(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 201892579 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2019.06.28

(22) Дата подачи заявки
2017.05.11

(51) Int. Cl. ***A61K 31/13*** (2006.01)
A61K 39/21 (2006.01)
A61K 31/136 (2006.01)
C07K 14/16 (2006.01)
C12Q 1/68 (2006.01)
C12Q 1/70 (2006.01)

(54) ВАРИАНТЫ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ HDAC И ИНГИБИТОРАМИ PD-1

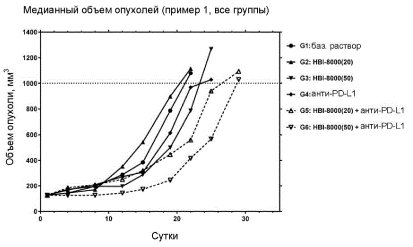
(31) **62/335,044; 62/436,361**
(32) **2016.05.11; 2016.12.19**
(33) **US**
(86) **PCT/US2017/032218**
(87) **WO 2017/197153 2017.11.16**

(71) Заявитель:
ХЬЮЙА БАЙОСАЙЕНС ИНТЕРНЭШНЛ, ЭлЭлСи (US)

(72) Изобретатель:
Биссоннетт Рид П. (US), Ролланд Ален (GB), Джиллингс Мирей (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) В данном документе предложены комбинации, которые содержат HDACi и ингибитор PD-1, которые применимы для лечения рака, включая уменьшение и/или предотвращение раковых метастазов. Комбинация также применима для лечения рака, который ранее лечили ингибитором PD-L1.



201892579 A1

201892579 A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-553503EA/041

ВАРИАНТЫ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ HDAC И ИНГИБИТОРАМИ PD-1

Перекрестная ссылка на родственные заявки

[0001] Данное изобретение заявляет приоритет предварительной заявки США № 62/335044, поданной 11 мая 2016 г., и предварительной заявки США № 62/436361, поданной 19 декабря 2016 г., которые в полном объеме включены в данный документ, включая все таблицы, фигуры и формулы изобретения.

Область техники

[0002] Настоящее изобретение относится к комбинациям HDACi и PD-1 ингибиторов и к применению таких комбинаций при лечении рака.

Уровень техники

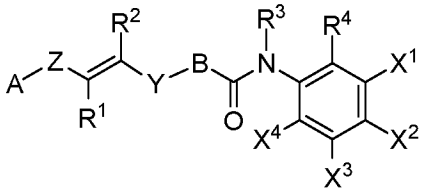
[0003] Рак является значительной причиной заболеваемости и смертности во всем мире. Хотя стандарты лечения для многих разных типов рака значительно улучшились за последние годы, существующие стандарты лечения все еще не могут удовлетворить потребность в эффективных видах терапии для улучшения лечения рака. Клиническое применение иммуно-онкологических агентов, нацеленных на ассоциированный с цитотоксическими Т-лимфоцитами белок 4 (CTLA-4) и рецептор запрограммированной гибели клеток-1 (PD-1) и его лиганд PD-L1, привели к улучшению в лечении многих типов рака по сравнению со стандартом лечения. Хотя эти ингибиторы контрольных точек привели к получению улучшенных клинических ответов при таких определенных типах рака, продолжительные клинические ответы возникают только приблизительно у 10-45% пациентов. Кроме того, значительное число опухолей либо резистентны, либо становятся рефрактерными. Эпигенетические модификаторы, такие как ингибиторы гистондеацетилазы (HDACi), демонстрировали успешные результаты в лечении некоторых гематологических злокачественных образований, но, несмотря на доклинические данные, демонстрирующие активность против солидных опухолей, этот результат не был транслирован в клиническое применение в виде монотерапии. Соответственно, в

данной области существует необходимость в новых вариантах терапии, включая, например, варианты комбинированной терапии, для лечения рака. В данном документе предложены решения этих и других проблем в данной области техники.

Краткое описание сущности изобретения

[0004] В данном документе предложены, *среди прочего*, комбинации, которые включают ингибитор HDAC (HDACi) и ингибитор PD-1. Комбинации включают соединение формулы I и ингибитор PD-1. В некоторых случаях ингибитор PD-1 представляет собой антитело к PD-1.

[0005] В первом аспекте представлена комбинация, которая содержит терапевтически эффективное количество ингибитора PD-1 и терапевтически эффективное количество соединения формулы I:



I.

A представляет собой фенил или гетероциклическую группу, необязательно замещенную 1-4 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, -OH, $-NH_2$, $-NO_2$, -CN, -COOH, C_1-C_4 алкила, C_1-C_4 алкокси, C_1-C_4 аминоалкила, C_1-C_4 алкиламино, C_2-C_4 ацила, C_2-C_4 ациламино, C_1-C_4 алкилтио, C_1-C_4 перфторалкила, C_1-C_4 перфторалкилокси, C_1-C_4 алкоксикарбонила, фенила и гетероциклической группы. B представляет собой фенил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, -OH, $-NH_2$, $-NO_2$, -CN, -COOH, C_1-C_4 алкила, C_1-C_4 алкокси, C_1-C_4 аминоалкила, C_1-C_4 алкиламино, C_2-C_4 ацила, C_2-C_4 ациламино, C_1-C_4 алкилтио, C_1-C_4 перфторалкила, C_1-C_4 перфторалкилокси, C_1-C_4 алкоксикарбонила и фенила. Y представляет собой фрагмент, содержащий -CO-, который является линейным и в котором расстояния между центроидом кольца B (W1), центроидом кольца A (W2) и атомом кислорода в качестве акцептора водородной связи в фрагменте Y (W3) составляют: W1-W2=около 6,0 Å, W1-W3=от около 3,0 Å до около 6,0 Å и W2-W3=от около 4,0 Å до около 8,0 Å, соответственно. Z представляет собой связь или C_1-C_4 алкилен,

-O-, -S-, -NH-, -CO-, -CS-, -SO- или $-SO_2-$. R^1 и R^2 независимо представляют собой водород или C_1-C_4 алкил. R^3 представляет собой водород или C_1-C_4 алкил. R^4 представляет собой водород или $-NH_2$. Один из X^1, X^2, X^3 или X^4 представляет собой галоген, -OH, $-NH_2$, $-NO_2$, -CN, -COOH, C_1-C_4 алкил, C_1-C_4 алкокси, C_1-C_4 аминоалкил, C_1-C_4 алкиламино, C_2-C_4 ацил, C_2-C_4ациламино, C_1-C_4 алкилтио, C_1-C_4 перфторалкил, C_1-C_4 перфторалкилокси или C_1-C_4 алкоксикарбонил, необязательно замещенный галогеном или C_1-C_4 алкилом, тогда как другие из X^1, X^2, X^3 или X^4 независимо представляют собой водород, при условии, однако, что, когда R^4 представляет собой водород, один из X^1, X^2, X^3 или X^4 представляет собой $-NH_2$, аминоалкильную группу или алкиламиногруппу.

[0006] В одном варианте реализации изобретения соединение формулы I представляет собой N-(2-амино-4-фторфенил)-4-[[[(2E)-1-оксо-3-(3-пиридинил)-2-пропен-1-ил]амино]метил] бензамид, называемый в данном документе HBI-8000 или хидамидом.

[0007] В другом варианте реализации изобретения ингибитор PD-1 представляет собой низкомолекулярное соединение, нуклеиновую кислоту, пептид, белок, антитело, пептитело, диатело, минитело, одноцепочечный вариабельный фрагмент (ScFv) или их фрагмент или вариант.

[0008] В другом варианте реализации изобретения ингибитор PD-1 представляет собой антитело.

[0009] В другом варианте реализации изобретения антитело к PD-1 выбрано из ниволумаба, пембролизумаба, пидилизумаба, REGN2810 (также известного как SAR-439684), PDR001, SHR-1210 или MEDI0680.

[0010] В другом аспекте представлена фармацевтическая композиция, которая содержит описанную в данном документе комбинацию и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

[0011] В другом аспекте представлен набор, который содержит описанные в данном документе комбинацию или фармацевтическую композицию.

[0012] В другом аспекте предложен способ лечения рака путем введения терапевтически эффективного количества описанных в

данном документе комбинации или фармацевтической композиции нуждающемуся в этом пациенту.

