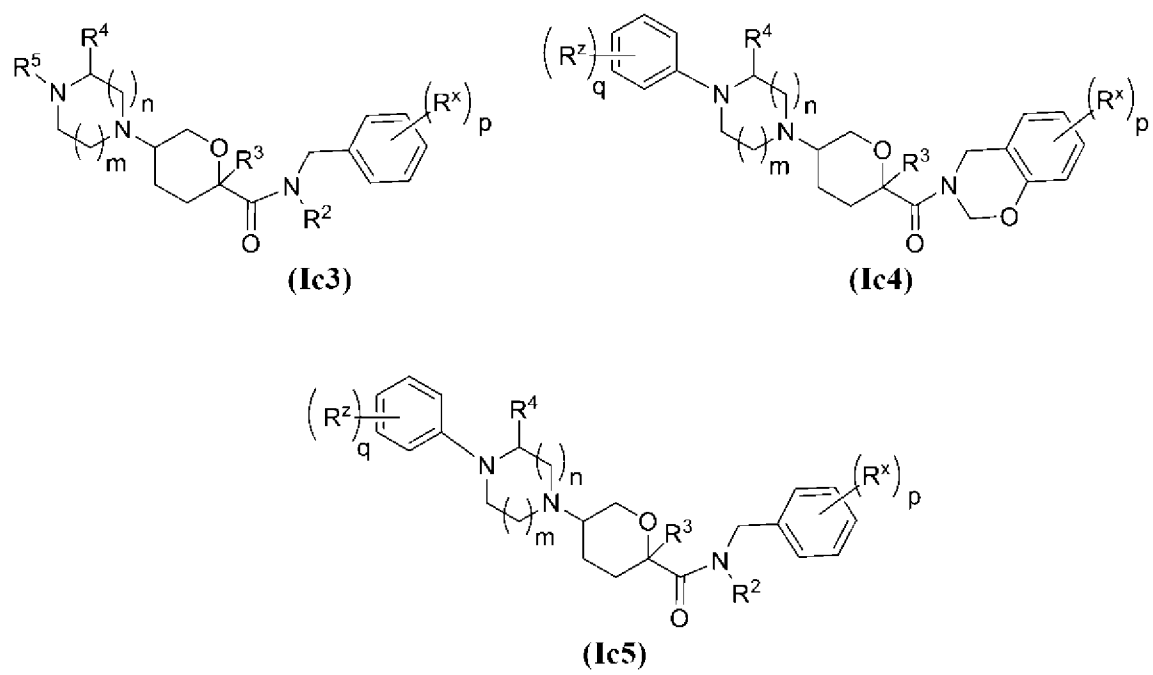
【0108】 在式**I**之另一組實施例中，A為 $C(R^5)(R^6)$ ，其中 R^5 及 R^6 經組合形成環。所選實施例提供如下：



【0109】 在式**Ib**、**Ib1**及**Ib2**中之每一者中，所指出之取代基(R^1 至 R^6 、 R^x 及 R^z)及下標 m 及 n 具有上文針對式**I**所提供之意義。下標 p 及 q 具有以下意義：對於**Ib**、**Ib1**及**Ib2**，下標 q 為0至5之整數；對於**Ib1**，下標 p 為0至4之整數；且對於**Ib2**，下標 p 為0至5之整數。

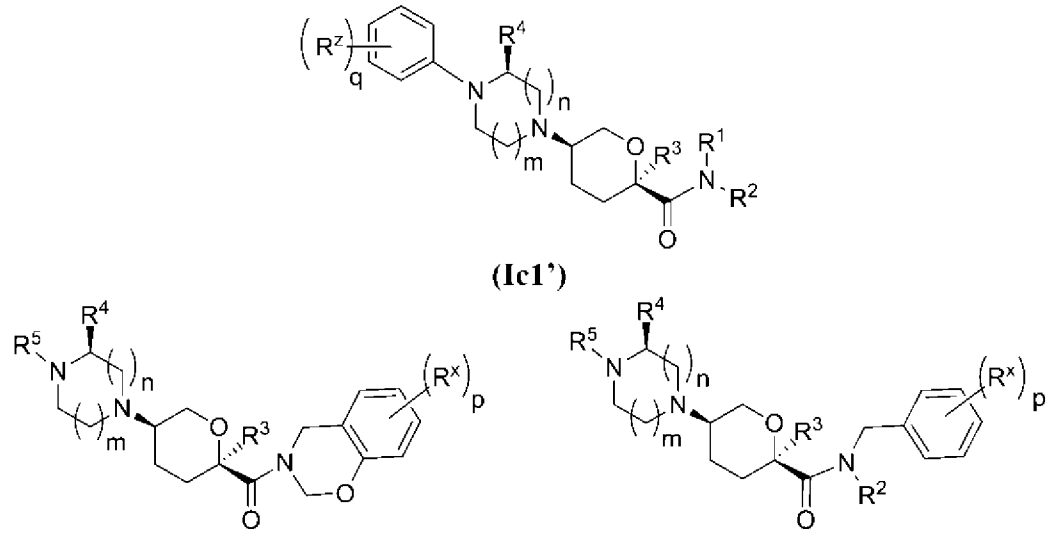
【0110】 在式**I**之另一組實施例中， A 為 NR^5 (參見式**Ic**)。所選實施例提供如下：

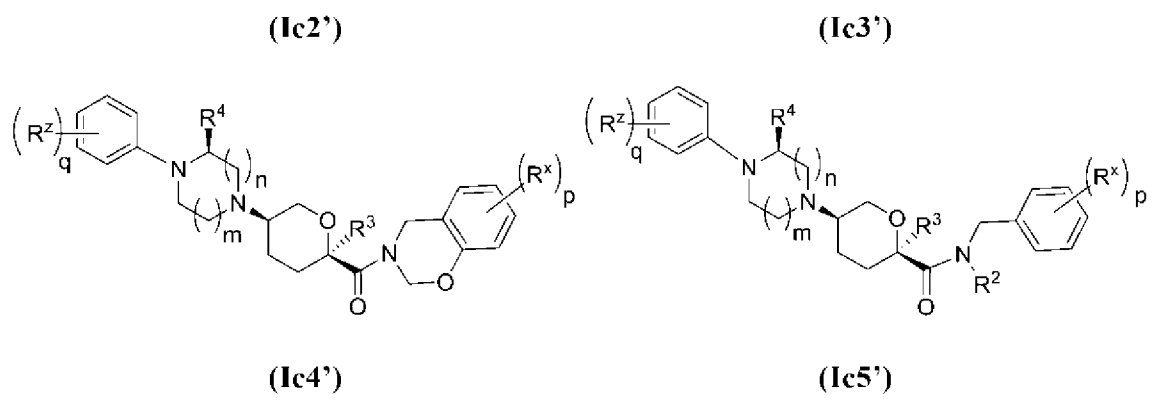




【0111】 在式Ic、Ic1、Ic2、Ic3、Ic4及Ic5中之每一者中，所指出之取代基(R¹至R⁶、R^x及R^z)及下標m及n具有上文針對式I所提供之意義。下標p及q具有以下意義：對於Ic1、Ic4及Ic5，下標q為0至5之整數；對於Ic2及Ic4，下標p為0至4之整數；且對於Ic3及Ic5，下標p為0至5之整數。

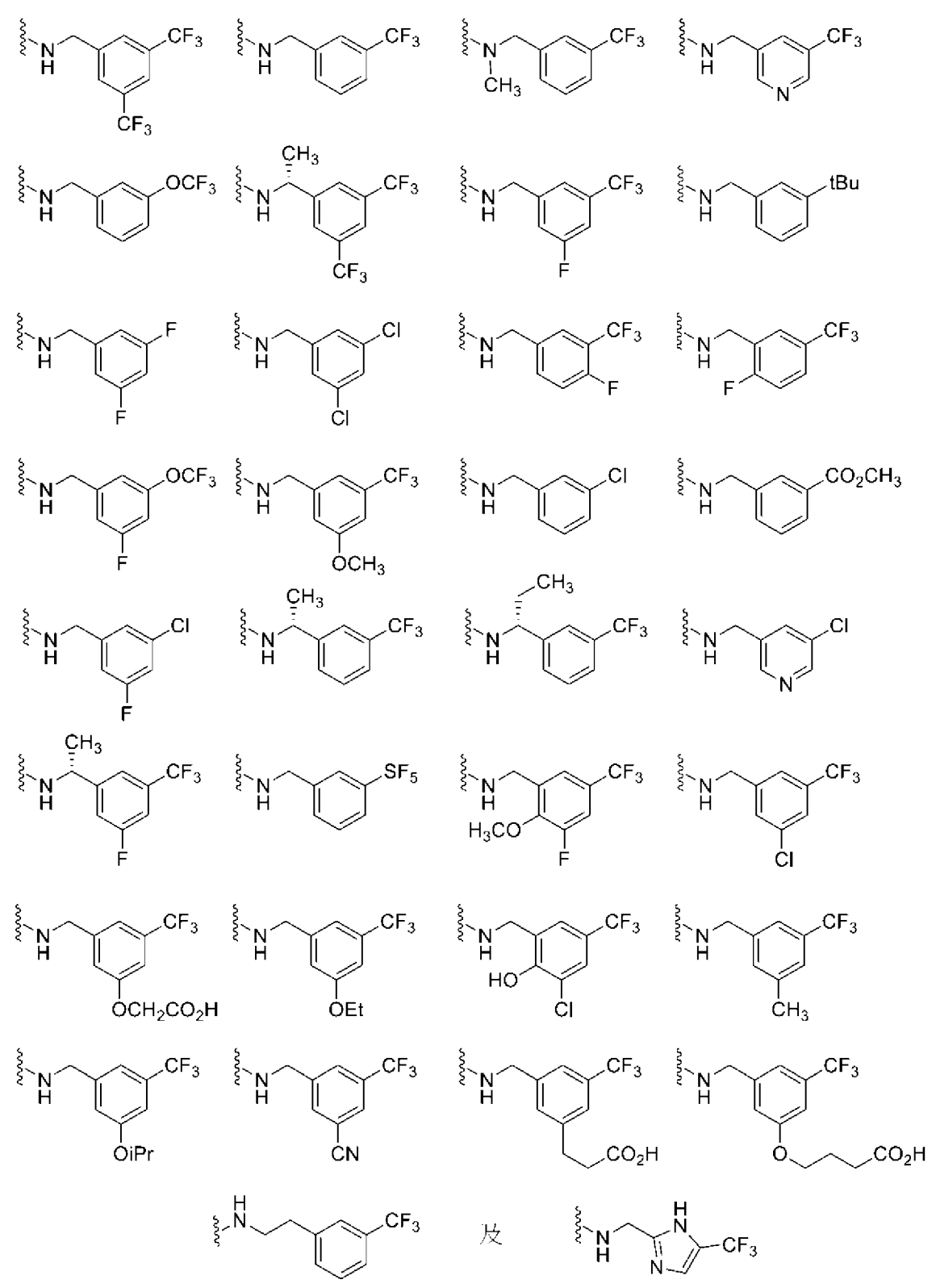
【0112】 在其他所選實施例中，本文所提供之化合物由選自以下之式表示：



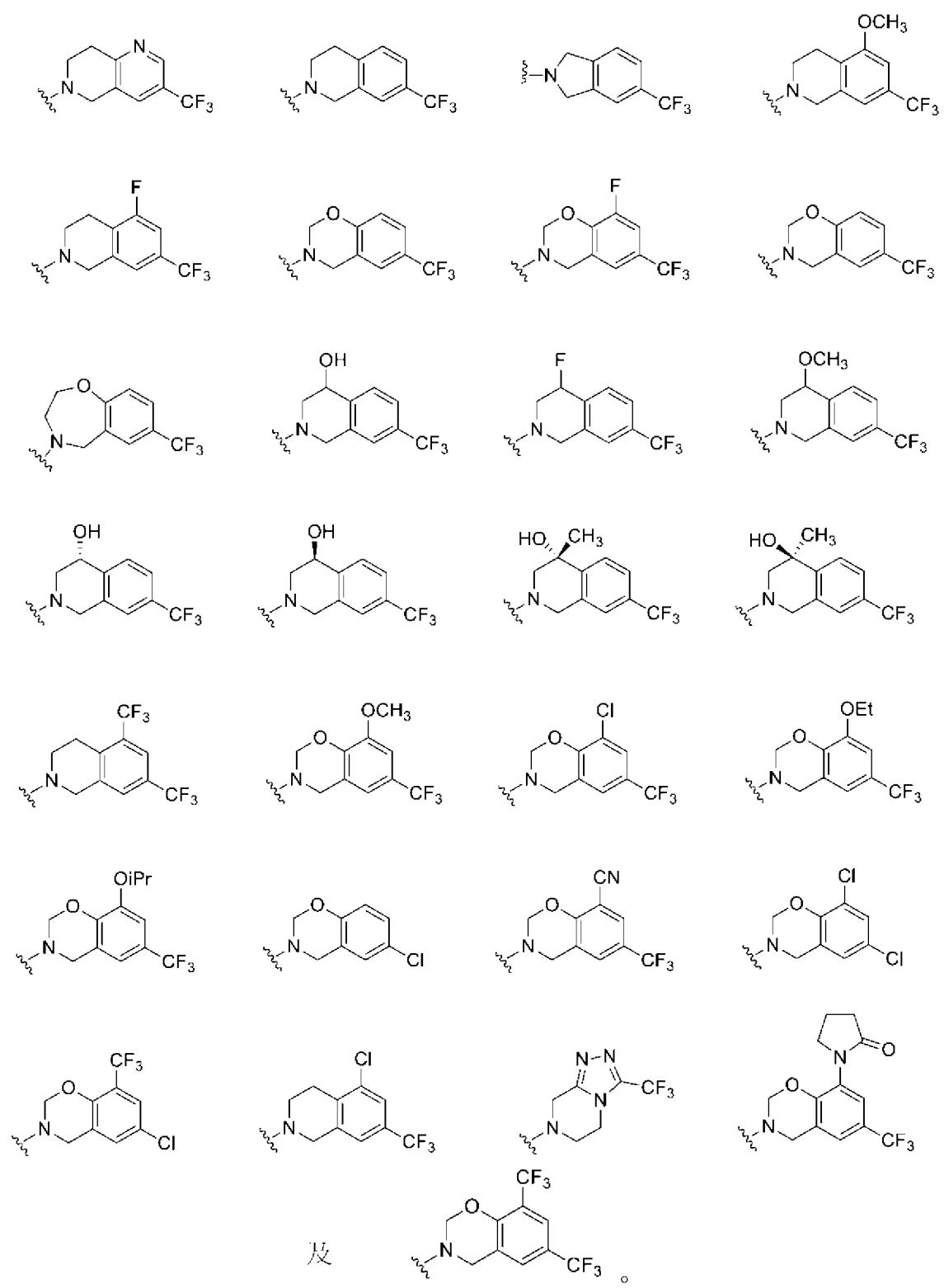


其中各化合物大體上不含其他立體異構體，且其中所指出之取代基 (R¹至R⁶、R^x及R^z)及下標m及n具有上文針對式I所提供之意義。下標p及q具有以下意義：對於**Ic1'**、**Ic4'**及**Ic5'**，下標q為0至5之整數；對於**Ic2'**及**Ic4'**，下標p為0至4之整數；且對於**Ic3'**及**Ic5'**，下標p為0至5之整數。

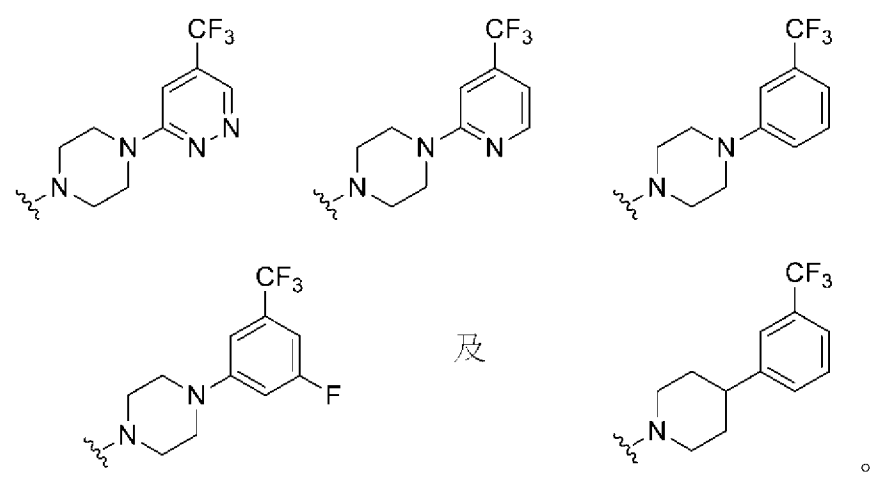
【0113】 其他所選實施例，化合物以上文所述之**I**、**Ia**、**Ia1**、**Ia1'**、**Ib**、**Ic**、**Ic1**及**Ic1'**中之每一者形式提供，其中-N(R¹)(R²)選自：



