



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 114641298 A

(43) 申请公布日 2022.06.17

(21) 申请号 202080070753.3

(22) 申请日 2020.10.09

(30) 优先权数据

19306332.8 2019.10.11 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2022.04.08

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2020/078458 2020.10.09

(87) PCT国际申请的公布数据

W02021/069686 EN 2021.04.15

(71) 申请人 法国古士塔柏罗斯学院

地址 法国维勒瑞夫市

(72) 发明人 安戈洛·帕奇 娜塔莉·查普特

让-吕克·佩尔费蒂尼

朱莉娅·德拉豪斯

(74) 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限
责任公司 11219

专利代理师 刘慧 金海霞

(51) Int.Cl.

A61K 31/664 (2006.01)

A61K 45/00 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 37/02 (2006.01)

权利要求书4页 说明书32页 附图6页

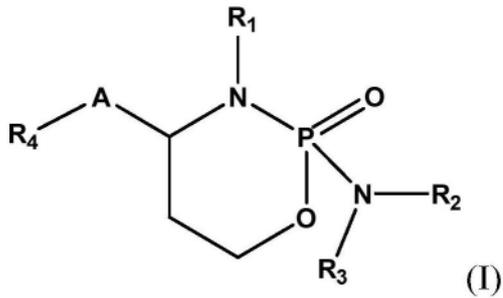
(54) 发明名称

包含氧氮杂磷衍生物的癌症治疗用新治疗
组合

(57) 摘要

本发明涉及一种用于治疗或预防癌症的新
治疗组合,所述治疗组合包含氧氮杂磷衍生物和
免疫检查点调节剂。

1. 一种式 (I) 的氧氮杂磷衍生物, 及其药物学上可接受的盐或溶剂化物, 用于以与免疫检查点调节剂组合的方式来治疗或预防癌症:



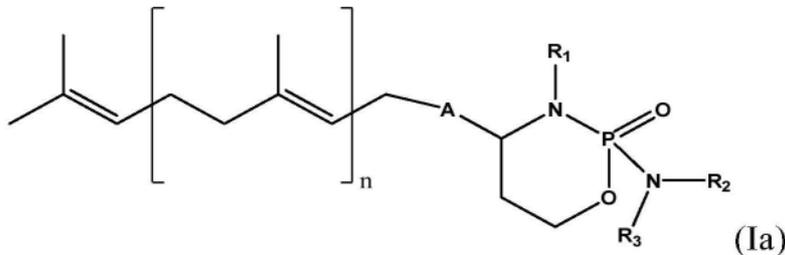
其中:

A为O、O-O、S、NH、NR₅, 其中R₅为烷基基团, 优选C₁-C₃烷基基团, 或分子量高达500g·mol⁻¹、更优选低于400g·mol⁻¹的连接基团,

R₁、R₂和R₃独立地选自:-H、-CH(CH₃)-CH₂-X和-(CH₂)₂-X, 其中X为卤素原子, 优选Cl、Br或I, 更优选Br或Cl,

R₄为H或2至30个碳原子的饱和或不饱和链, 所述饱和或不饱和链任选地被一个或多个杂原子如S、O和NH中断, 并且任选地被独立地选自如下的一个或多个取代基取代: 卤素(例如F、Cl、Br、I)、CN、CF₃、OH、C₁-C₆烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆氨基烷基、C₁-C₆卤代烷基、-C₂-C₆烷氧基烷基、-C(O)OR、-OC(O)R、-OC(O)OR、-C(O)R、-NHC(O)-NH-R、-NH-C(O)-R、-C(O)-NH-R、-NRR'、-C(O)NRR'、-NC(O)R、-NRC(O)R'和-SR, 其中R和R'独立地选自:H和C₁-C₆烷基。

2. 根据权利要求1所述供使用的氧氮杂磷衍生物, 及其药物学上可接受的盐或溶剂化物, 其中所述氧氮杂磷衍生物由式 (Ia) 表示:



其中

n为0至3的整数, 优选1或2,

A、R₁、R₂和R₃如权利要求1中关于式 (I) 化合物所定义。

3. 根据权利要求2所述供使用的氧氮杂磷衍生物, 其中n为1或2,

A选自O、O-O、S和-NH-, 或包含选自如下的间隔部分或由其构成:

天然或非天然氨基酸、二肽及其衍生物;

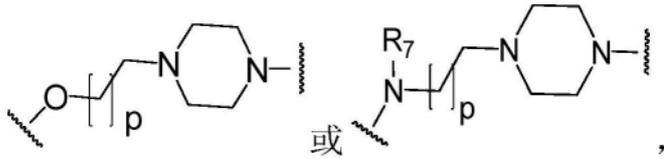
聚醚基团如聚乙二醇或聚丙二醇, 优选包含2至6个单体, 例如2、3或4个单体;

诸如式-CR₇=N-NH-C(O)-的腺连接物, 其中R₇为H或C₁-C₆烷基, 优选C₁-C₃烷基,

-O-(C=S)-S-、-ONR₇-、-NR₇O-, 其中R₇为H或C₁-C₆烷基, 优选C₁-C₃烷基,

Y₁-(CH₂)_n-Y₂, 其中n为1至8的整数, 其中Y₁和Y₂独立地选自:-O-、-S-、-OC(O)-、-C(O)

$O-$ 、 $-OC(O)-O-$ 、 $-C(O)NR_7-$ 、 $NR_7C(O)-$ 、 $-OC(S)S-$ 、 $-SC(S)O-$ 、 $-NR_7-$ 、 $-ONR_7-$ 、 $-NR_7O-$ 、 $NR_7C(S)S-$ 、 $-SC(S)NR_7-$
 和



其中 R_7 选自H和 C_1-C_6 烷基,优选 C_1-C_3 烷基,并且 p 为0至8的整数,优选1、2或3,并且 R_1 、 R_2 和 R_3 使得 R_1 、 R_2 和 R_3 中的一个为H并且另外两个其余基团独立地选自: $-CH(CH_3)-CH_2-X$ 和 $-(CH_2)_2-X$,其中X优选为Cl或Br。

4. 根据权利要求1至3中任一项所述供使用的氧氮杂磷衍生物,其中A为O、S或NH,或者为选自如下的部分:

$-O-(C=S)-S-$ 、 $-ONR_7-$ 、 $-NR_7O-$,其中 R_7 为H或 C_1-C_3 烷基,优选 CH_3 ,

瓜氨酸、赖氨酸、鸟氨酸、丙氨酸、苯丙氨酸、半胱氨酸、甘氨酸、缬氨酸、亮氨酸及其二肽如缬氨酸-瓜氨酸,

$Y_1-(CH_2)_n-Y_2$,和

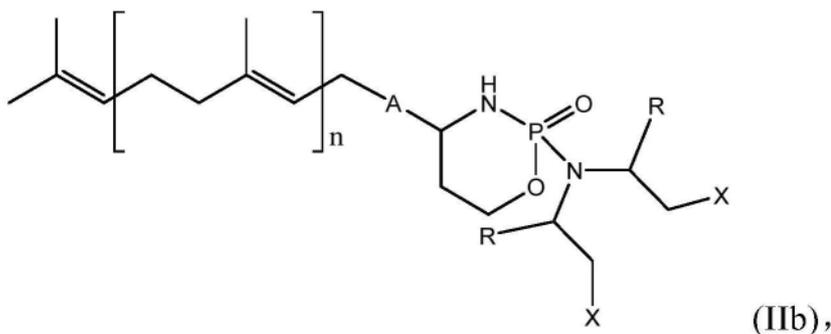
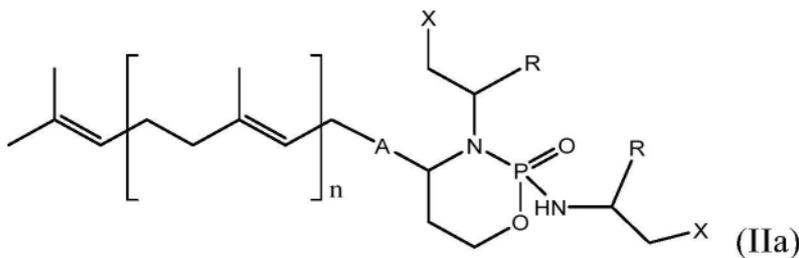
$Y_1-(CH_2-CH_2-O)_a-CH_2-CH_2-Y_2$,

其中 Y_1 和 Y_2 如上所定义,优选独立地选自: O 、 NR_7 、 S 、 $OC(O)$ 、 $C(O)O$ 、 $NHCO$ 、 $CONH$,其中 R_7 为H或 C_1-C_3 烷基,优选 $-CH_3$, n 为1至8的整数,优选1、2、3或4,并且 a 为1至3的整数。

5. 根据权利要求1至4中任一项所述供使用的氧氮杂磷衍生物,其中 R_1 、 R_2 和 R_3 独立地选自: $-H$ 和 $-CH(CH_3)-CH_2-X$,其中X为卤素原子,优选Cl、Br或I,更优选Br或Cl。

6. 根据权利要求1至4中任一项所述供使用的氧氮杂磷衍生物,其中 R_1 、 R_2 和 R_3 独立地选自: $-H$ 和 $-CH_2-CH_2-X$,其中X为卤素原子,优选Cl、Br或I,更优选Br或Cl。

7. 根据权利要求1至6中任一项所述供使用的氧氮杂磷衍生物,及其药物学上可接受的盐和溶剂化物,其中所述氧氮杂磷衍生物选自式(IIa)和式(IIb)的化合物:



其中

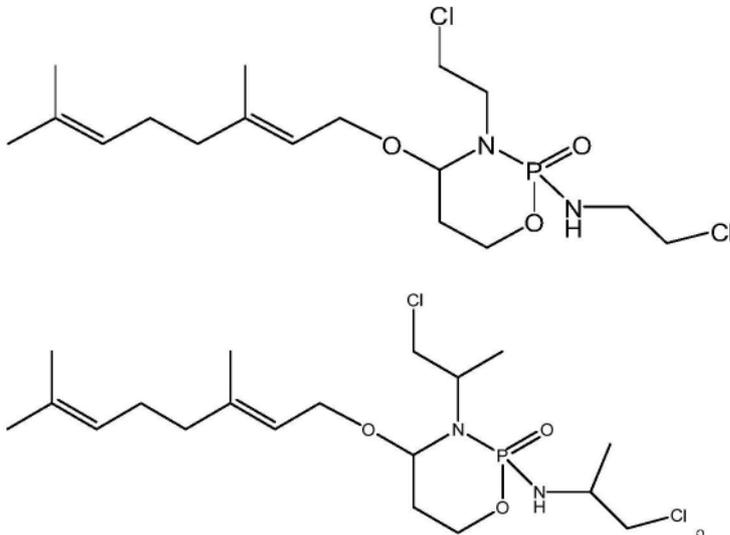
n为1或2,

R为H或CH₃,

X为Cl或Br,并且

A选自:O、S、-NH-、半胱胺连接物、缬氨酸-瓜氨酸连接物和半胱氨酸连接物。

8. 根据权利要求1所述供使用的氧氮杂磷衍生物,及其药物学上可接受的盐和溶剂化
物,其中所述氧氮杂磷衍生物选自以下化合物:



9. 根据权利要求1至8中任一项所述供使用的氧氮杂磷衍生物,其中所述免疫检查点调
节剂为选自如下的免疫检查点通路的抑制剂:CTLA-4、PD-1、LAG-3、TIM-3、TIGIT和2B4/
CD244免疫检查点通路。

10. 根据权利要求9所述供使用的氧氮杂磷衍生物,其中所述免疫检查点调节剂选自:
抗PD1抗体、抗PD-L1抗体、抗CTLA4抗体、抗TIGIT抗体及其组合。

11. 根据权利要求10所述供使用的氧氮杂磷衍生物,其中所述免疫检查点调节剂选自
帕博利珠单抗、纳武单抗、西米普利单抗、卡瑞利珠单抗、信迪利单抗、斯巴达珠单抗、替雷
利珠单抗、匹地利珠单抗、JS001、阿维鲁单抗、阿特殊单抗(Tecentriq®)、德瓦鲁单抗
(Imfinzi®)、BMS936559、MDX-1105、KN305、伊匹单抗、曲美木单抗、tiragulumab、维博利单
抗、其变体、其抗原结合片段及其组合。

12. 根据权利要求1至8中任一项所述供使用的氧氮杂磷衍生物,其中所述免疫检查点
调节剂为OX40激动剂。

13. 根据权利要求1至8中任一项所述供使用的氧氮杂磷衍生物,其中所述氧氮杂磷衍
生物为香叶氧基-IF0,并且所述免疫检查点调节剂选自PD1抑制剂和PD-L1抑制剂。

14. 根据权利要求13所述供使用的氧氮杂磷衍生物,其中所述免疫检查点调节剂选自:
帕博利珠单抗、纳武单抗、其变体、其抗原结合片段及其组合。

15. 根据权利要求1至14中任一项所述供使用的氧氮杂磷衍生物,其中所述氧氮杂磷衍
生物和所述免疫检查点调节剂通过相同的施用途径或通过不同的施用途径同时、相继或分
别地施用给对象。

16. 根据权利要求1至15中任一项所述供使用的氧氮杂磷衍生物,其中所述癌症选自:
慢性白血病;急性淋巴细胞白血病;霍奇金病;霍奇金和非霍奇金淋巴瘤;肺癌;乳腺癌,包

括三阴性乳腺癌；泌尿生殖系统癌，如前列腺癌、膀胱癌、睾丸癌、子宫颈癌或卵巢癌；肉瘤如骨肉瘤和软组织肉瘤，包括小儿软组织肉瘤、神经母细胞瘤、骨髓瘤、默克尔细胞癌和黑色素瘤。

17. 一种用于治疗或预防癌症的药物组合物，所述药物组合物包含优选如权利要求1至8中任一项所定义的氧氮杂磷衍生物和优选如权利要求9至14中任一项所定义的免疫检查点调节剂。

18. 一种用于治疗或预防癌症的药物试剂盒，所述药物试剂盒包含：

第一组分，所述第一组分包含优选如权利要求1至8中任一项所定义的氧氮杂磷衍生物；和

第二组分，所述第二组分包含优选如权利要求9至14中任一项所定义的免疫检查点调节剂。

包含氧氮杂磷衍生物的癌症治疗用新治疗组合

技术领域

[0001] 本发明涉及可用于治疗癌症的新治疗组合。

背景技术

[0002] 氧氮杂磷 (oxazaphosphorine) 属于烷基化试剂, 其已被广泛用于常规临床实践中以用于治疗从软组织肿瘤到淋巴瘤的多种癌症。它们仍然是几种综合化疗方案的基石。氧氮杂磷包括异环磷酰胺 (IFO)、环磷酰胺 (CPA) 和曲磷酰胺, 它们具有异构结构, 其具有含有键合到氮原子的一个、两个或三个氯乙基基团的异构体结构。作为前药, 这些化合物需要通过特定的肝细胞色素P450 (CYP) 来实现代谢活化。这种活化产生羟基化的中间体, 其通过开环机制释放活性药物, 即氮芥, 所述氮芥通过DNA交联来显示细胞毒性。IFO的主要活化途径由CYP3A4进行并且涉及在C-4碳原子上的氧化反应, 产生4-羟基-异环磷酰胺 (4-HO-IFO)。4-HO-IFO产生烷基化氮芥, 所述烷基化氮芥通过互变异构平衡和逆迈克尔 (Michael) 过程而伴随有丙烯醛。丙烯醛是造成以出血性膀胱炎为特征的泌尿系统毒性的原因。此外, 氧氮杂磷还可能由于氯乙醛的释放而引起神经毒性和肾毒性, 所述氯乙醛是通过细胞色素, 特别是CYP2B6的作用使分子侧链氧化而产生的代谢物。据评估, 仅10%至50%的施用给患者的IFO转化为期望的烷基化氮芥, 而50%至90%的施用给IFO的释放肾毒性和神经毒性氯乙醛 (CAA) (Goren, Lancet, 1986, 2 (8517): 1219-20; Ben Abid, Oncologie, 2007, 9 (11): 751-7)。据观察, 氧氮杂磷的毒性在高剂量设置方案中增加。例如, Le Cesne等人表示, 施用高剂量 (累积剂量为12000mg/m²) 的IFO对于患有晚期难治性软组织的患者是有效的, 但导致严重毒性 (Le Cesne, J Clin Oncol, 1995, 13 (7): 1600-8)。在儿科患者中也是如此。在先前接受过常规化疗的骨肉瘤儿童中进行的一项临床研究表明, 施用高剂量 (累积剂量为14000mg/m²) 的IFO可提高30%患者的无病存活率, 但在四分之一的患者中出现严重的肾毒性 (Berrak, Pediatr Blood Cancer, 2005, 44 (3): 215-9)。因此, 提高氧氮杂磷的治疗指数是一个重要的临床问题。

[0003] 几个研究小组一直在寻找方法来规避氧氮杂磷的毒性

[0004] 建议同时施用巯基乙磺酸钠以减轻基于丙烯醛的毒性。另一方面, 还研究了氧氮杂磷的药物调节以规避这些毒性。已经提出了C-4碳中心的化学氧化, 以提供能够释放烷基化氮芥而不经历细胞色素P450代谢的预活化类似物。已经制备了许多衍生物, 例如4-甲氧基衍生物 (Paci等人, 2001, Bioorg Med Chem Lett, 11, 1347-1349), 但发现它们中的大多数要么太不稳定而无法进一步开发, 要么相对于使用IFO没有优势。

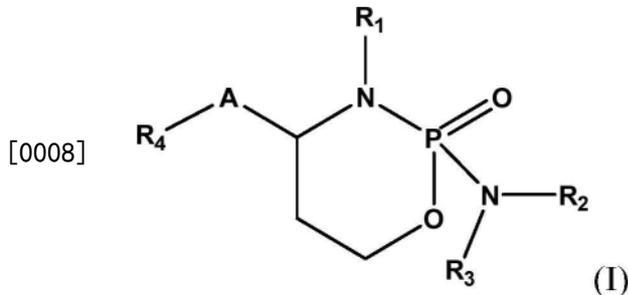
[0005] 专利申请W0 2012/076824公开了几种异环磷酰胺衍生物, 包括SQ-IFO和SQ-硫代-IFO, 它们在C-4碳上包含角鲨烯酰基 (squalenoyl) 自由基。表明这些化合物对几种癌细胞表现出细胞毒性, 并且由于其长疏水尾而能够自组织成纳米粒子。专利申请W0 2015/173367公开了在C-4碳上包含香叶基自由基的氧氮杂磷衍生物如香叶氧基-异环磷酰胺 (香叶氧基-IFO, G-IFO)。该化合物在体外对大量肿瘤细胞显示出细胞毒性, 并在鼠科动物的横纹肌肉瘤模型中阻止了肿瘤的生长。还表明, 当通过静脉途径注射到小鼠体内时, 香叶氧

基-IF0迅速转化为4-羟基-异环磷酰胺代谢物,所述代谢物会自发释放烷基化氮芥。

[0006] 然而,仍然需要治疗癌症的新治疗方法。

发明内容

[0007] 本发明涉及式(I)的氧氮杂磷衍生物及其药物学上可接受的盐或溶剂化物与免疫检查点调节剂组合以治疗或预防癌症的用途:



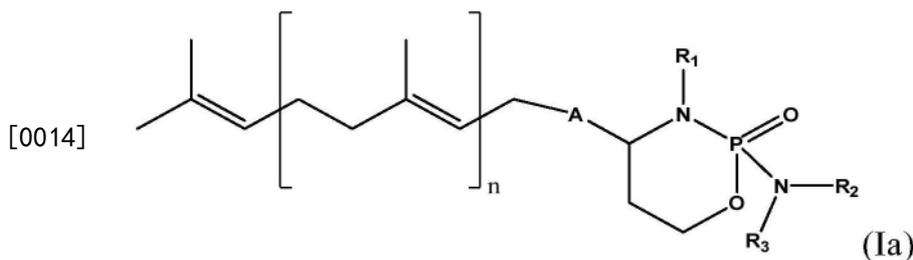
[0009] 其中:

[0010] -A为O、O-O、S、NH、NR₅,其中R₅为烷基基团,优选C₁-C₃烷基基团,或分子量高达500g·mol⁻¹、更优选低于400g·mol⁻¹的连接基团,