[0013] В одном варианте реализации изобретения комбинация, включенная в способы, содержит соединение формулы I и антитело к PD-1. Антитело к PD-1 может представлять собой ниволумаб, пембролизумаб, пидилизумаб, REGN2810 (также известное как SAR-439684), PDR001, SHR-1210 или MEDI0680.

[0014] В другом аспекте предложен способ снижения уровня миелоидных супрессорных клеток (МСК) у нуждающегося в этом пациента путем введения терапевтически эффективного количества описанных в данном документе комбинации или фармацевтической композиции.

[0015] В другом аспекте предложен способ снижения уровня регуляторных Т-клеток (клеток Treg) у нуждающегося в этом пациента путем введения терапевтически эффективного количества описанных в данном документе комбинации или фармацевтической композиции.

[0016] В другом аспекте предложен способ повышения активности естественных клеток-киллеров (NK) или активности цитотоксических Т-клеток *in vivo* у больного раком пациента путем введения терапевтически эффективного количества описанных в данном документе комбинации или фармацевтической композиции.

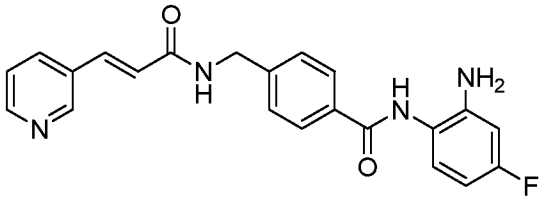
[0017] В другом аспекте предложен способ повышения антителозависимой клеточноопосредованной цитотоксичности у больного раком пациента путем введения терапевтически эффективного количества описанных в данном документе комбинации или фармацевтической композиции.

[0018] В другом аспекте предложены способы лечения заболеваний, расстройств или облегчения или устранения симптомов заболеваний и расстройств, таких как, например, рак, с помощью терапевтически эффективного количества комбинации ингибитора гистондезацетилазы (ингибитора HDAC) и ингибитора PD-1, вводимой субъекту, нуждающемуся в лечении и имеющему рак, который ранее лечили ингибитором PD-L1.

[0019] В других аспектах описанные в данном документе способы уменьшают или предотвращают метастазы первичной опухоли

у субъекта.

[0020] Описанные в данном документе способы, включают введение терапевтически эффективного количества комбинации ингибитора гистондезацетилазы и ингибитора PD-1. В аспекте этого варианта реализации изобретения ингибитор гистондезацетилазы представляет собой одно или более соединений формулы I. В некоторых аспектах этого варианта реализации изобретения соединение формулы I имеет следующую структуру:



[0021] В другом аспекте соединение формулы I представляет собой N-(2-амино-4-фторфенил)-4-[[[(2E)-1-оксо-3-(3-пиридинил)-2-пропен-1-ил]амино]метил]бензамид. В некоторых аспектах соединение формулы I вводят в количестве, превышающем около 5 мг, или в диапазоне от около 5 до 50 мг.

[0022] В некоторых аспектах ингибитор PD-1 представляет собой низкомолекулярное соединение, нуклеиновую кислоту, пептид, белок, антитело, пептитело, диатело, минитело, одноцепочечный вариабельный фрагмент (ScFv) или их фрагмент или вариант. В некоторых аспектах ингибитор PD-1 представляет собой AMP-24 или антитело, такое как моноклональное антитело, включая человеческое антитело или гуманизированное антитело, такое как ниволумаб, пембролизумаб, пидилизумаб, REGN2810 (также известное как SAR-439684), PDR 001, SHR-1210 или MEDI0680. В некоторых аспектах антитело к PD-1 вводят в количестве около 1 мг/кг, 2 мг/кг, 3 мг/кг или 5 мг/кг.

[0023] В некоторых аспектах подлежащий лечению рак представляет собой один или более из рака предстательной железы, кожи, яичника; раков нелимфоидных паренхиматозных органов, включая сердце, плаценту, скелетные мышцы и легкие; рака молочной железы; рака головы и шеи, включая различные лимфомы, такие как мантийноклеточная лимфома, неходжкинская В-клеточная лимфома, ПТКЛ, аденома, плоскоклеточная карцинома, карцинома гортани, карцинома слюнных желез, тимомы и карцинома вилочковой

железы; лейкоза; раков сетчатки; раков пищевода; множественной миеломы; меланомы; колоректального рака; рака легкого; рака шейки матки; карциномы эндометрия; рака желчного пузыря; рака печени; фолликулярного рака щитовидной железы; рака желудка; немелкоклеточной карциномы легкого; глиомы; уротелиального рака; рака мочевого пузыря; рака предстательной железы; почечно-клеточного рака; инфильтративно-протоковой карциномы; и мультиформной глиобластомы.

[0024] В других аспектах предложены способы уменьшения или предотвращения метастазов с помощью комбинации ингибитора HDAC и ингибитора PD-1, при этом комбинацию вводят до, одновременно, после или в виде комбинации введения до, одновременно и после лечения первичной опухоли. Лечение первичной опухоли может включать одно или более из лучевой терапии, хирургического вмешательства, химиотерапии, иммунотерапии, нацеленной терапии, гормональной терапии, трансплантации стволовых клеток, криотерапии, лазерной терапии и прецизионной медицины. Первичная опухоль может включать, без ограничений, рак молочной железы, легкого, мочевого пузыря, кожи, кишечника, толстой кишки, почек, яичника, поджелудочной железы, предстательной железы, головного мозга, желудка, щитовидной железы, головы и шеи, пищеварительного тракта, соединительной или другой неэпителиальной ткани, лимфатических клеток или матки. В некоторых вариантах реализации изобретения первичная опухоль представляет собой рак молочной железы, который является метастатическим раком молочной железы, который может быть трижды негативным. В некоторых аспектах HDACi применяют отдельно, чтобы примировать опухоль в течение периода времени до лечения с помощью комбинации. Период примирования может составлять 1 сутки, 2 суток, 3 суток, 4 суток, 5 суток, 6 суток, одну неделю, более одной недели, две недели, более двух недель, три недель или более трех недель. В некоторых аспектах примирования HDACi вводят два раза в неделю или три раза в неделю в течение периода времени до начала лечения с помощью комбинации.

[0025] В дополнительном аспекте описанное в данном документе изобретение включает наборы для (i) применения для

уменьшения метастазов первичной опухоли; (ii) предотвращения или замедления повторного появления рака; (iii) продления времени жизни без заболевания или опухоли; (iv) увеличения общего времени жизни; (v) снижения частоты лечения; (vi) облегчения одного или более симптомов рака и (vii) снижения опухолевой нагрузки. Наборы содержат HDACi и ингибитор PD-1. В некоторых аспектах набора HDACi и ингибитор PD-1 находятся в отдельных готовых формах. В некоторых аспектах ингибитор PD-1 и HDACi находятся в разных контейнерах. Наборы могут включать инструкции по применению и/или реагенты и медицинские устройства для введения.

[0026] В другом аспекте в описанном в данном документе изобретении предложены способы лечения субъекта с первичным раком комбинацией HDACi и ингибитора PD-1, при этом лечение приводит к одному или более из следующего: (i) уменьшает или замедляет рост опухолевых метастазов; (ii) предотвращает или замедляет повторное появление рака; (iii) продлевает время жизни без заболевания или опухоли; (iv) увеличивает общее время жизни; (v) снижает частоту лечения; (vi) облегчает один или более симптомов рака или представляет комбинации вышеупомянутого и (vii) снижает опухолевую нагрузку. В некоторых вариантах реализации этого способа пациент ранее проходил лечение ингибитором контрольных точек PD-L1.

[0027] В некоторых аспектах описанных в данном документе способов метастаз, уменьшение которого происходит, представляет собой метастаз одного или более из надпочечников, головного и/или спинного мозга, кости, легкого, печени и/или плевры, желудочно-кишечного тракта, брюшины, мышц, лимфатических узлов и кожи.