【0114】 仍其他所選實施例以上文所述之I、Ia、Ia1、Ia1'、Ib、Ic、Ic1及Ic1'中之每一者形式提供，其中-N(R¹)(R²)選自：

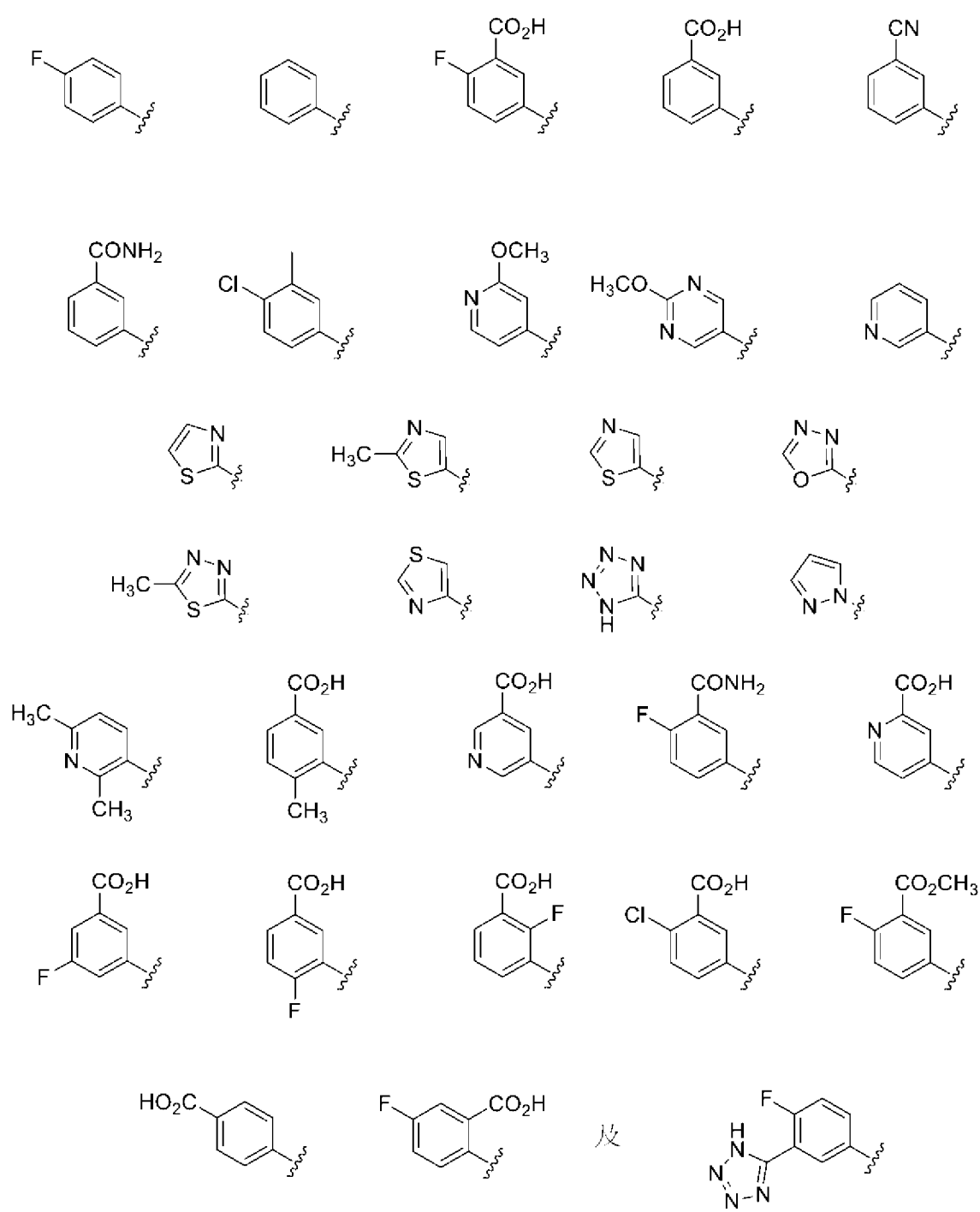


【0115】 又其他所選實施例以上文所述之I、Ia、Ia1、Ia1'、Ib、Ic、Ic1及Ic1'中之每一者形式提供，其中-N(R¹)(R²)選自：



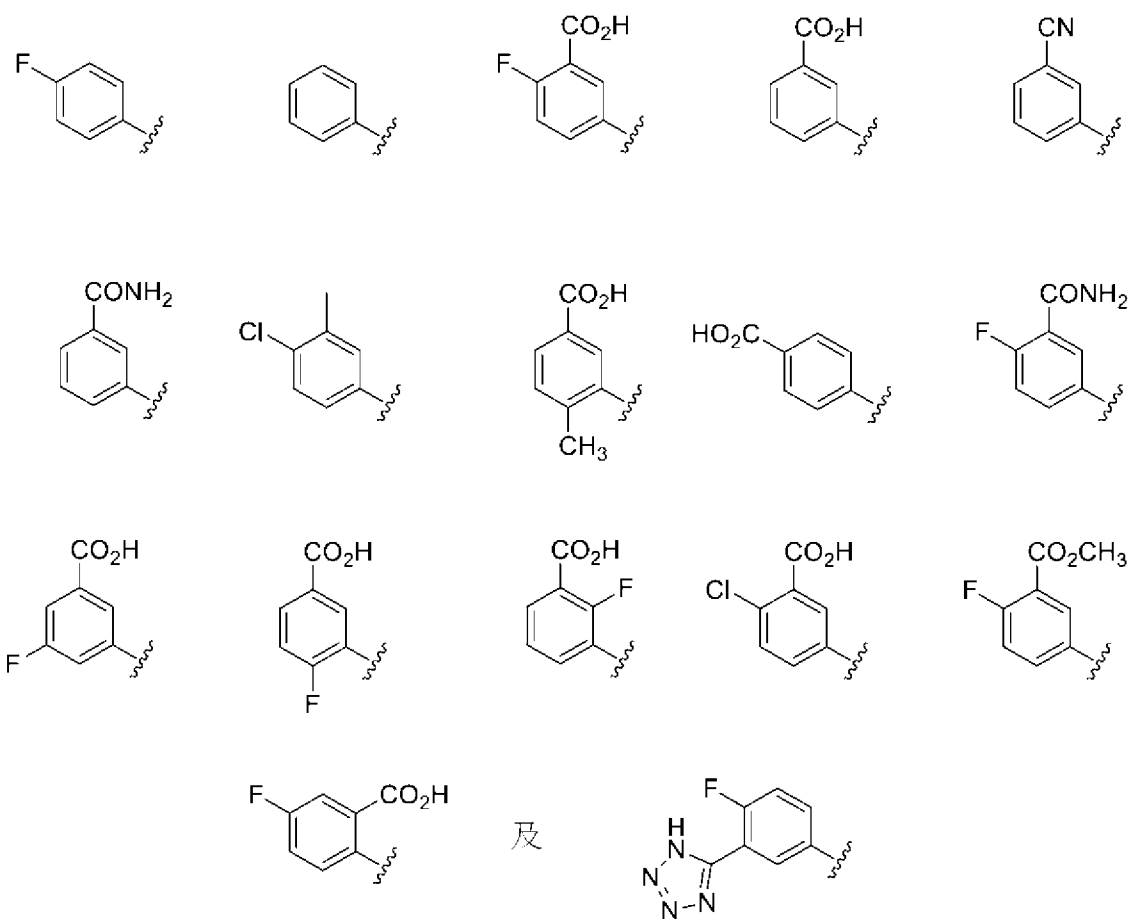
【0116】 在一些實施例中，提供式I、Ia、Ia2、Ia3、Ia2'及Ia3'之化合物，其中A為C(R⁵)(R⁶)，或在式中顯示為C(R⁵)(R⁶)，其中R⁵選自芳基、芳氧基、芳胺基、芳基-C₁₋₄烷基、雜芳基、雜芳氧基、雜芳胺基及雜芳基-C₁₋₄烷基，其中芳基或雜芳基或部分選自：

第1組



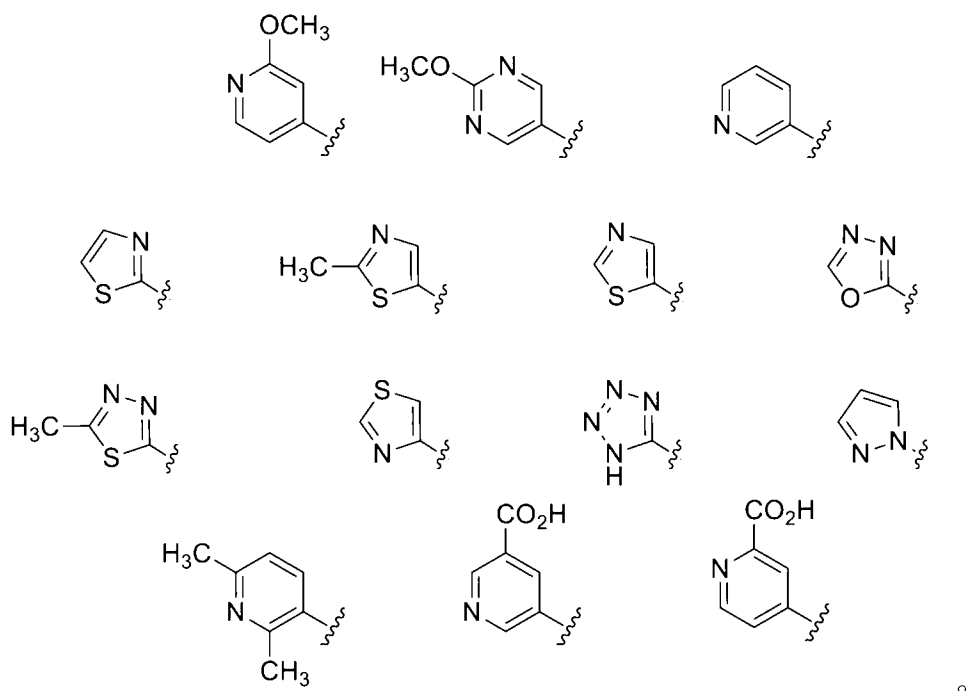
【0117】 在某些所選實施例中，提供式I、Ia、Ia2、Ia3、Ia2'及Ia3'之化合物，其中A為C(R⁵)(R⁶)或在式中顯示為C(R⁵)(R⁶)，其中R⁵選自芳基、芳氧基、芳胺基及芳基-C₁₋₄烷基，其中芳基或部分選自：

子組1a



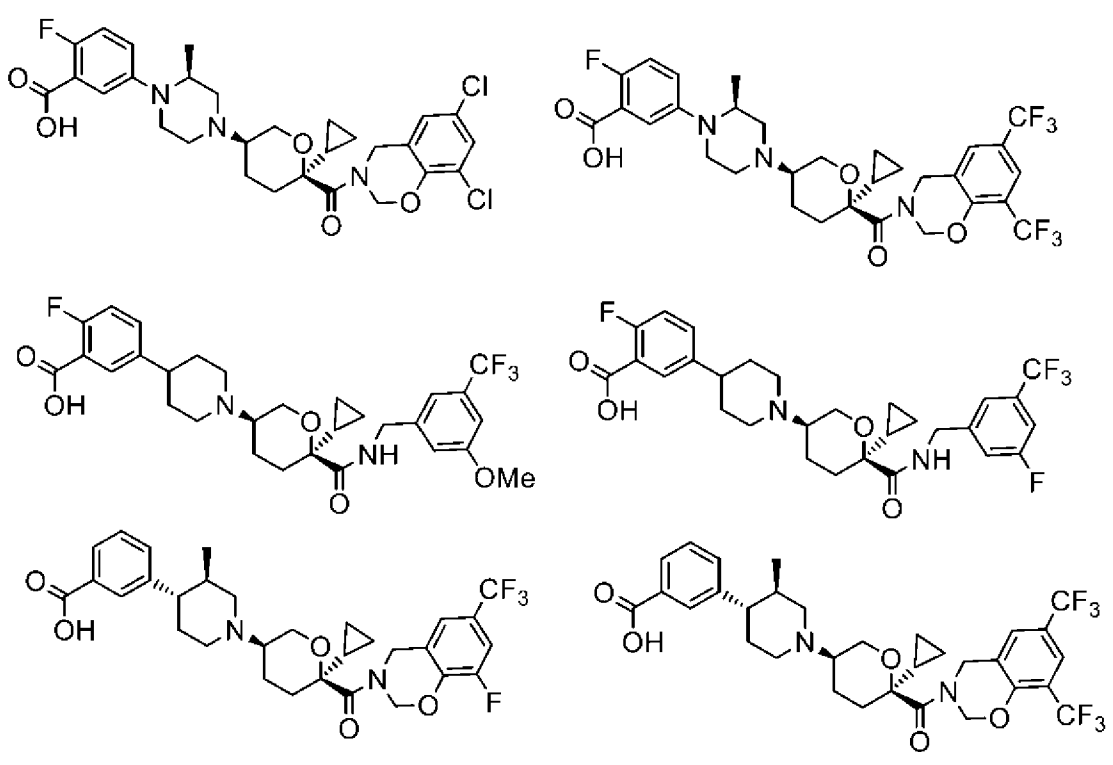
【0118】 在其他所選實施例中，提供式**I**、**Ia**、**Ia2**、**Ia3**、**Ia2'**及**Ia3'**之化合物，其中A為C(R⁵)(R⁶)或在式中顯示為C(R⁵)(R⁶)，其中R⁵選自雜芳基、雜芳氧基、雜芳胺基及雜芳基-C₁₋₄烷基，其中雜芳基或部分選自：

子組1b



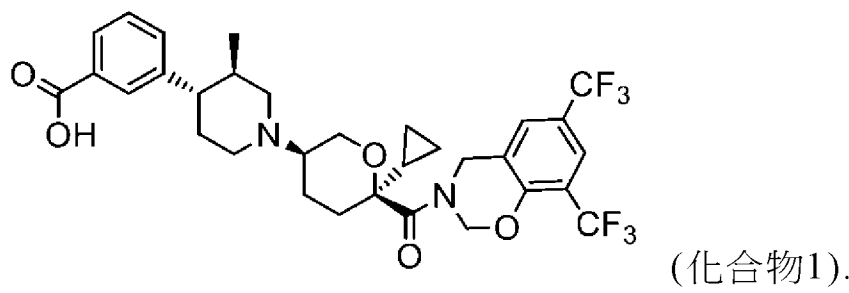
【0119】 在一些實施例中，提供式**I**、**Ic**、**Ic2**、**Ic3**、**Ic2'**及**Ic3'**之化合物，其中A為N(R⁵)或在式中顯示為N(R⁵)，其中R⁵選自芳基、芳基-C₁₋₄烷基、雜芳基及雜芳基-C₁₋₄烷基，其中芳基或雜芳基或部分選自上述群組1。在某些所選實施例中，提供式**I**、**Ic**、**Ic2**、**Ic3**、**Ic2'**及**Ic3'**之化合物，其中A為N(R⁵)或在式中顯示為N(R⁵)，其中R⁵選自芳基及芳基-C₁₋₄烷基，其中芳基或部分選自上述子組1a。在其他所選實施例中，提供式**I**、**Ic**、**Ic2**、**Ic3**、**Ic2'**及**Ic3'**之化合物，其中A為N(R⁵)或在式中顯示為N(R⁵)，其中R⁵選自雜芳基及雜芳基-C₁₋₄烷基，其中雜芳基或部分選自上述子組1b。

【0120】 在一些實施例中，CCR2拮抗劑具有選自由以下組成之群的式



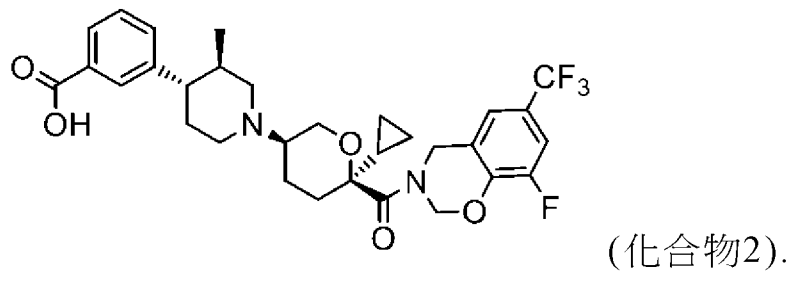
或其醫藥學上可接受之鹽。

【0121】 在一些實施例中，CCR2拮抗劑具有式



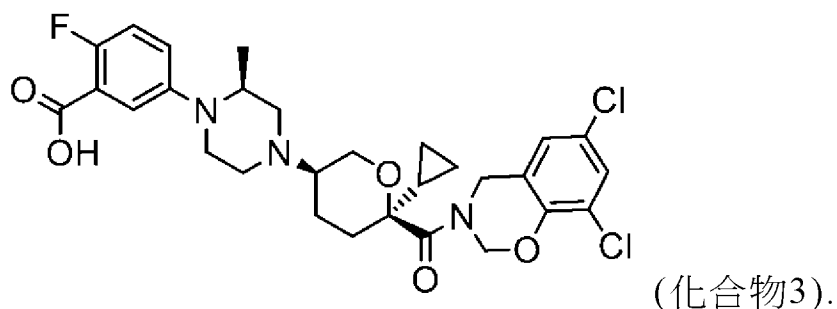
或其醫藥學上可接受之鹽。

【0122】 在一些實施例中，CCR2拮抗劑具有式



或其醫藥學上可接受之鹽。

【0123】 在一些實施例中，CCR2拮抗劑具有式



或其醫藥學上可接受之鹽。

【0124】 在一些實施例中，CCR2拮抗劑選自揭示於由 ChemoCentryx 2016年5月19日申請的源自申請案第15/158,713號之 US2016/0340356中之化合物或醫藥組合物。出於所有目的，該申請案之內容併入本文中。

【0125】 在一些實施例中，CCR2趨化激素受體拮抗劑係選自由以下組成之群：AZ889、AZD2423、INCB-8761、MK-0812、BMS-813160、INCB-003284、PF-04634817、BMS-741672、森尼韋若、CCX-140。