[0011] -R₁、R₂和R₃独立地选自:-H、-CH(CH₃)-CH₂-X和-(CH₂)₂-X,其中X为卤素原子,优选Cl、Br或I,更优选Br或Cl,

[0012] -R₄为H或2至30个碳原子的饱和或不饱和链,所述饱和或不饱和链任选地被一个或多个杂原子如S、O和NH中断,并且任选地被独立地选自如下的一个或多个取代基取代:卤素(例如F、Cl、Br、I)、CN、CF₃、OH、C₁-C₆烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆氨基烷基、C₁-C₆卤代烷基、-C₂-C₆烷氧基烷基、-C(O)OR、-OC(O)R、-OC(O)OR、-C(O)R、-NHC(O)-NH-R、-NH-C(O)-R、-C(O)-NH-R、-NRR'、-C(O)NRR'、-NC(O)R、-NRC(O)R'和-SR,其中R和R'独立地选自:H和C₁-C₆烷基。

[0013] 在一些实施方案中,所述氧氮杂磷衍生物具有式(Ia)及其药物学上可接受的盐或溶剂化物:



[0015] 其中

[0016] -n为0至3的整数,优选1或2,

[0017] -A、R₁、R₂和R₃为如权利要求1中的式(I)化合物所定义的。

[0018] 在一些另外的实施方案中,所述氧氮杂磷衍生物为式(Ia)的化合物,其中

[0019] -n为1或2,

[0020] -A选自O、O-O、S和-NH-,或包含选自如下的间隔部分或由其构成:

[0021] -天然或非天然氨基酸、二肽及其衍生物;

[0022] -聚醚基团如聚乙二醇或聚丙二醇,优选包含2至6个单体,例如2、3或4个单体;

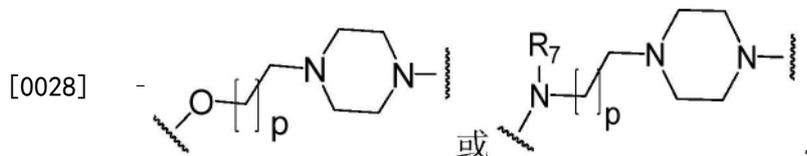
[0023] - 诸如式 $-CR_7=N-NH-C(O)-$ 的脞连接物, 其中 R_7 为 H 或 C_1-C_6 烷基, 优选 C_1-C_3 烷基,

[0024] --O-(C=S)-S-、-ONR₇-、-NR₇O-, 其中 R_7 为 H 或 C_1-C_6 烷基, 优选 C_1-C_3 烷基,

[0025] -Y₁-(CH₂)_n-Y₂, 其中 n 为 1 至 8 的整数, 其中 Y₁ 和 Y₂ 独立地选自: -O-、-S-、-OC(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-O-、-C(O)NR₇-、-NR₇C(O)-、-OC(S)S-、-SC(S)O-、-NR₇-、-ONR₇-、-NR₇O-、NR₇C(S)S-、

[0026] -SC(S)NR₇-

[0027] 和



[0029] 其中 R_7 选自 H 和 C_1-C_6 烷基, 优选 C_1-C_3 烷基, 并且 p 为 0 至 8 的整数, 优选 1、2 或 3, 并且

[0030] -R₁、R₂ 和 R₃ 使得 R₁、R₂ 和 R₃ 中的一个为 H 并且另外两个其余基团独立地选自: -CH(CH₃)-CH₂-X 和 -(CH₂)₂-X, 其中 X 优选为 Cl 或 Br。

[0031] 在一些实施方案中, 式 (I) 或 (Ia) 的氧氮杂磷使得 A 为 O、O-O、S 或 NH, 或者为选自如下的部分:

[0032] --O-(C=S)-S-、-ONR₇-、-NR₇O-, 其中 R_7 为 H 或 C_1-C_3 烷基, 优选 CH₃,

[0033] -瓜氨酸、赖氨酸、鸟氨酸、丙氨酸、苯丙氨酸、半胱氨酸、甘氨酸、缬氨酸、亮氨酸及其二肽如缬氨酸-瓜氨酸,

[0034] -Y₁-(CH₂)_n-Y₂, 和

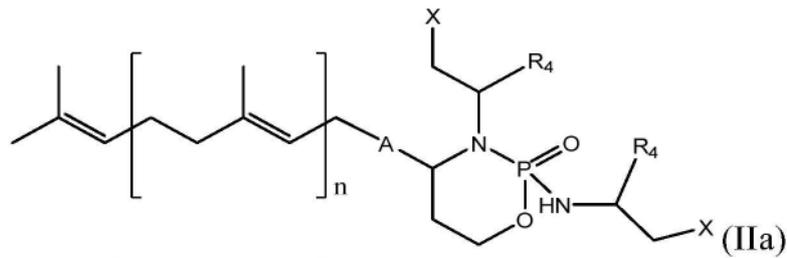
[0035] -Y₁-(CH₂-CH₂-O)_a-CH₂-CH₂-Y₂,

[0036] 其中 Y₁ 和 Y₂ 为如上所定义的, 优选独立地选自: O、NR₇、S、OC(O)、C(O)O、NHCO、CONH, 其中 R_7 为 H 或 C_1-C_3 烷基, 优选 -CH₃, n 为 1 至 8 的整数, 优选 1、2、3 或 4, 并且 a 为 1 至 3 的整数。

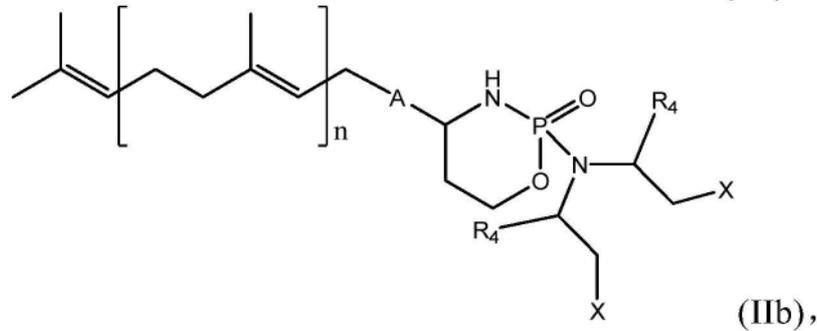
[0037] 在一些其他实施方案中, 式 (I) 或 (Ia) 的氧氮杂磷使得 R₁、R₂ 和 R₃ 独立地选自: -H 和 -CH(CH₃)-CH₂-X, 其中 X 为卤素原子, 优选 Cl、Br 或 I, 更优选 Br 或 Cl。

[0038] 在其他实施方案中, 式 (I) 或 (Ia) 的氧氮杂磷使得 R₁、R₂ 和 R₃ 独立地选自: -H 和 -CH₂-CH₂-X, 其中 X 为卤素原子, 优选 Cl、Br 或 I, 更优选 Br 或 Cl。

[0039] 在一些实施方案中, 氧氮杂磷衍生物可以选自式 (IIa) 和式 (IIb) 的化合物及其药理学上可接受的盐和溶剂化物:



[0040]



[0041] 其中

[0042] -n为1或2,

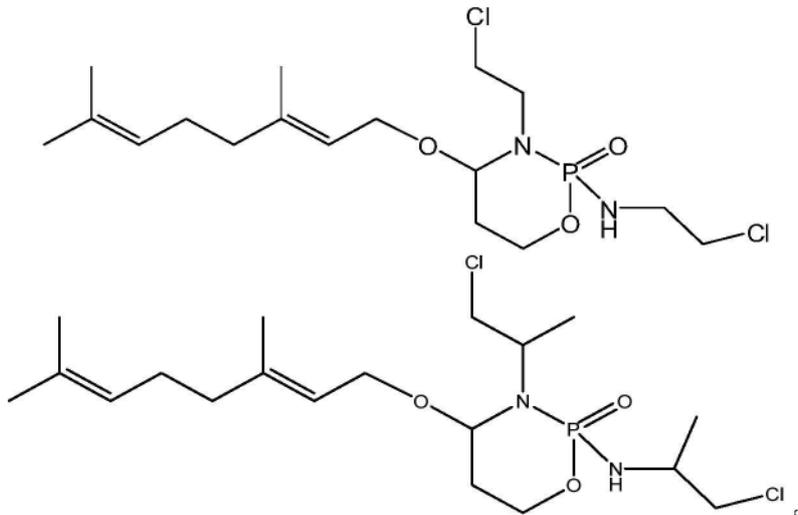
[0043] -R₄为H或CH₃,

[0044] -X为Cl或Br,并且

[0045] -A选自:O、S、-NH-、半胱胺连接物、缬氨酸-瓜氨酸连接物和半胱氨酸连接物。

[0046] 例如,氧氮杂磷衍生物选自以下化合物及其药物学上可接受的盐和溶剂化物:

[0047]



[0048] 免疫检查点调节剂可以为抑制性免疫检查点通路的免疫检查点调节剂。例如,免疫检查点调节剂可以是选自CTLA-4、PD-1、LAG-3、TIM-3、TIGIT和2B4/CD244免疫检查点通路中的免疫检查点通路的抑制剂,优选CTLA4免疫检查点通路和PD1免疫检查点通路的抑制剂。

[0049] 例如,免疫检查点调节剂可以选自:抗PD1抗体、抗PD-L1抗体、抗CTLA4抗体、抗TIGIT及其组合。此类免疫检查点调节剂的实例包括但不限于帕博利珠单抗(pembrolizumab) (Keytruda®)、纳武单抗(nivolumab) (Opdivo®)、西米普利单抗(cemiplimab) (Liptayo®)、卡瑞利珠单抗(camrelizumab)、信迪利单抗(sintilimab)、斯巴

达珠单抗 (spartalizumab)、替雷利珠单抗 (Tislelizumab)、匹地利珠单抗 (pidilizumab)、JS001、阿维鲁单抗 (avelumab) (Bavencio®)、阿特珠单抗 (atezolizumab) (Tecentriq®)、德瓦鲁单抗 (durvalumab) (Imfinzi®)、BMS936559、MDX-1105、KN305、伊匹单抗 (ipilimumab) (Yervoy®)、曲美木单抗 (tremelimumab)、tiragulomab、维博利单抗 (vibostolimab)、其变体、其抗原结合片段及其组合。

[0050] 在另外的实施方案中,免疫检查点调节剂为OX40激动剂。

[0051] 在另外的实施方案中,免疫检查点调节剂选自LAG3抑制剂和TIM-3抑制剂,例如抗LAG3抗体和抗TIM-3抗体。

[0052] 在本发明的一些实施方案中,氧氮杂磷衍生物为香叶氧基-IF0并且免疫检查点调节剂选自PD1抑制剂和PD-L1抑制剂。例如,免疫检查点调节剂可以选自:帕博利珠单抗、纳武单抗、其变体、其抗原结合片段及其组合。

[0053] 可以通过相同的施用途径或通过不同的施用途径同时、相继或分别向对象施用氧氮杂磷衍生物和免疫检查点调节剂。

[0054] 癌症可以为任何类型并且可以选自:慢性白血病;急性淋巴细胞白血病;霍奇金 (Hodgkin) 病;霍奇金和非霍奇金淋巴瘤;肺癌;乳腺癌,包括三阴性乳腺癌;泌尿生殖系统癌,如前列腺癌、膀胱癌、睾丸癌、子宫颈癌或卵巢癌;肉瘤如骨肉瘤和软组织肉瘤,包括小儿软组织肉瘤、神经母细胞瘤、骨髓瘤、默克尔 (Merkel) 细胞癌和黑色素瘤。

[0055] 本发明还涉及用于治疗或预防癌症的药物组合物,所述药物组合物包含如上所定义的氧氮杂磷衍生物和优选如上所定义的免疫检查点调节剂。

[0056] 本发明的另外的目的是用于治疗或预防癌症的药物试剂盒,所述药物试剂盒包含:第一组分,所述第一组分包含优选如上所定义的氧氮杂磷衍生物;和第二组分,所述第二组分包含如上所定义的免疫检查点调节剂。

附图说明

[0057] 图1显示了IF0和G-IF0在体内的代谢。

[0058] 图2. 低剂量的G-IF0 (香叶氧基-IF0) 促进小鼠的T细胞免疫并延缓肿瘤生长。利用单次腹腔 (i. p.) 注射G-IF0 (当量100mg/kg) 或CPA (100mg/kg) 或载体 (DMSO/Tween 80/NaCl 0.9% (5/5/90, 体积/体积/体积)) 来治疗MCA205荷瘤小鼠。(A) 7天后,处死小鼠并收集脾脏。在使用流式细胞仪法在机械分离后在脾脏中检测淋巴细胞。脾细胞、T细胞、CD8+T细胞、CD4+T细胞和Treg细胞的绝对数量。图描绘了源自一项实验的数据 (n=3至4只小鼠/组)。给出了具有四分位距的中值。(B) 7天后,处死小鼠并收集肿瘤。使用流式细胞仪法在机械分离后在肿瘤中检测淋巴细胞。脾细胞、T细胞、CD8+T细胞、CD4+T细胞、Treg细胞的绝对数量和CD8+T细胞/Treg的比例。图描绘了源自一项实验的数据 (n=6只小鼠/组)。给出了具有四分位距的中值。(C) 在治疗后7天,处死小鼠并收集脾脏。将脾细胞与抗CD3 ϵ 在37°C下孵育48小时。收获上清液并通过ELISA分析 (左图) IFN γ 、(中图) IL-17A和 (右图) IL-6的浓度。图描绘了源自一项实验的数据 (n=6只小鼠/组)。显示了具有四分位距的中值。(D) 每2-3天测量一次肿瘤体积,VTD_i对应于治疗开始当天的肿瘤体积并且VTD_x对应于肿瘤体积。VTD_x对VTD_i的比例 (VTD_x/VTD_i) 由一项实验 (n=6只小鼠/组) 描述。图描绘了平均值 \pm SEM。(A、B、C) :使

用Kruskal-Wallis检验的统计分析表明在95%的CI下存在显著差异。(D) .使用双向ANOVA检验的统计分析表明在95%CI下存在显著差异。(A、B、C、D) 由于分析的探索性组分而没有对多重比较进行调整。*: $p<0.05$; **: $p<0.01$; ***: $p<0.001$; ****: $p<0.0001$ 。

[0059] 图3. 抗PD1 mAb和G-IF0的组合疗法诱发有效抗肿瘤作用。用单次腹腔注射向MCA205荷瘤小鼠注射低剂量(150mg/kg)或高剂量(300mg/kg)的IF0 150、低剂量的G-IF0(当量100mg/kg)或载体。与抗PD1 Mab或其同种型对照IgG2的组合已通过腹腔注射以200或250 μ g/小鼠进行三次。灰色箭头代表载体或化疗注射;黑色箭头代表IgG2或抗PD1注射。每2至3天测量一次肿瘤体积;每2至3天测量一次肿瘤体积。VTD_x对应于第X天的肿瘤体积。如方法中所述,当它们到达边界点时处死小鼠。(A) 对于与同种型对照IgG2或抗PD1 mAb组合疗法的组,图将VTD_x对VTD_i的比例(VTD_x/VTD_i)描绘为平均值 \pm SEM(n=每组6只小鼠)。(上图)描述了动力学肿瘤生长并且(下图)描绘了VTD₂₃/VTD_i。使用双向ANOVA检验的统计分析表明在95%CI下存在显著差异。由于分析的探索性组分而没有对多重比较进行调整。*: $p<0.05$; **: $p<0.01$; ***: $p<0.001$; ****: $p<0.0001$ 。(B) 图描述了达到初始体积5倍的时间。给出了具有四分位距的中值。使用Mann-Whitney检验的统计分析表明在95%CI下存在显著差异。*: $p<0.05$; **: $p<0.01$; ***: $p<0.001$; ****: $p<0.0001$ 。

[0060] 图4. IF0、CPA或G-IF0治疗的荷瘤小鼠脾脏中剂量依赖性B细胞耗尽。将C57B1/6用IF0(150mg/kg)或CPA(CPM 100mg/kg)或G-IF0(例如100或150mg/kg)或载体(DMSO/Tween 80/NaCl(0.9%(5/5/90,体积/体积/体积))的单次腹腔注射来注入。7天后,处死小鼠,并收集脾脏。在使用流式细胞仪法在机械分离后在脾脏中检测并量化B细胞。

具体实施方式

[0061] 本发明涉及一种利用氧氮杂磷衍生物和免疫检查点调节剂来治疗或预防癌症的新组合疗法。

[0062] 如实施例部分所示,本发明人证明,当以低剂量使用时,诸如香叶氧基-IF0(G-IF0)的氧氮杂磷衍生物能够在体内显示出免疫调节活性(图2)。更准确地,发明人表明,低剂量的G-IF0有利于Th1极化并在荷瘤小鼠中诱发T细胞依赖性抗肿瘤作用。

[0063] 此外,发明人表明,本发明的氧氮杂磷衍生物显著增强了已知对这种免疫疗法反应差的MCA205肿瘤模型中的免疫检查点免疫疗法的功效。

[0064] 更准确地,发明人表明,当与抗PD1 mAb组合使用时,G-IF0大大降低了肿瘤的生长(图3)。此外,与单独的G-IF0当量100mg/kg和单独的抗PD1 mAb相比,利用G-IF0当量100mg/kg+抗PD1 mAb达到初始体积五倍的时间被大大延迟。总之,这些结果清楚地证明了G-IF0与抗PD1抗体对肿瘤生长的协同作用(图3B)。应注意,对于异环磷酰胺(IF0)与抗PD1抗体的治疗组合没有观察到这种协同作用(图3)。

[0065] 发明人进一步检查了小鼠腹腔注射G-IF0后的免疫修饰。即使在低剂量的G-IF0(当量100mg/kg)下,B细胞群似乎也受到氧氮杂磷的影响,这突显了B细胞的高敏感性。通过预防或减少免疫检查点免疫疗法中经常观察到的免疫相关不良事件(irAE),当使用本发明的氧氮杂磷衍生物与免疫检查点抑制剂时,这种B细胞的减少可能是一个优势。

[0066] 因此,本发明的第一个目的是氧氮杂磷衍生物与免疫检查点调节剂组合用于预防或治疗癌症的用途。

[0067] 本发明还涉及治疗或预防对象的癌症的方法,其中将氧氮杂磷衍生物与免疫检查点调节剂组合施用给对象。

[0068] 本发明还涉及氧氮杂磷衍生物在制备用于治疗或预防癌症的药物中的用途,其中将所述药物与免疫检查点调节剂组合施用。

[0069] 本发明还涉及氧氮杂磷衍生物和免疫检查点调节剂在制备用于治疗或预防癌症的药物中的用途。

[0070] 如本文中所使用的,“组合疗法”或“药物与另一种药物组合使用”是指其中向对象施用两种以上的治疗剂以治疗单一疾病的治疗。如下文所进一步描述的,两种以上治疗剂的施用能够同时、分别、连续、伴随或相继进行。两种以上治疗剂的效果不需要在完全相同的时间和/或在完全相同的时期段内产生效果。治疗剂的效果只需要重叠一段足以发挥通过它们组合使用所寻求的组合疗法活性的时间段。

[0071] 因此,组合疗法不必需要同时以单一药物组合物、相同药物剂型和/或通过相同施用途径来施用治疗剂。

[0072] 如本文中所使用的,术语“癌症”是指哺乳动物中涉及上调细胞生长并以恶性肿瘤为特征的疾病。癌症可以为任何类型。它可能为实体瘤或造血癌。

[0073] 优选地,癌症选自:癌、肉瘤、淋巴瘤、白血病、生殖细胞瘤、母细胞瘤和黑色素瘤。例如,癌症可以选自但不限于慢性骨髓白血病、急性淋巴细胞白血病、费城(Philadelphia)染色体阳性急性淋巴细胞白血病(Ph+ALL)、霍奇金病、霍奇金和非霍奇金淋巴瘤、鳞状细胞癌、小细胞癌肺癌、非小细胞肺癌、神经胶质瘤、胃肠癌、肾癌、卵巢癌、肝癌、结直肠癌、子宫内膜癌、肾癌、前列腺癌、甲状腺癌、神经母细胞瘤、胰腺癌、多形性胶质母细胞瘤、宫颈癌、胃癌、膀胱癌、恶性肝癌、乳腺癌、结肠癌、头颈癌、胃癌、生殖细胞瘤、小儿肉瘤、横纹肌肉瘤、尤文氏(Ewing)肉瘤、骨肉瘤、软组织肉瘤、鼻腔NK/T细胞淋巴瘤、骨髓瘤、黑色素瘤、默克尔细胞癌(MCC)、多发性骨髓瘤、急性骨髓性白血病(AML)或慢性淋巴细胞白血病。