[0028] В других аспектах описанные в данном документе способы представляют собой способы уменьшения или предотвращения метастазов, в которых первичная опухоль или вторичная опухоль субъекта, проходящего лечение комбинацией, представляет собой рак молочной железы, легкого, мочевого пузыря, кожи, кишечника, толстой кишки, почки, яичника, поджелудочной железы, предстательной железы, печени, головного мозга, желудка,

щитовидной железы, головы и шеи, пищеварительного тракта, миелоидной, лимфоидной, соединительной или другой неэпителиальной ткани и матки. В некоторых аспектах этого способа рак представляет собой трижды негативный рак молочной железы.

[0029] В некоторых аспектах способов эти способы дополнительно включают лечение субъекта ингибитором E-селектина или плериксафором или комбинацией ингибитора E-селектина и плериксафора. В некоторых аспектах этого способа ингибитор E-селектина и/или плериксафор вводят до, одновременно или после или в виде комбинации введения до, одновременно или после комбинации HDACi и PD-1.

[0030] В некоторых аспектах способов лечение дополнительно включает лечение субъекта ингибитором αv-интегрина или антителом из группы, включающей этарацизумаб, интетумумаб или абитузумаб, или комбинацией ингибитора αv-интегрина и антитела из группы, включающей этарацизумаб, интетумумаб или абитузумаб. В других аспектах этого варианта реализации изобретения лечение дополнительно включает лечение субъекта ингибитором матриксной металлопротеиназы, при этом указанный ингибитор матриксной металлопротеиназы вводят до, одновременно или после или в виде комбинации введения до, одновременно или после HDACi и ингибитора PD-1.

Описание графических материалов

[0031] Фиг. 1 иллюстрирует рост опухоли по группе в виде медианного объема опухоли ($мм^3$, ось y) в течение времени (сутки, ось x) для всех групп в исследовании, описанном в примере 1 в данном документе.

[0032] Фиг. 2 иллюстрирует рост опухоли по группе в виде медианного объема опухоли ($мм^3$, ось y) в течение времени (сутки, ось x) для мышей, обработанных соединением (HBI-8000) в концентрации 50 мг/кг, в исследовании, описанном в примере 1 данного документа.

[0033] Фиг. 3 иллюстрирует выживаемость (по методу Каплана-Мейера) для всех групп, исследуемых в исследовании, описанном в

примере 1 данного документа.

[0034] Фиг. 4 иллюстрирует выживаемость (по методу Каплана-Мейера) для мышей, обработанных соединением (HBI-8000) в концентрации 50 мг/кг, в исследовании, описанном в примере 1 данного документа.

[0035] Фиг. 5 иллюстрирует рост опухоли по группе в виде медианного объема опухоли ($мм^3$, ось y) в течение времени (сутки, ось x) для всех групп в исследовании, описанном в примере 2 в данном документе.

[0036] Фиг. 6 иллюстрирует выживаемость (по методу Каплана-Мейера) для всех групп, исследуемых в исследовании, описанном в примере 2 данного документа.

[0037] Фиг. 7 иллюстрирует индивидуальные значения времени до конечной точки исследования для каждого животного в примере 2 данного документа.

[0038] Фиг. 8 иллюстрирует выживаемость (по методу Каплана-Мейера) в исследовании, описанном в примере 3 данного документа.

[0039] Фиг. 9 иллюстрирует индивидуальные значения времени до конечной точки исследования для каждого животного в примере 3 данного документа.

[0040] Фиг. 10 иллюстрирует число метастатических легочных очагов для исследования, описанного в примере 4 данного документа.

[0041] Фиг. 11 иллюстрирует кривые медианного роста опухолей для всех исследуемых групп.

Подробное описание изобретения

Определения

[0042] Все патенты, заявки, опубликованные заявки и другие публикации в полном объеме включены посредством ссылки. Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют те же значения, которые обычно подразумеваются специалистами в области техники, к которой относится изобретение. Химические структуры и формулы, приведенные в данном документе, составлены в соответствии со стандартными правилами химической валентности, известными в области химии. В случае несоответствия между приведенной

структурой и названием, данным этой структуре, приведенную структуру следует воспринимать, как имеющую больший вес. Если стереохимия структуры или части структуры не указана в приведенной структуре или части приведенной структуры, приводимую структуру следует интерпретировать как включающую все возможные стереоизомеры.

[0043] Любые способы, устройства и материалы, аналогичные или эквивалентные описанным в данном документе, можно использовать при практической реализации этого изобретения. Следующие определения приведены для облегчения понимания некоторых терминов, часто используемых в данном документе, и не предназначены для ограничения объема данного изобретения. В случае наличия нескольких определений для заданного термина, преимущество имеют те, которые приведены в этом разделе, если не указано иное. Заголовки, используемые в данном документе, приведены только в целях упорядочения и никоим образом не ограничивают описанное в данном документе изобретение.

[0044] Термин «ингибитор PD-1» относится к фрагменту (*например*, соединению, нуклеиновой кислоте, полипептиду, антителу), который снижает, ингибирует, блокирует, устраняет или препятствует активности или экспрессии PD-1 (*например*, белка 1 запрограммированной гибели клеток 1, PD-1 (CD279); GI: 145559515), включая варианты, изоформы, видовые гомологи человеческого PD-1 (*например*, мышиные) и аналоги, которые имеют по меньшей мере один общий эпитоп с PD-1. Ингибитор PD-1 включает молекулы и макромолекулы, такие как, например, соединения, нуклеиновые кислоты, полипептиды, антитела, пептитела, диатела, минитела, одноцепочечные вариабельные фрагменты (ScFv) и их фрагменты или варианты. Таким образом, в контексте данного документа ингибитор PD-1 относится к любому фрагменту, который антагонизирует активность или экспрессию PD-1. Эффективность ингибитора PD-1 можно определять, например, по концентрации ингибитора при 50% (полумаксимальной концентрации ингибитора или IC_{50}). Ингибиторы PD-1 включают типовые соединения и композиции, описанные в данном документе. Антитело к PD-1 относится к ингибитору PD-1, который представляет собой

описанное в данном документе моноклональное или поликлональное антитело.

[0045] Термины «ниволумаб», «пембролизумаб», «пидилизумаб», «AMP-224», «REGN2810», «PDR 001», «SHR-1210», «SAR-439684» и «MEDI0680» используются в соответствии с их очевидным и общепринятым значением, понятным в данной области техники.

[0046] Термины «полипептид» и «белок» взаимозаменяемо используются в данном документе и относятся к любой молекуле, которая содержит по меньшей мере 2 или более аминокислот.

[0047] Термин «эффективное количество» относится к количеству терапевтического средства (*например*, предлагаемой в данном документе комбинации или другому описанному в данном документе активному агенту, такому как описанный в данном документе противораковый агент), которое является достаточным для достижения заявленной цели или иным способом достижения эффекта, для которого его вводят. Эффективное количество может быть достаточным для снижения и/или уменьшения прогрессирования, развития, повторного появления, тяжести и/или продолжительности данного заболевания, расстройства или патологического состояния и/или связанного с ним симптома или может быть достаточным для снижения уровня активности полипептида (*например*, PD-1). Эффективным количеством может быть «терапевтически эффективное количество», которое относится к количеству, достаточному для обеспечения терапевтической пользы, такой как, например, снижение или уменьшение распространенности или прогрессирования данного заболевания, расстройства или патологического состояния, снижение или уменьшение повторного появления, развития или начала данного заболевания, расстройства или патологического состояния, и/или улучшение или усиление профилактического (-их) или терапевтического (-их) эффекта (-ов) другого варианта терапии. Терапевтически эффективное количество описанной в данном документе композиции, может повышать терапевтическую эффективность другого терапевтического агента.

[0048] Термин «схема» относится к протоколу дозирования и расписанию введения одного или нескольких вариантов терапии (*например*, описанных в данном документе комбинаций или другого

активного агента, такого как, например, описанный в данном документе противораковый агент) для лечения описанного в данном документе заболевания, нарушения или патологического состояния. Схема может включать периоды активного введения и периоды отдыха, как известно в данной области техники. Активные периоды введения включают введение описанных в данном документе комбинаций и композиций и продолжительность времени эффективности таких комбинаций и композиций. Периоды отдыха описанных в данном документе схем включают период времени, в течение которого активное соединение не вводится активно и, в некоторых случаях, включают периоды времени, когда эффективность таких соединений может быть минимальной. Комбинация активного введения и отдыха в описанных в данном документе схемах может повышать эффективность и/или продолжительность введения описанных в данном документе комбинаций и композиций.