B. PD-1抑制劑及PD-L1抑制劑

【0126】 本文中所提供之方法、組合物及套組包括免疫檢查點抑制劑，諸如PD-1/PD-L1路徑抑制劑(藥劑)。本發明之PD-1及/或PD-L1抑制劑包括小分子及抗體。

【0127】 在一些實施例中，PD-L1抑制劑可為德瓦魯單抗或阿特珠單抗或艾維路單抗或BMS-936559 (MDX-1105)或ALN-PDL或TSR-042或KD-033或CA-170或CA-327或STI-1014或MEDI-0680或KY-1003。

【0128】 在一些實施例中，PD-L1抑制劑可為德瓦魯單抗或阿特珠單抗或艾維路單抗或BMS-936559 (MDX-1105)或ALN-PDL或TSR-042或KD-033或CA-170或STI-1014或MEDI-0680或KY-1003。德瓦魯單抗

(MEDI4736)為抵抗PD-L1之人類單株抗體。阿特珠單抗(MPDL3280A)為抵抗PD-L1之經完全人類化、工程化之IgG1單株抗體。艾維路單抗(MSB0010718C)為抵抗PD-L1之經完全人類化、工程化之IgG1單株抗體。BMS-936559 (MDX-1105)為抵抗PD-L1之完全人類IgG4單株抗體。ALN-PDL為靶向PD-L1之抑制性RNA (RNAi)。TSR-042係指針對PD-1/PD-L1路徑之經工程化之嵌合抗體。KD-033係指雙官能抗PD-L1/IL-15融合蛋白質，其中該抗PD-L1抗體藉由IL-15受體之sushi域在其尾部處連接至細胞介素IL-15。CA-170係指PD-L1及VISTA之小分子拮抗劑。STI-1014係指抗PD-L1抗體。KY-1003為抵抗PD-L1之單株抗體。CA-327係指PD-L1及TIM3之小分子拮抗劑。

【0129】 在一些實施例中，PD-1及/或PD-L1抑制劑係選自由以下組成之群：德瓦魯單抗、阿特珠單抗、派立珠單抗、納武單抗、AP-106、AP-105、MSB-2311、CBT-501、艾維路單抗、AK-105、IO-102、IO-103、PDR-001、CX-072、SHR-1316、JTX-4014、GNS-1480、重組經人類化之抗PD1 mAb (Shanghai Junshi Biosciences)、REGN-2810、溶瘤病毒(pelareorep)、SHR-1210、PD1/PDL1抑制劑疫苗(THERAVECTYS)、BGB-A317、重組經人類化之抗PD-1 mAb (BioThera Solutions)、靶向PD-1之Probody (CytomX)、XmAb-20717、FS-118、PSI-001、SN-PDL01、SN-PD07、PD-1改性TIL (Sangamo Therapeutics)、PRS-332、FPT-155、jienuo mAb (Genor Biopharma)、TSR-042、REGN-1979、REGN-2810、雷米諾他(resminostat)、FAZ-053、PD-1/CTLA-4雙特異性抗體(MacroGenics)、MGA-012、MGD-013、M-7824、基於PD-1之雙特異性抗體(Beijing Hanmi

Pharmaceutical)、AK-112、AK-106、AK-104、AK-103、BI-754091、ENUM-244C8、MCLA-145、MCLA-134、抗PD1溶瘤單株抗體(Transgene SA)、AGEN-2034、IBI-308、WBP-3155、JNJ-63723283、MEDI-0680、SSI-361、CBT-502、抗PD-1雙特異性抗體、雙靶向抗PD-1/LAG-3 mAb (TESARO)、雙靶向抗PD-1/TIM-3 mAb (TESARO)、PF-06801591、LY-3300054、BCD-100、STI-1110、派立珠單抗生物類似物、納武單抗生物類似物、PD-L1-TGF- β 療法、KY-1003、STI-1014、GLS-010、AM-0001、GX-P2、KD-033、PD-L1/BCMA雙特異性抗體(Immune Pharmaceuticals)、靶向PD-1/Ox40之雙特異性抗體(Immune Pharmaceuticals)、BMS-936559、抗PD-1/VEGF-A達爾潘蛋白(DARPin)(Molecular Partners)、mDX-400、ALN-PDL、PD-1抑制劑肽(Aurigene)、siRNA負載的樹突狀細胞疫苗(Alnylam Pharmaceuticals)、GB-226、靶向PD-L1之基於CAR-TNK之免疫療法(TNK Therapeutics/NantKwest)、INSIX RA、INDUS-903、AMP-224、抗CTLA-4/抗PD-1雙特異性經人類化之抗體(Akeso Biopharma)、B7-H1疫苗(State Key Laboratory of Cancer Biology/Fourth Military Medical University)及GX-D1。

【0130】 在一些實施例中，PD-1抑制劑可為派立珠單抗或納武單抗或IBI-308或mDX-400或BGB-108或MEDI-0680或SHR-1210或PF-06801591或PDR-001或GB-226或STI-1110。納武單抗(亦稱為OPDIVO™、MDX-1106、BMS-936558及ONO-4538)為抵抗PD-1之人類IgG4單株抗體。派立珠單抗(亦稱為KEYTRUDA®、拉立珠單抗(lambrolizumab)及MK-34)為抵抗PD-1之經人類化之IgG4 κ 同型單株抗

體。IBI-308係指針對PD-1之單株抗體。mDX-400係指抵抗PD-1之小鼠抗體。BGB-108為抵抗PD-1之經人類化之單株抗體。MEDI-0680 (AMP-514)為抵抗PD-1之經人類化之IgG4單株抗體。SHR-1210係指抵抗PD-1之單株抗體。PF-06801591為抵抗PD-1之單株抗體。PDR-001係指抵抗PD-1之單株抗體。GB-226係指抵抗PD-1之單株抗體。STI-1110係指抵抗PD-1之單株抗體。

【0131】 在一些實施例中，PD-1抑制劑為RPM1-14。

【0132】 在一些實施例中，PD-1抑制劑為選自納武單抗、派立珠單抗或皮立珠單抗之抗體。

【0133】 本文所述之抗PD-1抗體及抗體片段涵蓋具有胺基酸序列由所述抗體之胺基酸序列變化但保留結合PD-1之能力的蛋白質。

【0134】 在一些實施例中，抗PD-1抗體包括結合至PD-1的雙特異性抗體及類似抗體之治療蛋白質，包括DARTs[®]、DUOBODIES[®]、BITES[®]、XmAbs[®]、TandAbs[®]、Fab衍生物及其類似物。

【0135】 本文所述之抗PD-L1抗體及抗體片段涵蓋具有胺基酸序列由所述抗體之胺基酸序列變化但保留結合PD-L1之能力的蛋白質。當與母序列相比時，該等變體抗體及其片段可包含胺基酸之一或多個添加、缺失或替代，但展現生物活性實質上等效或實質上生物等效於所述抗體之生物活性。

【0136】 在一些實施例中，抗PD-L1抗體包括結合至PD-L1的雙特異性抗體及類似抗體之治療蛋白質，包括DARTs[®]、DUOBODIES[®]、BITES[®]、XmAbs[®]、TandAbs[®]、Fab衍生物及其類似物。

【0137】 另外PD-1/PD-L1路徑抑制劑之非限制性實例描述於例如

Chen及Han, *Jour Clin Invest*, 2015, 125(9):3384-3391, 美國專利第8,168,757號、第8,354,509號、第8,552,154號、第8,741,295號及第9,212,224號；美國專利申請公開案第2014/0341917號、第2015/0203580號及第2015/0320859號；國際專利申請公開案第WO2015/026634號中。

【0138】 若例如生物產物高度類似於已經FDA批准之生物產物(稱為參考產物)，則將生物產物例如抗體或其片段視為生物類似物。就參考產物之安全性及效用而言，生物類似物不具有臨床上有意義的差異。生物類似物亦可具有與其參考產物相同的作用機制、投與途徑、劑型及強度。

【0139】 若例如生物產物為醫藥等效物或醫藥替代物，則將兩種生物產物例如抗體或其片段視為生物等效的，當在類似實驗條件下以相同莫耳劑量(單次劑量或多次劑量)投與時，該等醫藥等效物或醫藥替代物之吸收速率及程度不顯示有效差異。若抗體在其吸收程度上而不在其吸收速率上相當，則將一些抗體視為等效物或醫藥替代物，且又可將其視為生物等效的，此係因為吸收速率之該等差異係故意的且反映在標記中，對於在例如長期使用方面達到有效的主體藥物濃度而言並非必要的，且對於所研究之特定藥品而言被視為醫療上無關緊要的。

【0140】 在一些實施例中，若在兩種生物產物之安全性、純度或濃度中不存在臨床上有意義的差異，則兩種生物產物(例如，兩種抗體或其片段)係生物等效的。

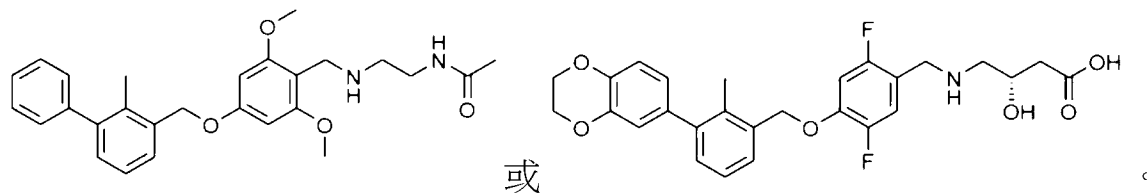
【0141】 在其他具體例中，若患者可在參考產物與生物產物之間切換一或多次而無不利影響之風險的預期增加，包括與不含該切換之持續療法相比，臨床上有效的免疫原性改變或效用減弱，則兩種生物產物(例如，兩種抗體或其片段)係生物等效的。

【0142】 在其他實施例中，若兩種生物產物兩者均藉由用於已知該等機制之程度的條件的常見作用機制起作用，則兩種生物產物(例如，兩種抗體或其片段)係生物等效的。

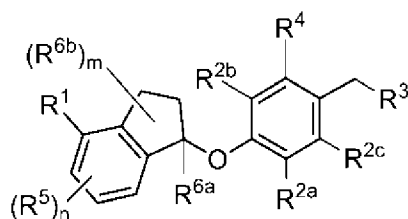
【0143】 生物等效性可藉由活體內及/或活體外方法證明。生物等效性量測包括例如(a)人類或其他哺乳動物中之活體內測試，其中量測血液、血漿、血清或其他生物流體中隨時間而變的抗體或其代謝物之濃度；(b)已與人類活體內生物可用性資料相關且合理地預測人類活體內生物可用性資料之活體外測試；(c)人類或其他哺乳動物中之活體內測試，其中量測隨時間而變的抗體(或其靶標)之適當急性藥理學效應；及(d)建立抗體之安全性、功效或生物可用性或生物等效性之良好控制的臨床試驗。

【0144】 本文所述之抗體之生物改良變體可基於對靶抗原(例如，PD-1或PD-L1)具有特異性之現有參比抗體，該參考抗體已經歷變化使得(例如)其對其靶抗原具有較高結合親和力及/或結合至與參比抗體不同的抗原決定基，或具有更多合意的治療功效、表現及/或生物物理學特徵。

【0145】 在一些實施例中，PD-1及/或PD-L1抑制劑係具有下式之小分子PD-1/PD-L1抑制劑：



【0146】 在一些實施例中，PD-1及/或PD-L1抑制劑係具有式(II)之小分子PD-1/PD-L1抑制劑



(II)

或其醫藥學上可接受之鹽；其中：

R^1 選自由鹵素、 C_{5-8} 環烷基、 C_{6-10} 芳基及噻吩基組成之群，其中該等 C_{6-10} 芳基及噻吩基視情況經1至5個 R^x 取代基取代；

各 R^x 獨立地選自由以下組成之群：鹵素、 $-CN$ 、 $-R^c$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CONR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-OC(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^bC(O)R^a$ 、 $-NR^bC(O)_2R^c$ 、 $-NR^a-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-OR^a$ 、 $-O-X^1-OR^a$ 、 $-O-X^1-CO_2R^a$ 、 $-O-X^1-CONR^aR^b$ 、 $-X^1-OR^a$ 、 $-X^1-NR^aR^b$ 、 $-X^1-CO_2R^a$ 、 $-X^1-CONR^aR^b$ 、 $-SF_5$ 及 $-S(O)_2NR^aR^b$ ，其中各 X^1 為 C_{1-4} 伸烷基；各 R^a 及 R^b 獨立地選自氫、 C_{1-8} 烷基及 C_{1-8} 鹵烷基，或當連接至同一氮原子時，可與該氮原子組合形成具有0至2個選自N、O或S之另外雜原子作為環成員的五員或六員環，其中該五員或六員環視情況經側氧基取代；各 R^c 獨立地選自由以下組成之群： C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基及 C_{1-8} 鹵烷基；且視情況當兩個 R^x 取代基在相鄰原子上時，其經組合形成稠合五員、六員或七員碳環或雜環，其視情況經1至3個獨立地選自鹵基、側氧基、 C_{1-8} 鹵烷基及 C_{1-8} 烷基之取代基取代；

各 R^{2a} 、 R^{2b} 及 R^{2c} 獨立地選自由以下組成之群：H、鹵素、 $-CN$ 、 $-R^d$ 、 $-CO_2R^e$ 、 $-CONR^eR^f$ 、 $-C(O)R^e$ 、 $-OC(O)NR^eR^f$ 、 $-NR^fC(O)R^e$ 、 $-NR^fC(O)_2R^d$ 、 $-NR^e-C(O)NR^eR^f$ 、 $-NR^eR^f$ 、 $-OR^e$ 、 $-O-X^2-OR^e$ 、 $-O-X^2-CONR^eR^f$ 、 $-O-X^2-CO_2R^e$ 、 $-X^2-OR^e$ 、 $-X^2-NR^eR^f$ 、 $-X^2-CO_2R^e$ 、 $-X^2-CONR^eR^f$ 、 $-SF_5$ 、 $-S(O)_2NR^eR^f$ 、 C_{6-10} 芳基及 C_{5-10} 雜芳基，其中各 X^2 為 C_{1-4} 伸烷基；各 R^e 及 R^f 獨立地選自氫、 C_{1-8} 烷基及 C_{1-8} 鹵烷基，或當連接至同一氮原子時，可與該氮原子組合形成具有0至2個選自

N、O及S之另外雜原子作為環成員的五員或六員環，且該環視情況經側氧基取代；各 R^d 獨立地選自由 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基及 C_{1-8} 鹵烷基組成之群；

R^3 選自由 $-NR^gR^h$ 及 C_{4-12} 雜環基組成之群，其中該 C_{4-12} 雜環基視情況經1至6個 R^y 取代；

各 R^y 獨立地選自由以下組成之群：鹵素、 $-CN$ 、 $-R^i$ 、 $-CO_2R^j$ 、 $-CONR^jR^k$ 、 $-CONHC_{1-6}$ 烷基-OH、 $-C(O)R^j$ 、 $-OC(O)NR^jR^k$ 、 $-NR^jC(O)R^k$ 、 $-NR^jC(O)_2R^k$ 、 $CONOH$ 、 PO_3H_2 、 $-NR^j-C_{1-6}$ 烷基- $C(O)_2R^k$ 、 $-NR^jC(O)NR^jR^k$ 、 $-NR^jR^k$ 、 $-OR^j$ 、 $-S(O)_2NR^jR^k$ 、 $-O-C_{1-6}$ 烷基- OR^j 、 $-O-C_{1-6}$ 烷基- NR^jR^k 、 $-O-C_{1-6}$ 烷基- CO_2R^j 、 $-O-C_{1-6}$ 烷基- $CONR^jR^k$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基- OR^j 、 $-C_{1-6}$ 烷基- NR^jR^k 、 $-C_{1-6}$ 烷基- CO_2R^j 、 $-C_{1-6}$ 烷基- $CONR^jR^k$ 及 SF_5 ，

其中 R^y 之該 C_{1-6} 烷基部分視情況進一步經OH、 SO_2NH_2 、 $CONH_2$ 、 $CONOH$ 、 PO_3H_2 、 $COO-C_{1-8}$ 烷基或 CO_2H 取代，其中各 R^j 及 R^k 獨立地選自氫、 C_{1-8} 烷基(其視情況經1至2個選自OH、 SO_2NH_2 、 $CONH_2$ 、 $CONOH$ 、 PO_3H_2 、 $COO-C_{1-8}$ 烷基或 CO_2H 取代)及 C_{1-8} 鹵烷基(其視情況經1至2個選自OH、 SO_2NH_2 、 $CONH_2$ 、 $CONOH$ 、 PO_3H_2 、 $COO-C_{1-8}$ 烷基或 CO_2H 取代)，或當連接至同一氮原子時， R^j 及 R^k 可與該氮原子組合形成具有0至2個選自N、O或S之另外雜原子作為環成員的五員或六員環，且該環視情況經側氧基取代；各 R^i 獨立地選自由以下組成之群： $-OH$ 、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基及 C_{1-8} 鹵烷基，其中之每一者可視情況經OH、 SO_2NH_2 、 $CONH_2$ 、 $CONOH$ 、 PO_3H_2 、 $COO-C_{1-8}$ 烷基或 CO_2H 取代；

R^g 選自由H、 C_{1-8} 鹵烷基及 C_{1-8} 烷基組成之群；

R^h 選自 $-C_{1-8}$ 烷基、 C_{1-8} 鹵烷基、 C_{1-8} 烷基- $COOH$ 、 C_{1-8} 烷基-OH、 C_{1-8} 烷基- $CONH_2$ 、 C_{1-8} 烷基- SO_2NH_2 、 C_{1-8} 烷基- PO_3H_2 、 C_{1-8} 烷基- $CONOH$ 、