[0074] 在一些优选的实施方案中,癌症可以选自:慢性白血病;急性淋巴细胞白血病;霍奇金病;霍奇金和非霍奇金淋巴瘤;肺癌;乳腺癌,包括三阴性乳腺癌;泌尿生殖系统癌,如前列腺癌、膀胱癌、睾丸癌、子宫颈癌或卵巢癌;肉瘤如骨肉瘤和软组织肉瘤,包括小儿软组织肉瘤、神经母细胞瘤、骨髓瘤、默克尔细胞癌和黑色素瘤。

[0075] 更优选地,所述癌症选自:肉瘤,包括骨肉瘤和软组织肉瘤;乳腺癌,包括三阴性乳腺癌;胃肠癌;泌尿生殖系统癌;和肺癌,包括非小细胞肺癌和小细胞肺癌。

[0076] 在一些实施方案中,癌症可以为对先前的抗癌疗法如化疗、靶向分子疗法或作为独立的免疫疗法或化疗加免疫疗法治疗的治疗无效的癌症。因此,将本发明的治疗组合用作对象癌症的二线治疗。

[0077] 在一些其他实施方案中,将治疗组合用作对象中癌症的一线治疗。

[0078] 在另外的实施方案中,癌症可以为对象中的复发性癌症。

[0079] 对象可以为非人类或人类,优选人类。对象可以为任何性别和/或任何年龄。在一些实施方案中,对象为儿童。在其他实施方案中,对象为成年人。

[0080] 如本文中所使用的,“癌症的治疗”或“治疗癌症”包括治愈、延缓、减轻或减缓癌症的进展,包括肿瘤生长的进展以及预防、减弱、减缓、逆转或消除对象中的一种或多种癌症症状。它还包括根除对象中的肿瘤的事实。术语“癌症的治疗”还包括改善对象中的“总存活

率”和/或“无进展存活率”的事实。

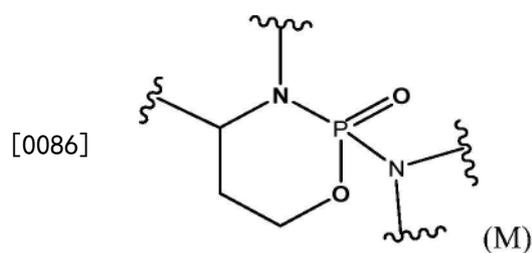
[0081] 尽管不排除,但措辞“治疗癌症”并不意味着,癌症或与之相关的症状在对象中被完全消除。

[0082] “无进展存活率”的改善是指在癌症治疗期间和之后增加对象与癌症一起生活而不恶化的时间的长度。“总存活率”是指从癌症治疗开始到患者还活着的时间的长度。“自由生存的进展”和“总存活率”数字通常确定为从适当规模的临床试验中确定的平均值。

[0083] “预防癌症”包括预防或延迟癌症或与所述癌症相关的一种或多种症状的发作。“预防癌症”还指旨在改善患者健康状况的任何行为,例如疾病的治疗、预防和延缓和/或防止患者受到疾病的折磨。在一些实施方案中,该术语还指与未施用本发明的治疗组合的患者相比,使患者发展所述癌症的风险(或概率)最小化。

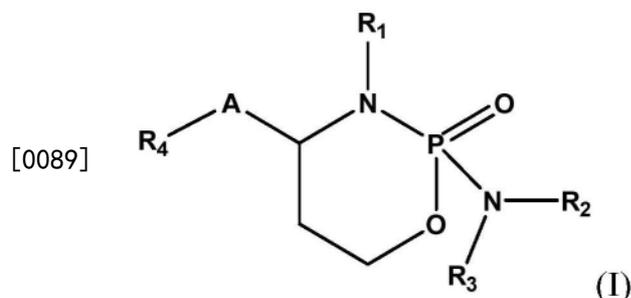
[0084] -氧氮杂磷衍生物

[0085] 如本文中所使用的,氧氮杂磷衍生物是指包含如下部分(M)的化合物:



[0087] 在本发明的上下文中,感兴趣的氧氮杂磷衍生物为在环的碳C-4处包含取代基的化合物。例如在专利申请W0 2015/173367和W02012/076824中对此类氧氮杂磷衍生物进行了描述,通过参考将其内容并入本文中。

[0088] 在本发明的上下文中,感兴趣的氧氮杂磷衍生物为式(I)的化合物及其在药物学上可接受的盐或溶剂化物:



[0090] 其中:

[0091] -A为O-O、O-S、NH、NR₅,其中R₅为烷基基团,优选C₁-C₃烷基基团,或优选分子量高达500g·mol⁻¹、更优选低于400g·mol⁻¹的连接基团,

[0092] -R₁、R₂和R₃独立地选自-H、-CH(CH₃)-CH₂-X和-(CH₂)₂-X,其中X为卤素原子,优选Cl、Br或I,更优选Br或Cl,

[0093] -R₄为H或2至30个碳原子的饱和或不饱和链,所述饱和或不饱和链任选地被一个或多个杂原子如S、O和NH中断,并且任选地被独立地选自如下的一个或多个取代基取代:卤素(例如F、Cl、Br、I)、CN、CF₃、OH、C₁-C₆烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆氨基烷基、C₁-C₆卤代烷基、-C₂-C₆烷氧基烷基、-C(O)OR、-OC(O)R、-OC(O)OR、-C(O)R、-NHC(O)-NH-R、-NH-C

(O) -R、-C(O) -NH-R、-NRR'、-C(O)NRR'、-NC(O)R、-NRC(O)R' 和-SR, 其中R和R' 独立地选自:H 和C₁-C₆烷基。

[0094] 如本文中所使用的, 术语“药物学上可接受的”是指在合理的医学判断范围内适合于与对象的组织接触或能够施用于对象而在合理的收益/风险比例下不会造成过度毒性或其他并发症的组合物、化合物、盐等。

[0095] 如本文中所使用的, 术语“溶剂化物”或“药物学上可接受的溶剂化物”是指由本发明的一种或多种化合物分子与一种或多种溶剂分子缔合形成的溶剂化物。术语溶剂化物包括水合物如半水合物、一水合物、二水合物、三水合物、四水合物等。

[0096] 如本文中所使用的, 术语“药物学上可接受的盐”是指无毒的盐, 其通常能够通过使本发明的氧氮杂磷衍生物与合适的有机或无机酸接触来制备。例如, 药物盐可以为但不限于乙酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、碳酸氢盐、硫酸氢盐、酒石酸氢盐、溴化物、丁酸盐、碳酸盐、盐酸盐、柠檬酸盐、二磷酸盐、富马酸盐、碘化物、乳酸盐、月桂酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、磷酸盐、丙酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐等。

[0097] 如本文中所使用的, “连接基团”是指适合将R₄基团连接到氧氮杂磷骨架而不损害化合物在体内释放烷基化氮芥的能力的任何化学基团。例如, 连接物可以选自:

[0098] -天然和非天然氨基酸;

[0099] -包含2至10个, 优选2至5个氨基酸的肽及其衍生物;

[0100] --N(R₆)-, 其中R₆为烷基基团, 特别为C₁-C₃烷基,

[0101] -C₁-C₁₀烃链, 其任选地被选自-OH、C₁-C₄烷基和C₁-C₄烷氧基中的一个或多个取代基取代, 和/或任选地包含:

[0102] o一个或几个杂原子如NH、S和O; 和/或

[0103] o一个或几个化学基团如-NHC(O)-、-OC(O)-、OC(O)O-、-NH-C(O)-NH-、-S-S-和-CR₇=N-NH-C(O)-、-ONH-、-ONR₇-、-O-C(=S)-S-、-C(=S)-S-, 其中R₇为H或C₁-C₆烷基, 和/或

[0104] o一个或几个杂芳基或芳基基团, 和/或

[0105] o一个或几个脂族环或杂环, 优选包含4至6个原子, 并且任选地被选自-OH、C₁-C₄烷基和C₁-C₄烷氧基基团中的一个或几个取代基取代。

[0106] 在另一个实施方案中, 式(I) 化合物使得A选自O、S和-NH-, 或包含选自如下的间隔部分或由其构成:

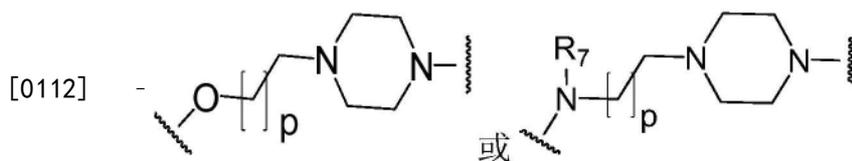
[0107] -天然或非天然氨基酸、二肽及其衍生物;

[0108] -聚醚基团, 例如聚乙二醇或聚丙二醇, 优选包含2至6个单体, 例如2、3或4个单体;

[0109] -例如式-CR₇=N-NH-C(O)-的腙连接物, 其中R₇为H或C₁-C₆烷基, 优选C₁-C₃烷基,

[0110] --O-C(=S)-S-、-ONR₇-、-NR₇O-, 其中R₇为H或C₁-C₆烷基, 优选C₁-C₃烷基,

[0111] -Y₁-(CH₂)_n-Y₂, 其中n为1至8的整数, 其中Y₁和Y₂独立地选自-O-、-S-、-OC(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-O-、-C(O)NR₇-、-NR₇C(O)-、-OC(S)S-、-SC(S)O-、-NR₇-、-ONR₇-、-NR₇O-、NR₇C(S)S-、-SC(S)NR₇- 和



[0113] 其中 R_7 选自H和 C_1-C_6 烷基,优选 C_1-C_3 烷基,并且p为0至8的整数,优选1、2或3。

[0114] 在另一个实施方案中,A由选自如下的部分构成或包含选自如下的部分:

[0115] $-O-$ 、 $-O-O-$ 、 $-S-$ 、 $-O-(C=S)-S-$ 、 $-ONR_7-$ 、 $-NR_7O-$,其中 R_7 为H或 C_1-C_3 烷基,优选 CH_3 ,

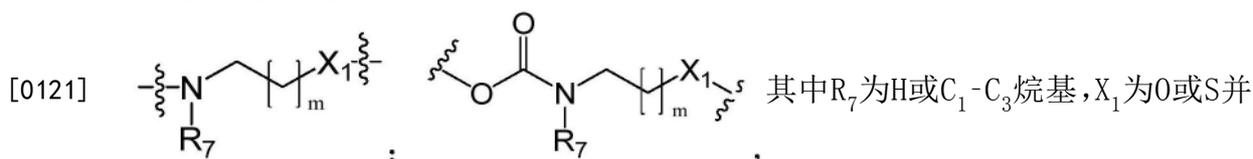
[0116] $-$ 瓜氨酸、赖氨酸、鸟氨酸、丙氨酸、苯丙氨酸、半胱氨酸、甘氨酸、缬氨酸、亮氨酸及其二肽如缬氨酸-瓜氨酸,

[0117] $-Y_1-(CH_2)_n-Y_2$,和

[0118] $-Y_1-(CH_2-CH_2-O)_a-CH_2-CH_2-Y_2$,

[0119] 其中 Y_1 和 Y_2 为如上所定义的,优选独立地选自 O 、 NR_7 、 S 、 $OC(O)$ 、 $C(O)O$ 、 $NHCO$ 、 $CONH$,其中 R_7 为H或 C_1-C_3 烷基,优选 $-CH_3$,n为1至8的整数,优选1、2、3或4,并且a为1至3的整数。

[0120] 式 $Y_1-(CH_2)_n-Y_2$ 的连接物的实例包括半胱胺以及如下部分:



且m为0至7的整数,优选1、2或3。

[0122] 在一些另外的实施方案中,A选自 $O-O$ 、 O 、 S 、 $-NH-$ 半胱胺连接物(即 $-C(O)NH-CH_2-CH_2-S-$)、缬氨酸-瓜氨酸连接物和半胱氨酸连接物。

[0123] 在一些实施方案中, R_1 、 R_2 和 R_3 中的一个为H并且另外两个其余基团独立地选自 $-CH(CH_3)-CH_2-X$ 和 $-(CH_2)_2-X$,其中X优选为Cl或Br。

[0124] 在另外的实施方案中,式(I)化合物使得 R_1 为H并且 R_2 和 R_3 独立地选自 $-CH(CH_3)-CH_2-X$ 和 $-(CH_2)_2-X$ 。优选地, R_2 和 R_3 相同。

[0125] 在另一个实施方案中,式(I)化合物使得 R_2 为H并且 R_1 和 R_3 独立地选自 $-CH(CH_3)-CH_2-X$ 和 $-(CH_2)_2-X$ 。优选地, R_1 和 R_3 相同。

[0126] 在一个具体实施方案中,式(I)化合物使得 R_1 、 R_2 和 R_3 中的一个为H并且另外两个其余基团为 $-CH(CH_3)-CH_2-X$,其中X优选地为Cl或Br。

[0127] 在另一个实施方案中,式(I)化合物使得 R_1 、 R_2 和 R_3 中的一个为H并且另外两个其余基团为 $-(CH_2)_2-X$,其中X优选为Cl或Br。

[0128] 在另外的实施方案中, R_1 、 R_2 和 R_3 独立地选自 $-CH(CH_3)-CH_2-X$ 和 $-(CH_2)_2-X$ 。优选地, R_1 、 R_2 和 R_3 相同。

[0129] 例如, R_1 、 R_2 和 R_3 为 $-CH(CH_3)-CH_2-X$,其中X优选为Cl或Br。

[0130] 作为另一个实例, R_1 、 R_2 和 R_3 为 $-CH_2-CH_2-X$ 和 $-(CH_2)_2-X$,其中X优选为Cl或Br。

[0131] 在一些实施方案中, R_4 可为H。当 R_4 为H时,A优选为 O 或 $-O-O-$ 。

[0132] 或者, R_4 可以包含一个或多个(例如1至10个,例如1、2、3、4或5个)不饱和键,其可以是双键和/或三键。在一些实施方案中, R_4 在其骨架中包含1至10个、优选1至5个双键。

[0133] 在一些实施方案中, R_4 可以包含3至25或5至10(例如5、5、7、8、9、10)个碳原子。

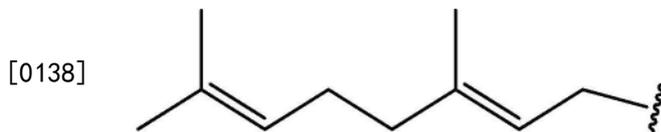
[0134] 在一些实施方案中, R_4 为2至30个碳原子的饱和或不饱和烃链,其任选被独立地选

自如下的一个或多个取代基取代：卤素（例如F、Cl、Br、I）、-CN、OH、CF₃、C₁-C₃烷基、C₁-C₃羟烷基、C₁-C₃烷氧基、C₁-C₃氨基烷基、C₁-C₃卤代烷基、C₂-C₄烷氧基烷基、-C(O)OR、-OC(O)R、-OC(O)OR、-C(O)R、-NHC(O)-NH-R、-NH-C(O)-R、-C(O)-NH-R、-NRR'、-C(O)NRR'、-NC(O)R、-NRC(O)R'和-SR，其中R和R'独立地选自H和C₁-C₆烷基、优选C₁-C₃烷基。

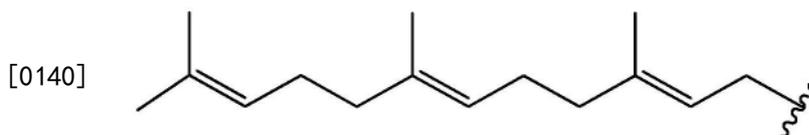
[0135] 在一些其他实施方案中，R₄为2至30个碳原子的饱和或不饱和烃链，其任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基独立地选自：卤素（例如F、Cl、Br、I）、-CN、C₁-C₃烷基、C₁-C₃羟烷基和C₁-C₃烷氧基，优选选自：-OH、-F、Cl、Br、I、-OCH₃和CH₃。

[0136] 优选的式(I)化合物为其中R₄选自如上所述不饱和链的化合物。在一些具体实施方案中，R₄为包含3至30，优选5至30如5至20或5至10个碳原子的不饱和烃链，任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基独立地选自：卤素（例如F、Cl、Br、I）、-CN、C₁-C₃烷基、C₁-C₃羟烷基和C₁-C₃烷氧基，优选选自：-OH、-F、Cl、Br、I、-OCH₃和CH₃，更优选选自：-OH、-OCH₃和CH₃。

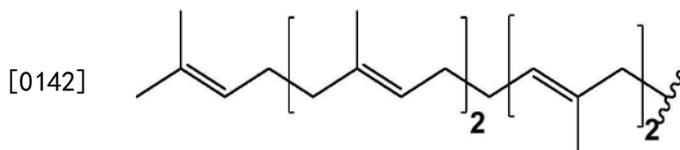
[0137] 在本发明的一个具体实施方案中，R₄包含一个或几个异戊二烯单元。例如，R₄可以由如下构成或包含：无环萜部分。例如，R₄可以包含选自如下的化学部分或由其构成：香叶基自由基、法尼基自由基和角鲨烯基自由基：



[0139] 香叶基自由基



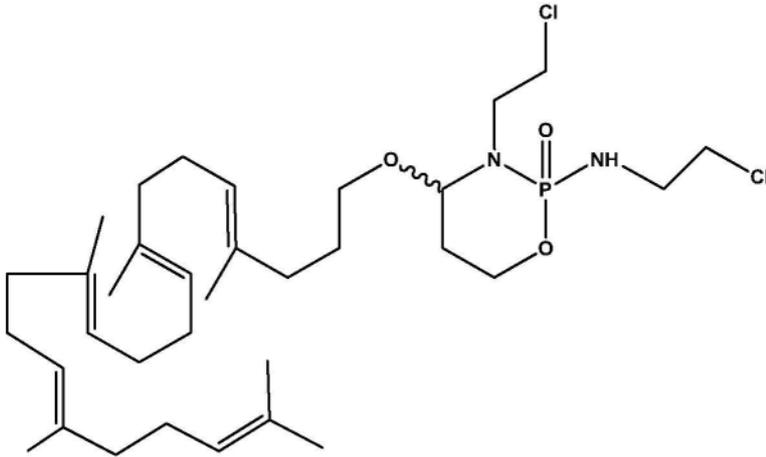
[0141] 法尼基自由基



[0143] 角鲨烯基自由基。

[0144] 包含角鲨烯基自由基的感兴趣的化合物为在WO 2012/076824中所述的化合物，例如：

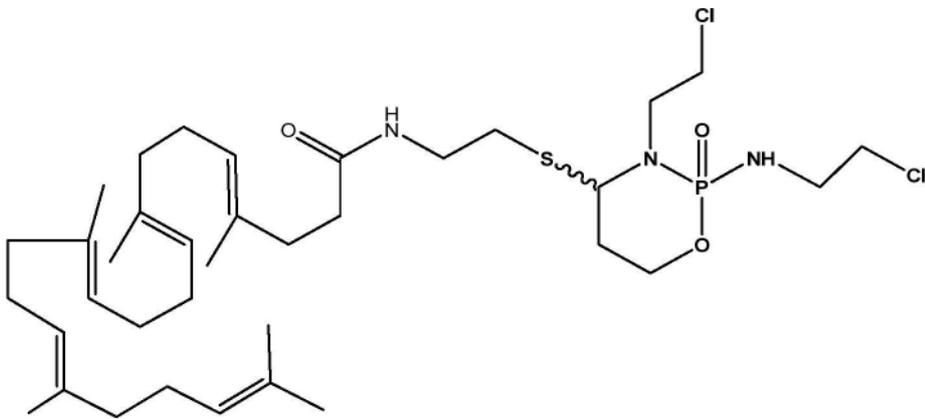
[0145]



[0146] (下文中称为:SQ-F0)