[0049] Термины «варианты терапии» и «терапия» относятся к любым протоколам, способам и/или агентам, которые можно применять при профилактике, лечении, контроле течения и/или облегчении заболевания, расстройства или патологического состояния, или одного или более их симптомов. В некоторых случаях этот термин относится к другим активным агентам, таким как описанные в данном документе противораковые агенты. Термины «варианты терапии» и «терапия» могут относиться к противовирусной терапии, антибактериальной терапии, противогрибковой терапии, противораковой терапии, биологической терапии, поддерживающей терапии и/или другим вариантам терапии, применяемым для лечения, контроля течения, предотвращения или облегчения заболевания, расстройства или патологического состояния или одного или более их симптомов, известных специалисту в данной области техники, например, специалисту-медику, такому как врач.

[0050] Термин «пациент» или «субъект» относится к млекопитающему, такому как человек, крупный рогатый скот, крыса, мышь, собака, мартышка, обезьяна, коза, овца, корова или олень. Обычно в контексте данного документа пациент является человеком.

[0051] Термины «ингибирование», «ингибировать» относятся к

снижению активности, связывания или экспрессии полипептида или снижению или уменьшению заболевания, расстройства или патологического состояния или их симптома. В контексте данного документа ингибирование может включать частично или полностью блокирующую стимуляцию, снижение, предотвращение или замедление активации, или инактивацию, десенсибилизацию или понижающую регуляцию белка или ферментативной активности.

[0052] Описанные в данном документе антитела могут быть поликлональными или моноклональными и включать ксеногенные, аллогенные или сингенные формы и их модифицированные версии (*например*, гуманизированные или химерные). Подразумевается, что «антитело» обозначает полипептидный продукт В-клеток в рамках иммуноглобулинового класса полипептидов, который способен связываться со специфическим молекулярным антигеном и состоит из двух идентичных пар полипептидных цепей, где каждая пара имеет одну тяжелую цепь (около 50-70 кДа) и одну легкую цепь (около 25 кДа), а каждая аминоконцевая часть каждой цепи включает вариабельную область от около 100 до около 130 или более аминокислот, и каждая карбоксиконцевая часть каждой цепи включает константную область (см. Borrebaeck (ed.) (1995) *Antibody Engineering*, Second Edition, Oxford University Press.; Kuby (1997) *Immunology*, Third Edition, W.H. Freeman and Company, New York). Специфические молекулярные антигены, которые могут связываться описанным в данном документе антителом, включают PD-1 и его эпитопы.

[0053] Термин «моноклональное (-ые) антитело (-а)» относится к популяции молекул антител, которые содержат один вид антигенсвязывающего участка, способного к иммунореакции с определенным эпитопом антигена, тогда как термин «поликлональное (-ые) антитело (-а)» относится к популяции молекул антител, которые содержат несколько видов антигенсвязывающих участков, способных взаимодействовать с определенным антигеном. Моноклональное антитело, как правило, проявляет единичную аффинность связывания с конкретным антигеном, с которым оно вступает в иммунореакцию. Например, моноклональные антитела, предназначенные для применения в соответствии с данным

изобретением, могут быть получены различными способами, включая, например, гибридомный способ (*например*, Kohler and Milstein., *Nature*, 256:495-97 (1975); Hongo et al., Hybridoma, 14 (3): 253-260 (1995), Harlow et al., *Antibodies: A Laboratory Manual*, (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2nd ed. 1988); Hammerling et al., in: *Monoclonal Antibodies and T-Cell Hybridomas* 563-681 (Elsevier, N.Y., 1981)), способы рекомбинантных ДНК (см., *например*, патент США № 4816567), технологии фагового дисплея (см., *например*, Clackson et al., *Nature*, 352: 624-628 (1991); Marks et al., *J Mol. Biol.* 222: 581-597 (1992); Sidhu et al., *J. Mol. Biol.* 338(2): 299-310 (2004); Lee et al., *J. Mol. Biol.* 340(5): 1073-1093 (2004); Fellouse, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101(34): 12467-12472 (2004); и Lee et al., *J. Immunol. Methods* 284(1-2): 119-132 (2004) и технологии получения человеческих или подобных человеческим антител у животных, которые имеют части или все локусы человеческого иммуноглобулина или гены, кодирующие последовательности человеческого иммуноглобулина (см., *например*, WO 1998/24893; WO 1996/34096; WO 1996/33735; WO 1991/10741; Jakobovits et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90: 2551 (1993); Jakobovits et al., *Nature* 362: 255-258 (1993); Bruggemann et al., *Year in Immunol.* 7:33 (1993); патенты США № 5545807; 5545806; 5569825; 5625126; 5633425; и 5661016; Marks et al., *Bio/Technology* 10: 779-783 (1992); Lon berg et al., *Nature* 368: 856-859 (1994); Morrison, *Nature* 368: 812-813 (1994); Fishwild et al., *Nature Biotechnol.* 14: 845-851 (1996); Neuberger, *Nature Biotechnol.* 14: 826 (1996); и Lonberg and Huszar, *Intern. Rev. Immunol.* 13: 65-93 (1995).

[0054] В данном документе моноклональные антитела также включают «химерные» антитела (иммуноглобулины), в которых часть тяжелой и/или легкой цепи идентична или гомологична соответствующим последовательностям в антителах, полученных от определенного вида или принадлежащих к определенному классу или подклассу антител, в то время как остальная цепь (-и) идентична (-ы) или гомологична (-ы) соответствующим последовательностям в антителах, полученных от другого вида или принадлежащих к другому классу или подклассу антител, а также к фрагментам таких

антител, при условии, что они проявляют необходимую биологическую активность (патент США № 4816567, Morrison et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, pp.6851-6855 (1984)). «Гуманизированные антитела» можно рассматривать как подгруппу описанных в данном документе химерных антител.

[0055] Термин «человеческое (-ие)», употребляемый в отношении антитела или его функционального фрагмента (*например*, «гуманизированное (-ые) антитело (-а)»), относится к антителу или его функциональному фрагменту, которые имеют человеческую вариабельную область или ее часть, соответствующие последовательностям иммуноглобулина человеческой зародышевой линии. Такие последовательностям иммуноглобулина человеческой зародышевой линии описаны Kabat et al. (1991) *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242. Человеческое антитело в контексте данного изобретения может включать антитело, которое связывается с PD-1 или его вариантами, как описано в данном документе.

[0056] В некоторых случаях человеческое антитело представляет собой антитело, которое обладает аминокислотной последовательностью, соответствующей последовательности антитела, вырабатываемого у человека и/или созданного с помощью любой технологии получения человеческих антител, как описано в данном документе. Человеческие антитела могут быть получены с помощью различных технологий, известных в данной области техники, включая библиотеки фагового дисплея. Hoogenboom and Winter, *J. Mol. Biol.*, 227:381 (1991); Marks et al., *J. Mol. Biol.*, 222:581 (1991). Также для получения человеческих моноклональных антител доступны способы, описанные в Cole et al., *Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy*, Alan R. Liss, p. 77 (l 985); Boemer et al., *J. Immunol.*, 147(1):86-95 (1991). Также см. van Dijk and van de Winkel, *Curr. Opin. Pharmacol.*,.2.: 368-74 (2001). Человеческие антитела могут быть получены путем введения антигена трансгенному животному, которое было модифицировано так, чтобы вырабатывать такие антитела в ответ на антигенную стимуляцию, но эндогенные локусы которого

были отключены, *например*, как в случае иммунизированной мыши xenomice (см., *например*, патенты США № 6075181 и 6150584 в отношении технологии XENOMOUSE). Также см., например, Li et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103:3557-3562 (2006) в отношении человеческих антител, полученных с помощью технологии с применением человеческой В-клеточной гибридомы.