C_{1-8} 烷基- $NR^{h1}R^{h2}$ 、 $-C(O)-C_{1-8}$ 烷基、 $-C(O)-C_{1-8}$ 烷基-OH、 $-C(O)-C_{1-8}$ 烷基-COOH、 C_{3-10} 環烷基、 $-C_{3-10}$ 環烷基-COOH、 $-C_{3-10}$ 環烷基-OH、 C_{4-8} 雜環基、 $-C_{4-8}$ 雜環基-COOH、 $-C_{4-8}$ 雜環基-OH、 $-C_{1-8}$ 烷基- C_{4-8} 雜環基、 $-C_{1-8}$ 烷基- C_{3-10} 環烷基、 C_{5-10} 雜芳基、 $-C_{1-8}$ 烷基- C_{5-10} 雜芳基、 C_{10} 碳環基、 $-C_{1-8}$ 烷基- C_{6-10} 芳基、 $-C_{1-8}$ 烷基- $(C=O)-C_{6-10}$ 芳基、 $-C_{1-8}$ 烷基- $NH(C=O)-C_{1-8}$ 烯基、 $-C_{1-8}$ 烷基- $NH(C=O)-C_{1-8}$ 烷基、 $-C_{1-8}$ 烷基- $NH(C=O)-C_{1-8}$ 炔基、 $-C_{1-8}$ 烷基- $(C=O)-NH-C_{1-8}$ 烷基-COOH及 $-C_{1-8}$ 烷基- $(C=O)-NH-C_{1-8}$ 烷基-OH，其視情況經 CO_2H 取代；或

與其所連接之N組合的 R^h 為包含1至3個天然胺基酸及0至2個非天然胺基酸之單肽、二肽或三肽，其中

該等非天然胺基酸具有選自由 C_{2-4} 羥烷基、 C_{1-3} 烷基-胍基及 C_{1-4} 烷基-雜芳基組成之群的 α 碳取代基，

各天然或非天然胺基酸之 α 碳視情況進一步經甲基取代，及

單肽、二肽或三肽之末端部分選自由 $C(O)OH$ 、 $C(O)O-C_{1-6}$ 烷基及 PO_3H_2 組成之群，其中

R^{h1} 及 R^{h2} 各自獨立地選自由H、 C_{1-6} 烷基及 C_{1-4} 羥烷基組成之群；

R^h 之該等 C_{1-8} 烷基部分視情況進一步經1至3個獨立地選自以下之取代基取代： OH 、 $COOH$ 、 SO_2NH_2 、 $CONH_2$ 、 $CONOH$ 、 $COO-C_{1-8}$ 烷基、 PO_3H_2 及 C_{5-6} 雜芳基，其視情況經1至2個 C_{1-3} 烷基取代基取代，

R^h 之該 C_{10} 碳環基、該 C_{5-10} 雜芳基及該 C_{6-10} 芳基部分視情況經1至3個獨立地選自以下之取代基取代： OH 、 $B(OH)_2$ 、 $COOH$ 、 SO_2NH_2 、 $CONH_2$ 、 $CONOH$ 、 PO_3H_2 、 $COO-C_{1-8}$ 烷基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基-OH、 C_{1-4} 烷基- SO_2NH_2 、 C_{1-4} 烷基 $CONH_2$ 、 C_{1-4} 烷基- $CONOH$ 、 C_{1-4} 烷基- PO_3H_2 、

C₁₋₄烷基-COOH及苯基，及

R^h之該C₄₋₈雜環基及C₃₋₁₀環烷基視情況經1至4個R^w取代基取代；

各R^w取代基獨立地選自C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷基-OH、C₁₋₄烷基-COOH、C₁₋₄烷基-SO₂NH₂、C₁₋₄烷基CONH₂、C₁₋₄烷基-CONOH、C₁₋₄烷基-PO₃H、OH、COO-C₁₋₈烷基、COOH、SO₂NH₂、CONH₂、CONOH、PO₃H₂及側氧基；

R⁴係選自由以下組成之群：O-C₁₋₈烷基、O-C₁₋₈鹵烷基、O-C₁₋₈烷基-R^z、C₆₋₁₀芳基、C₅₋₁₀雜芳基、-O-C₁₋₄烷基-C₆₋₁₀芳基及-O-C₁₋₄烷基-C₅₋₁₀雜芳基，其中該C₆₋₁₀芳基及該C₅₋₁₀雜芳基視情況經1至5個R^z取代；

各R^z獨立地選自由以下組成之群：鹵素、-CN、-R^m、-CO₂Rⁿ、-CONRⁿR^p、-C(O)Rⁿ、-OC(O)NRⁿR^p、-NRⁿC(O)R^p、-NRⁿC(O)₂R^m、-NRⁿ-C(O)NRⁿR^p、-NRⁿR^p、-ORⁿ、-O-X³-ORⁿ、-O-X³-NRⁿR^p、-O-X³-CO₂Rⁿ、-O-X³-CONRⁿR^p、-X³-ORⁿ、-X³-NRⁿR^p、-X³-CO₂Rⁿ、-X³-CONRⁿR^p、-SF₅、-S(O)₂RⁿR^p、-S(O)₂NRⁿR^p及三員至七員碳環或四員至七員雜環，其中該三員至七員碳環或四員至七員雜環視情況經1至5個R^t取代，其中各R^t獨立地選自由以下組成之群：C₁₋₈烷基、C₁₋₈鹵烷基、-CO₂Rⁿ、-CONRⁿR^p、-C(O)Rⁿ、-OC(O)NRⁿR^p、-NRⁿC(O)R^p、-NRⁿC(O)₂R^m、-NRⁿ-C(O)NRⁿR^p、-NRⁿR^p、-ORⁿ、-O-X³-ORⁿ、-O-X³-NRⁿR^p、-O-X³-CO₂Rⁿ、-O-X³-CONRⁿR^p、-X³-ORⁿ、-X³-NRⁿR^p、-X³-CO₂Rⁿ、-X³-CONRⁿR^p、-SF₅及-S(O)₂NRⁿR^p；

其中各X³為C₁₋₄伸烷基；各Rⁿ及R^p獨立地選自氫、C₁₋₈烷基及C₁₋₈鹵烷基，或當連接至同一氮原子時，可與該氮原子組合形成具有0至2個選自N、O或S之另外雜原子作為環成員的五員或六員環，且該環視情況經側氧

基取代；各 R^m 獨立地選自由 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基及 C_{1-8} 鹵烷基組成之群；且視情況當兩個 R^r 取代基在相鄰原子上時，其經組合形成視情況經側氧基取代之稠合五員或六員碳環或雜環；

n 為0、1、2或3；

各 R^5 獨立地選自由以下組成之群：鹵素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{R}^q$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^r$ 、 $-\text{CONR}^r\text{R}^s$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^r$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^r\text{R}^s$ 、 $-\text{NR}^r\text{C}(\text{O})\text{R}^s$ 、 $-\text{NR}^r\text{C}(\text{O})_2\text{R}^q$ 、 $-\text{NR}^r-\text{C}(\text{O})\text{NR}^r\text{R}^s$ 、 $-\text{NR}^r\text{R}^s$ 、 $-\text{OR}^r$ 、 $-\text{O}-\text{X}^4-\text{OR}^r$ 、 $-\text{O}-\text{X}^4-\text{NR}^r\text{R}^s$ 、 $-\text{O}-\text{X}^4-\text{CO}_2\text{R}^r$ 、 $-\text{O}-\text{X}^4-\text{CONR}^r\text{R}^s$ 、 $-\text{X}^4-\text{OR}^r$ 、 $-\text{X}^4-\text{NR}^r\text{R}^s$ 、 $-\text{X}^4-\text{CO}_2\text{R}^r$ 、 $-\text{X}^4-\text{CONR}^r\text{R}^s$ 、 $-\text{SF}_5$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^r\text{R}^s$ ，其中各 X^4 為 C_{1-4} 伸烷基；各 R^r 及 R^s 獨立地選自氫、 C_{1-8} 烷基及 C_{1-8} 鹵烷基，或當連接至同一氮原子時，可與該氮原子組合形成具有0至2個選自N、O或S之另外雜原子作為環成員的五員或六員環，且該環視情況經側氧基取代；各 R^q 獨立地選自由 C_{1-8} 烷基及 C_{1-8} 鹵烷基組成之群；

R^{6a} 選自由H、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 鹵烷基組成之群；

各 R^{6b} 獨立地選自由以下組成之群：F、 C_{1-4} 烷基、 $\text{O}-\text{R}^u$ 、 C_{1-4} 鹵烷基、 NR^uR^v ，其中各 R^u 及 R^v 獨立地選自氫、 C_{1-8} 烷基及 C_{1-8} 鹵烷基，或當連接至同一氮原子時，可與該氮原子組合形成具有0至2個選自N、O或S之另外雜原子作為環成員的五員或六員環，且該環視情況經側氧基取代；及

m 為0、1、2、3或4。

【0147】 在一些實施例中，小分子PD-1/PD-L1抑制劑選自揭示於2017年6月26日由ChemoCentryx所申請之WO 2018/005374中之化合物或醫藥組合物。出於所有目的，該申請案之內容併入本文中。

【0148】 本發明之PD-1及/或PD-L1抑制劑可經調配以扼止化合物或抗體之降解或最小化抗體之免疫原性。本領域中已知達成該目的之多種技術。

IV. 醫藥組合物

【0149】 本文中所提供之醫藥組合物(諸如包括用於調節CCR2活性之化合物及用於阻斷PD-1/PD-L1路徑之藥劑的彼等組合物)可含有醫藥載劑或稀釋劑。

【0150】 如本文中所用之術語「組合物」意欲涵蓋包含呈規定量之規定成分的產物，以及直接或間接由呈規定量之規定成分的組合而產生的任何產物。「醫藥學上可接受」意謂載劑、稀釋劑或賦形劑必須與調配物之其他成分相容且對其接受者無害。

【0151】 諸如本發明之抗體的生物產物可以含有一或抗體或其片段及醫藥學上可接受之載劑的醫藥組合物的形式構成。如本文所用，「醫藥學上可接受之載劑」包括生理相容之任何及全部溶劑、分散介質、塗覆劑、抗細菌劑及抗真菌劑、等張劑及吸收延遲劑及其類似物。較佳地，載劑適用於靜脈內、肌內、皮下、非經腸、脊椎或表皮投與(例如藉由注射或輸注)。本發明之醫藥組合物可包括一或多種醫藥學上可接受之鹽、抗氧化劑、水性及非水性載劑及/或佐劑，諸如防腐劑、潤濕劑、乳化劑及分散劑。

【0152】 用於投與本發明之化合物及藥劑之醫藥組合物宜以單位劑型呈現且可藉由藥劑學及藥物遞送技術中熟知之方法中之任一者製備。所有方法均包括使活性成分與構成一或多種附屬成分之載劑結合的步驟。一般而言，藉由使活性成分與液體載劑或細粉狀固體載劑或兩者均勻且緊密

地結合，且接著必要時使產物成形為所需調配物來製備醫藥組合物。在醫藥組合物中，活性目標化合物之包括量足以對疾病之過程或病況起所需作用。

【0153】 含有活性成分之醫藥組合物可呈適用於經口使用之形式，例如作為錠劑、糖衣錠、口含錠、水性或油性懸浮液、可分散粉劑或顆粒、如美國專利第6,451,339號中所述之乳液及自身乳化液、硬膠囊或軟膠囊、糖漿劑、酏劑、溶液、口腔貼片、經口凝膠、口嚼錠、咀嚼錠、發泡粉末及發泡錠劑。可根據用於製造醫藥組合物之此項技術已知之任何方法製備意欲用於經口使用之組合物，且該等組合物可含有一或多種選自由以下組成之群的藥劑：甜味劑、調味劑、著色劑、抗氧化劑及防腐劑以便提供醫藥學上精緻且適口的製劑。錠劑含有與無毒性醫藥學上可接受之賦形劑混雜之活性成分，該等賦形劑適用於製造錠劑。此等賦形劑可為例如惰性稀釋劑，諸如纖維素、二氧化矽、氧化鋁、碳酸鈣、碳酸鈉、葡萄糖、甘露醇、山梨糖醇、乳糖、磷酸鈣或磷酸鈉；粒化劑及崩解劑，例如玉米澱粉或褐藻酸；結合劑，例如PVP、纖維素、PEG、澱粉、明膠或阿拉伯膠；及潤滑劑，例如硬脂酸鎂、硬脂酸或滑石。錠劑可不包覆包衣或其可藉由已知技術包覆包衣(腸溶或以其他方式)以延遲在胃腸道中之崩解及吸收，且從而經較長時段提供持久作用。例如，可採用時間延遲材料，諸如單硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。其亦可藉由美國專利第4,256,108號、第4,166,452號及第4,265,874號中所述之技術包覆包衣，以形成滲透治療錠劑以便控釋。

【0154】 用於經口使用之調配物亦可以硬明膠膠囊形式呈現，其中活性成分與惰性固體稀釋劑(例如碳酸鈣、磷酸鈣或高嶺土)混合；或以軟

明膠膠囊形式呈現，其中活性成分與水或油狀介質(例如花生油、液體石蠟或橄欖油)混合。另外，乳液可利用非水可混溶成分(諸如油)來製備且利用界面活性劑(諸如單二酸甘油酯、PEG酯及其類似物)來穩定化。

【0155】 水性懸浮液含有與適用於製造水性懸浮液之賦形劑混雜的活性材料。該等賦形劑為懸浮劑，例如羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素、羥基-丙基甲基纖維素、海藻酸鈉、聚乙烯吡咯啉酮、黃耆膠及阿拉伯膠；分散劑或潤濕劑可為天然產生之磷脂，例如卵磷脂，或環氧烷與脂肪酸之縮合產物，例如聚氧乙烯硬脂酸酯，或氧化乙烯與長鏈脂族醇之縮合產物，例如十七仲乙基氧基十六醇，或氧化乙烯與衍生自脂肪酸及己糖醇之偏酯的縮合產物，諸如聚氧乙烯山梨糖醇單油酸酯，或氧化乙烯與衍生自脂肪酸及己糖醇酐之偏酯的縮合產物，例如聚乙烯脫水山梨糖醇單油酸酯。水性懸浮液亦可含有一或多種防腐劑，例如對羥基苯甲酸乙酯或對羥基苯甲酸正丙酯；一或多種著色劑；一或多種調味劑；及一或多種甜味劑，諸如蔗糖或糖精。

【0156】 可藉由使活性成分懸浮於植物油(例如花生油、橄欖油、芝麻油或椰子油)中或礦物油(諸如液體石蠟)中來調配油性懸浮液。油性懸浮液可含有增稠劑，例如蜂蠟、硬石蠟或鯨蠟醇。可添加甜味劑(諸如上述之彼等甜味劑)及調味劑，以提供適口之經口製劑。可藉由添加抗氧化劑諸如抗壞血酸來保存此等組合物。

【0157】 適用於藉由添加水來製備水性懸浮液之可分散粉末及顆粒提供與分散劑或潤濕劑、懸浮劑及一或多種防腐劑摻雜之活性成分。合適的分散劑或潤濕劑及懸浮劑由上文已提及之彼等試劑例示。亦可存在其他賦形劑，例如甜味劑、調味劑及著色劑。

【0158】 本發明之醫藥組合物亦可呈水包油乳液之形式。油相可為植物油，例如橄欖油或花生油；或礦物油，例如液體石蠟；或此等油之混合物。合適的乳化劑可為天然產生之膠狀物，例如阿拉伯膠或黃蓍膠；天然產生之磷脂，例如大豆、卵磷脂；及衍生自脂肪酸及己醣醇酐之酯或偏酯，例如脫水山梨糖醇單油酸酯；及該等偏酯與氧化乙烯之縮合產物，例如聚氧乙烯脫水山梨糖醇單油酸酯。乳液亦可含有甜味劑及調味劑。

【0159】 可利用例如丙三醇、丙二醇、山梨糖醇或蔗糖之甜味劑來調配糖漿劑及酞劑。該等調配物亦可含有緩和劑、防腐劑、調味劑及著色劑。經口溶液可與例如環糊精、PEG及界面活性劑組合製備。

【0160】 醫藥組合物可呈無菌可注射水性或油性懸浮液形式。該懸浮液可根據已知技術使用上文已提及之合適的分散劑或潤濕劑及懸浮劑來調配。無菌可注射製劑亦可為於無毒性非經腸可接受之稀釋劑或溶劑中之無菌可注射溶液或懸浮液，例如呈於1,3-丁二醇中之溶液形式。在可接受之媒劑及溶劑中，可採用的有水、林格氏溶液(Ringer's solution)及等張氯化鈉溶液。另外，無菌非揮發性油習知地用作溶劑或懸浮介質。出於此目的，可採用任何溫和非揮發性油，包括合成單甘油酯或二甘油酯。另外，諸如油酸之脂肪酸可用於製備可注射劑。

【0161】 本發明之化合物及藥劑亦可以用於直腸投與藥物之栓劑形式投與。可藉由將藥物與合適的非刺激性賦形劑混合來製備此等組合物，該賦形劑在常溫下為固體但在直腸溫度下為液體且因此將在直腸中熔融以釋放藥物。該等材料包括可可脂及聚乙二醇。另外，化合物可經由眼部遞送藉助於溶液或軟膏投與。再者，本發明化合物之經皮遞送可藉助於離子導入貼片及其類似物實現。對於局部使用，採用含有本發明之化合物之乳