[0147] 和

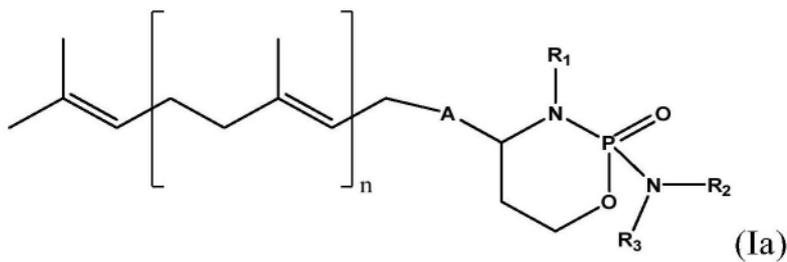
[0148]



[0149] (下文中称为硫代-SQ-IF0)。

[0150] 在一个优选的方面,本发明涉及氧氮杂磷衍生物及其药学上可接受的盐和溶剂化物与免疫检查点调节剂组合用于治疗或预防癌症的治疗用途,其中所述氧氮杂磷衍生物具有式(Ia):

[0151]



[0152] 其中

[0153] -n为0至3的整数,优选1或2,

[0154] -A、R₁、R₂和R₃为如对式(I)化合物所定义的。

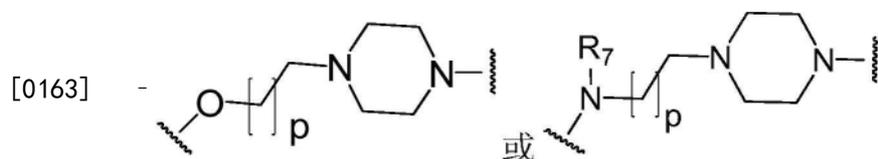
[0155] 在一些实施方案中,式(Ia)化合物使得:

[0156] -n为1或2,

[0157] -A选自0-0、0-S和-NH-,优选选自0-S和NH,或者包含选自如下的间隔部分或由如下的其构成:

[0158] -天然或非天然氨基酸、二肽及其衍生物;

- [0159] -聚醚基团,例如聚乙二醇或聚丙二醇,优选包含2至6个单体,例如2、3或4个单体;
 [0160] -例如式 $-\text{CR}_7=\text{N}-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$ 的脞连接物,其中 R_7 为H或 C_1-C_6 烷基、优选 C_1-C_3 烷基,
 [0161] $-\text{O}-\text{C}(\text{S})-\text{S}-$ 、 $-\text{ONR}_7-$ 、 $-\text{NR}_7\text{O}-$,其中 R_7 为H或 C_1-C_6 烷基、优选 C_1-C_3 烷基,
 [0162] $-\text{Y}_1-(\text{CH}_2)_n-\text{Y}_2$,其中 n 为1至8的整数,其中 Y_1 和 Y_2 独立地选自: $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_7-$ 、 $-\text{NR}_7\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{S}-$ 、 $-\text{SC}(\text{S})\text{O}-$ 、 $-\text{NR}_7-$ 、 $-\text{ONR}_7-$ 、 $-\text{NR}_7\text{O}-$ 、 $-\text{NR}_7\text{C}(\text{S})\text{S}-$ 、 $-\text{SC}(\text{S})\text{NR}_7-$ 和



- [0164] 其中 R_7 选自H和 C_1-C_6 烷基、优选 C_1-C_3 烷基,并且 p 为0至8的整数,优选1、2或3,并且
 [0165] $-\text{R}_1$ 、 $-\text{R}_2$ 和 $-\text{R}_3$ 使得 $-\text{R}_1$ 、 $-\text{R}_2$ 和 $-\text{R}_3$ 中的一个为H并且另外两个其余基团独立地选自 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{X}$ 和 $-(\text{CH}_2)_2-\text{X}$,其中X优选为Cl或Br。在一个具体方面,氧氮杂磷衍生物具有式(Ia),其中 $-\text{R}_1$ 、 $-\text{R}_2$ 和 $-\text{R}_3$ 中的一个为H并且另外两个其余基团为 $-(\text{CH}_2)_2-\text{X}$,其中X优选为Cl或Br。在另一个方面,氧氮杂磷衍生物具有式(Ia),其中 $-\text{R}_1$ 、 $-\text{R}_2$ 和 $-\text{R}_3$ 中的一个为H并且另外两个其余基团为 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{X}$,其中X优选为Cl或Br。

[0166] 在其他实施方案中,式(Ia)化合物使得:

[0167] $-n$ 为1或2,优选为1,并且

[0168] $-\text{A}$ 为O、S或NH,或者为选自如下的部分:

[0169] $-\text{O}-\text{C}(\text{S})-\text{S}-$ 、 $-\text{ONR}_7-$ 、 $-\text{NR}_7\text{O}-$,其中 R_7 为H或 C_1-C_3 烷基,优选 CH_3 ,

[0170] -瓜氨酸、赖氨酸、鸟氨酸、丙氨酸、苯丙氨酸、半胱氨酸、甘氨酸、缬氨酸、亮氨酸及其二肽如缬氨酸-瓜氨酸,

[0171] $-\text{Y}_1-(\text{CH}_2)_n-\text{Y}_2$,和

[0172] $-\text{Y}_1-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_a-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Y}_2$,

[0173] 其中 Y_1 和 Y_2 为如上所定义的,优选独立地选自: O 、 NR_7 、 S 、 $\text{OC}(\text{O})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{O}$ 、 NHCO 、 CONH ,其中 R_7 为H或 C_1-C_3 烷基,优选 $-\text{CH}_3$, n 为1至8的整数,优选1、2、3或4,并且 a 为1至3的整数,并且

[0174] $-\text{R}_1$ 、 $-\text{R}_2$ 和 $-\text{R}_3$ 使得 $-\text{R}_1$ 、 $-\text{R}_2$ 和 $-\text{R}_3$ 中的一个为H并且另外两个其余基团相同并且选自 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{X}$ 和 $-(\text{CH}_2)_2-\text{X}$,其中X优选为Cl或Br。在一个具体方面, $-\text{R}_1$ 、 $-\text{R}_2$ 和 $-\text{R}_3$ 中的一个为H并且另外两个其余基团为 $-(\text{CH}_2)_2-\text{X}$,其中X优选为Cl或Br。在另一个方面, $-\text{R}_1$ 、 $-\text{R}_2$ 和 $-\text{R}_3$ 中的一个为H并且另外两个其余基团为 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{X}$,其中X优选为Cl或Br。

[0175] 在一个具体实施方案中,式(Ia)化合物使得:

[0176] $-n$ 为1或2,优选1,

[0177] $-\text{A}$ 选自O、S、 $-\text{NH}$ -半胱胺连接物(即 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-$)、缬氨酸-瓜氨酸连接物和半胱氨酸连接物,并且

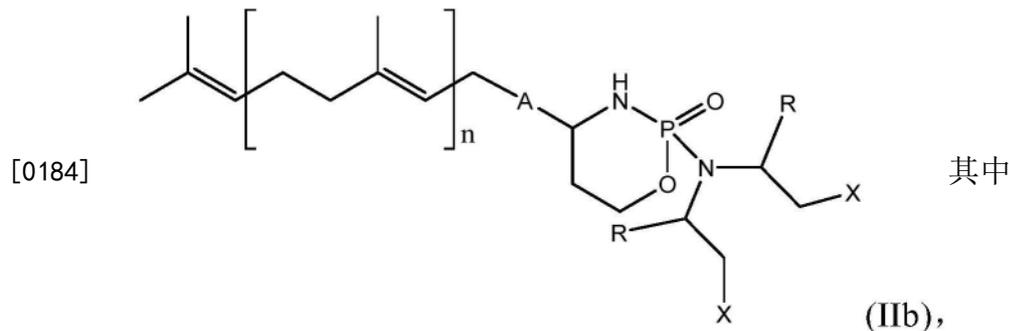
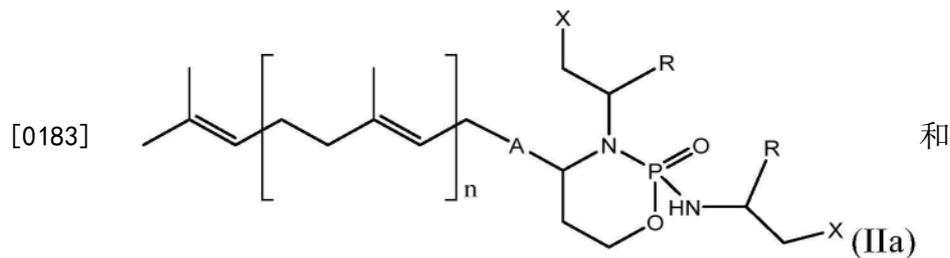
[0178] $-\text{R}_1$ 、 $-\text{R}_2$ 和 $-\text{R}_3$ 使得:

[0179] R_1 为H,并且 R_2 和 R_3 相同并且选自:

[0180] $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{X}$ 和 $-(\text{CH}_2)_2-\text{X}$,其中X为Br或Cl;或者

[0181] R_2 为H,并且 R_1 和 R_3 相同并且选自 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{X}$ 和 $-(\text{CH}_2)_2-\text{X}$,其中X为Br或Cl。

[0182] 优选的式 (Ia) 化合物为如下所示的式 (IIa) 和 (IIb) 的化合物及其药学上可接受的盐和溶剂化物:



[0185] -n为1或2,

[0186] -R为H或CH₃,

[0187] -X为Cl或Br, 并且

[0188] -A选自O、S、-NH-、半胱氨酸连接物、缬氨酸-瓜氨酸连接物和半胱氨酸连接物。

[0189] 在一个具体方面, 所述氧氮杂磷衍生物选自如下化合物及其药学上可接受的盐和溶剂化物:

[0190] -式 (IIa) 的化合物, 其中n为1, A为O, X为Cl, 并且R为H,

[0191] -式 (IIa) 的化合物, 其中n为1, A为O, X为Cl, 并且R为CH₃,

[0192] -式 (IIa) 的化合物, 其中n为1, A为O, X为Br, 并且R为H,

[0193] -式 (IIa) 的化合物, 其中n为1, A为O, X为Br, 并且R为CH₃,

[0194] -式 (IIa) 的化合物, 其中n为2, A为O, X为Cl, 并且R为H,

[0195] -式 (IIa) 的化合物, 其中n为2, A为O, X为Cl, 并且R为CH₃,

[0196] -式 (IIa) 的化合物, 其中n为2, A为O, X为Br, 并且R为H,

[0197] -式 (IIa) 的化合物, 其中n为2, A为O, X为Br, 并且R为CH₃,

[0198] -式 (IIb) 的化合物, 其中n为1, A为O, X为Cl, 并且R为H,

[0199] -式 (IIb) 的化合物, 其中n为1, A为O, X为Cl, 并且R为CH₃,

[0200] -式 (IIb) 的化合物, 其中n为1, A为O, X为Br, 并且R为H,

[0201] -式 (IIb) 的化合物, 其中n为1, A为O, X为Br, 并且R为CH₃,

[0202] -式 (IIb) 的化合物, 其中n为2, A为O, X为Cl, 并且R为H,

[0203] -式 (IIb) 的化合物, 其中n为2, A为O, X为Cl, 并且R为CH₃,

[0204] -式 (IIb) 的化合物, 其中n为2, A为O, X为Br, 并且R为H,

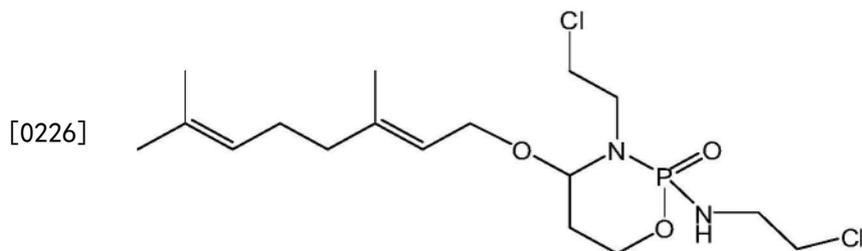
[0205] -式 (IIb) 的化合物, 其中n为2, A为O, X为Br, 并且R为CH₃。

[0206] 例如, 氧氮杂磷衍生物可以选自如下化合物及其药学上可接受的盐和溶剂化物:

- [0207] -式 (IIa) 的化合物, 其中n为1, A为0, X为Cl, 并且R为CH₃,
 [0208] -式 (IIa) 的化合物, 其中n为1, A为0, X为Br, 并且R为CH₃,
 [0209] -式 (IIa) 的化合物, 其中n为2, A为0, X为Cl, 并且R为CH₃,
 [0210] -式 (IIa) 的化合物, 其中n为2, A为0, X为Br, 并且R为CH₃,
 [0211] -式 (IIb) 的化合物, 其中n为1, A为0, X为Cl, 并且R为CH₃,
 [0212] -式 (IIb) 的化合物, 其中n为1, A为0, X为Br, 并且R为CH₃,
 [0213] -式 (IIb) 的化合物, 其中n为2, A为0, X为Cl, 并且R为CH₃,
 [0214] -式 (IIb) 的化合物, 其中n为2, A为0, X为Br, 并且R为CH₃。
 [0215] 作为另一个实例, 氧氮杂磷衍生物选自如下化合物及其药物学上可接受的盐和溶剂化物:

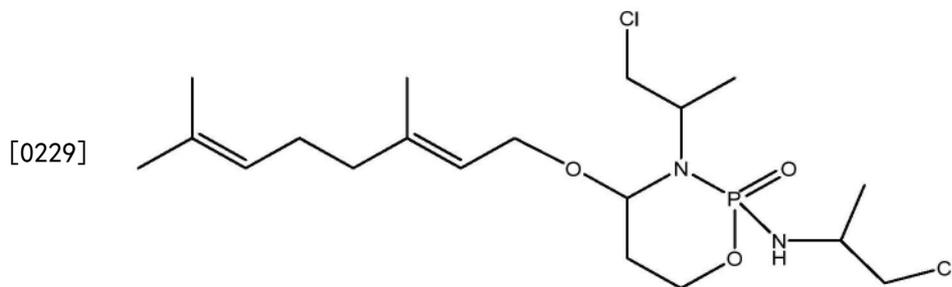
- [0216] -式 (IIa) 的化合物, 其中n为1, A为0, X为Cl, 并且R为H,
 [0217] -式 (IIa) 的化合物, 其中n为1, A为0, X为Br, 并且R为H,
 [0218] -式 (IIa) 的化合物, 其中n为2, A为0, X为Cl, 并且R为H,
 [0219] -式 (IIa) 的化合物, 其中n为2, A为0, X为Br, 并且R为H,
 [0220] -式 (IIb) 的化合物, 其中n为1, A为0, X为Cl, 并且R为H,
 [0221] -式 (IIb) 的化合物, 其中n为1, A为0, X为Br, 并且R为H,
 [0222] -式 (IIb) 的化合物, 其中n为2, A为0, X为Cl, 并且R为H,
 [0223] -式 (IIb) 的化合物, 其中n为2, A为0, X为Br, 并且R为H。
 [0224] 在一个更具体的实施方案中, 所述氧氮杂磷衍生物选自如下化合物及其药物学上可接受的盐和溶剂化物:

- [0225] -式 (IIa) 化合物, 其中n为1, A为0, X为Cl, 并且R₄为H,



- [0227] (下文中称为: 香叶氧基-IF0),

- [0228] -式 (IIa) 的化合物, 其中n为1, A为0, X为Br, 并且R₄为CH₃,

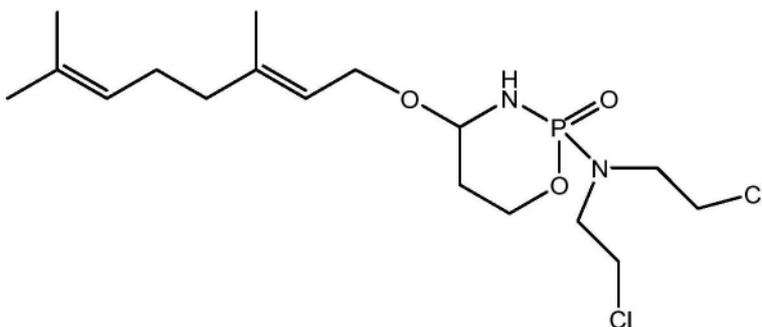


- [0230] (下文中: 甲基化香叶氧基-IF0)。

- [0231] 在另一个实施方案中, 氧氮杂磷衍生物选自如下化合物及其药物学上可接受的盐和溶剂化物:

- [0232] -式 (IIb) 化合物, 其中n为1, A为0, X为Cl, 且R₄为H,

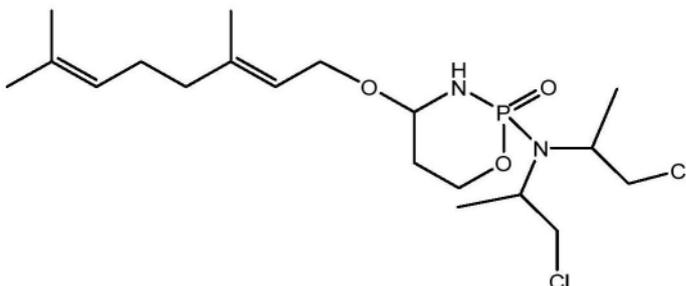
[0233]



[0234] (下文中称为:香叶氧基-CPA),

[0235] -式(IIb)化合物,其中n为1,A为0,X为Br,并且R₄为CH₃,

[0236]



[0237] (下文中:甲基化香叶氧基-CPA)。

[0238] 制备式(I)、(Ia)、(IIa)和(IIb)的化合物的方法是众所周知的。本领域技术人员可以参考标准程序。本领域技术人员可以参考专利申请W02012/076824和W0 2015/173367中描述的任何一种合成方法。

[0239] 根据本发明的特定氧氮杂磷衍生物,特别是在C-4位带有线性萜部分(例如法尼基、角鲨烯基和香叶基自由基)的化合物,并且优选式(Ia)的化合物,能够自组织成纳米粒子。所述自组装成纳米粒子可以增加化合物的生物活性如其细胞毒性,并改善其对癌细胞的递送。此外,在储存时纳米粒子形式的化合物与其游离形式相比可以具有改进的稳定性。在一些实施方案中,所述氧氮杂磷衍生物为纳米粒子的形式。

[0240] 因此,在本发明的一个具体实施方案中,氧氮杂磷衍生物以纳米粒子的形式施用给患者。在这种实施方案中,氧氮杂磷衍生物作为成分存在,更优选作为纳米粒子的主要组分存在,这意味着氧氮杂磷衍生物可以占纳米粒子总重量的50重量%以上,例如超过60重量%、70重量%、80重量%、90重量%、95重量%、98重量%、99重量%或99.5重量%。在一些实施方案中,通过式(I)、优选式(Ia)的氧氮杂磷衍生物如式(IIa)和(IIb)的氧氮杂磷衍生物的分子的自组织,形成纳米粒子。

[0241] 本发明的这种纳米粒子的平均流体动力学直径通常为10nm至800nm,优选30nm至500nm,特别地50nm至400nm。例如,纳米粒子的平均流体动力学直径可以为70nm至200nm,例如100nm至250nm。平均流体动力学直径优选通过在20℃下的动态光散射来确定,例如通过使用Nanosizer ZS (Malvern Instrument Ltd, France)来确定。通过将氧氮杂磷衍生物溶解在诸如丙酮或乙醇的有机溶剂中,然后在搅拌下将该混合物添加到水相中,从而在具有或不具有表面活性剂的条件下形成纳米粒子,能够得到氧氮杂磷衍生物的纳米粒子。表面活性剂包括例如聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物、月桂基硫酸钠、磷脂衍生物和聚乙二醇的亲脂性衍生物。

[0242] 在一些实施方案中,将氧氮杂磷衍生物以存在于胶体系统中、优选在水性介质中的纳米粒子的形式施用给对象。

[0243] -免疫检查点调节剂

[0244] 如本文中所使用的,“免疫检查点通路”是指免疫系统的调节通路,其负责维持自身耐受性和调节免疫响应的持续时间和幅度。

[0245] 结果表明,肿瘤细胞能够通过抑制抗肿瘤免疫响应的免疫检查点通路的活化来规避免疫监视。特别地,已经表明,肿瘤细胞可以通过诸如PD-L1的配体的表达来提供免疫逃逸的介质,以用于建立免疫耐受环境的免疫检查点。免疫检查点调节剂如抗PD-1、抗PD-L1和抗CTLA-4单克隆抗体已被证明对许多肿瘤如黑色素瘤和小细胞肺癌有效(Hodi, NEJM, 2010, 363(8):711-723, Zielinski, Annals of Oncology, 2013, 24(5):1170-9)。