[0057] «Гуманизированное антитело» относится к антителам, вырабатываемым нечеловеческой клеткой, имеющим вариабельные или вариабельные и константные области, которые были изменены так, чтобы больше походить на антитела, которые вырабатывались бы человеческой клеткой. Например, путем изменения аминокислотной последовательности нечеловеческого антитела так, чтобы она включала аминокислоты, встречающиеся в последовательностях иммуноглобулина человеческой зародышевой линии. Гуманизированные антитела согласно изобретению могут содержать аминокислотные остатки, не кодируемые последовательностями иммуноглобулина человеческой зародышевой линии (*например*, мутации, внесенные посредством случайного или сайт-специфического мутагенеза *in vitro* или посредством соматической мутации *in vivo*), например, в CDR. Гуманизированные антитела могут также включать антитела, в которых последовательности CDR, полученные из зародышевой линии другого вида млекопитающих, например, мышей, были привиты в человеческие каркасные последовательности.

[0058] Гуманизированные формы нечеловеческих (*например*, мышиных) антител представляют собой антитела, которые содержат минимальную последовательность, полученную из нечеловеческого иммуноглобулина. В одном варианте реализации изобретения гуманизированное антитело представляет собой человеческий иммуноглобулин (реципиентное антитело), в котором остатки из гипервариабельной области реципиента замещены остатками из гипервариабельной области нечеловеческого вида (донорское антитело), например, мыши, крысы, кролика или отличного от человека примата, имеющий необходимую специфичность, аффинность и/или емкость. В некоторых случаях каркасные («FR») остатки человеческого иммуноглобулина замещаются соответствующими нечеловеческими остатками. Кроме того, гуманизированные антитела

могут содержать остатки, которые не встречаются у реципиентного антитела или у донорского антитела. Эти модификации могут быть сделаны для дополнительного улучшения характеристик антител, таких как аффинность связывания. В целом, гуманизированное антитело будет содержать практически все из по меньшей мере одного и, как правило, двух вариабельных доменов, в которых все или практически все гипервариабельные петли соответствуют петлям последовательности нечеловеческого иммуноглобулина, а все или практически все FR-области представляют собой области последовательности человеческого иммуноглобулина, хотя FR-области могут содержать одну или несколько замен отдельных остатков FR, которые улучшают характеристики антитела, такие как аффинность связывания, изомеризация, иммуногенность и т. д. Количество этих аминокислотных замен в FR, как правило, не превышает 6 в H-цепи, а в L-цепи не превышает 3. Гуманизированное антитело, необязательно, может также содержать по меньшей мере часть константной области иммуноглобулина (Fc), который может быть человеческим иммуноглобулином. Типовые способы и гуманизированные антитела включают описанные Jones et al. *Nature* 321:522-525 (1986); Riechmann et al. *Nature* 332:323-329 (1988); и Presta, *Curr. Op. Struct. Biol.* 2:593-596 (1992); Vaswani and Hamilton, Ann. Allergy. *Asthma & Immunol.* 1: 105-115 (1998); Harris, *Biochem. Soc. Transactions* 23:1035-1038 (1995); Burle and Gross, *Curr. Op. Biotech.* 5:428-433 (1994); и патенты США № 6982321 и 7087409.

[0059] Термин «функциональный фрагмент», употребляемый в отношении антитела, относится к части антитела, включающей полипептиды тяжелой или легкой цепи, которая сохраняет некоторую часть или всю связывающую активность антитела, из которого был получен фрагмент. Такие функциональные фрагменты могут включать, например, Fd, Fv, Fab, F(ab'), $F(ab)_2$, $F(ab')_2$, одноцепочечные Fv (ScFv), диатело, триатело, тетратело и минитело. Другие функциональные фрагменты могут включать, например, полипептиды тяжелой или легкой цепи, полипептиды вариабельной области или полипептиды CDR или их части, при условии, что такие

функциональные фрагменты сохраняют активность связывания. Описание таких связывающих фрагментов антител можно найти, например, в Harlow and Lane, *Antibodies: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory, New York (1989); Myers (ed.), *Molec. Biology and Biotechnology: A Comprehensive Desk Reference*, New York: VCH Publisher, Inc.; Huston et al., *Cell Biophysics*, 22:189-224 (1993); Plückthun and Skerra, *Meth. Enzymol.*, 178:497-515 (1989) и в Day, E.D., *Advanced Immunochemistry*, Second Ed., Wiley-Liss, Inc., New York, NY (1990). *Antibody Engineering*, Second Edition, Oxford University Press, 1995.

[0060] Термин «тяжелая цепь», употребляемый в отношении антитела, относится к полипептидной цепи длиной около 50-70 кДа, в которой аминоконцевая часть содержит вариабельную область длиной от около 120 до 130 или более аминокислот, а карбокси концевая часть содержит константную область. Константная область может принадлежать одному из пяти различных типов, называемых альфа (α), дельта (δ), эпсилон (ε), гамма (γ) и мю (μ), на основании аминокислотной последовательности константной области тяжелой цепи. Разные тяжелые цепи различаются по размеру: α, δ и γ содержат приблизительно 450 аминокислот, тогда как μ и ε содержат приблизительно 550 аминокислот. В сочетании с легкой цепью эти различные типы тяжелых цепей приводят к образованию пяти хорошо известных классов антител, IgA, IgD, IgE, IgG и IgM, соответственно, включая четыре подкласса IgG, а именно IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4. Тяжелая цепь может быть тяжелой цепью человека.

[0061] Термин «легкая цепь», употребляемый в отношении антитела, относится к полипептидной цепи длиной примерно 25 кДа, в которой аминоконцевая часть содержит вариабельную область длиной от около 100 до около 110 или более аминокислот, а карбоксиконцевая часть содержит константную область. Приблизительная длина легкой цепи составляет от 211 до 217 аминокислот. Существует два различных типа, называемых каппа (κ) или лямбда (λ) на основании аминокислотной последовательности

константных доменов. Аминокислотные последовательности легкой цепи хорошо известны в данной области техники. Легкая цепь может быть легкой цепью человека.

[0062] Термин «вариабельный домен» или «вариабельная область» относится к части легкой или тяжелой цепи антитела, которая в общем случае расположена в аминоконце легкой или тяжелой цепи и имеет длину от около 120 до 130 аминокислот в тяжелой цепи и от около 100 до 110 аминокислот в легкой цепи, и определяет связывание и специфичность каждого конкретного антитела в отношении его конкретного антигена. Вариабельные домены могут сильно различаться по последовательности между разными антителами. Вариабельность в последовательности сосредоточена в CDR, тогда как менее вариабельные части в вариабельном домене называются каркасными областями (FR). CDR легкой и тяжелой цепей в первую очередь отвечают за взаимодействие антитела с антигеном. Применяемая в данном документе нумерация аминокислотных позиций соответствует индексу EU, как описано в Kabat et al. (1991) *Sequences of proteins of immunological interest*. (U.S. Department of Health and Human Services, Washington, D.C.) 5^{th} ed. Вариабельная область может быть вариабельной областью человека.

[0063] CDR относится к одной из трех гипервариабельных областей (H1, H2 или H3) в пределах некаркасной области структуры складчатого β-слоя VH иммуноглобулина (Ig или антитела) или одной из трех гипервариабельных областей (L1, L2 или L3) в пределах некаркасной области структуры складчатого β-слоя VL иммуноглобулина. Соответственно, CDR представляют собой последовательности вариабельной области, чередующиеся с последовательностями каркасных областей. Области CDR хорошо известны специалистам в данной области техники и были определены, например, Kabat, как области наибольшей гипервариабельности в пределах вариабельных (V) доменов антител (Kabat et al., *J. Biol. Chem.* 252:6609-6616 (1977); Kabat, *Adv. Prot. Chem.* 32:1-75 (1978)). Последовательности областей CDR также были определены структурно Chothia как остатки, которые не

являются частью консервативной структуры складчатого β-слоя и, таким образом, способны принимать различные конформации (Chothia and Lesk, *J. Mol. Biol.* 196:901-917 (1987)). В данной области техники хорошо известны оба варианта терминологии. Позиции CDR в пределах вариабельного домена канонического антитела были определены путем сравнения многочисленных структур (Al-Lazikani et al., *J. Mol. Biol.* 273:927-948 (1997); Morea et al., *Methods* 20:267-279 (2000)). Поскольку число остатков в гипервариабельной области варьируется в разных антителах, дополнительные остатки относительно канонических позиций традиционно нумеруются с добавлением a, b, c и т. д. к номеру остатка в канонической схеме нумерации вариабельных доменов (Al-Lazikani et al., *выше* (1997)). Аналогично, такая номенклатура хорошо известна специалистам в данной области техники.