膏、軟膏、凝膠劑、溶液或懸浮液等。如本文所用，局部應用亦意謂包括使用漱口水及漱口劑。

【0162】 本發明之化合物亦可偶合至作為靶向藥物載劑之合適聚合物的載劑。該等聚合物可包括聚乙炔吡咯啉酮、哌喃共聚物、多羥基-丙基-甲基丙烯醯胺-酚、聚羥乙基-天冬醯胺-酚或經軟脂醯基殘基取代之聚氧化乙炔-聚離胺酸。此外，本發明之化合物可偶合至載劑，該載劑為適用於實現藥物控釋之一類生物可降解聚合物，例如聚乳酸、聚乙醇酸、聚乳酸與聚乙醇酸之共聚物、聚 ϵ -己內酯、多羥基丁酸、聚原酸酯、聚縮醛、聚二氫哌喃、聚氰基丙烯酸酯及水凝膠之交聯或兩親媒性嵌段共聚物。聚合物及半透性聚合物基質可形成為成型物品，諸如瓣膜、支架、導管、輔具及其類似物。在本發明之一個實施例中，本發明之化合物偶合至形成為支架或支架移植物器件的聚合物或半透性聚合物基質。

【0163】 本發明之化合物及藥劑可經調配以放置於醫療器件中，該醫療器件可包括多種習知移植物、支架(包括支架移植物)、導管、膨脹體、筐或可部署或永久地植入體腔內的其他器件中之任一者。作為特定實例，期望具有可將本發明之化合物遞送至已藉由介入技術治療之身體區域的器件及方法。舉例而言，可將化合物及藥劑遞送至腫瘤或腫瘤周圍之微環境中。

【0164】 在一些實施例中，化合物及藥劑可放置於醫療器件諸如支架中，且遞送至治療部位以供治療身體的一部分。支架已用作遞送用於治療劑之媒劑。血管內支架一般永久地植入冠狀動脈或周邊血管中。支架設計包括美國專利第4,733,655號、第4,800,882號及第4,886,062號之彼等設計。該等設計包括金屬及聚合支架兩者，以及自身擴展及膨脹體擴展支

架。支架亦可用於在與血管結構接觸之部位處遞送治療劑，例如，如美國專利第5,102,417號及國際專利申請案第WO 91/12779號及第WO 90/13332號、美國專利第5,419,760號及第5,429,634號中所揭示。

【0165】 術語「放置」意謂化合物及藥劑藉由此項技術中已知之方法塗佈、吸附、置放或以其他方式併入器件中。例如，化合物及藥劑可嵌入塗佈或跨越醫療器件之聚合物材料內及自該等聚合物材料釋放(「基質型」)或由該等聚合物材料包圍且經由該等聚合物材料釋放(「儲集型」)。在稍後的實例中，化合物及藥劑可使用一或多種此項技術中已知的用於產生該等材料的技術而夾帶於聚合物材料內或偶合至該等聚合物材料。在其他調配物中，可鍵聯至醫療器件之表面而無需藉助於可拆卸結合之塗層且隨時間釋放的化合物及藥劑可藉由活性機械或化學製程來移除，或呈在植入部位處呈現抑制劑的永久固定形式。

【0166】 在一個實施例中，可在形成針對醫療器件諸如支架的生物相容性塗層期間將化合物及藥劑與聚合物組合物一起併入。由此等組分產生之塗層通常為均勻的且可用於塗佈許多經設計用於植入之器件。

【0167】 聚合物可視所需釋放速率或所需聚合物穩定性之程度而定為生物穩定聚合物或生物可吸收聚合物，但生物可吸收聚合物對此實施例較佳，因為與生物穩定聚合物不同，其不會在植入後長期存在而引起任何不良的長期局部反應。可使用之生物可吸收聚合物包括(但不限於)聚(L-乳酸)、聚己內酯、聚乙交酯(PGA)、聚(丙交酯-共-乙交酯)(PLLA/PGA)、聚(羥基丁酸酯)、聚(羥基丁酸酯-共-戊酸酯)、聚二氧環己酮、聚原酸酯、聚酸酐、聚(乙醇酸)、聚(D-乳酸)、聚(L-乳酸)、聚(D,L-乳酸)、聚(D,L-丙交酯)(PLA)、聚(L-丙交酯)(PLLA)、聚(乙醇酸-共-碳

酸三亞甲基酯) (PGA/PTMC)、聚氧化乙烯(PEO)、聚二氧環己酮(PDS)、聚磷酸酯、聚磷酸酯胺基甲酸酯、聚(胺基酸)、氰基丙烯酸酯、聚(碳酸三亞甲基酯)、聚(亞胺基碳酸酯)、共聚(醚-酯) (例如, PEO/PLA)、聚草酸伸烷基酯(polyalkylene oxalate)、聚磷氮烯及生物分子, 諸如纖維蛋白、血纖維蛋白原、纖維素、澱粉、膠原蛋白及玻尿酸、聚 ϵ 己內酯、聚羥基丁酸、聚原酸酯、聚縮醛、聚二氫哌喃、聚氰基丙烯酸酯、水凝膠之交聯或兩親媒性嵌段共聚物, 以及此項技術中已知的其他適合的生物可吸收聚合物。同樣, 可使用具有相對低的慢性組織反應之生物穩定聚合物, 諸如聚胺基甲酸酯、聚矽氧及聚酯, 且亦可使用可在醫療器件上溶解及固化或聚合的其他聚合物, 諸如聚烯烴、聚異丁烯及乙烯- α -烯烴共聚物; 丙烯酸系聚合物及共聚物、乙烯基鹵化物聚合物及共聚物, 諸如聚氯乙炔; 聚乙炔吡咯啉酮; 聚乙炔醚, 諸如聚乙炔甲醚; 聚偏二乙炔鹵化物, 諸如聚偏二氟乙炔及聚偏二氯乙炔; 聚丙烯腈、聚乙炔酮; 聚乙炔芳族物, 諸如聚苯乙炔; 聚乙炔酯, 諸如聚乙酸乙炔酯; 乙炔基單體與彼此及烯烴之共聚物, 諸如乙炔-甲基丙烯酸甲酯共聚物、丙烯腈-苯乙炔共聚物、ABS樹脂及乙炔-乙酸乙炔酯共聚物; 哌喃共聚物; 聚羥基-丙基-甲基丙烯醯胺-酚; 聚羥基-天冬醯胺-酚; 經軟脂醯基殘基取代之聚氧化乙炔-聚離胺酸; 聚醯胺, 諸如Nylon 66及聚己內醯胺; 醇酸樹脂、聚碳酸酯; 聚甲醛; 聚醯亞胺; 聚醚; 環氧樹脂、聚胺基甲酸酯; 螺螄; 螺螄-三乙酸酯; 纖維素、乙酸纖維素、丁酸纖維素; 乙酸丁酸纖維素; 塞璐芬(cellophane); 硝酸纖維素; 丙酸纖維素; 纖維素醚; 以及羧甲基纖維素。

【0168】 在一些實施例中, 調配化合物及藥劑以自聚合物塗層釋放

至置放醫療器件之環境中。較佳地，使用數種涉及聚合物載劑或層之熟知的技術中之至少一者來控制溶析，以受控方式經延長的時間範圍(例如，數週或數月)來釋放化合物及藥劑。此等技術中的一些先前已在美國專利申請公開案第20040243225號中描述。

V. 投與組合療法之方法

【0169】 另一方面，本發明提供治療癌症之組合療法。組合療法包括治療有效量之CCR2拮抗劑及治療有效量之PD-1及/或PD-L1抑制劑。治療劑之組合可協同起作用以實現癌症之治療或預防。

【0170】 視疾病狀態及個體情況而定，本發明之化合物、抗體及調配物可藉由以下方式投與：經口、非經腸(例如肌內、腹膜內、靜脈內、ICV、腦池內注射或輸注、皮下注射或植入)、吸入、經鼻、經陰道、經直腸、舌下或局部投與途徑。另外，化合物及抗體可單獨或一起調配，呈含有適合於各投與途徑之習知的無毒性醫藥學上可接受之載劑、佐劑及媒劑的合適劑量單位調配物形式。本發明亦考慮投與呈貯存調配物形式之本發明之化合物及抗體。

【0171】 應理解，任何特定患者之特定劑量濃度及投用頻率可不同且將視多種因素而定，包括所採用之特定化合物的活性、該化合物之代謝穩定性及作用時長、年齡、體重、遺傳特徵、一般健康狀況、性別、飲食、投與模式及時間、分泌速率、藥物組合、特定病狀之嚴重程度及經歷療法之主體。

【0172】 在癌症例如需要趨化激素受體調節之實體腫瘤之治療中，CCR2拮抗劑的適當的劑量濃度一般將為約0.001至100毫克/公斤患者體重/天，其可以單次劑量或多次劑量形式投與。較佳地，劑量濃度將為每日

約0.01 mg/kg至約25 mg/kg；更佳地每日約0.05 mg/kg至約10 mg/kg。合適的劑量濃度可為每日約0.01 mg/kg至25 mg/kg，每日約0.05 mg/kg至10 mg/kg，或每日約0.1 mg/kg至5 mg/kg。在此範圍內，劑量可為每日0.005 mg/kg至0.05 mg/kg、0.05 mg/kg至0.5 mg/kg或0.5 mg/kg至5.0 mg/kg。對於經口投與，組合物較佳以錠劑形式提供，該等錠劑含有1.0至1000毫克之活性成分，尤其為1.0、5.0、10.0、15.0、20.0、25.0、50.0、75.0、100.0、150.0、200.0、250.0、300.0、400.0、500.0、600.0、750.0、800.0、900.0及1000.0毫克之活性成分以實現對欲治療患者的劑量的對症調節。化合物可按每日1至4次、較佳地每日一次或兩次之方案投與。

【0173】 PD-1抑制劑及/或PD-L1抑制劑之適當的劑量濃度一般將為個體之體重的約0.0001 mg/kg至約100 mg/kg，通常為約0.001 mg/kg至約20 mg/kg，且更通常為約0.01 mg/kg至約10 mg/kg。較佳地，劑量在0.1 mg/kg體重至10 mg/kg體重之範圍內。例如，劑量可為0.1 mg/kg體重、0.3 mg/kg體重、1 mg/kg體重、3 mg/kg體重、5 mg/kg體重或10 mg/kg體重，且更佳為0.3 mg/kg體重、1 mg/kg體重、3 mg/kg體重或10 mg/kg體重。基於抗體之典型藥代動力學屬性，投用時程可典型地經設計以實現導致持久受體佔用(receptor occupancy, RO)之暴露。抗體之例示性治療方案需要每週一次、每兩週一次、每三週一次、每四週一次、一月一次、每3個月一次或每三至6個月一次投與。例如，投用時程可包含:(i) 在6週週期中每兩週；(ii)每四週六次劑量，接著每三個月六次劑量；(iii) 每三週；(iv)一次3 mg/kg體重至10 mg/kg體重，接著每2週至3週1 mg/kg體重投與抗體。考慮到IgG4抗體典型地具有2週至3週的半衰期，抗PD-1

或抗PD-L1抗體之較佳投用方案包含經由靜脈內投與之0.3 mg/kg體重至10 mg/kg體重，較佳3 mg/kg體重至10 mg/kg體重，更佳3 mg/kg體重，其中在至多6週或12週週期中每14天給與抗體直至完全反應或確認進行性疾病。小分子之例示性治療方案需要每日、每週兩次、每週三次或每週一次投與。在治療過程期間，劑量及時程可改變。

【0174】 在一些實施例中，同時投與具有不同結合特異性之兩種或多於兩種抗體，在此情況下所投與之各抗體之劑量落在所指示的範圍內。可在多個時刻投與抗體。單次劑量之間的間隔可為例如每週、每2週、每3週、每月、每三個月或每年。間隔亦可為不規律的，如藉由量測患者中針對靶標抗原之抗體的血液含量所指示。在一些方法中，調節劑量以達到約1 mg/ml至1000 mg/ml之血漿抗體濃度，且在一些方法中達到約25 mg/ml至300 mg/ml。

【0175】 本文所揭示之組合療法中之治療性化合物及藥劑可單獨或以醫藥組合物投與，該醫藥組合物包含治療性化合物及藥劑及一或多種醫藥學上可接受之載劑、賦形劑及稀釋劑。

【0176】 在一些實施例中，治療性化合物及藥劑各自以在單獨提供而無其他的情況下將為輔助治療之量提供。熟習此項技術者應瞭解「組合」可涉及治療之組合(即兩種或多於兩種藥物可作為混合物投與，或至少同時或至少在不同時間引入個體中而使得這兩者同時在個體中)。

【0177】 同樣地，本發明之化合物、藥劑及組合物可與在治療、預防、抑制或減緩癌症中所用之其他藥物組合使用。該等其他藥物可藉由途徑且以其對應之常用量與本發明之化合物、藥劑或組合物同時或依序投與。當本發明之化合物、藥劑或組合物與一或多種其他藥物同時使用時，

含有除本發明之化合物、藥劑或組合物以外之該等其他藥物的醫藥組合物係較佳的。因此，除本發明之化合物、藥劑或組合物以外，醫藥組合物可包括亦含有一或多種其他活性成分或治療劑之彼等組合物。

【0178】 組合療法包括CCR2拮抗劑及PD-1及/或PD-L1抑制劑之共同投與、CCR2拮抗劑及PD-1及/或PD-L1抑制劑之依序投與、含有CCR2拮抗劑及PD-1及/或PD-L1抑制劑之組合物的投與或分離組合物之同步投與，使得一種組合物含有CCR2拮抗劑且另一組合物含有PD-1及/或PD-L1抑制劑。

【0179】 共同投與包括在投與本發明之PD-1及/或PD-L1抑制劑的0.5小時、1小時、2小時、4小時、6小時、8小時、10小時、12小時、16小時、20小時或24小時內投與本發明之CCR2拮抗劑。共同投與亦包括同時投與、近似同時投與(例如，在彼此投與之約1分鐘、5分鐘、10分鐘、15分鐘、20分鐘或30分鐘內)或按任何次序依序投與。此外，CCR2拮抗劑及PD-1及/或PD-L1抑制劑可各自一日一次或每日兩次、三次或更多次投與，以便提供每日較佳劑量濃度。

VI. 套組

【0180】 在一些態樣中，本文中提供含有本文所揭示之可用於治療癌症的CCR2趨化激素受體拮抗劑及PD-1及/或PD-L1抑制劑之套組。套組可含有含CCR2趨化激素受體拮抗劑化合物(例如)CCR2之小分子抑制劑之醫藥組合物及含PD-1及/或PD-L1例如抗體抑制劑之醫藥組合物。在一些情況下，套組包括編寫材料，例如化合物、抗體或其醫藥組合物之使用說明書。在沒有限制之情況下，套組可包括緩衝劑、稀釋劑、濾波器、針、針筒及封裝插件與供執行本文所揭示之任何方法用之說明書。

【0181】 合適的CCR2趨化激素受體拮抗劑及PD-1及/或PD-L1抑制劑包括本文中所述之化合物。

VII. 實例

實例1：CCR2抑制劑之投與增強抗PD-1療法

【0182】 CT26腫瘤在很大程度上由細胞毒性T細胞及其他白血球浸潤，然而儘管如此在皮下植入後仍在Balb/c小鼠中快速生長。此等腫瘤部分對利用抗PD-1及抗CTLA單株抗體療法之治療起反應。

【0183】 將CT26皮下植入9週雌性Balb/c小鼠之側腹(2.5×10^5 /小鼠)後六天，基於腫瘤尺寸對接受者進行隨機分組且開始治療。小鼠藉由第7天、第10天、第17天及第21天之IP注射(200微克/小鼠)接收抗PD-1 (來自BioXcell, Inc.之RPM1-14，目錄號BE0146)，且藉由經口管飼自第7天開始每24小時接收CCR2拮抗劑化合物1 (30 mg/kg或60 mg/kg)或媒劑。

【0184】 我們已發現抗PD-1療法之治療效果由趨化激素受體2 (CCR2)經由小分子拮抗劑之特定阻斷明顯增強。該經組合之抗PD-1/CCR2i方法顯著減小腫瘤尺寸並提高長期存活者之比例，其中超過50%之小鼠(至多73%)顯示先前已建立的腫瘤的完全消退。該經組合之療法的效果取決於CD8⁺ T細胞之存在，因為腫瘤不對CD8缺乏的小鼠中的療法起反應。抗CT26腫瘤反應具有特異性：長期存活者對再接種CT26腫瘤(甚至沒有任一藥物之進一步投用)具有抗性，但對4T1乳腺腫瘤不具抗性。CCR2拮抗藉由減少每公克腫瘤(在表現型上定義為CD11b⁺/Ly6G⁻/Ly6C^{hi}之CCR2^{hi}群)之mMDSC數目而改變腫瘤微環境。腫瘤尺寸之減小與CD8⁺ T細胞與mMDSC之比成反比。在以下段落中提供來自CT26模型之數據。

【0185】 圖1顯示使用抗hCCR2 Mab之正常及人類腫瘤組織之免疫組織化學分析。圖A及B各自顯示40×及200×下之正常結腸組織。圖C、D、E及F顯示處於所指示之放大倍數下之人類代表性結腸癌組織。於來自結腸癌患者之78惡性腫瘤(診斷為第I級-第III級)上但未於正常對照結腸組織上觀察到特定CCR2染色。