[0246] 在本发明的上下文中,免疫检查点调节剂是指能够防止或减少肿瘤细胞规避免疫监视的任何治疗剂,例如能够诱发、增强、维持、恢复、活化免疫响应或防止免疫响应的失活的治疗剂,所述免疫响应优选为抗肿瘤响应,更优选T细胞介导的抗肿瘤免疫响应。

[0247] 免疫检查点通路由免疫检查点蛋白调节。

[0248] 如本文中所使用的,“免疫检查点蛋白”为调控或调节免疫响应程度的蛋白质,通常为受体(例如CTLA4或PD-1)或配体(例如PD-L1或PD-L2)。免疫检查点蛋白可以是抑制性或刺激性的。特别地,免疫检查点蛋白可能抑制免疫响应的活化。因此,抑制性免疫检查点蛋白的抑制作用为刺激或活化免疫响应,例如T细胞活化和增殖。类似地,刺激性免疫检查点蛋白的活化起到刺激或活化免疫响应的作用。

[0249] 在本发明的上下文中,靶免疫检查点蛋白包括但不限于PD1(程序性死亡-1)及其配体PD-L1和PD-L2、CTLA4(细胞毒性T淋巴细胞抗原-4)、LAG-3、TIM-3、TIGIT、2B4/CD244以及OX40。

[0250] 在一些实施方案中,免疫检查点调节剂是指能够抑制或阻断抑制性免疫检查点通路的治疗剂。在这种情况下,免疫检查点调节剂是一种免疫检查点抑制剂,也称为免疫检查点阻滞剂(ICB)。

[0251] 在一些具体实施方案中,免疫检查点抑制剂为抑制CTLA-4、PD-1、LAG-3、TIM-3、TIGIT或2B4/CD244免疫检查点通路的试剂。在一些优选的实施方案中,靶向蛋白质选自:LAG-3、PD1、配体PD-L1、CTLA、TIM-3、TIGIT和2B4/CD244。在一些其他实施方案中,免疫检查点抑制剂选自:PD1抑制剂、PD-L1抑制剂、CTLA-4抑制剂、LAG-3抑制剂、TIM-3抑制剂、TIGIT抑制剂、2B4/CD244抑制剂及其组合,更优选选自:PD1抑制剂、PD-L1抑制剂、CTLA-4抑制剂、TIGIT抑制剂及其组合,还更优选选自:PD1抑制剂、PD-L1抑制剂和CTLA-4抑制剂。

[0252] 如本文中所使用的,抑制剂是指能够结合感兴趣的蛋白质靶并抑制(例如阻断或降低)其活性的治疗剂。例如,免疫检查点抑制剂可以通过结合和/或阻断感兴趣的免疫检查点蛋白来阻断抑制性通路。抑制剂可以是竞争性的或非竞争性的,例如空间的或变构的。

[0253] 在一些其他实施方案中,免疫检查点调节剂是指例如通过结合并活化刺激性免疫检查点受体而能够活化刺激性免疫检查点通路的治疗剂。例如,这种免疫检查点调节剂为活化OX40免疫通路的试剂,通常为OX40受体的激动剂。

[0254] 在一个具体实施方案中,免疫检查点调节剂选自:CTLA-4抑制剂、PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂、TIGIT抑制剂、LAG-3抑制剂、TIM-3抑制剂、OX-40激动剂及其组合。

[0255] 在本发明的上下文中,免疫检查点调节剂可以是任何类型并且可以选自:小的合成化学药物;蛋白质如配体和融合蛋白质;抗体及其片段;肽;和核酸如适体和反义寡核苷酸。

[0256] 如本文中所使用的,“适体”(也称为核酸适体)是指通常包含20至150个核苷酸长度并且能够以高亲和力结合靶分子的合成单链多核苷酸。适体的特征在于三维构象,这可能在它们与其靶分子的相互作用中起关键作用。

[0257] “反义寡核苷酸”是指能够通过氢键与靶核酸杂交的核酸。反义化合物的实例包括单链和双链化合物如反义寡核苷酸、siRNA、shRNA、snoRNA、miRNA、meroduplex (mdRNA) 和卫星重复。

[0258] 如本文中所使用的,术语“抗体”是指免疫球蛋白或其片段或衍生物,并且包括包含抗原结合域的任何多肽,无论其是在体外还是体内产生的。所述术语包括但不限于多克隆、单克隆、单特异性、多特异性(例如双特异性)、人源化、单链、嵌合、合成、重组、杂合、突变和移植的抗体。术语“抗体”还包括抗体片段如Fab、F(ab')₂、Fv、scFv、Fd、dAb以及保留抗原结合功能,即特异性结合其靶的能力的其他抗体片段(例如源自单链抗体的VHH)。通常,这种片段包含抗原结合域。

[0259] 术语“抗原结合域”或“抗原结合片段”是指包含负责抗体与抗原之间特异性结合的氨基酸的抗体分子的一部分。在抗原较大时,抗原结合域可能仅与抗原的一部分结合。负责与抗原结合域特异性相互作用的一部分抗原分子被称为“表位”或“抗原决定子”。抗原结合域可以包含抗体轻链可变区(VL)和抗体重链可变区(VH)。然而,它不一定包含两者(参见例如单链抗体的抗原结合域和VHH片段)。通常,抗原结合片段或域含有足以形成抗原结合位点(例如一个或多个CDR,通常为所有CDR)的抗体可变区(重和轻)的至少一部分并因此保留抗免疫检查点蛋白抗体的结合特异性和/或活性。

[0260] 针对免疫检查点通路的蛋白质靶的抗体变体(例如抗CTLA-4、抗PD-L1、抗TIGIT、抗LAG3、抗TIM-3或抗PD-1抗体)也包括在本发明中,条件是它们保留特异性结合其靶并对该靶施加所要求的作用(例如抑制或阻断靶)的能力。这种变体可通过使用常规技术得自现有技术中描述的抗体序列。

[0261] 变体因其一个或几个(例如1、2、3、4、5、10、20、30、40、50、60或更多)氨基酸突变而与其亲本多肽不同。氨基酸突变包括氨基酸的替换、氨基酸的缺失或氨基酸的添加。如本文中所使用的,亲本多肽的变体还包括由于一种或多种糖基化修饰而与其亲本多肽不同的多肽。多肽变体可以与其亲本多肽具有至少70%,优选至少75%、80%、85%、90%、95%、97%、98%或99%的氨基酸序列同一性。

[0262] 例如,在抗体变体的情况下,可以在感兴趣的抗体的FR(框架)和/或CDR(互补决定区)中进行氨基酸的替换、缺失或添加。尽管FR的变化通常旨在提高抗体的稳定性和免疫原性,但CDR的变化通常旨在提高抗体对其靶的亲和力。作为另一个实例,可以在抗体的Fc区中引入氨基酸突变,以增加其半衰期(并因此降低其清除率)或调节其效应子功能(如果有的话)(例如增加或减少补体依赖性细胞毒性(CDC)、抗体依赖性细胞毒性(ADCC)或抗体依赖性细胞吞噬作用(ADCP))。本发明抗体的衍生物和变体能够通过本领域熟知的各种技术来制造,所述技术包括:重组和合成方法;类似的改组或组合技术;诱变,包括随机诱变等。

[0263] 用于本发明的抗体可以连接到另一种功能分子,例如另一种肽或蛋白质(白蛋白、

另一种抗原结合域等)、药物、用于增强其向肿瘤递送的配体、放射性核素或诸如荧光标记的标记。抗体也可以与合成聚合物例如聚乙二醇偶联,以增加它们的循环半衰期。抗体还可以具有改变的糖基化模式,例如可以删除一个或多个碳水化合物部分和/或将一个或多个糖基化位点添加到原始抗体。

[0264] 在一些实施方案中,免疫检查点调节剂为全长抗体,优选单克隆全长抗体、其变体或其结合域片段以及其生物类似抗体。

[0265] 如本文中所使用的,“全长抗体”(本文中也称为Ig的免疫球蛋白)是指具有构成抗体的天然生物学形式的结构的蛋白质,包括可变区和恒定区。“全长抗体”涵盖单克隆和多克隆全长抗体并且还包含野生型全长抗体、嵌合全长抗体、人源化全长抗体,所述列表不是限制性的。在包括人类和小鼠的大多数哺乳动物中,全长抗体的结构通常是四聚体。所述四聚体由两对相同的多肽链构成,每对具有一条“轻”链(通常具有约25kDa的分子量)和一条“重”链(通常具有约50至70kDa的分子量)。在人体免疫球蛋白的情况下,轻链分为 κ 和 λ 轻链。重链分为 μ 、 δ 、 γ 、 α 或 ϵ ,并将抗体的同种型分别定义为IgM、IgD、IgG、IgA和IgE。IgG有几个亚类,包括但不限于IgG1、IgG2、IgG3和IgG4。因此,如本文中所使用的“同种型”是指由其恒定区的化学和抗原特性定义的任何类别的免疫球蛋白。已知的人体免疫球蛋白免疫球同种型为IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1、IgA2、IgM1、IgM2、IgD和IgE。

[0266] 在一些实施方案中,免疫检查点调节剂选自:全人Ig、人源化Ig、嵌合Ig及其变体,优选同种型IgG或IgA,例如IgG1、IgG2、IgG3和IgG4及其变体。

[0267] “适体/抗体特异性结合到免疫检查点靶”是指适体或抗体对靶分子具有高亲和力。适体或抗体关于其靶分子的解离常数(Kd)通常低于 10^{-6} M,优选低于 10^{-8} M,例如 10^{-9} 至 10^{-12} M。术语“特异性结合”在本文中用于表示适体或抗体具有在体外识别其靶并与其特异性相互作用的能力,而与样品中可能存在的其他分子具有相对较小的可检测反应性。Kd能够通过任何常规方法来确定,例如通过ELISA型测定或通过表面等离子共振(SPR)来确定。

[0268] 在一些实施方案中,免疫检查点调节剂为靶向PD1、PD-L1、TIGIT或CTLA4,更优选PD1、PD-L1或CTLA4的免疫检查点抑制剂。文献中描述了这种抑制剂,尤其是抗体类型的抑制剂,其中一些正在进行临床试验,甚至已经批准用于治疗特定的癌症。关于这个问题的综述,可以参考Darvin等人,Experimental&Molecular Medicine (2018) 50:165,通过参考将其内容并入本文中。

[0269] 在一些优选的实施方案中,免疫检查点抑制剂选自:抗PD1抗体、抗PD-L1抗体、抗CTLA4抗体及其组合。

[0270] 在一个具体实施方案中,免疫检查点抑制剂本身为治疗组合,其中第一治疗剂选自抗PD1抗体和抗PD-L1抗体,并且第二治疗剂选自抗CTLA4抗体。感兴趣的治疗组合的另一个实例包括抗PD-L1抗体和抗TIGIT抗体。

[0271] a) 针对PD1或其配体PD-L1或PD-L2的免疫检查点抑制剂

[0272] PD1也称为PDCD1、CD279、PD-1、PD1、hPD-1、SLEB2h、SLE1和程序性细胞死亡1。PD1为免疫球蛋白(Ig)超家族的跨膜细胞表面受体,表达在活化的T细胞和pro-B细胞上。当被其配体活化时,PD1负向调节T细胞活化和效应子功能。在人类中,PD1由PDCD1基因(NCBI基因ID:5133)编码并且优选具有Uniprot数据库中列出的序列(例如2007年4月17日的Uniprot登录号Q15116.3)。其内源性配体包括PD-L1和PD-L2。

[0273] PD-L1也称为:CD274、B7-H;B7H1;PDL1;hPD-L1;PDCD1L1或PDCD1LG。

[0274] PD-L1是一种免疫抑制性受体配体,其由造血和非造血细胞如T细胞和B细胞以及各种类型的肿瘤细胞来表达。编码的蛋白质是一种I型跨膜蛋白,其具有免疫球蛋白V状和C状域。这种配体与其受体PD1的相互作用抑制了T细胞活化和细胞因子的产生。在人类中,PD1由CD274基因(NCBI基因ID:29126)编码并且优选具有Uniprot数据库中列出的序列(例如2000年10月1日的Uniprot登录号Q9NZQ7.1)。

[0275] PD-L2也称为程序性细胞死亡1配体2、B7DC或PDL2,属于免疫球蛋白超家族,并且以不依赖PD1的方式参与T细胞增殖和IFNG产生所必需的共刺激信号。PD-L2在人类中由PDCD1LG2基因(NCBI基因ID:80380)编码,并且优选具有Uniprot数据库中列出的序列(例如1999年11月1日的Uniprot登录号Q9WUL5.1)。

[0276] PD1及其内源性配体为感兴趣的免疫检查点蛋白,因为它们肿瘤规避宿主免疫中起重要作用。这些细胞表面结合的配体-受体对抑制免疫响应,以防止免疫系统的过度反应。在正常组织的感染或炎症期间,PD1与其配体之间的相互作用通过抑制T细胞活化和细胞因子产生来维持免疫响应的稳态而对于预防自身免疫很重要。在肿瘤微环境中,这种相互作用通过细胞毒性T细胞失活为肿瘤细胞提供了免疫逃逸。这表明,癌细胞通常通过过度表达配体PD-L1来劫持正常的PD-L1-PD1免疫检查点机制,所述配体PD-L1在效应子CD8 T细胞上与PD1结合,从而阻止T细胞对肿瘤产生免疫响应。已表明PD-L1表达在广泛的癌症中。

[0277] 在本发明的一些实施方案中,免疫检查点抑制剂靶向PD1和/或PDL-1。这表明,阻断PD1与其配体PD-L1和/或PD-L2之间结合的抗体可防止PD-1及其下游信号通路的活化。这种抗体可通过活化T细胞和T细胞介导的针对肿瘤细胞的免疫响应来恢复免疫功能。

[0278] 因此,在一些实施方案中,免疫检查点抑制剂为能够阻止受体PD1与其配体PD-L1和/或PD-L2结合的实体。在一些其他或另外的实施方案中,所述免疫检查点抑制剂选自PD-L1、PD-L2或PD1的拮抗剂。在一个具体实施方案中,免疫检查点抑制剂选自:抗PD-L1适体、抗PD1适体、抗PD-L1抗体和抗PD1抗体,优选选自阻断性抗PD1抗体或抗PDL1抗体。

[0279] 如本文中所使用的,“抗PD-L1抗体”、“抗PD1抗体”或“抗PD-L2抗体”是指选择性地分别结合PD-L1多肽、PD1多肽或PD-L2多肽的抗体或其可溶性片段。优选地,所述抗体能够阻止,更准确地是阻断PD1与其配体PD-L1和/或PD-L2的结合。换言之,所述抗体优选为阻断性抗体。

[0280] 在一些实施方案中,抗PD1和抗PD-L1抗体为单克隆抗体,例如完全人的、人源化的、移植的或嵌合的单克隆抗体及其抗原结合片段。

[0281] 抗PD1和抗PD-L1抗体在现有技术中有所描述,参见例如如下专利申请和专利W02011066389、W0200705874、W0200114556、US20110271358、US8217149、US20120039906、US20140044738、US8779108、W0200989149和EP 3209778。

[0282] 几种抗PD1和抗PD-L1抗体已被批准用于治疗特定的癌症,尤其是难治性和复发性癌症,或正在进行临床试验(Darvin等人,2018,同上)。

[0283] 抗PD1抗体的实例包括但不限于帕博利珠单抗(Keytruda®)、纳武单抗(Opdivo®)、REGN2810(也称为西米普利单抗)、卡瑞利珠单抗(也称为SHR-1210)、信迪利单抗(也称为IBI308-Tyvyt®)、斯巴达珠单抗(PDR001)、替雷利珠单抗(也称为BGB-A317)、

匹地利珠单抗和JS001。

[0284] 抗PD-L1抗体的实例包括但不限于阿维鲁单抗(**Bavencio®**)、阿特殊单抗(**Tecentriq®**)、德瓦鲁单抗(**Imfinzi®**)、BMS936559、MDX-1105和KN305。

[0285] 免疫检查点抑制剂可以选自上文引用的抗PD1抗体和抗PD-L1抗体及其变体、其结合域片段和其生物类似物。

[0286] b) 针对CTLA-4的免疫检查点抑制剂

[0287] CTLA-4也称为:CD;GSE;GRD4;ALPS5;CD152;CTLA-4;IDDM12;CELIAC3和细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4。在人类中,CTLA-4由CTLA4基因(NCBI基因ID:1493)编码,并且可能具有如Uniprot数据库中所示的氨基酸序列,例如登录号P16410.3(日期为2003年1月10日)。

[0288] CTLA-4为免疫球蛋白超家族的成员,其包含V域、跨膜域和细胞质尾。CTLA-4表达在调节性T细胞(Treg)、T辅助细胞和CD8+T细胞中。已表明CTLA-4可以调节TCR参与后幼稚和记忆T细胞的早期活化幅度,并且成为影响抗肿瘤免疫和自身免疫的中枢抑制性通路的一部分。其配体CD80(B7.1)和CD86(B7.2)的表达主要局限于抗原呈递细胞、T细胞和其他免疫介导细胞。CTLA-4以比CD28更高的亲和力结合CD80和CD86,从而使其能够配体结合上胜过CD28并将抑制信号传递给T细胞。

[0289] 据报道,阻断性抗CTLA-4抗体可增强T细胞活化。

[0290] 现有技术中描述了几种抗CLA4抗体。例如,可以参考专利申请WO 00/37504和EP 3209778。

[0291] 在一些实施方案中,抗CTLA4抗体选自单克隆抗体,例如完全人的、人源化的、移植的或嵌合的单克隆抗体及其抗原结合片段。

[0292] 几种抗CTLA-4抗体已被批准用于治疗特定的癌症,尤其是难治性和复发性癌症,或正在进行临床试验(Darvin等人,2018,同上)。

[0293] 抗CTLA-4抗体的实例包括但不限于伊匹单抗(**Yervoy®**)、曲美木单抗、Fc工程化IgG1抗CTLA-4人单克隆抗体(AGEN1181)(Agenus Inc.)和非岩藻糖基化抗CTLA-4(BMS-986218)。

[0294] 在本发明的一些实施方案中,免疫检查点抑制剂选自:伊匹单抗、曲美木单抗、其变体、其生物相似抗体、其抗原结合片段及其组合。

[0295] 其他感兴趣的免疫检查点抑制剂包括针对CTLA4和PD1的双特异性抗体。这种双特异性抗体例如描述于专利申请WO 2018/036473中。

[0296] c) 其他感兴趣的免疫检查点靶

[0297] 已经确定了其他几个免疫检查点靶,例如LAG3(淋巴细胞活化基因3)、TIM-3、VISTA、TIGIT、2B4/CD244以及共刺激分子包括ICOS、OX40和4-1BB(Sharma and Allison, Cell, 2015, 161, 205-2014)。

[0298] 因此,感兴趣的免疫检查点调节剂可以选自LAG3抑制剂、TIM-3抑制剂、VISTA抑制剂、TIGIT抑制剂、2B4/CD244抑制剂、ICOS激动剂、OX40激动剂和4-1B激动剂。

[0299] 这种治疗剂在现有技术中有所描述(例如参见Sharma和Allison,同上)。

[0300] 在这些靶中,LAG3、TIM-3、TIGIT和OX-40尤其令人感兴趣。

[0301] 术语“LAG3”或“淋巴细胞活化基因3”或CD223是一种I型跨膜蛋白,其表达在活化

的CD4⁺和CD8⁺T细胞以及NK和树突细胞亚群的细胞表面上 (Triebel F等人, J.Exp.Med.1990;171:1393-1405;Workman C T等人, J.Immunol.2009;182(4):1885-91)。LAG3具有4个细胞外Ig状域,并且需要与其配体、主要组织相容性复合体(MHC) II类结合才能发挥其功能活性。示例性人LAG3的氨基酸序列可以在UniProt登录号P18627下找到。在现有技术中,例如在WO 1991/10682和WO 2015/138920中描述了几种抗LAG3抗体。

[0302] 抗LAG3抗体的实例,我们能够举出正在临床试验评估中的瑞拉利单抗(BMS)、IMP321或Eftilagimod alpha(Immutep)、GSK2831781(GSK)、BMS-986016(BMS)、埃拉利单抗或LAG525(Novartis)、REGN3767(Regeneron Pharmaceuticals)。