[0064] Например, CDR, определенные в соответствии с обозначениями Kabat (гипервариабельными), Chothia (структурными) или MacCallum (*J. Mol. Biol.* 262:732-745 (1996)), приведены в таблице 1 ниже:

[0065] Таблица 1: Определения CDR

Таблица 1: Определения CDR

	Kabat [1]	Chothia [2]	MacCallum [3]	Расположение петли
V_H CDR1	**31-35**	**26-32**	**30-35**	связывание цепей B и C
V_H CDR2	**50-65**	**53-55**	**47-58**	связывание цепей C′ и C″
V_H CDR3	**95-102**	**96-101**	**93-101**	связывание цепей F и G
V_L CDR1	**24-34**	**26-32**	**30-36**	связывание цепей B и C
V_L CDR2	**50-56**	**50-52**	**46-55**	связывание цепей C′ и C″
V_L CDR3	**89-97**	**91-96**	**89-96**	связывание цепей F и G

[1] Нумерация остатков соответствует номенклатуре Kabat et al., *выше*

[2] Нумерация остатков соответствует номенклатуре Chothia et al., *выше*

[0066] Термин «рак» относится к любому физиологическому состоянию у млекопитающих, характеризуемому нерегулируемым ростом клеток. Описанные в данном документе виды рака включают солидные опухоли и гематологические (кроветворные) виды рака. «Гематологический рак» относится к любому раку крови и включает,

например, миеломы, лимфомы и лейкозы. «Солидная опухоль» или «опухоль» относится к поражению и росту и пролиферации неопластических клеток, злокачественных или доброкачественных, а также ко всем предраковым и раковым клеткам и тканям, приводящим к аномальному росту ткани. В контексте данного документа «неопластический» относится к любой форме неуправляемого или нерегулируемого роста клеток, злокачественного или доброкачественного, который приводит к аномальному росту ткани.

[0067] Термин «лечение» относится к любым показателям успеха или уменьшения прогрессирования, тяжести и/или продолжительности заболевания, патологии или патологического состояния, включая любые объективные или субъективные параметры, такие как смягчение; ремиссия; уменьшение симптомов или улучшение переносимости пациентом повреждения, патологии или патологического состояния; замедление скорости дегенерации или ухудшения здоровья; снижение тяжести протекания конечной фазы дегенерации; или улучшение физического или психического благополучия пациента.

[0068] Термин «усиливать» относится к повышению или улучшению функции или активности белка или клетки после введения или приведения в контакт с комбинацией, описанной в данном документе, по сравнению с белком или клеткой до такого введения или контакта.

[0069] Термин «введение» относится к акту доставки описанной в данном документе комбинации или композиции субъекту такими путями, как пероральное, мукозальное, местное, суппозиторное, внутривенное, парентеральное, внутрибрюшинное, внутримышечное, внутриочаговое, интратекальное, интраназальное или подкожное введение. Парентеральное введение включает внутривенное, внутримышечное, внутриартериальное, внутрикожное, подкожное, внутрибрюшинное, интравентрикулярное и внутричерепное введение. Введение обычно происходит после появления заболевания, расстройства или патологического состояния или его симптомов, но в некоторых случаях может происходить до появления заболевания, расстройства или патологического состояния или его симптомов (*например*, введение для пациентов, склонных к такому

заболеванию, расстройству или патологическому состоянию).

[0070] Термин «совместное введение» относится к введению двух или более агентов (*например*, описанной в данном документе комбинации и другого активного агента, такого как описанный в данном документе противораковый агент). Расписание совместного введения частично зависит от вводимых комбинации и композиций и может включать введение в одно и то же время, незадолго до или сразу после введения одного или более дополнительных вариантов терапии, например, противораковой терапии, такой как химиотерапия, гормональная терапия, лучевая терапия или иммунотерапия. Соединение согласно изобретению можно вводить пациенту отдельно или можно вводить совместно. Совместное введение подразумевает одновременное или последовательное введение соединения, отдельно или в комбинации (более одного соединения или агента). Таким образом, препараты также можно комбинировать, когда это необходимо, с другими активными веществами (*например*, для снижения метаболической деградации). Описанные в данном документе соединения можно применять в комбинации друг с другом, с другими активными агентами, которые, как известно, применимы в лечении заболевания, связанного с клетками, экспрессирующими конкретную описанную в данном документе киназу, или с дополнительными агентами, которые не могут быть эффективными в сами по себе, но могут способствовать эффективности активного агента.

[0071] Термин «противораковый агент» используется в соответствии с его очевидным общепринятым значением и относится к композиции, имеющей антинеопластические свойства или способность ингибировать рост или пролиферацию клеток. В вариантах реализации изобретения противораковый агент представляет собой химиотерапевтическое средство. В вариантах реализации изобретения противораковый агент представляет собой определенный в данном документе агент, применимый в способах лечения рака. В вариантах реализации изобретения противораковый агент представляет собой агент, одобренный FDA или аналогичным регуляторным органом другой страны, помимо США, для лечения рака.

[0072] Термин «химиотерапевтическое средство» или «химиотерапевтический агент» используется в соответствии с его очевидным общепринятым значением и относится к химической композиции или химическому соединению, обладающим антинеопластическими свойствами или способностью ингибировать рост или пролиферацию клеток. «Химиотерапия» относится к терапии или схеме, которые включают введение описанного в данном документе химиотерапевтического или противоракового агента.

[0073] Термины «гало», «галоген» и «галогенид» относятся к -F, -Cl, -Br и -I.

[0074] Термин «алкил», сам по себе или в качестве части другого заместителя, относится, если не указано иное, к линейной (*т. е.* неразветвленной) или разветвленной углеродной цепи (или углероду) или их комбинации, с отсутствием ненасыщенности, и может включать моно-, ди- и мультивалентные радикалы. Определенный в данном документе алкил может быть обозначен числом атомов углерода (*т. е.* C_1-C_{10} означает от одного до десяти атомов углерода). Алкилы могут включать длины C_1-C_{10}, C_1-C_8, C_1-C_6 и C_1-C_4. «Перфторалкил» относится к алкилу, в котором все атомы водорода в алкильной цепи замещены фтором.

[0075] Термин «алкокси» относится к алкильной группе (*например*, C_1-C_{10}, C_1-C_8, C_1-C_6 и C_1-C_4 алкилу), присоединенной к остальной части молекулы посредством кислородного линкера (-O-). Примеры алкоксигрупп включают группы, имеющие формулу -OR, где R представляет собой разветвленный или линейный алкил. «Перфторалкоксильный» фрагмент относится к алкокси, в котором все атомы водорода в алкильной цепи замещены фтором.

[0076] Термин «аминоалкил» относится к алкильной группе (*например*, C_1-C_{10}, C_1-C_8, C_1-C_6 и C_1-C_4 алкилу), в которой один или несколько атомов водорода замещены аминогруппой.

[0077] Термин «алкиламино» относится к алкильной группе (*например*, C_1-C_{10}, C_1-C_8, C_1-C_6 и C_1-C_4 алкилу), присоединенной к остальной части молекулы посредством азотного линкера (-NR-). Примеры алкиламиногрупп включают N-метиламино, N-этиламино, N-изопропиламино и т. п.

[0078] Термин «ацил» относится к фрагменту, имеющему

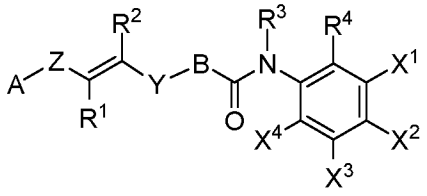
формулу -C(O)R, где R представляет собой замещенную или незамещенную алкильную, галогеналкильную или аминогруппу. Термин «ациламино» относится к ацильному фрагменту, имеющему присоединенную аминогруппу, и включает, например, такие фрагменты, как ацетиламино, пропиониламино, бутириламино, изобутириламино и другие.