【0186】 CT26係Balb/c衍生之結腸腺癌，其在經皮下注入Balb/c小鼠中時產生腫瘤。藉由利用膠原酶-D簡單地切碎、分解組織，且使漿液穿過100 μm篩網，自所建立的皮下CT26腫瘤中分離單細胞(注射後28天)。將細胞染色用於流式細胞量測術並在活CD45⁺腫瘤浸潤的白血球上進行門控(圖2)。利用α-小鼠CCR2 Mab (圖2A)與其同型匹配對照(圖2B)的染色之間的比較揭露CD11b⁺白血球之子集上的CCR2-特異性染色。

【0187】 CCR2⁺群之門控(圖3B)顯示此等細胞表現出高Ly6C水準且缺少Ly6G；M-MDSC之標誌。該等細胞牽涉到腫瘤特異性細胞毒性T細胞群之失能誘發。

【0188】 圖4顯示自CT26腫瘤分離之M-MDSC細胞之直接門控表明穩定的CCR2拮抗劑。圖A：將活CD45⁺ CT26-浸潤細胞於CD11b⁺群上進行門控。圖B：對LyC^{hi}/Ly6G⁻群進行門控。圖C：Ly6C^{hi}/Ly6G⁻群之CCR2染色(右邊)重疊於同型匹配對照Mab染色(左邊)上之直方圖。

【0189】 圖5示出CT26模型中之抗PD-1 +化合物1之一般研究設計。

【0190】 圖6顯示經由經口管飼以每日30 mg/kg投用之化合物1提供處於或高於完整受體覆蓋所需之彼等低谷血漿水準。圖A顯示投用第3天之化合物1血漿水準。圖B顯示投用23天時之化合物1。

【0191】 圖7顯示化合物1及 α -PD-1之組合造成較小腫瘤體積。圖A顯示利用1% HPMC+同型之小鼠劑量。圖B顯示投用1% HPMC + α -PD-1之小鼠。圖C顯示投用30 mg/kg化合物1 +同型之小鼠。圖D顯示利用30 mg/kg化合物1 + α -PD-1之小鼠劑量。虛線指示於化合物1 + α -PD-1組中觀察到的最大腫瘤體積。「1% HPMC」係化合物1之媒劑對照，「同型」係 α -PD-1之相同投用之同型匹配對照。如圖7中所見，單獨的 α -PD-1減小CT26腫瘤體積，但與化合物1組合增強該效果。

【0192】 具有用於免疫顯性CT26抗原之肽/第I類四聚物的染色外周血液淋巴球表明攜帶腫瘤之小鼠中的CT26特異性CD8 T細胞反應(圖8)。用於抵抗CT26之細胞毒性T細胞反應的免疫顯性肽AH1衍生自CT26內生的MuLV反轉錄病毒的gp70蛋白質。AH1特異性T細胞受體基本上不存在於初始小鼠之外周血液CD8 T細胞中，但在攜帶CT26腫瘤之小鼠的相同群上係充足的。

【0193】 圖9表明由化合物1 + α -PD-1療法誘導之腫瘤尺寸之減小需要CD8 T細胞。圖A：顯示利用媒劑+ α -PD-1 + α -CD8治療之小鼠中之腫瘤體積。圖B：顯示利用30 mg/kg化合物1 + α -PD-1 +同型對照治療之小鼠中之腫瘤體積。圖C：顯示利用30 mg/kg化合物1 + α -PD-1 + α -CD8治療之小鼠中之腫瘤體積。

【0194】 圖10表明儘管細胞毒性T細胞參與腫瘤尺寸減小，但腫瘤CD8 T細胞計數並未由治療顯著改變。腫瘤浸潤細胞毒性T細胞(Thy1⁺/CD8⁺)藉由在解離之前稱重腫瘤來定量，允許計算每公克腫瘤之細胞。

【0195】 圖11顯示到第24天時化合物1減少CT26腫瘤微環境中之M-

MDSC。M-MDSC藉由在解離之前稱重腫瘤來定量，允許計算每公克腫瘤之細胞。如圖中所見，單獨的化合物1減少M-MDSC之群，但與 α -PD-1組合增強該效果。

【0196】 圖12顯示CD8 T細胞與M-MDSC之比經組合治療顯著增加。根據圖10及圖11中所示之細胞計數計算CD8 T細胞與M-MDSC之比。對照治療小鼠(媒劑+同型)中之比為1:1，意謂每個CD8 T細胞均有一個M-MDSC。組合治療降低M-MDSC至CD8 T細胞之優勢，得到每個M-MDSC有100個CD8 T細胞。單獨的化合物1之治療得到每個M-MDSC細胞有10個CD8 T細胞。利用 α -PD-1 CD8 T細胞治療每個M-MDSC細胞。

【0197】 圖13顯示對 α -PD-1起反應之CT26長期存活者之數目由CCR2組合治療增強。在第83天，6隻存活者仍存在於 α -PD-1 +化合物1組中，而僅2隻存活者仍存在於 α -PD-1 +媒劑組中。自該存活率分析中排除在第27天取出用於細胞分析之小鼠之子組。同型+媒劑組中之一隻小鼠及 α -PD-1 + 598組中之一隻小鼠從未產生腫瘤，且自該分析中排除此等兩隻小鼠。格漢-佈雷斯洛-威爾科克森檢驗用於確定紅色(中間)與藍色(上部)曲線之間的p值。

【0198】 將2週至4週無腫瘤的先前經 α -PD-1、經或不經化合物1治療之CT26存活小鼠在右側腹上重新接種CT26，並在左側腹上接種4T1(第一次)。CT26僅在先前未暴露於CT26之小鼠上生長(圖14B)。4T1在所有小鼠上生長，無關於先前CT26暴露(圖14A)。

【0199】 此等數據符合CCR2拮抗藉由防止mMDSC積聚於腫瘤內，因此降低其對細胞毒性T細胞之抑制效果來增強抗PD-1療法之假定。

【0200】 除結腸癌以外，CCR2阻斷已顯示在神經膠母細胞瘤及胰

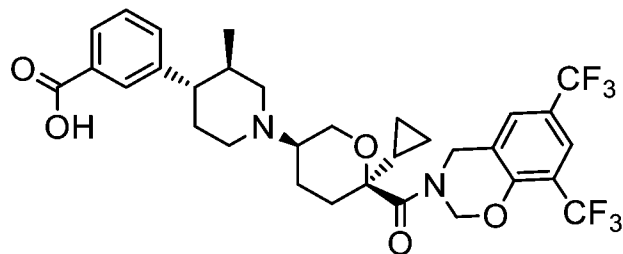
臟癌之小鼠模型以及人類胰臟癌中之功效。

【0201】 儘管出於清楚理解之目的已藉助於說明及實例相當詳細地描述了前述發明，但熟習此項技術者應瞭解，可在所附申請專利範圍之範疇內實踐某些改變及修改。另外，本文中所提供之各參考文獻係以全文引用的方式併入本文中，其併入程度如同各參考文獻單獨以引用的方式併入之程度一樣。當本申請案與本文中所提供之參考文獻之間存在衝突時，應以本申請案為準。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種治療有效量之CCR2趨化激素受體拮抗劑之用途，其係用於製備治療哺乳動物結腸直腸癌之藥劑，該CCR2趨化激素受體拮抗劑具有下式



或其醫藥學上可接受之鹽，

其中該CCR2趨化激素受體拮抗劑係用於與治療有效量之PD-1抑制劑併用。

【請求項2】

如請求項1之用途，其中該PD-1抑制劑為抗PD-1抗體。

【請求項3】

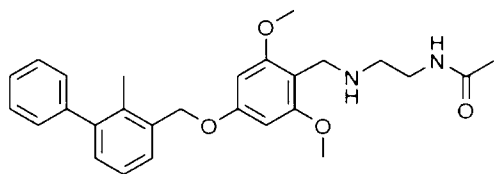
如請求項1或2之用途，其中該PD-1抑制劑係選自由納武單抗(nivolumab)、派立珠單抗(pembrolizumab)及皮立珠單抗(pidilizumab)組成之群。

【請求項4】

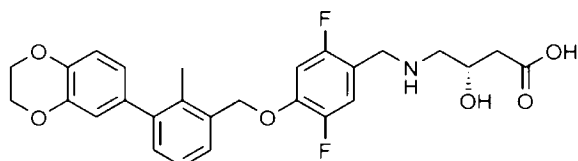
如請求項1之用途，其中該PD-1抑制劑為小分子。

【請求項5】

如請求項1或4中任一項之用途，其中該PD-1抑制劑係



或



【請求項6】

如請求項**1**、**2**及**4**中任一項之用途，其中該CCR2趨化激素受體拮抗劑及該PD-1抑制劑係同時投與。

【請求項7】

如請求項**6**之用途，其中該CCR2趨化激素受體拮抗劑及該PD-1抑制劑係以組合調配物形式投與。

【請求項8】

如請求項**1**、**2**及**4**中任一項之用途，其中該CCR2趨化激素受體拮抗劑及該PD-1抑制劑係依序投與。

【請求項9】

如請求項**8**之用途，其中該CCR2趨化激素受體拮抗劑係在投與該PD-1抑制劑之前投與。

【請求項10】

如請求項**8**之用途，其中該CCR2趨化激素受體拮抗劑係在投與該PD-1抑制劑之後投與。

【請求項11】

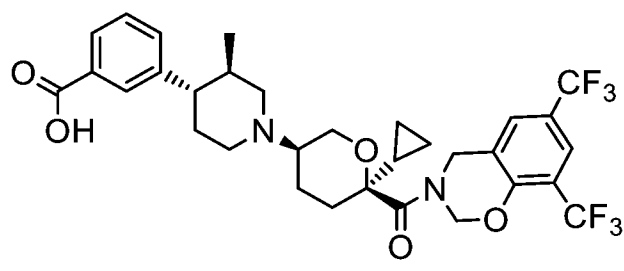
如請求項**1**、**2**及**4**中任一項之用途，其中該哺乳動物係人類。

【請求項12】

如請求項**1**、**2**及**4**中任一項之用途，其中該CCR2趨化激素受體拮抗劑增強該PD-1抑制劑之治療效果。

【請求項13】

一種用於治療患有結腸直腸癌之個體的組合物，其包含治療有效量之CCR2趨化激素受體拮抗劑、治療有效量之PD-1抑制劑及醫藥學上可接受之載劑或賦形劑，該CCR2趨化激素受體拮抗劑具有下式



或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項14】

如請求項13之組合物，其中該PD-1抑制劑係抗PD-1抗體。

【請求項15】

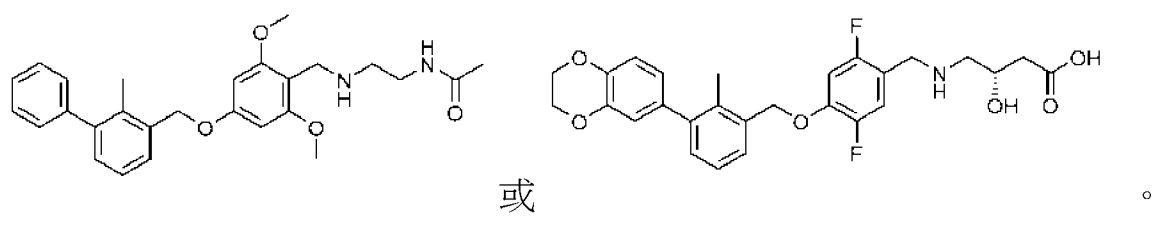
如請求項13或14之組合物，其中該PD-1抑制劑係選自由納武單抗(nivolumab)、派立珠單抗(pembrolizumab)及皮立珠單抗(pidilizumab)組成之群。

【請求項16】

如請求項13之組合物，其中該PD-1抑制劑為小分子。

【請求項17】

如請求項13或16之組合物，其中該PD-1抑制劑為

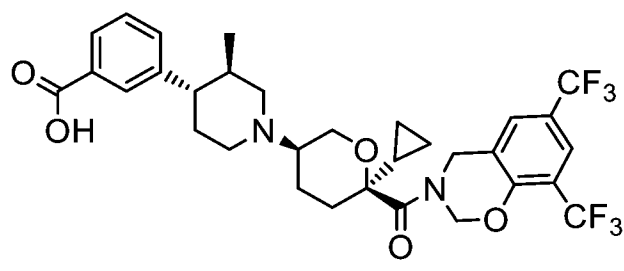


【請求項18】

如請求項13之組合物，其中該CCR2趨化激素受體拮抗劑增強該PD-1抑制劑之治療效果。

【請求項19】

一種用於治療患有結腸直腸癌之個體的套組，其包含治療有效量之CCR2趨化激素受體拮抗劑及治療有效量之PD-1抑制劑，以及用於有效投與個體之說明書，該CCR2趨化激素受體拮抗劑具有下式



或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項20】

如請求項19之套組，其中該PD-1及/或PD-L1抑制劑係抗PD-1抗體。

【請求項21】

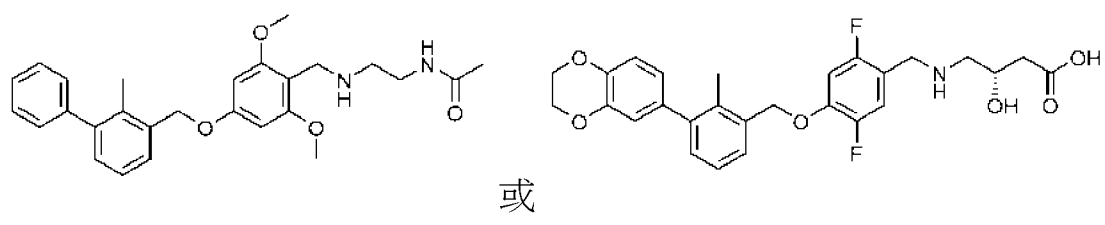
如請求項19或20之套組，其中該PD-1抑制劑係選自由納武單抗(nivolumab)、派立珠單抗(pembrolizumab)及皮立珠單抗(pidilizumab)組成之群。