[0303] 术语“TIM-3”或“T细胞免疫球蛋白粘蛋白3”也称为HAVCR2,是一个重要的癌症免疫检查点。在不同类型的免疫细胞中检测到TIM-3,包括T细胞、调节性T细胞(Tregs)、树突状细胞(DC)、B细胞、巨噬细胞、自然杀伤(NK)细胞和肥大细胞。它是一种I型膜蛋白并且由281个氨基酸组成。示例性人TIM-3的氨基酸序列可以在UniProt登录号Q8TDQ0下找到。在现有技术中描述了几种抗TIM-3抗体,例如在He等人(Onco Targets Ther.2018;11:7005-7009)、Das等人(Immunol.Rev.2017;276(1):97-111)中。

[0304] 抗TIM-3抗体的实例,我们能够举出MBG453(Novartis)、TSR-022(Tesaro)、LY3321367(Ely Lilly)、MBG453(Novartis)。

[0305] 术语“TIGIT”或“具有Ig和ITIM域的T细胞免疫受体”是一种主要在活化的T细胞和NK细胞上表达的免疫调节受体。TIGIT在肿瘤免疫监视中的作用类似于肿瘤免疫抑制中的PD-1/PD-L1轴。其结构显示一个细胞外免疫球蛋白域、1型跨膜区和两个ITIM基序。示例性人TIGIT的氨基酸序列可以在UniProt登录号Q495A1下找到。在现有技术中,例如在WO 2017/053748、WO 2017/030823中描述了几种抗TIGIT抗体。

[0306] 抗TIGIT抗体的实例,我们能够举出正在临床试验评估中的tiragulumab(Roche)、单克隆抗体BMS-986207(BMS);维博利单抗(MK-7684);OMP-313M32(OncoMed Pharmaceuticals, Inc.);MTIG7192A(Genentech, Inc.);BGB-A1217(BeiGene)。

[0307] 在本发明的特定实施方案中,免疫调节剂检查点选自:阻断性抗LAG3抗体、阻断性抗TIM-3抗体和阻断性抗TIGIT抗体,优选选自上述抗体。

[0308] OX40也称为TNF受体超家族成员4,ACT35;CD134;IMD16;和TXGP1L。在人类中,OX40由TNFRSF4基因(NCBI基因ID:7293)编码,并且可能具有如Uniprot数据库中登录号P47741.1(日期为1996年2月1日)所示的氨基酸序列。OX40是一种肿瘤坏死因子受体(TNFR),主要存在于活化的CD4⁺和CD8⁺T细胞、调节性T细胞(Treg)和自然杀伤(NK)细胞上。通过活化的CD4⁺和CD8⁺T细胞上的OX40发出信号,导致细胞因子产生增强、粒子酶和穿孔素释放,以及效应子和记忆T细胞池的扩大。此外,Treg细胞上的OX40信号传导,抑制Treg的扩增,关闭Treg的诱发,并阻断Treg抑制功能。因此,OX40受体的激动剂可以用作根据本发明的免疫检查点调节剂。如本文中所使用的,OX40受体激动剂是指能够活化OX40受体的任何治疗剂。OX40的激动剂包括部分激动剂和完全激动剂,并且可以为任何类型,包括整个OX40配体(也称为OX401,肿瘤坏死因子配体超家族成员4)、可溶性OX401及其变体、融合蛋白和片段。OX401可能具有Uniprot数据库中登录号P43488.1下显示的氨基酸序列。因此,本发明所涵盖的OX401的融合蛋白、变体和片段能够结合并活化OX40。感兴趣的融合蛋白例如描述于专利申请WO 2006121810和美国专利7,959,925和6,312,700中。例如,OX40激动剂可以为

称为MEDI6383的融合蛋白,其中OX40L与IgG4P Fc融合。

[0309] 感兴趣的OX40受体的激动剂还包括激动剂适体和激动剂抗体。激动剂OX40适体或抗体是指分别能够特异性结合和活化OX40的适体或抗体。

[0310] 激动剂OX40适体描述于例如Dollis, Chem Biol. 2008 Jul 21; 15 (7) : 675-682中。

[0311] 激动剂OX40抗体也描述在现有技术中,例如在Weinberg等人J Immunother, 2006, 26, 575-585, Morris, 2007, Mol Immunol, 44 (2) , 3112-3121或EP3209778中。

[0312] 在一些实施方案中,激动剂OX40抗体选自单克隆抗体,例如完全人的、人源化的、移植的或嵌合的单克隆抗体和抗原结合片段。

[0313] 例如,GSK3174998是一种激动剂OX40抗体,目前正在临床试验中,作为单药或与Keytruda®组合用于治疗不同类型的癌症。抗OX40抗体的其他实例为MEDI6469 (Medimmune) 和BMS 986178 (BMS)。

[0314] 本发明的治疗组合的实例

[0315] 在一些具体方面,本发明涉及一种氧氮杂磷衍生物,所述氧氮杂磷衍生物与免疫检查点调节剂组合用于治疗或预防癌症,其中:

[0316] -所述氧氮杂磷衍生物具有如上所述的式 (Ia), 并且

[0317] -所述免疫检查点调节剂选自:PDL1抑制剂、PD1抑制剂、CTLA4抑制剂、TIGIT抑制剂、LAG-3抑制剂、TIM-3抑制剂、OX40激动剂及其组合。

[0318] 在另一个具体实施方案中,本发明涉及一种氧氮杂磷衍生物,所述氧氮杂磷衍生物与免疫检查点抑制剂组合用于治疗或预防癌症,其中:

[0319] -所述氧氮杂磷衍生物具有如上所述的式 (IIa) 或 (IIb), 并且

[0320] -所述免疫检查点抑制剂选自:PDL1抑制剂、PD1抑制剂和CTLA4抑制剂及其组合,优选PDL1抑制剂、PD1抑制剂及其组合。

[0321] 例如,所述氧氮杂磷衍生物可以选自其中n为1的式 (IIa) 或 (IIb) 化合物和/或所述免疫检查点抑制剂可以选自:抗PD1抗体、抗PD-L1抗体、抗CTLA4抗体、其变体、其抗原结合域及其组合。

[0322] 在一个具体实施方案中,氧氮杂磷衍生物具有如上所述的其中n为1的式 (IIa) 或 (IIb), 并且免疫检查点抑制剂选自:抗PDL1抗体、抗PD1抗体、其变体、其抗原结合域及其组合。

[0323] 在一个具体实施方案中,本发明的治疗组合的特征在于

[0324] -所述氧氮杂磷衍生物选自:香叶氧基-CPA、甲基化香叶氧基-CPA、香叶氧基-IF0、甲基化香叶氧基-IF0、其药物学上可接受的盐或溶剂化物;优选香叶氧基-IF0、甲基化香叶氧基-IF0、其药物学上可接受的盐或溶剂化物;和/或

[0325] -免疫检查点抑制剂选自:帕博利珠单抗、纳武单抗、西米普利单抗、卡瑞利珠单抗、信迪利单抗、斯巴达珠单抗、替雷利珠单抗、匹地利珠单抗、JS001、阿维鲁单抗、阿特殊单抗、德瓦鲁单抗、KN305、伊匹单抗、曲美木单抗、其变体、其抗原结合片段及其组合,优选选自:帕博利珠单抗、纳武单抗、西米普利单抗、卡瑞利珠单抗、信迪利单抗、斯巴达珠单抗、替雷利珠单抗、匹地利珠单抗、JS001、阿维鲁单抗、阿特殊单抗、德瓦鲁单抗和KN305,更优选帕博利珠单抗、纳武单抗、其变体和其抗原结合片段。

[0326] 在一个具体实施方案中,本发明的治疗组合的特征在于

- [0327] -氧氮杂磷衍生物具有如上文所述的式 (IIa) 或 (IIb), 其中R为CH₃; 并且
- [0328] -免疫检查点抑制剂选自: PD1抑制剂、PD-L1抑制剂、CTLA-4抑制剂、TIGIT抑制剂、LAG-3抑制剂、TIM-3抑制剂和OX-40激动剂, 更优选选自: 抗PD1抗体、抗PD-L1抗体、抗TIGIT抗体和抗CTLA-4抗体, 还更优选选自: 抗PD1抗体和抗PD-L1抗体。
- [0329] 在另一个实施方案中, 本发明的治疗组合的特征在于
- [0330] -氧氮杂磷衍生物具有如上所述的式 (IIa) 或 (IIb), 其中R为H; 并且
- [0331] -免疫检查点抑制剂选自: PD1抑制剂、PD-L1抑制剂、CTLA-4抑制剂、TIGIT抑制剂、LAG-3抑制剂、TIM-3抑制剂和OX-40激动剂, 更优选选自: 抗PD1抗体、抗PD-L1抗体、抗TIGIT抗体和抗CTLA-4抗体, 还更优选选自: 抗PD1抗体和抗PD-L1抗体。
- [0332] 在另一个实施方案中, 本发明的治疗组合的特征在于
- [0333] -氧氮杂磷衍生物具有如上所述的式 (IIa) 或 (IIb), 其中R为CH₃且n为1; 并且
- [0334] -免疫检查点抑制剂选自: PD1抑制剂、PD-L1抑制剂、CTLA-4抑制剂、TIGIT抑制剂、LAG-3抑制剂、TIM-3抑制剂和OX-40激动剂, 更优选选自: 抗PD1抗体、抗PD-L1抗体、抗TIGIT抗体和抗CTLA-4抗体, 还更优选选自: 抗PD1抗体和抗PD-L1抗体。
- [0335] 在另一个实施方案中, 本发明的治疗组合的特征在于
- [0336] -氧氮杂磷衍生物具有如上所述的式 (IIa) 或 (IIb), 其中R为H且n为1; 并且
- [0337] -免疫检查点抑制剂选自: PD1抑制剂、PD-L1抑制剂、CTLA-4抑制剂、TIGIT抑制剂、LAG-3抑制剂、TIM-3抑制剂和OX-40激动剂, 更优选选自: 抗PD1抗体、抗PD-L1抗体、抗TIGIT抗体和抗CTLA-4抗体, 还更优选选自: 抗PD1抗体和抗PD-L1抗体。
- [0338] 在另外的实施方案中, 本发明的治疗组合的特征在于
- [0339] -氧氮杂磷衍生物选自: 香叶氧基-IFO、甲基化香叶氧基-IFO、其药物学上可接受的盐或溶剂化物; 并且
- [0340] -免疫检查点抑制剂为抗PD1或抗PD-L1抗体。
- [0341] -本发明的组合疗法的实施
- [0342] 氧氮杂磷衍生物和免疫检查点调节剂可以通过任何常规途径施用。氧氮杂磷衍生物的施用途径和免疫检查点调节剂的施用途径可以相同也可以不同。施用途径可以为局部的、肠胃外的或肠内的。实际上, 本发明的治疗剂可以通过任何常规途径施用, 包括但不限于口服、口腔、舌下、直肠、静脉内、肌肉内、皮下、骨内、真皮、透皮、粘膜、经粘膜、关节内、心脏内、脑内、腹膜内、瘤内、鼻内、肺内、眼内、阴道内或经皮途径。
- [0343] 氧氮杂磷衍生物的施用途径和免疫检查点调节剂的施用途径可以根据所述治疗剂的性质 (特别是其生物利用度)、要治疗的癌症以及受癌症折磨的患者的器官或组织而变化。在一些实施方案中, 氧氮杂磷衍生物通过口服途径或静脉途径施用, 例如通过推注射或连续输注来施用。免疫检查点调节剂, 尤其是抗体如OX40抗体、抗PD1抗体、抗PD-L1抗体、抗TIGIT抗体、抗LAG-3抗体、抗TIM-3抗体和抗CTLA4抗体可以通过肠胃外途径施用, 优选通过静脉内途径, 例如通过注射或输注来施用。
- [0344] 本发明的治疗组合的剂量方案可以由本领域技术人员根据对象的具体特征, 即他/她的年龄、性别、种族、体重、健康和身体状况、病史、癌症类型及其分期、以前可能的抗癌治疗、特异性生物标志物的存在 (例如肿瘤细胞中的PD-L1表达水平) 以及其他相关特征来确定并调整。

[0345] 免疫检查点调节剂和氧氮杂磷衍生物以有效治疗剂量施用给对象。如本文中所使用的，“治疗有效量或剂量”是指预防、消除、减缓感兴趣的疾病或在对象中减少或延迟由所述疾病引起或与所述疾病相关的一种或多种症状或疾病的治疗剂的量。所述剂量可以以一次、两次或多次的丸剂、片剂或注射剂的形式施用。在特定实施方案中，治疗剂通过单次注射或通过长时间输注(例如1至24小时)来施用

[0346] 通常，施用给患者的氧氮杂磷衍生物的量可以在约0.01mg/kg体重至500mg/kg体重，优选0.1mg/kg体重至300mg/kg体重，例如25mg/kg体重至300mg/kg体重的范围内。

[0347] 在一些实施方案中，以治疗剂量施用所述氧氮杂磷衍生物，以能够在患者中实现免疫调节作用如Th1极化和由此的T细胞依赖性抗肿瘤作用，而不引起显著的淋巴细胞减少。

[0348] 该治疗剂量因患者而异，尤其取决于她/他的年龄、健康状况和免疫状态。提供免疫调节作用的氧氮杂磷衍生物的每日治疗剂量可以通过向患者(或患有相同类型癌症的一组代表性患者)施用逐渐增加的低剂量衍生物并监测施用剂量对淋巴细胞群的影响(例如B细胞、自然杀伤T细胞、T细胞和Treg)和免疫响应的极化来评估。例如，本领域技术人员可以调整Ghiringhelli, Cancer Immunol Immunother, 2007, 56:461-648中描述的方案。

[0349] 可以在连续几天，例如连续2至10天，优选连续2至6天，以单日剂量，例如通过注射来施用氧氮杂磷衍生物。或者，可以在连续数小时，例如在6小时至48小时期间，例如在12至24小时期间输注氧氮杂磷衍生物。所述治疗可以每1、2或3周或每1、2或3个月重复。例如，可以每3周或每6周重复用氧氮杂磷衍生物进行的治疗。

[0350] 治疗可以每年重复一次或几次。

[0351] 施用给患者的免疫检查点调节剂的量可以在约0.001mg/kg体重至100mg/kg体重的范围内。当免疫检查点调节剂为抗体时，在单个治疗周期内施用给患者的累积剂量可以在10mg至1g，例如100mg至600mg的范围内。所述治疗剂可以例如通过注射或输注作为单剂量施用，或者在延长的时期内，例如在1至12周如1至8周内也例如通过注射或输注以多剂量的方式来施用。施用频率可以为每月一次、每两周一次、每周一次、每两天一次或每天一次。

[0352] 所述治疗可以每年重复一次或几次。

[0353] 如上所述，免疫检查点调节剂的施用和氧氮杂磷衍生物的施用可以同时、分别、连续、伴随或相继进行。组合疗法不必需要同时以单一药物组合物、相同药物剂型和/或通过相同施用途径施用治疗剂。本发明的治疗剂可以以任何顺序施用给患者。

[0354] 在一些实施方案中，将免疫检查点调节剂和氧氮杂磷衍生物在同一个月、同一周甚至同一天施用给患者。在一些具体实施方案中，在施用免疫检查点调节剂前后在一个月、两周或一周内施用氧氮杂磷衍生物。作为另外的实例，在将免疫检查点调节剂施用给患者前后在第1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15天施用氧氮杂磷衍生物。在一些实施方案中，根据药物的药代动力学和清除率施用治疗剂，从而导致对象在一段时间内暴露于两种治疗剂下。

[0355] 在一些实施方案中，每3周或每6周重复施用治疗剂。可在同一天或相隔1、2、3、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15天施用氧氮杂磷衍生物和免疫检查点调节剂。

[0356] 在一些其他或另外的实施方案中，在两次连续施用氧氮杂磷衍生物之间施用几次

(例如1、2、3、4或5次)免疫检查点调节剂。在一些另外的实施方案中,在两次连续施用免疫检查点调节剂之间施用几次(例如1、2、3、4或5次)氧氮杂磷衍生物。

[0357] 氧氮杂磷衍生物和免疫检查点调节剂可以在相同的药物组合物中或在不同的药物组合物中施用给患者。

[0358] 本发明的治疗剂,即氧氮杂磷衍生物和/或免疫检查点调节剂可以根据标准方法如在Remington:The Science and Practice of Pharmacy (Lippincott Williams & Wilkins;第21版,2005年)中公开的方法配制在任何合适的药物组合物中。

[0359] 可使用的药物学上可接受的赋形剂特别地描述于Handbook of Pharmaceuticals Excipients, American Pharmaceutical Association (Pharmaceutical Press,第6次修订版,2009年)中。通常,将治疗剂与一种或几种赋形剂混合以得到期望的药物形式。

[0360] 合适的赋形剂的实例包括但不限于溶剂如水或水/乙醇混合物、填充剂、载体、稀释剂、粘合剂、抗结块剂、增塑剂、崩解剂、润滑剂、调味剂、缓冲剂、稳定剂、着色剂、染料、抗氧化剂、抗粘附剂、柔软剂、防腐剂、表面活性剂、蜡、乳化剂、润湿剂和助流剂。稀释剂的实例包括但不限于:微晶纤维素;淀粉;改性淀粉;二水合磷酸氢钙;三水合硫酸钙;二水合硫酸钙;碳酸钙;单糖或二糖如乳糖、右旋糖、蔗糖、甘露醇、半乳糖和山梨糖醇;木糖醇;及其组合。粘合剂的实例包括但不限于:淀粉如马铃薯淀粉、小麦淀粉、玉米淀粉;树胶如黄蓍胶、洋槐胶和明胶;羟丙基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素;聚乙烯吡咯烷酮、共聚维酮、聚乙二醇及其组合。润滑剂的实例包括但不限于:脂肪酸及其衍生物如硬脂酸钙、单硬脂酸甘油酯、棕榈硬脂酸甘油酯、硬脂酸镁、硬脂酸锌或硬脂酸;或聚亚烷基二醇如PEG。助流剂可以选自:胶态二氧化硅、二氧化硅、滑石等。崩解剂的实例包括但不限于交联聚维酮、交联羧甲基纤维素盐如交联羧甲基纤维素钠、淀粉及其衍生物。表面活性剂的实例包括但不限于:西甲硅油;三乙醇胺;聚山梨醇酯及其衍生物如tween® 20或tween® 40;泊洛沙姆;脂肪醇如月桂醇、鲸蜡醇、磷脂;和烷基硫酸盐如十二烷基硫酸钠(SDS)。尤其可用于冻干的稳定剂的实例包括:稳定剂,通常包括糖如甘露醇、蔗糖、右旋糖和海藻糖;氨基酸;羟丙基-β-环糊精;和血清白蛋白。乳化剂的实例包括例如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油、聚乙二醇和脱水山梨糖醇的脂肪酸酯或这些化合物的混合物。防腐剂包括但不限于苯扎氯铵、苯甲酸、山梨酸及其盐。抗氧化剂包括抗坏血酸、抗坏血酸棕榈酸酯、生育酚及其组合。缓冲剂的实例包括磷酸、三(羟甲基)氨基甲烷盐酸盐(TRIS·HCl)、4-吗啉丙磺酸(MOPS)、4-(2-羟乙基)哌嗪-1-乙磺酸(HEPES)、PIPES、2,2-双(羟甲基)-2,2',2"-次氨基三乙醇(BIS-TRIS)、TRIS-甘氨酸、Bicine、Tricine、TAPS、TAPSO、MES、柠檬酸盐、硼酸盐、柠檬酸盐/磷酸盐、碳酸氢盐、戊二酸、琥珀酸、其盐及其组合。

[0361] 不言而喻,可以考虑如下因素来选择与感兴趣的治疗剂组合的一种或多种赋形剂:(i)物理-化学性质,包括所述治疗剂的稳定性;(ii)所述治疗剂所寻求的药代动力学特征和/或释放特征;(iii)剂型;和(iv)施用途径。

[0362] 药物组合物可以为任何类型。例如,药物组合物可以为:固体口服剂型;液体剂型;混悬剂,例如用于静脉内途径;用于局部应用的剂型如乳膏、软膏、凝胶等;贴剂例如透皮贴剂、粘膜粘附贴剂或片剂,特别是胶布或绷带;栓剂;用于鼻内或肺部施用的气雾剂。在一些具体实施方案中,药物组合物可以为冻干物或冻干粉末。粉末可以包含与选自如下的一种