[0079] Термин «алкиктио» относится к алкильной группе (*например*, C_1-C_{10}, C_1-C_8, C_1-C_6 и C_1-C_4 алкилу), присоединенной к остальной части молекулы посредством серного линкера (-S-). Примеры алкилтиогрупп включают метилтио, этилтио, пропилтио и другие.

[0080] Термин «гетероцикл» или «гетероциклил» относится к стабильной 3-15-членной моноциклической группе, которая является насыщенной или ненасыщенной и содержит один или более гетероатомов (*например*, N, O или S). Типовые гетероциклы включают, но не ограничиваются этим, морфолинил, пиперидинил, пиперазинил, пиранил, пирролидинил, пирролинил, имидазолидинил, имидазолинил, оксетанил, азетидинил и другие.

Композиции

[0081] В данном документе предложены комбинации (*например*, варианты комбинированной терапии и композиции), применимые для лечения различных заболеваний, расстройств и их симптомов, включая, например, рак. Описанные в данном документе комбинации содержат бензамидный ингибитор HDAC формулы I и ингибитор PD-1, такие как описаны в данном документе. В одном аспекте представлена комбинация, которая содержит терапевтически эффективное количество ингибитора PD-1 и терапевтически эффективное количество соединения формулы I:



I

где:

A представляет собой фенильную или гетероциклическую группу, необязательно замещенную 1-4 заместителями, выбранными

из группы, состоящей из галогена, -OH, $-NH_2$, $-NO_2$, -CN, -COOH, C_1-C_4 алкила, C_1-C_4 алкокси, C_1-C_4 аминоалкила, C_1-C_4 алкиламино, C_2-C_4 ацила, C_2-C_4 ациламино, C_1-C_4 алкилтио, C_1-C_4 перфторалкила, C_1-C_4 перфторалкилокси, C_1-C_4 алкоксикарбонила, фенила и гетероциклической группы;

B представляет собой фенил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, -OH, $-NH_2$, $-NO_2$, -CN, -COOH, C_1-C_4 алкила, C_1-C_4 алкокси, C_1-C_4 аминоалкила, C_1-C_4 алкиламино, C_2-C_4 ацила, C_2-C_4 ациламино, C_1-C_4 алкилтио, C_1-C_4 перфторалкила, C_1-C_4 перфторалкилокси, C_1-C_4 алкоксикарбонила и фенила;

Y представляет собой фрагмент, содержащий -CO-, который является линейным и в котором расстояния между центроидом кольца B (W1), центроидом кольца A (W2) и атомом кислорода в качестве акцептора водородной связи в фрагменте Y (W3) составляют: W1-W2=около 6,0 Å, W1-W3=от около 3,0 Å до около 6,0 Å и W2-W3=от около 4,0 Å до около 8,0 Å, соответственно;

Z представляет собой связь или C_1-C_4 алкилен, -O-, -S-, -NH-, -CO-, -CS-, -SO- или $-SO_2-$;

R^1 и R^2 независимо представляют собой водород или C_1-C_4 алкил;

R^3 представляет собой водород или C_1-C_4 алкил;

R^4 представляет собой водород или $-NH_2$; и

один из X^1, X^2, X^3 или X^4 представляет собой галоген, -OH, $-NH_2$, $-NO_2$, -CN, -COOH, C_1-C_4 алкил, C_1-C_4 алкокси, C_1-C_4 аминоалкил, C_1-C_4 алкиламино, C_2-C_4 ацил, C_2-C_4 ациламино, C_1-C_4 алкилтио, C_1-C_4 перфторалкил, C_1-C_4 перфторалкилокси или C_1-C_4 алкоксикарбонил, необязательно замещенный галогеном или C_1-C_4 алкилом, тогда как другие из X^1, X^2, X^3 или X^4 независимо представляют собой водород,

при условии, однако, что, когда R^4 представляет собой водород, один из X^1, X^2, X^3 или X^4 представляет собой $-NH_2$, аминоалкильную группу или алкиламиногруппу.

[0082] В некоторых случаях A представляет собой фенил или фенил, необязательно замещенный галогеном, -OH, $-NH_2$, $-NO_2$, -CN, -COOH, C_1-C_4 алкилом, C_1-C_4 алкокси, C_1-C_4 аминоалкилом, C_1-C_4

алкиламино, C_2-C_4 ацилом, C_2-C_4 ациламино, C_1-C_4 алкилтио, C_1-C_4 перфторалкилом, C_1-C_4 перфторалкилокси, C_1-C_4 алкоксикарбонилом, фенилом или гетероциклической группой. A может представлять собой гетероциклическую группу (*например*, 5-10-членную гетероциклическую группу), содержащую фрагмент -N-, -S- или -O-. В некоторых случаях A представляет собой 5-10-членный N-гетероциклический фрагмент, содержащий 1, 2, 3, 4 или более гетероатомов азота, такой как, например, пирролидинил, пирролинил, имидазолидинил, имдазолил, пиразолидинил, пиразолил, оксазолидинил, оксазолил, тиазолидинил, тиазолил, пиперидинил, пиридинил, пиперизинил, диазинил, тетразолил, триазинил, тетразинил, азепинил, диазепинил, азоцианил или азоцинил. A может представлять собой насыщенный или ненасыщенный 5-10-членный N-гетероциклический фрагмент. В некоторых случаях A представляет собой 6-членный N-гетероциклический фрагмент, такой как, например, пиридин.

[0083] В некоторых вариантах реализации изобретения B представляет собой фенил. B может представлять собой фенил, необязательно замещенный небольшим фрагментом, таким как, например, галоген, -OH, $-NH_2$, $-NO_2$, -CN, -COOH или C_1-C_4 алкил. В некоторых вариантах реализации изобретения B представляет собой фенил, замещенный галогеном. В других вариантах реализации изобретения B замещен электронодонорной группой (ЭДГ). В других вариантах реализации изобретения B представляет собой фенил, замещенный электроноакцепторной группой (ЭАГ). В другом варианте реализации изобретения B представляет собой фенил, замещенный C_1-C_4 алкилом. B может представлять собой метил-, этил- или пропил-замещенный фенил. B может представлять собой метокси-, этокси- или пропокси-замещенный фенил.

[0084] В некоторых случаях Y представляет собой $-C(O)NH-CH_2-$. В некоторых вариантах реализации изобретения Z представляет собой связь. Z может представлять собой метиленовый, этиленовый или пропиленовый фрагмент. В некоторых вариантах реализации изобретения Z представляет собой -O-, -S-, -NH-, -CO-, -CS-, -SO- или $-SO_2-$.

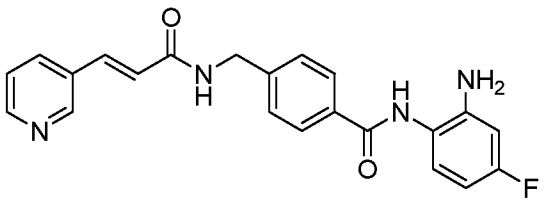
[0085] R^1 и R^2 в некоторых случаях представляют собой

водород. R^1 и R^2 могут оба представлять собой C_1-C_4 алкил, например, R^1 и R^2 могут представлять собой метил, этил или пропил. В некоторых случаях, если один из R^1 или R^2 представляет собой водород, другой представляет собой C_1-C_4 алкил (*например*, метил). R^3 может представлять собой водород. В других вариантах реализации изобретения R^3 представляет собой C_1-C_4 алкил (*например*, метил или этил).

[0086] R^4 может представлять собой $-NH_2$. В некоторых случаях R^4 представляет собой $-NH_2$, где один из X^1, X^2, X^3 или X^4 представляет собой галоген. Если R^4 представляет собой $-NH_2$, X^2 или X^3 могут представлять собой галоген. В одном варианте реализации изобретения R^4 представляет собой $-NH_2$ и X^2 представляет собой галоген. В таких случаях X^2 может представлять собой -F.

[0087] В другом варианте реализации изобретения R^1, R^2 и R^3 представляют собой водород, где Z представляет собой связь, R^4 представляет собой $-NH_2$ и Y представляет собой $-C(O)NH-CH_2-$. В таких вариантах реализации изобретения A может представлять собой гетероциклический фрагмент, как описано выше, и B может представлять собой фенил. X^1, X^2, X^3 или X^4 могут представлять собой галоген (*например*, -F) или $-NH_2$.