【請求項22】

如請求項19之套組，其中該PD-1抑制劑為小分子。

【請求項23】

如請求項19或22之套組，其中該PD-1抑制劑為



【請求項24】

如請求項19之套組，其中該CCR2趨化激素受體拮抗劑及該PD-1抑制劑係經調配以供同時投與。

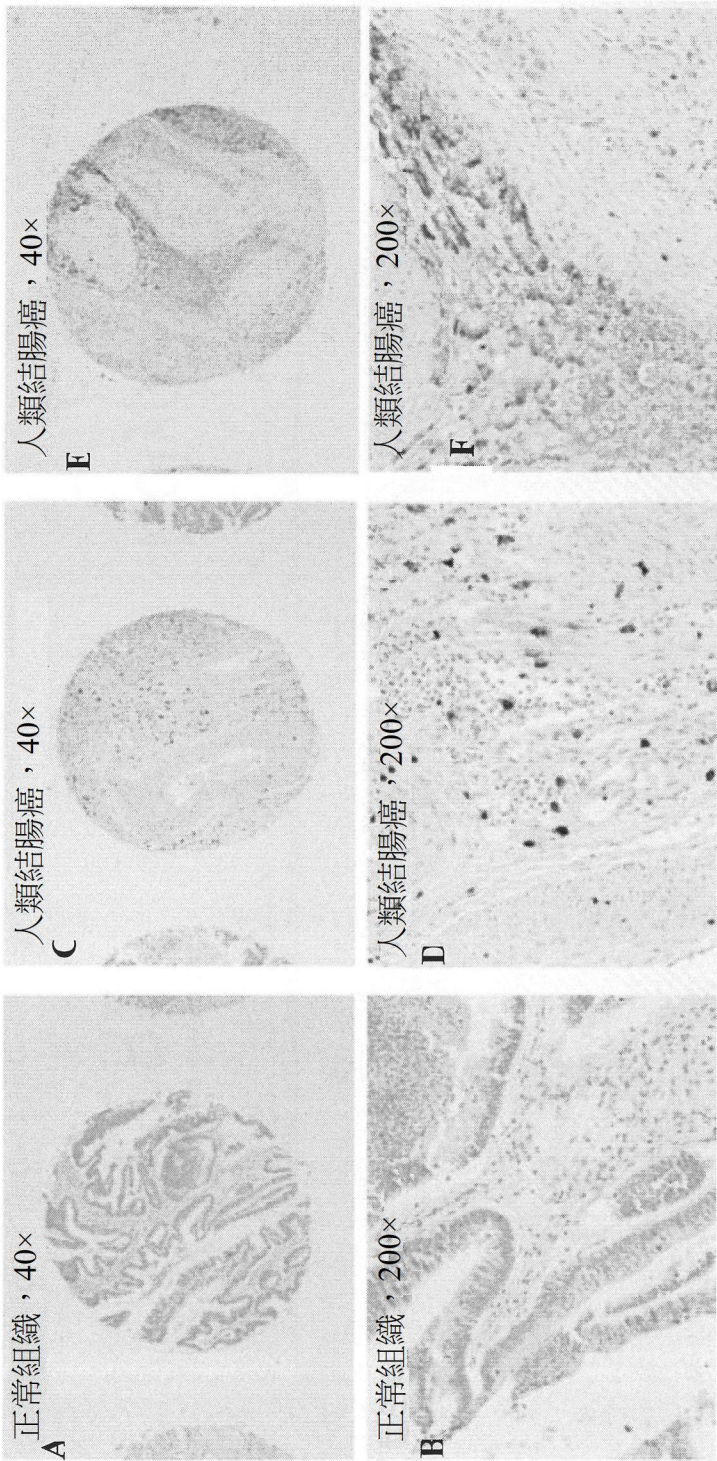
【請求項25】

如請求項19之套組，其中該CCR2趨化激素受體拮抗劑及該PD-1抑制劑係經調配以供依序投與。

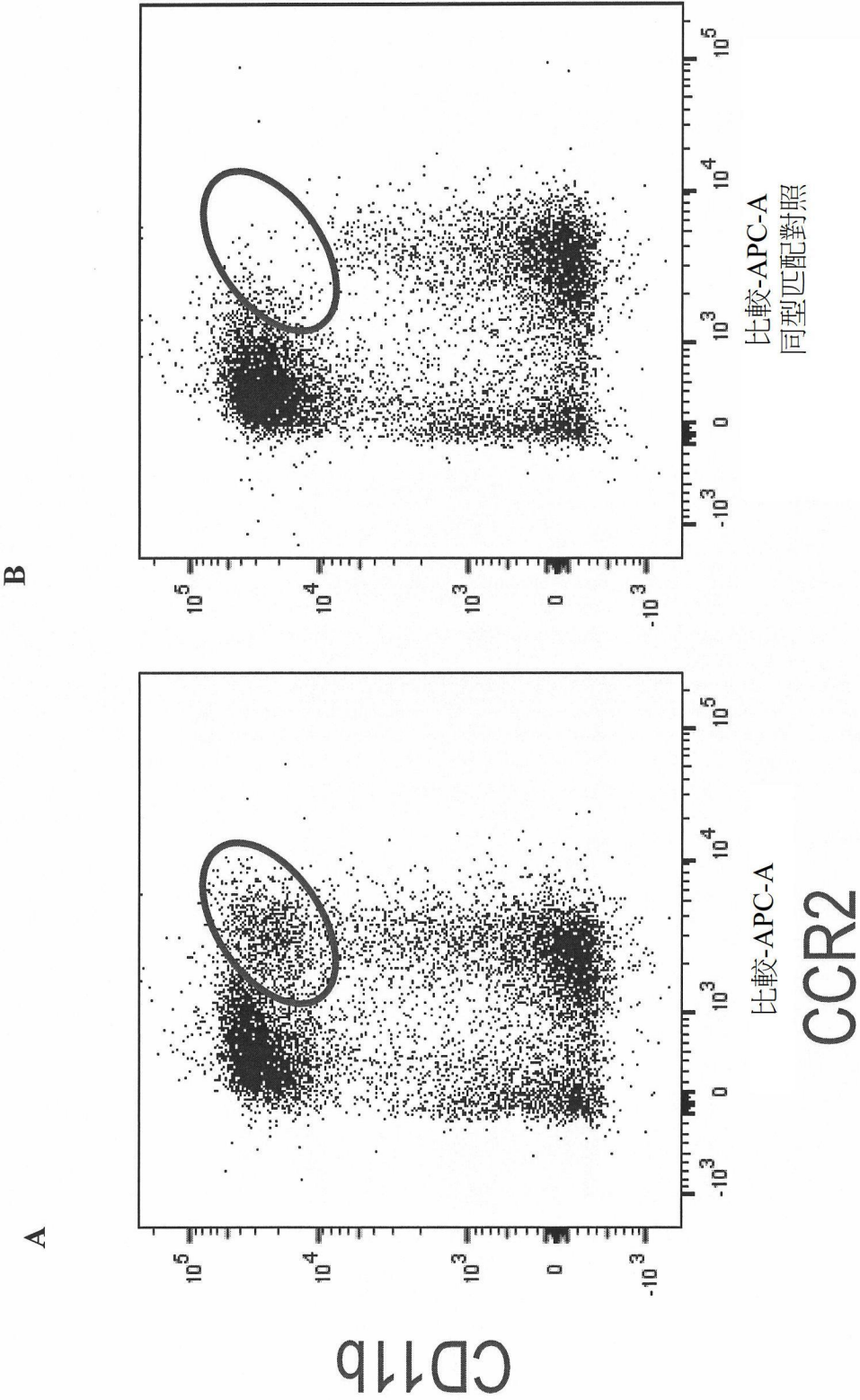
【請求項26】

如請求項**19**之套組，其中該CCR2趨化激素受體拮抗劑增強該PD-1抑制劑之治療效果。

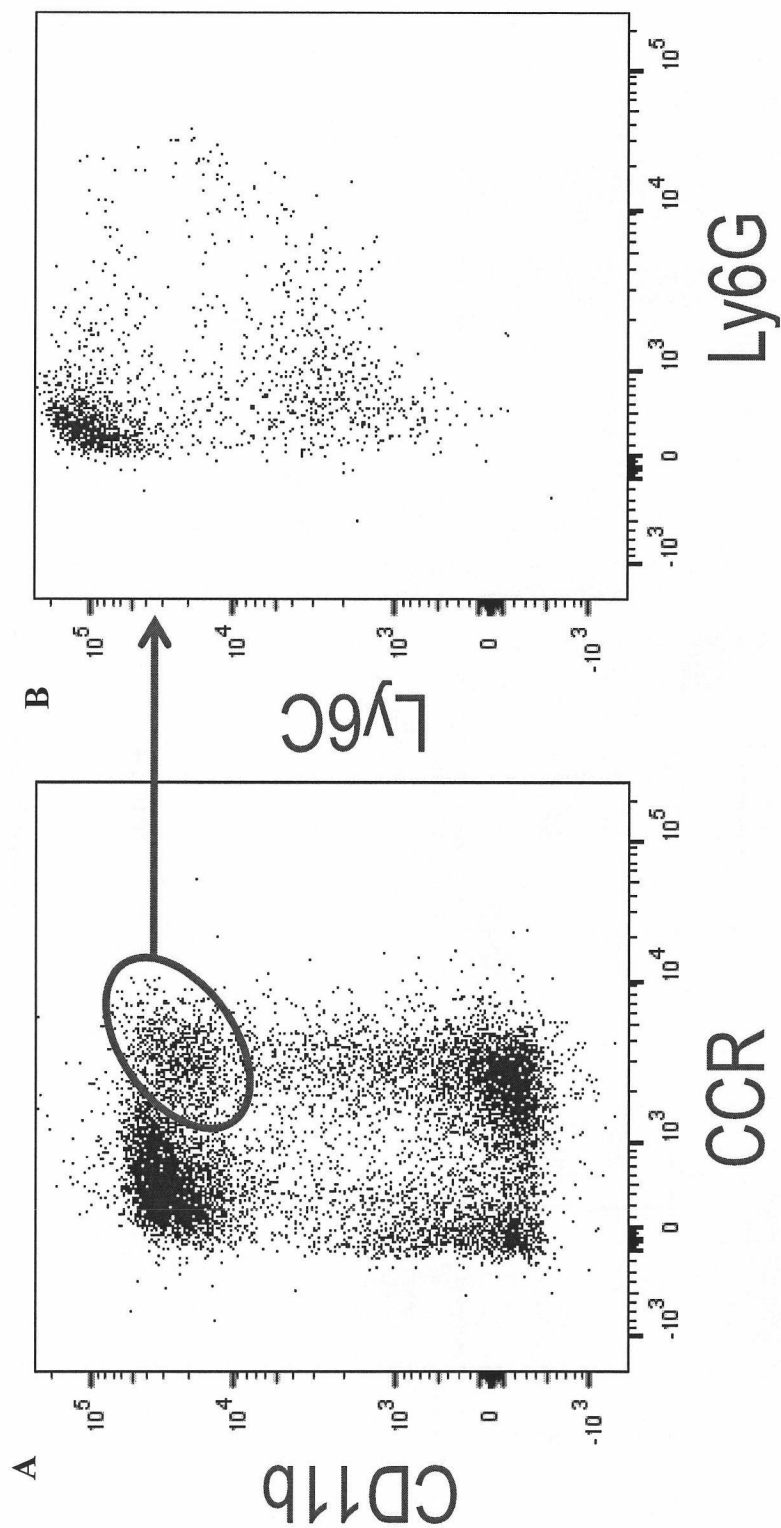
【發明圖式】



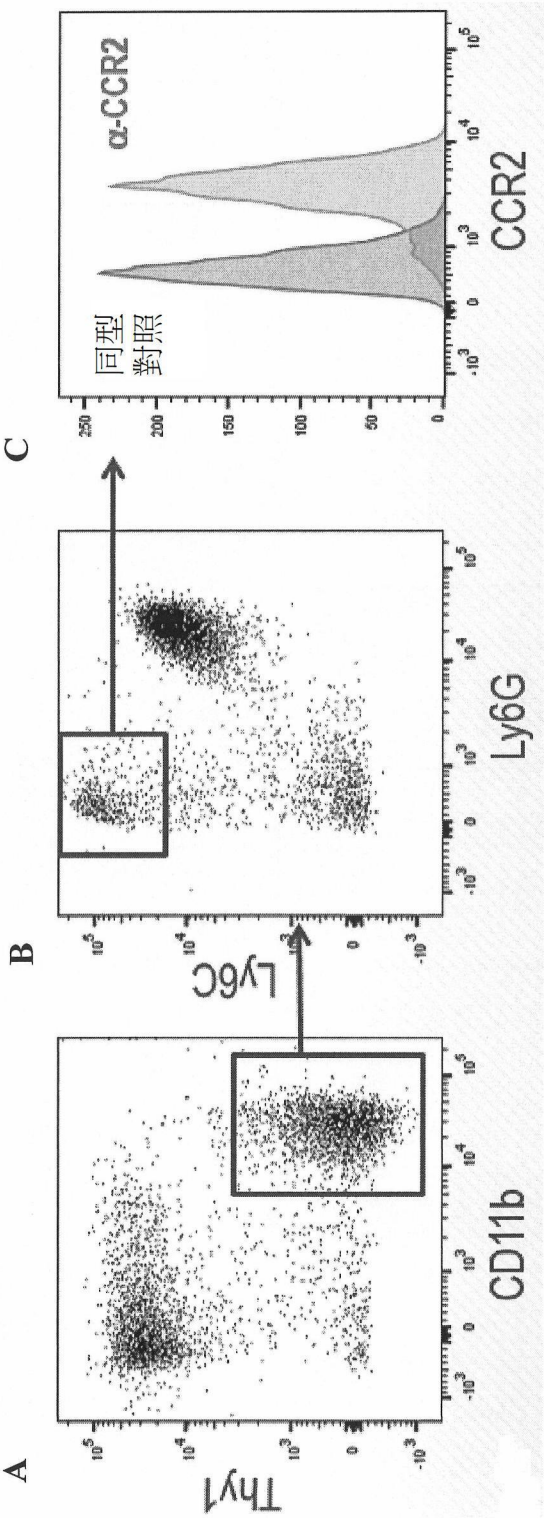
【圖1】



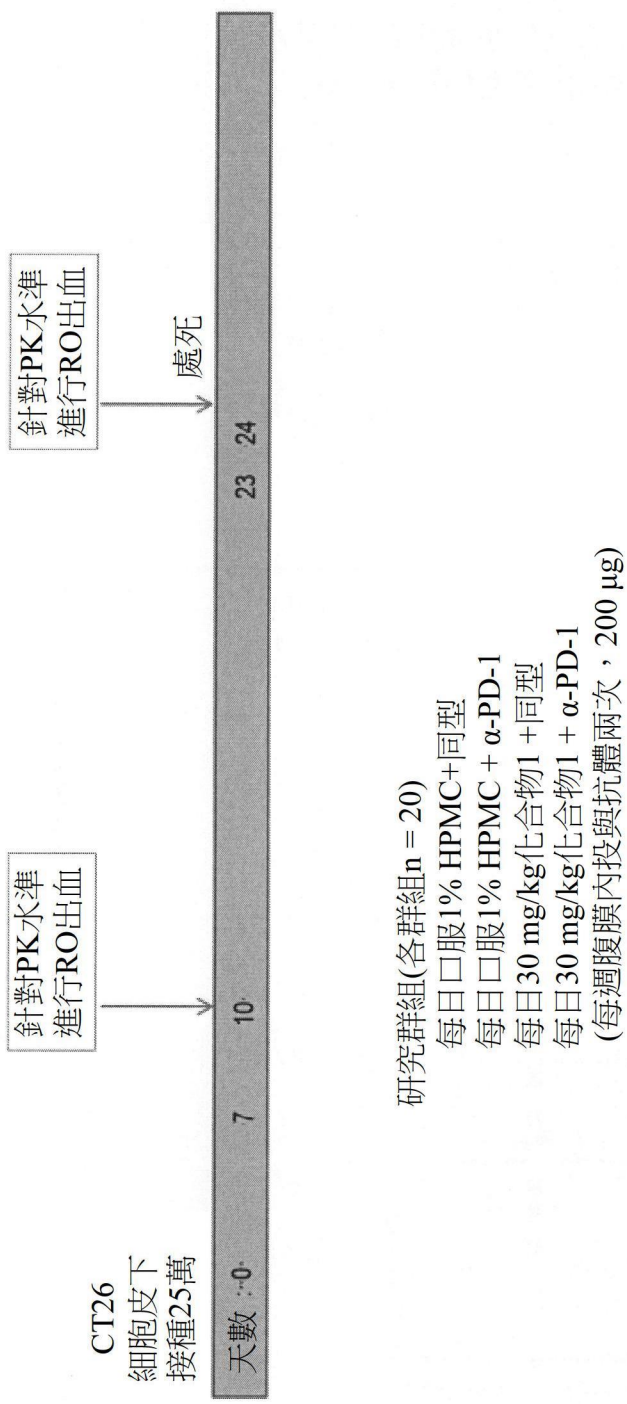
【圖2】



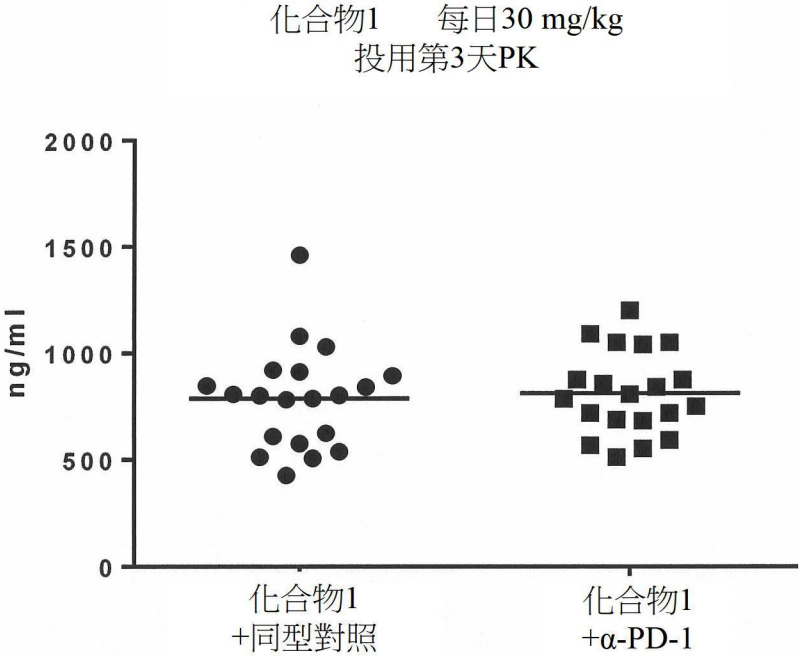
【圖3】



【圖4】

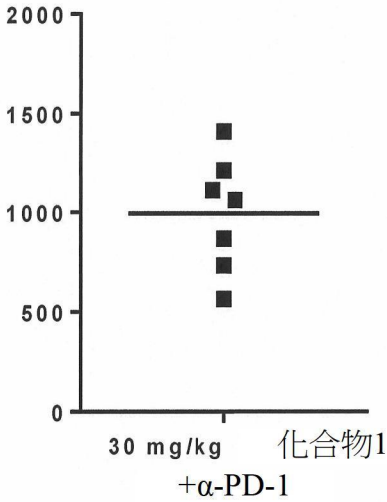


【圖5】