或多种赋形剂组合的本发明的治疗剂(即免疫检查点调节剂和/或氧氮杂磷衍生物):缓冲剂、冻干稳定剂、抗氧化剂、表面活性剂及其组合。就在例如通过静脉内途径(例如通过推注或输注)或通过口服途径被施用给患者之前,可以将所述粉末溶解或悬浮在合适的载体如水中。

[0363] 在另外的方面,可以将本发明的治疗组合(例如氧氮杂磷衍生物和免疫检查点调节剂)与另外的治疗剂组合施用给对象。另外的治疗剂可以为抗癌剂。非限制性实例特别包括干扰素、顺铂、博来霉素、氟尿嘧啶、甲氨蝶呤、长春新碱、放线菌素、长春瑞滨、紫杉烷如紫杉醇和多西紫杉醇、或蒽环类。此外,能够施用用于中和丙烯醛潜在毒性的活性成分,特别是巯基乙磺酸钠。对于免疫检查点调节剂和/或氧氮杂磷衍生物,可以通过相同的途径或通过不同的途径,同时、分别或相继将另外的治疗剂施用给患者。

[0364] 本发明的治疗组合也可用于与放射治疗共同治疗的患者。

[0365] 在另外的方面,本发明涉及一种药物组合物,优选用于治疗或预防癌症,所述药物组合物包含免疫检查点调节剂和氧氮杂磷衍生物作为活性成分。不言而喻,免疫检查点调节剂和氧氮杂磷衍生物为如上所述。

[0366] 在一些实施方案中,本发明的药物组合物包含:

[0367] -0.01重量%至45重量%的氧氮杂磷衍生物;

[0368] -0.01重量%至45重量%的免疫检查点调节剂;和

[0369] -50重量%至99.98重量%的一种或多种药物赋形剂。

[0370] 一种或几种药物赋形剂可以是任何类型,并且可以选自:载体、稀释剂、粘合剂、表面活性剂、稳定剂、抗氧化剂、防腐剂、崩解剂及其组合。

[0371] 药物组合物可以为如上所述的任何类型。适合于例如通过静脉内途径进行肠胃外注射的药物组合物可能是优选的。

[0372] 在另外的方面,本发明涉及优选用于治疗或预防癌症的药物试剂盒,所述试剂盒包含至少两种组分:

[0373] -第一组份,所述第一组份包含至少一种如上所述的氧氮杂磷衍生物;和

[0374] -第二组分,所述第二组分包含至少一种如上所述的免疫检查点调节剂。

[0375] 优选的氧氮杂磷衍生物和免疫检查点调节剂为上文所述的化合物。例如,至少一种氧氮杂磷衍生物可以选自如上所述的式(Ia)、(IIa)和(IIb)的化合物和/或免疫检查点调节剂可以选自PD1抑制剂、PD-L1抑制剂、CTLA4抑制剂及其组合,优选抗PD1抗体、抗PD-L1抗体、抗CTLA4抗体及其组合。

[0376] 在一个具体实施方案中,所述药物试剂盒包含至少三种组分:

[0377] -第一组分,所述第一组分包含选自如上所述的式(Ia)、(IIa)和(IIb)的化合物中的至少一种氧氮杂磷衍生物;

[0378] -第二组分,所述第二组分包含抗PD1或抗PD-L1抗体;和

[0379] -任选的第三组分,所述第三组分包含抗CTLA4抗体。

[0380] 通常,所述组分为如上所述的药物组合物的形式。药物组合物可以包装在无菌容器中。这样的容器可以是盒子、安瓿、瓶子、小瓶、管、袋子、小袋、泡罩包装或本领域已知的其他合适的容器形式。这样的容器可以由塑料、玻璃、层压纸、金属箔或适合容纳药物的其他材料制成。

[0381] 药物试剂盒可以包含另外的元件,例如缓冲剂、用于施用组分的工具(例如通过推注或输注进行施用的工具如注射器、针头、导管等)以及包括使用说明的标签。

[0382] 将本发明的其他方面示于如下实例中,所述实例在本质上仅是示例性地,但不用于限制该申请的范围。

[0383] 实施例

[0384] 材料和方法

[0385] 化学试剂和试剂

[0386] 由Gustave Roussy Cancer Campus Grand Paris提供环磷酰胺(CPA)(Endoxan[®];Baxter)和异环磷酰胺(IF0)(Holoxan[®];Baxter)。如之前在Sharbek(Journal of Medicinal Chemistry,2015,58(2):705-17)中所述,以99%的纯度合成了香叶氧基-IF0(G-IF0)。对于体内研究,将CPA和IF0溶解在NaCl 0.9%或DMSO/Tween 80/NaCl 0.9%(5/5/90,体积/体积/体积)中。将G-IF0溶解在DMSO/Tween 80/NaCl 0.9%(5/5/90,体积/体积/体积)中。用于体内实验的单克隆抗CD4(GK1.5)、抗CD8 α (53-6.72)、抗PD1(RMP1-14)及其同种型对照rIgG2a(2A3)采购自BioXCell(West Lebanon,NH,USA)并溶解在磷酸盐缓冲盐水(PBS)中。在表S1中描述了用于流式细胞仪和免疫组织化学分析的单克隆抗体(mAb)。

[0387] 小鼠和肿瘤细胞系

[0388] 7至8周龄雌性C57BL/6小鼠(平均体重,20g)采购自Harlan Laboratories(Gannat,France)。动物在无病原体条件下使用。MCA205纤维肉瘤肿瘤细胞系(源自C57BL/6小鼠的同源基因)由Yamazaki Takahiro博士(INSERM U1015,Gustave Roussy,Villejuif,France)友情提供。它们在37 $^{\circ}$ C、5%CO₂下在补充有10%胎牛血清(Paisley,UK)和2mM L-谷氨酰胺(Invitrogen,USA)的Gibco[™] RPMI 1640培养基(Paisley,UK)中收获。所有动物实验均按照法国和欧洲法律法规并通过CEEA26伦理委员会和国家教育、高等教育和研究部来实施,并在欧共体制定的条件下进行(指令2010/63/2015-038)。

[0389] 小鼠中的肿瘤模型和肿瘤接种

[0390] 在D0天在C57BL/6小鼠的右侧经皮下(皮下)接种 8×10^5 个肿瘤细胞。当肿瘤体积达到50至500mm³之间的大小($V(\text{mm}^3) = \text{宽度}^2(\text{mm}^2) \times \text{长度}(\text{mm})/2$)时,小鼠接收单次腹腔内(腹腔)注射:100mg/kg的CPA;100、150、200或300mg/kg的IF0;与50、100或150mg/kg的IF0等摩尔剂量的载体或G-IF0。对于T细胞耗尽,小鼠在第(D)-3、D0、D+3天接收200 μ g/小鼠腹腔注射的抗CD8 α (克隆53-6.72)和/或抗CD4(克隆GK1.5)或其同种型对照大鼠IgG2a(克隆2A3),然后每周一次,并在D7天接收IF0或对照。

[0391] 对于化疗(IF0)与抗PD1 mAb之间的组合,小鼠在D7天接收IF0或载体,然后在D9、D12和D15天接收250 μ g/小鼠腹腔注射的抗PD1mAb(克隆RMP1-14)或其同种型对照大鼠IgG2a(克隆2A3)。关于化疗(G-IF0)与抗PD1 mAb之间的组合的研究,小鼠在D9天接收G-IF0或载体,然后在D12、D15和D19天接收200 μ g/小鼠腹腔注射的抗PD1mAb(克隆RMP1-14)或其同种型对照大鼠IgG2a(克隆2A3)。通过使用卡尺测量长度和宽度每周3次跟踪肿瘤体积。为了将每天的肿瘤测量值标准化,计算了 VT_{D_x} 对 VT_{D_i} (VT_{D_x}/VT_{D_i})的比例; VT_{D_i} 对应于治疗开始当天的肿瘤体积,并且 VT_{D_x} 对应于每只小鼠每个测量日的肿瘤体积。

[0392] 流式细胞仪分析

[0393] 将7至8周的雌性C57BL/6小鼠随机分配到不同的治疗组。评估了六组小鼠,包括接收载体的未治疗对照组和具有剂量为100、150、200和300mg/kg的IFO和剂量为100mg/kg的CPA的四到五个治疗组。两种药物都溶解在0.9%的NaCl溶液中。添加使用与IFO 50、100和150mg/kg等摩尔剂量的G-IFO的治疗组,将载体、CPA、IFO和G-IFO溶解在DMSO/Tween 80/NaCl 0.9%的溶液中(5/5/90,体积/体积/体积)。当添加G-IFO组时,通过在20mL/kg或10mL/kg的体积下单次腹腔注射来进行施用。治疗后7天,处死小鼠,收集脾脏和肿瘤。用氯化铵溶解红细胞后,用台盼蓝(Trypan Blue)和Vi-CELL XR(Beckman Coulter)对脾活细胞进行定量。

[0394] 简而言之,在添加ADNase(260913,Millipore)和连接酶(5401127001,Sigma)以称重并切割肿瘤之后,使用GentleMACS™ Dissociator进行肿瘤解离。将肿瘤细胞在搅拌下在37°C下孵育40分钟,然后用台盼蓝和Vi-CELL XR(Beckman Coulter)进行定量。染色前,使用抗CD16/32功能级纯化抗体(eBioscience,Paris,France)在4°C下将Fc γ -受体阻断15分钟。将细胞在4°C下用抗体孵育30分钟,以对细胞表面进行染色。对于FoxP3染色,在根据FoxP3试剂盒方案(eBioscience,Paris,France)进行细胞表面染色之后,固定细胞并透化。在10色Gallios细胞仪(Beckman Coulter,Villepinte,France)得到样品。使用Kaluzza软件1.3(Beckman Coulter)进行分析。使用两个不同的面板来识别免疫细胞。首先,通过使用FITC偶联的抗小鼠CD45鉴定了白细胞。分别使用APC-Cy7偶联的抗小鼠CD3和BV421偶联的抗小鼠CD19鉴定T和B淋巴细胞。分别使用PE-Cy7-偶联的抗小鼠CD4和APC-R700-偶联的抗小鼠CD8a染色在CD3阳性细胞中分离CD4⁺和CD8⁺T细胞。在CD3⁺CD4⁺T细胞中使用APC偶联的抗小鼠FoxP3染色对Treg细胞进行染色(表1)。

[0395] 表1.用于流式细胞仪实验的抗体

	抗原	物种	克隆	荧光染料	供应商
[0396]	CD45	小鼠	30-F11	FITC	BD biosciences
	CD3e	小鼠	145-2C11	APC-Cy7	BD biosciences
	CD4	小鼠	RM4-5	PC7	BD biosciences
[0397]	CD8 α	小鼠	53-6.7	APC-R700	BD biosciences
	FoxP3	小鼠	FJK-16s	APC	eBioscience
	CD25	小鼠	PC61	PE	BD biosciences
	CD19	小鼠	6D5	BV421	BioLegend

[0398] 细胞因子测定

[0399] 从脾细胞悬浮液中,在预涂布有抗CD3 ϵ mAb(克隆145-2C11,10 μ g/mL;eBioscience)和/或抗CD28 mAb(克隆37.57,2 μ g/mL;BD Pharmingen)的96孔Nunc MaxiSorp®板(eBioscience)中对每个孔中总共2 \times 10⁵个细胞进行孵育。在37°C、5%CO₂下孵育48小时后,通过使用Bio-Plex™ Mouse Cytokine Standard 23-Plex,Group I Assay(bio rad,M60009RDPD)对上清液中的细胞因子浓度进行分析,对上清液进行测定。所述小组由如下细胞因子和趋化因子构成:嗜酸性粒细胞趋化因子、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、干扰素 γ (IFN γ)、白细胞介素(IL)-1 α (IL-1 α)、IL-1 β 、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-9、IL-10、IL-12p40、IL-12p70、IL-13、IL-

17A、角质形成细胞趋化剂(KC)、巨噬细胞趋化蛋白1(MCP-1)、巨噬细胞炎症蛋白(MIP)-1 α (MIP-1 α)、MIP-1 β 、调节活化正常T细胞表达和分泌(RANTES)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)。使用Bio-Plex Manager Software V 6.1(Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, USA)对结果进行分析。选择在小鼠IF0治疗后受到显著调节的细胞因子和趋化因子,使我们能够将监测减少到IFN γ 、IL-17A和IL-6。然后使用小鼠IL-17A ELISA Ready-SET-Go[®](eBiosciences)、小鼠IFN γ ELISA Set(BD Biosciences)和小鼠IL-6ELISA Set(BD Biosciences)对这三种细胞因子进行定量。

[0400] 统计分析

[0401] 使用Microsoft Excel[®](Microsoft Co., Redmont, WA, USA)、Prism[™]5.0和8.0软件(GraphPad San Diego, CA, USA)对数据进行分析。所有结果均表示为平均值或四分位距中位数的平均值 \pm 标准误差。使用非参数Mann-Whitney检验或非参数Kruskall-Wallis检验对统计学上的显著差异进行分析以比较两个以上的独立组,双向ANOVA检验以比较具有耦合到Geisser-Greenhouse的两个自变量的组以对在重复测量中违反球形度进行校正。由于分析的探索性组分而没有对小群体($n \leq 6$)进行多重比较调整。 p 值小于0.05被认为具有统计学意义。显著的 p 值注释如下* $p < 0.05$ 、** $p < 0.01$ 、*** $p < 0.001$ 、**** $p < 0.0001$ 。

[0402] 结果

[0403] -IF0和香叶氧基-IF0的免疫调节作用

[0404] 对增加IF0剂量对抗肿瘤响应和免疫响应的影响进行了探索。在100mg/kg下使用CPA(环磷酰胺),因为先前的研究证明,在该剂量下其具有免疫介导的抗肿瘤响应。

[0405] 对在免疫活性的携带MCA205的C57B1/6小鼠中增加单次腹腔注射IF0(100、150、200和300mg/kg)或CPA(100mg/kg)的抗肿瘤活性进行了评估。对于100mg/kg的CPA,观察到肿瘤生长显著减少;对于IF0,还观察到从低剂量(100和150mg/kg)到更高剂量(200和300mg/kg)的肿瘤生长的延迟。

[0406] 在幼稚小鼠中,在治疗后IFN γ 、IL-17A和IL-6显著升高。正如所料,载体表现出微弱的细胞因子分泌。在用100mg/kg的CPA治疗的小鼠中,TCR驱动的IFN γ 、IL-17A和IL-6如先前所公布的显著增加。关于IF0组(100、150和200mg/kg),在CD3 ϵ +CD28刺激后也观察到TCR驱动的IFN γ 、IL-17A和IL-6的显著增加。

[0407] 至于幼稚小鼠,发明人在MCA205荷瘤小鼠中检测了TCR参与后的T细胞极化。在荷瘤小鼠的实验中添加已知的细胞毒性剂量IF0即300mg/kg;IF0 200和300mg/kg未能诱发TCR驱动细胞因子IL-17A和IFN γ ,仅保留TCR驱动的IL-6高度分泌。这些结果让人想起在较高剂量下观察到的T细胞计数减少以及T细胞比例的减少。对于100和150mg/kg的IF0,在荷瘤小鼠中未观察到T细胞计数减少,在CD3 ϵ 和CD28共刺激后检测到TCR驱动的IL-17A、IFN γ 和IL-6的显著分泌。出乎意料的是,IF0 150mg/kg比CPA 100mg/kg诱发更多TCR驱动的IL-17和IL-6。

[0408] 进行了补充研究以确认T细胞参与低剂量IF0的抗肿瘤活性。携带MCA205的小鼠中CD4⁺和CD8⁺T细胞都被耗尽,并以150mg/kg的IF0单次腹腔注射来治疗。对于未耗尽的小鼠,观察到肿瘤生长的显著减少。对于CD4⁺T细胞和CD8⁺T细胞耗尽的小鼠,发明人观察到抗肿瘤作用降低。最后,IF0 150mg/kg的抗肿瘤功效在CD4⁺和CD8⁺T细胞都耗尽的小鼠中完全消

失。总之,这些数据表明,在低剂量的IF0 (150mg/kg) 下,T细胞对于观察到抗肿瘤免疫介导的作用是必需的。

[0409] IF0的免疫介导的抗肿瘤响应的这些结果导致发明人对毒性较小的氧氮杂磷衍生物G-IF0的免疫调节性质进行研究。

[0410] 在本文所述的实验中,将G-IF0的剂量定义为IF0的等效摩尔剂量(当量X mg/kg)。例如,40mg/kg的G-IF0相当于25mg/kg的IF0,因为G-IF0的摩尔质量为419g/mol而IF0的摩尔质量为261g/mol。

[0411] 发明人对在免疫活性的携带MCA205的C57BL/6中在当量100mg/kg下单次腹腔注射G-IF0的抗肿瘤活性进行了评估。与较高剂量的G-IF0(当量150mg/kg)相比,当量100mg/kg的G-IF0剂量对脾脏(图2A)和肿瘤(图2B)中的T细胞群没有细胞毒性。如图2D所示,对于三种分子观察到肿瘤生长的显著延迟,其中,与CPA 100mg/kg相比,G-IF0的肿瘤生长延迟较低。这些数据表明,即使在单次低剂量下,G-IF0也能够延缓肿瘤生长。

[0412] 发明人还对于增加G-IF0的剂量研究了在携带MCA205的小鼠中TCR驱动的信号因子释放。如图2B所示,G-IF0当量150mg/kg诱发高水平的IL-6,但IFN γ 的分泌不足,而G-IF0当量100mg/kg有利于IFN γ 分泌,即Th1极化。在这些使用G-IF0的实验中并没有观察到显著的IL-17分泌。

[0413] 总之,这些结果表明,在当量150mg/kg下的G-IF0诱发的T细胞耗尽可能会限制Th1的积累,而G-IF0当量100mg/kg显示出抗肿瘤活性,不影响T细胞数量,并显示IFN γ 和IL-6的分泌增加。因此,选择在当量100mg/kg下的G-IF0作为免疫调节剂量。

[0414] 抗PD1抗体、氧氮杂磷和预活化的氧氮杂磷(X-Oxaza;即G-IF0)之间的协同作用

[0415] 如图3(A-B)所示,抗PD1 mAb在单独施用不能减少MCA205肿瘤模型中的肿瘤生长。

[0416] 当IF0与抗PD1 mAb联合时,在高细胞毒性剂量(300mg/kg)或在免疫调节剂量(150mg/kg)下使用IF0未观察到抗肿瘤功效的改善(图4)。相比之下,本发明的氧氮杂磷衍生物,低剂量的香叶氧基-IF0(G-IF0当量100mg/kg)显示出与抗PD1 mAb组合时高度增强的抗肿瘤功效(图3)。在17%的小鼠3)中观察到总的肿瘤消退。

[0417] 最后,与单独的G-IF0当量100mg/kg和单独的抗PD1 mAb相比,利用G-IF0当量100mg/kg+抗PD1 mAb可以大大延迟达到初始体积五倍的时间,表明G-IF0与抗PD1抗体的组合对肿瘤生长具有协同作用(图3B)。

[0418] 结论

[0419] MCA205对作为独立治疗的抗PD-1mAb响应不佳。如图4所示,向抗PD1 mAb治疗中添加G-IF0在当量100mg/kg下的单次注射,提高了抗肿瘤功效。有趣的是,当抗PD1 mAb与G-IF0当量100mg/kg联合时,观察到了有效的协同作用。因此,低剂量的G-IF0似乎与放大抗PD-1mAb的活性有关。对于高剂量和低剂量的IF0,均未观察到这种效果。

[0420] 发明人进一步检查了小鼠腹腔注射G-IF0后的免疫修饰。即使在低剂量的G-IF0(当量100mg/kg)下,B细胞群似乎也受到G-IF0的极大影响(图4),这强调了B细胞对这些细胞毒性试剂直接杀伤的高度敏感性,如先前所报道的。当与免疫检查点抑制剂一起使用氧氮杂磷衍生物时,这种B细胞减少可能是一个优势。事实上,诸如抗PD-1、抗PD-L1和抗CTLA-4抗体的免疫检查点抑制剂经常发生免疫相关的不良事件(irAE)。其中一些irAE是自身抗

体诱发和/或增加的结果。如今,皮质激素施用是严重irAE的主要治疗方法,在大多数情况下会中断免疫疗法。因此,将免疫检查点调节剂与本发明的氧氮杂磷衍生物组合可降低自身反应性B细胞的再活化频率,从而减少与自身免疫相关的不良事件。

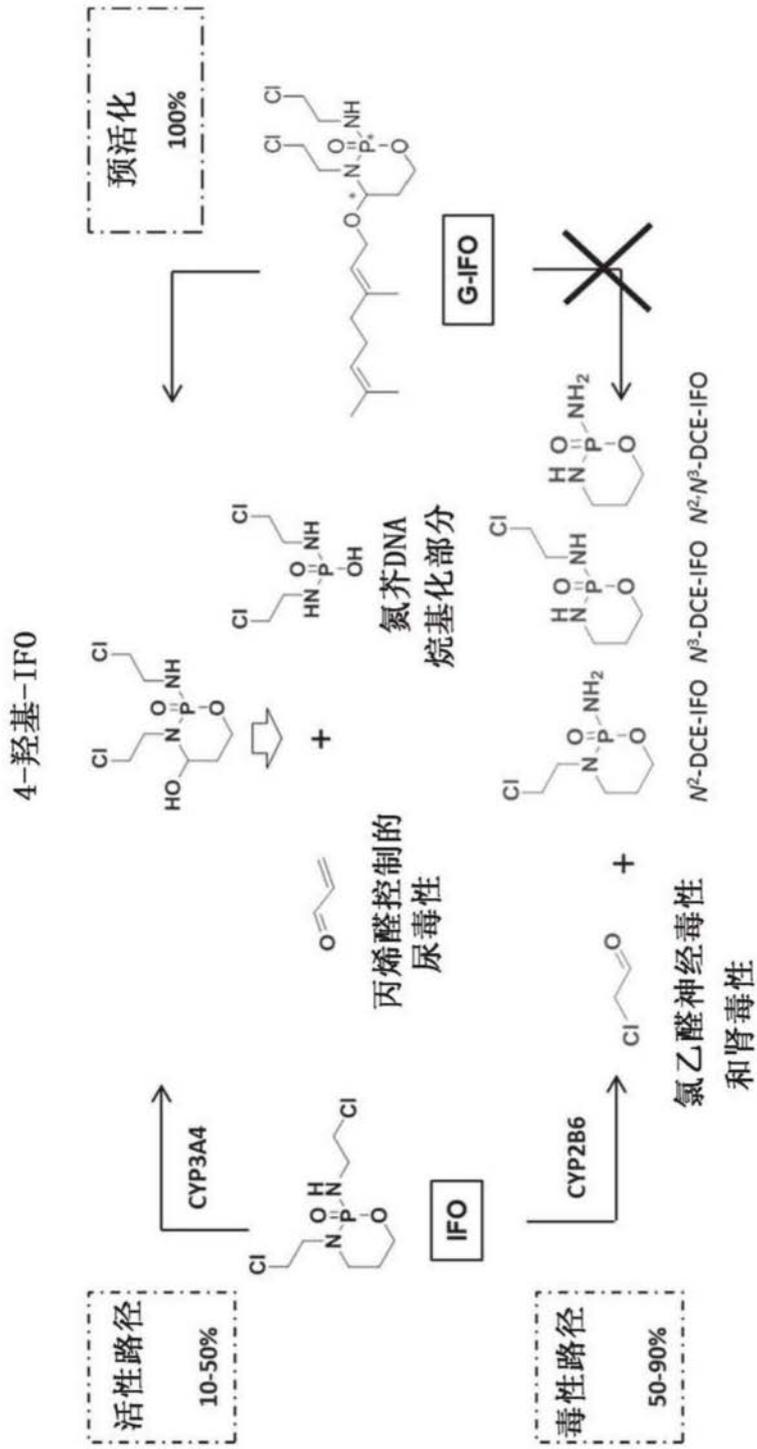


图1

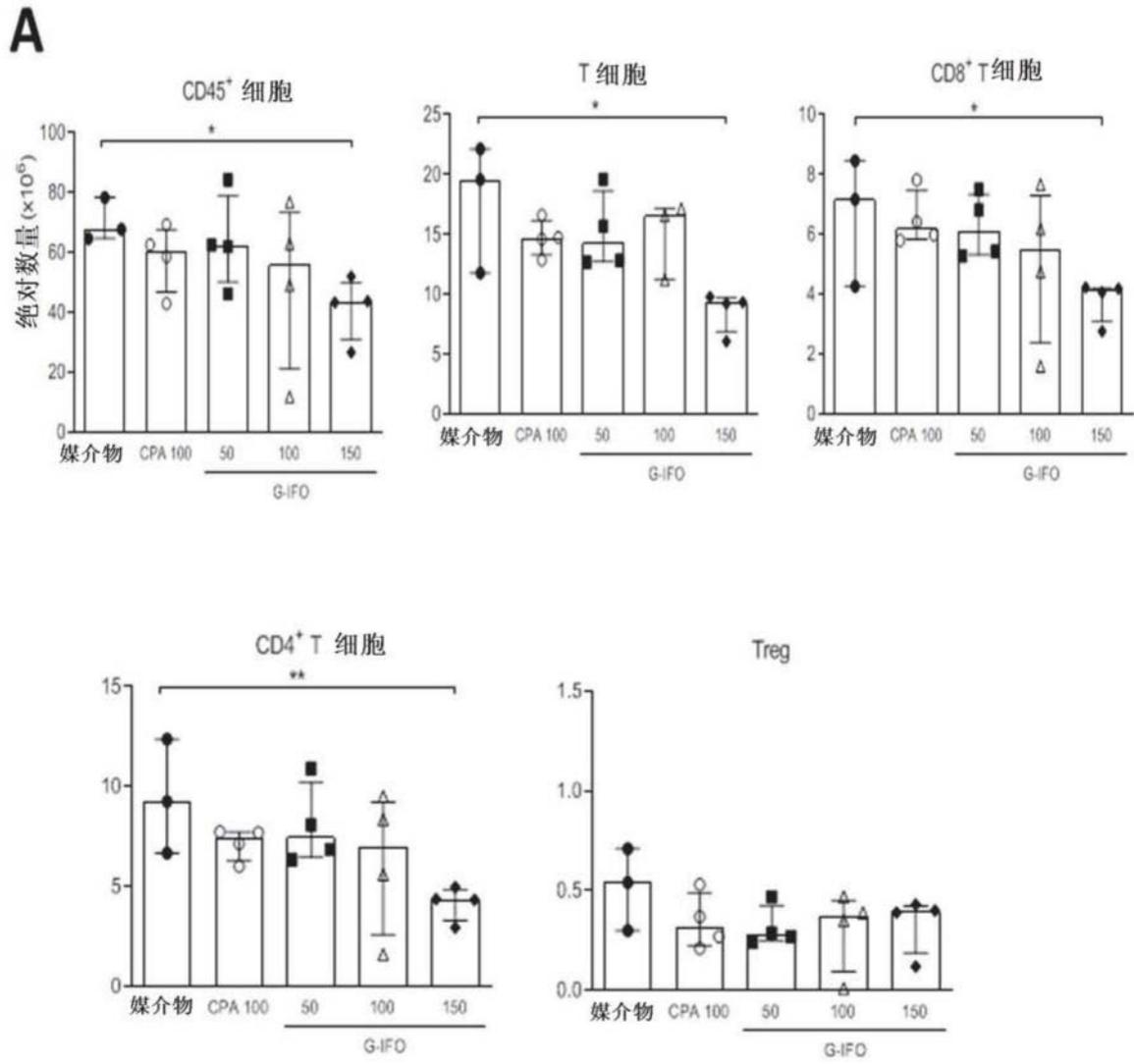


图2

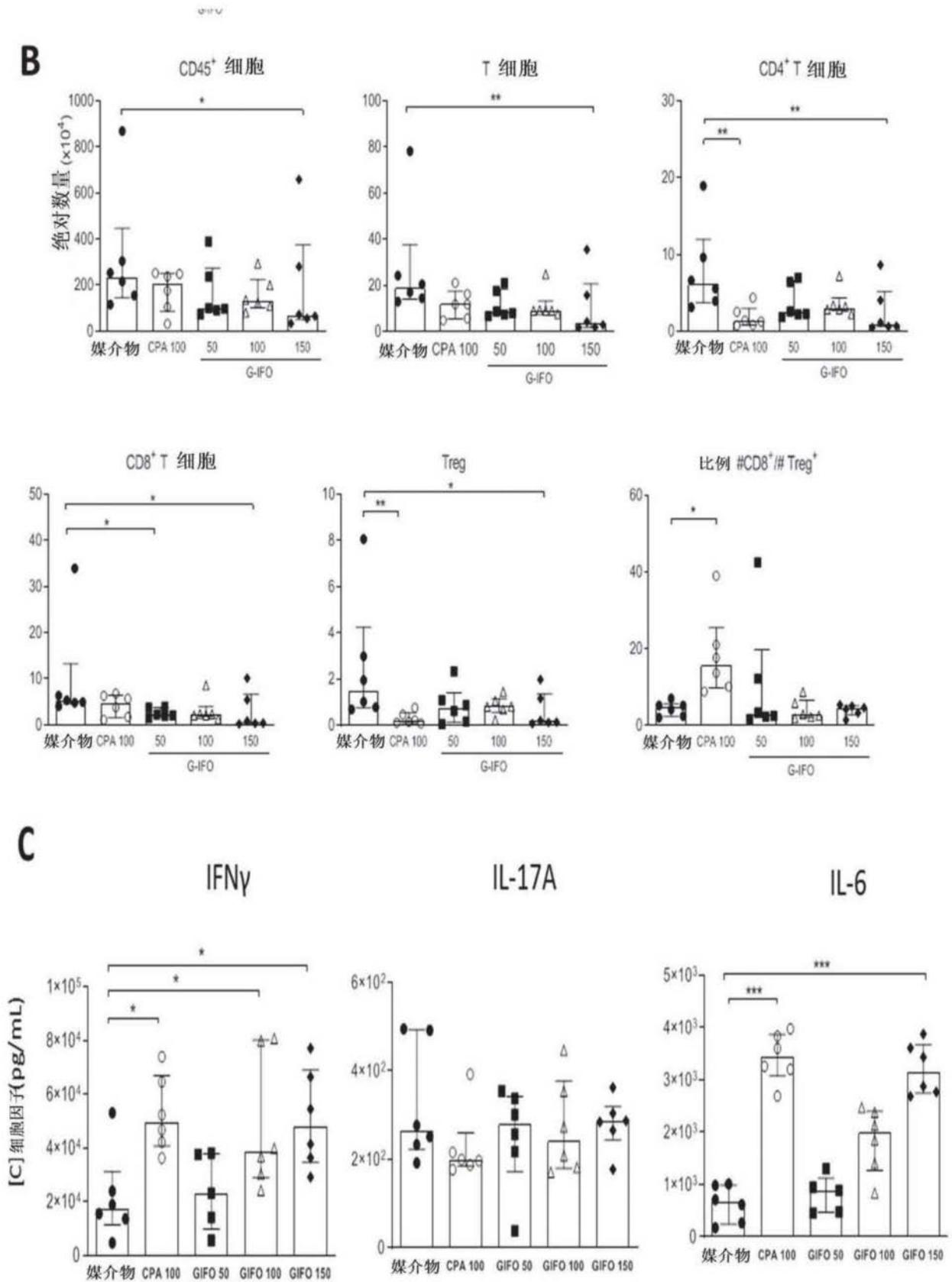


图2 (续)

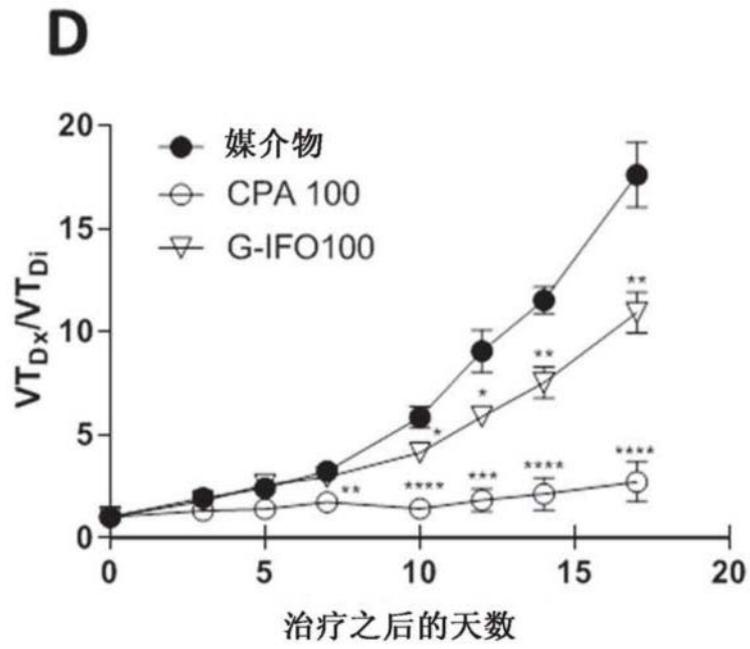


图2(续)

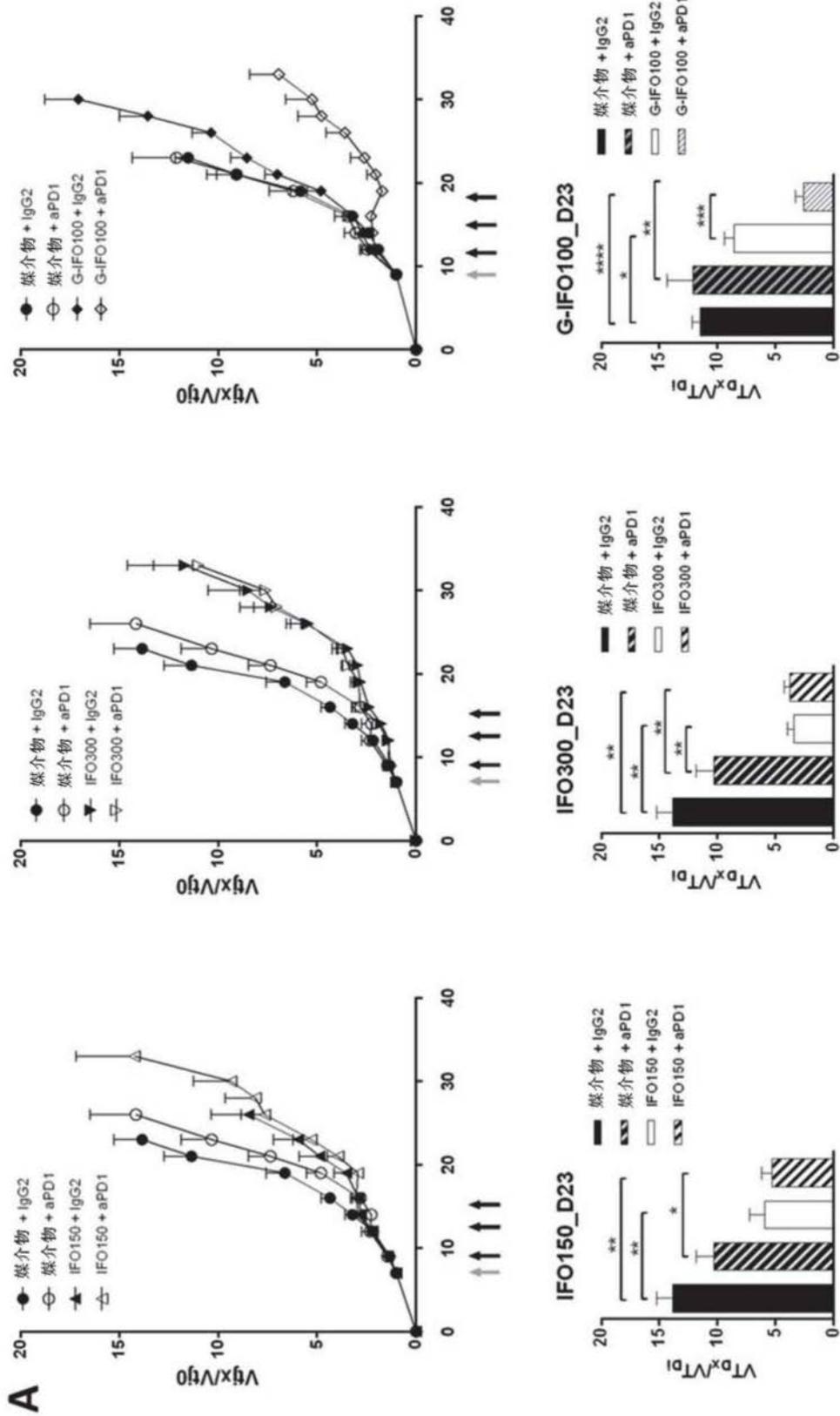


图3

B

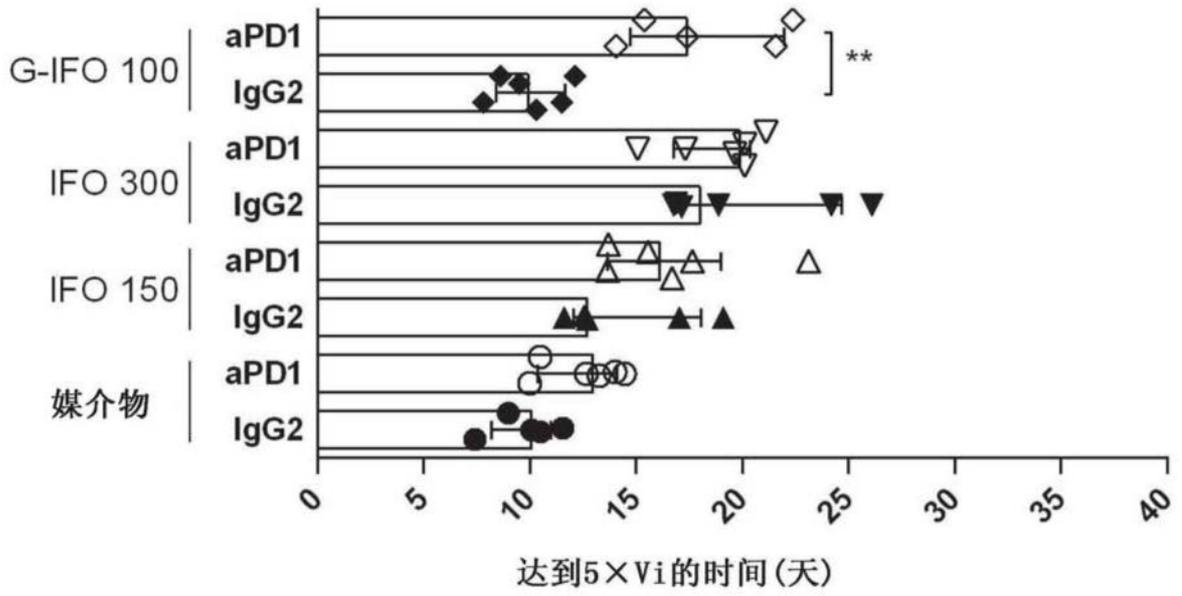


图3(续)

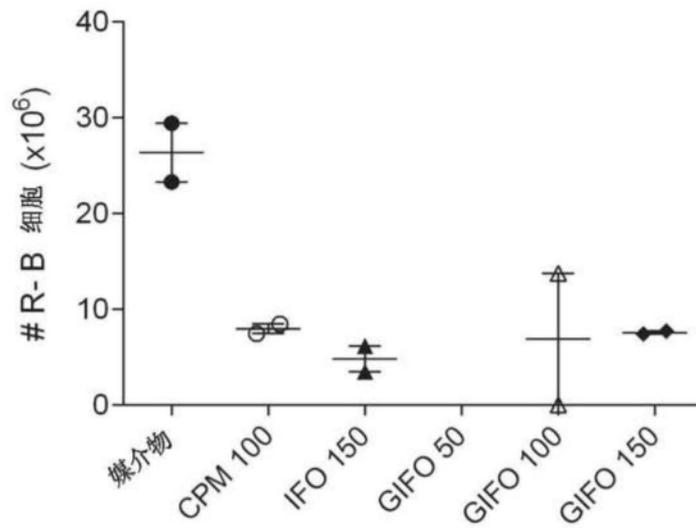


图4