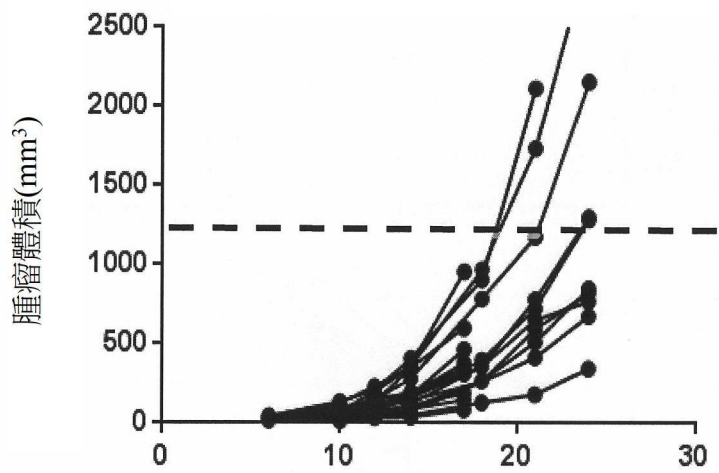
【圖6A】

化合物1 每日30 mg/kg
實驗第23天PK



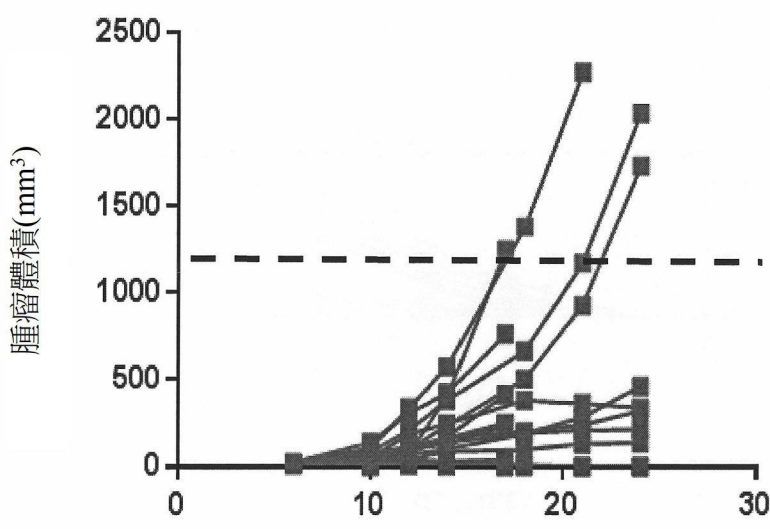
【圖6B】

1% HPMC +同型



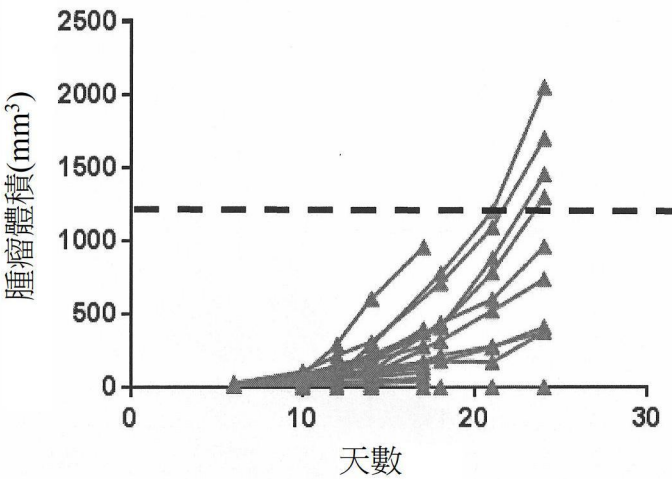
【圖7A】

1% HPMC + α -PD-1



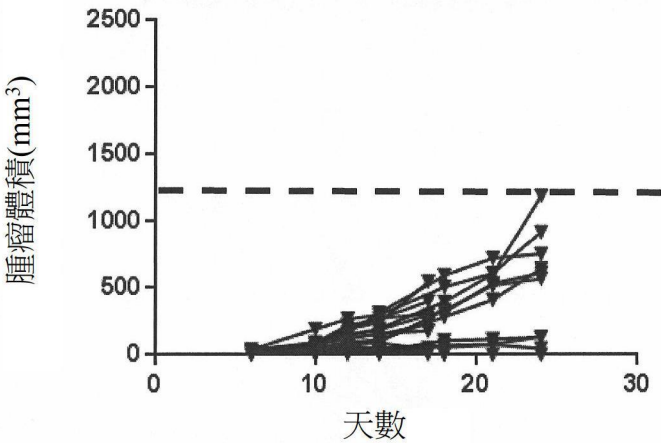
【圖7B】

30 mg/kg 化合物1 +同型

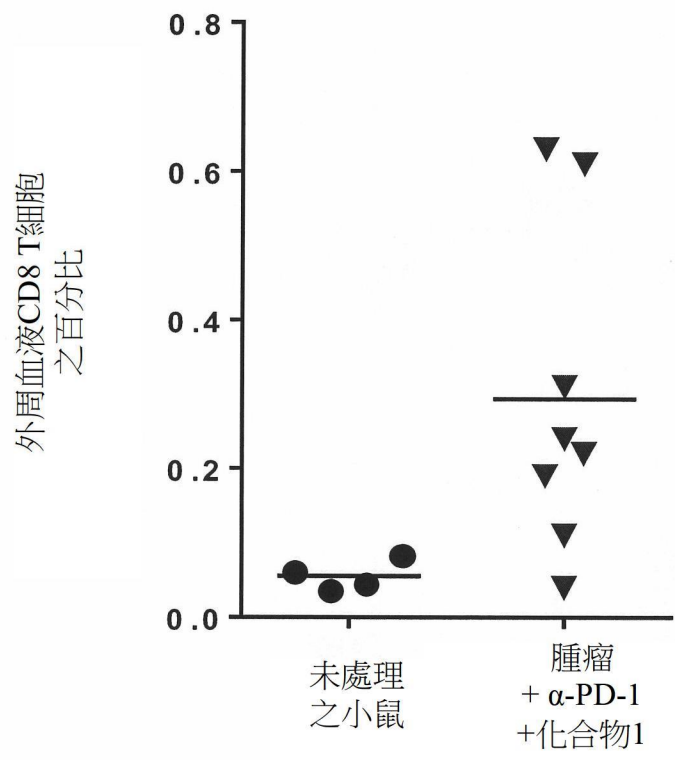


【圖7C】

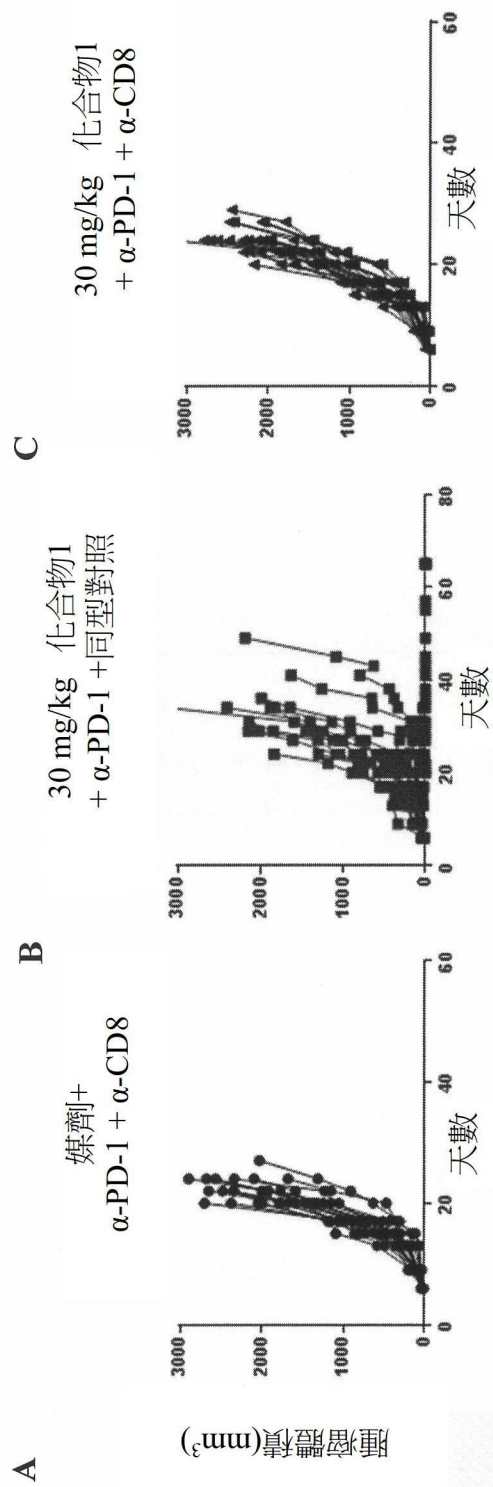
30 mg/kg 化合物1 + α -PD-1



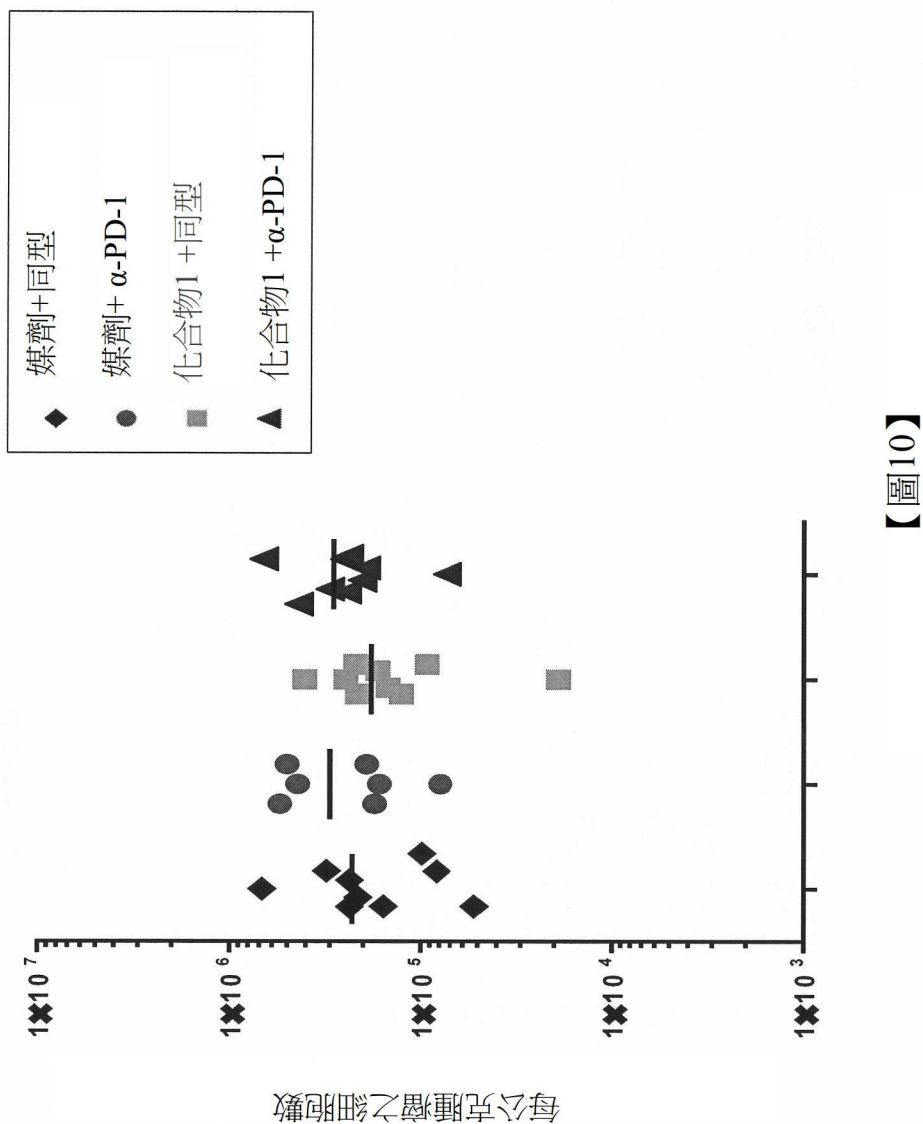
【圖7D】



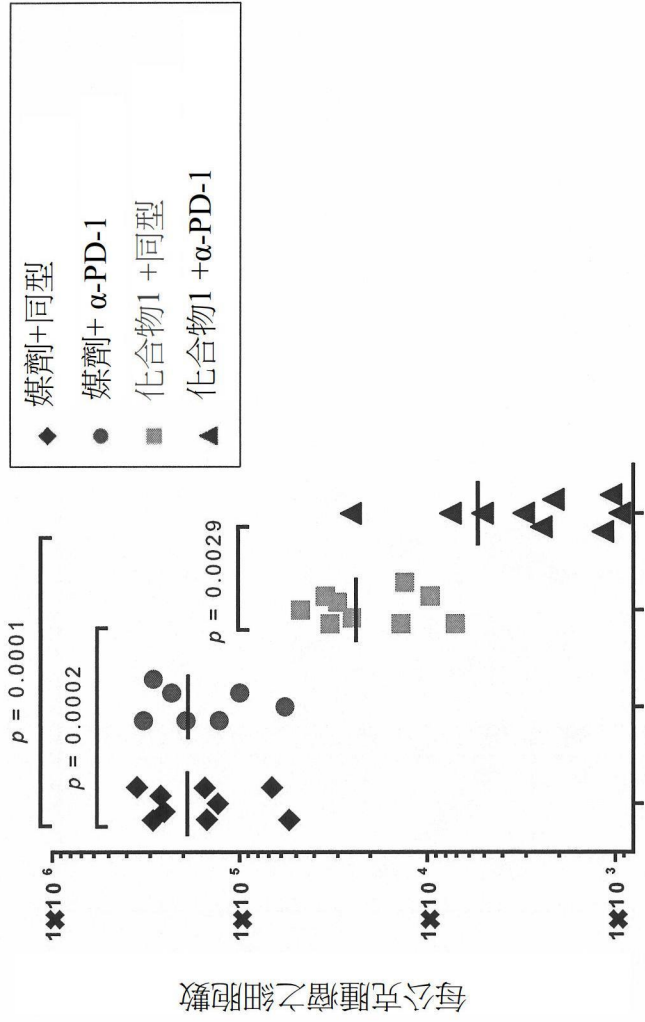
【圖8】



【圖9】

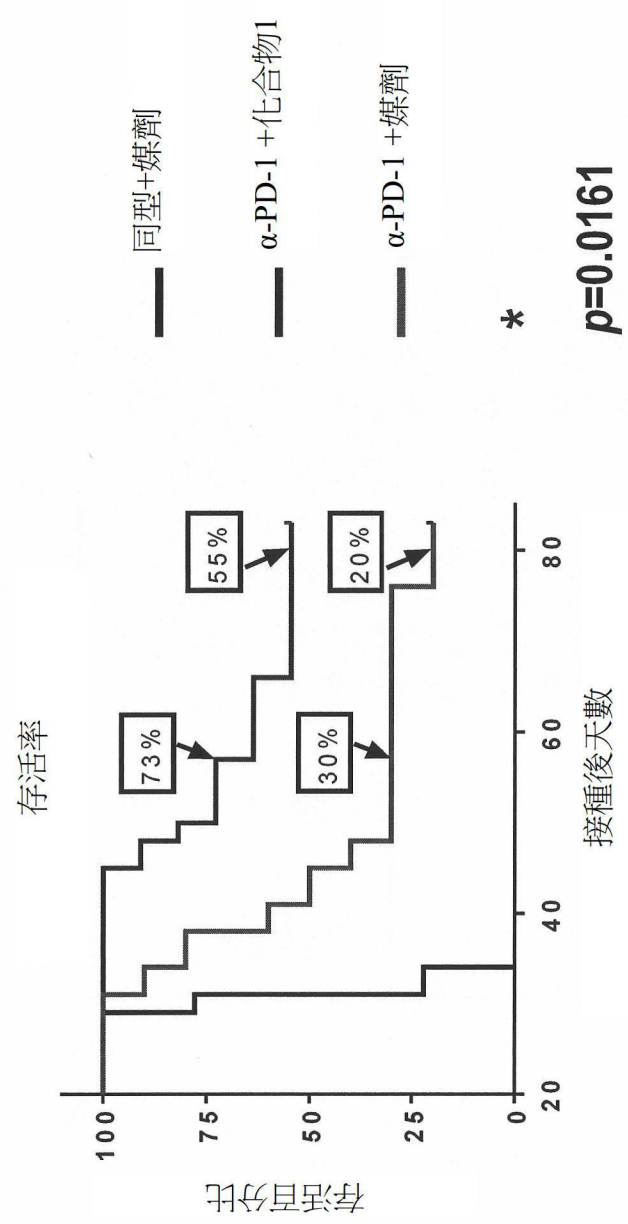


【圖10】

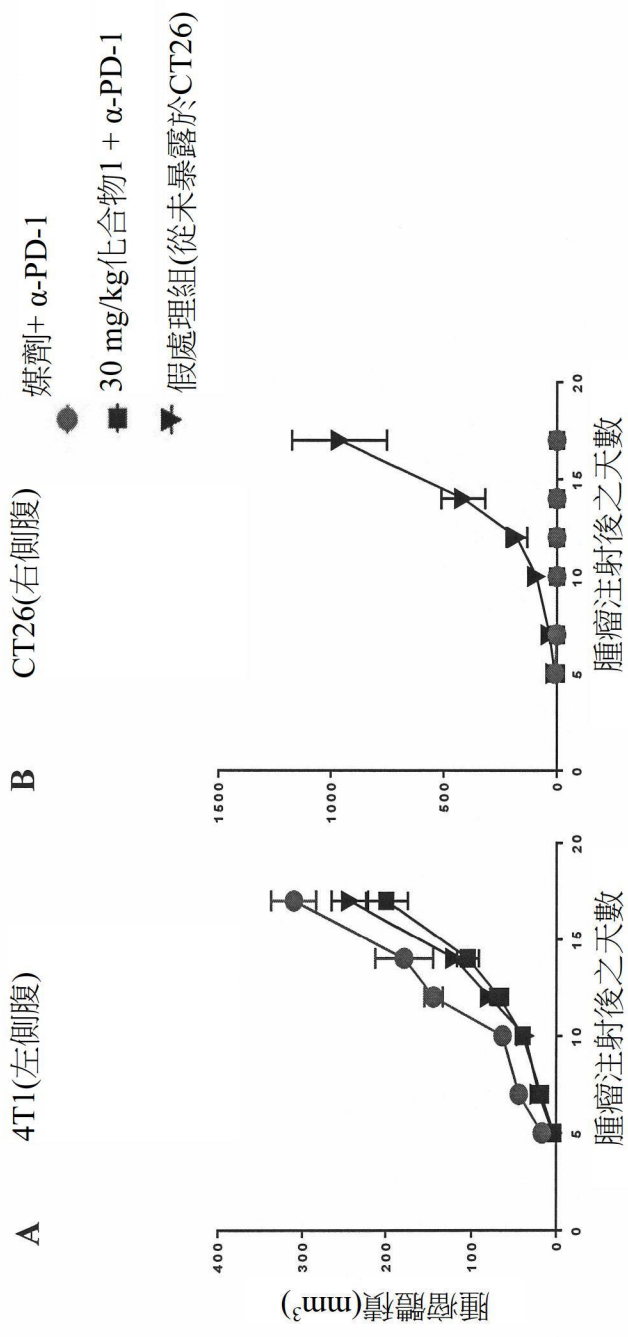


【圖11】

【圖12】



【圖13】



【圖 14】