[0088] Соединение формулы I может представлять собой соединение, которое по существу описано в патентах США № 7244751 и 7550490, которые оба в полном объеме и во всех отношениях включены в данный документ. В одном варианте реализации изобретения соединение формулы I представляет собой N-(2-амино-4-фторфенил)-4-[[[(2E)-1-оксо-3-(3-пиридинил)-2-пропен-1-ил]амино]метил]бензамид. В другом варианте реализации изобретения соединение формулы I имеет формулу Ia, приведенную ниже:



Ia

[0089] Описанные в данном документе соединения формулы I

включают фармацевтически приемлемые соли, фармацевтически приемлемые стереоизомеры, пролекарства, энантиомеры, диастереомеры, гидраты, сокристаллы и их полиморфы.

[0090] В некоторых случаях комбинация содержит соединение формулы I (*например*, Ia), присутствующее в количестве, превышающем около: 1 мг, 2 мг, 3 мг, 4 мг, 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 30 мг, 35 мг, 40 мг, 45 мг, 50 мг, 60 мг, 70 мг, 80 мг, 85 мг, 90 мг, 100 мг, 125 мг, 150 мг, 175 мг или 200 мг. Комбинация может содержать соединение формулы I, присутствующее в количестве, превышающем около: 1 мг, 2 мг, 3 мг, 4 мг, 5 мг, 6 мг, 7 мг, 8 мг, 9 мг или 10 мг. В некоторых случаях соединение формулы I присутствует в количестве, превышающем около 5 мг или около 10 мг. Комбинация может содержать соединение формулы I, присутствующее в количестве, превышающем: от около 1 мг до около 10 мг, от 1 мг до около 25 мг, от 1 мг до около 50 мг, от 5 мг до около 10 мг, от 5 мг до около 25 мг, от 5 мг до около 50 мг, от 10 мг до около 25 мг, от 10 мг до около 50 мг, от 50 мг до около 100 мг или от 100 мг до около 200 мг.

[0091] Комбинация может содержать соединение, присутствующее в количестве, составляющем по меньшей мере около: 1 мг, 2 мг, 3 мг, 4 мг, 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 30 мг, 35 мг, 40 мг, 45 мг, 50 мг, 60 мг, 70 мг, 80 мг, 85 мг, 90 мг, 100 мг, 125 мг, 150 мг, 175 мг или 200 мг. Комбинация может содержать соединение формулы I, присутствующее в количестве, составляющем по меньшей мере около 1 мг, 2 мг, 3 мг, 4 мг, 5 мг, 6 мг, 7 мг, 8 мг, 9 мг или 10 мг. В некоторых случаях соединение формулы I присутствует в количестве, составляющем по меньшей мере около 5 мг или около 10 мг. Комбинация может содержать соединение формулы I, присутствующее в количестве, составляющем по меньшей мере: от около 1 мг до около 10 мг, от 1 мг до около 25 мг, от 1 мг до около 50 мг, от 5 мг до около 10 мг, от 5 мг до около 25 мг, от 5 мг до около 50 мг, от 10 мг до около 25 мг, от 10 мг до около 50 мг, от 50 мг до около 100 мг или от 100 мг до около 200 мг.

[0092] Комбинация может содержать соединение, присутствующее в количестве, составляющем около: 1 мг, 2 мг, 3

мг, 4 мг, 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 30 мг, 35 мг, 40 мг, 45 мг, 50 мг, 60 мг, 70 мг, 80 мг, 85 мг, 90 мг, 100 мг, 125 мг, 150 мг, 175 мг или 200 мг. Комбинация может содержать соединение формулы I, присутствующее в количестве, составляющем около 1 мг, 2 мг, 3 мг, 4 мг, 5 мг, 6 мг, 7 мг, 8 мг, 9 мг или 10 мг. В некоторых случаях соединение формулы I присутствует в количестве, составляющем около 5 мг или около 10 мг. Комбинация может содержать соединение формулы I, присутствующее в количестве, составляющем: от около 1 мг до около 10 мг, от 1 мг до около 25 мг, от 1 мг до около 50 мг, от 5 мг до около 10 мг, от 5 мг до около 25 мг, от 5 мг до около 50 мг, от 10 мг до около 25 мг, от 10 мг до около 50 мг, от 50 мг до около 100 мг или от 100 мг до около 200 мг.

[0093] Соединение формулы I может присутствовать в комбинациях, описанных в данном документе, в количестве относительно массы пациента (*т. е.* мг/кг). В некоторых случаях соединение формулы I присутствует в количестве, эквивалентном: от около 0,0001 мг/кг до около 200 мг/кг, от 0,001 мг/кг до около 200 мг/кг, от 0,01 мг/кг до около 200 мг/кг, от 0,01 до около 150 мг/кг, от 0,01 до 100 мг/кг, от 0,01 до 50 мг/кг, от 0,01 до 25 мг/кг, 0,01 мг/кг до около 10 мг/кг или от 0,01 мг/кг до около 5 мг/кг, от 0,05 до около 200 мг/кг, от 0,05 до 150 мг/кг, от 0,05 мг/кг до около 100 мг/кг, от 0,05 до 50 мг/кг, от 0,05 до около 25 мг/кг, от 0,05 до 10 мг/кг или от 0,05 до 5 мг/кг, 0,5 мг/кг до около 200 мг/кг, от 0,5 мг/кг до около 150 мг/кг, от 0,5 мг/кг до около 100 мг/кг, от 0,5 мг/кг до около 50 мг/кг, от 0,5 мг/кг до около 25 мг/кг, от 0,5 мг/кг до около 10 мг/кг или от 0,5 мг/кг до около 5 мг/кг. В других случаях соединение формулы I присутствует в количестве, эквивалентном: от около 1 мг/кг до около 200 мг/кг, от 1 мг/кг до около 150 мг/кг, от 1 мг/кг до около 100 мг/кг, от 1 мг/кг до около 50 мг/кг, от 1 мг/кг до около 25 мг/кг, от 1 мг/кг до около 10 мг/кг или от 1 мг/кг до около 5 мг/кг.

[0094] Ингибиторы PD-1, применимые в описанных в данном документе комбинациях, включают любую молекулу, способную ингибировать, блокировать, устранять или препятствовать

активности или экспрессии PD-1. В частности, ингибитор PD-1 может представлять собой низкомолекулярное соединение, нуклеиновую кислоту, полипептид, антитело, пептид, диатело, минитело, одноцепочечный вариабельный фрагмент (ScFv) или их функциональный фрагмент или вариант. В одном случае ингибитор PD-1 представляет собой низкомолекулярное соединение (*например*, соединение, имеющее молекулярную массу менее чем около 1000 Да). В других случаях ингибиторы PD-1, применимые в описанных в данном документе комбинациях, включают нуклеиновые кислоты и полипептиды. Ингибитор PD-1 может представлять собой полипептид (*например*, макроциклический полипептид), такой как те, которые приведены в заявке на патент США № 2014/0294898, которая в полном объеме и во всех отношениях включена в данный документ посредством ссылки. В одном примере ингибитор PD-1 представляет собой антитело, пептитело, диатело, минитело, ScFv или их функциональный фрагмент. В одном примере ингибитор PD-1 представляет собой AMP-224 (GSK).

[0095] AMP-224 представляет собой рекомбинантный слитый белок, содержащий внеклеточный домен лиганда PD-1 лиганда запрограммированной гибели клеток 2 (PD-L2) и Fc-область человеческого IgG. Некоторые виды рака могут обходить и подавлять иммунную систему, частично и не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, посредством взаимодействия между PD-1 и B7-H1. AMP-224 блокирует это взаимодействие и, следовательно, преодолевает иммунную супрессию.

[0096] В другом примере ингибитор PD-1 представляет собой антитело к PD-1. Антитело к PD-1 может быть моноклональным или поликлональным антителом. В некоторых вариантах реализации изобретения антитело к PD-1 представляет собой моноклональное антитело.

[0097] Антитела к PD-1 включают все известные типы антител и их функциональные фрагменты, включая, но не ограничиваясь этим, приведенные в данном документе, такие как, например, человеческие антитела, мышиные антитела, химерные антитела, гуманизированные антитела или химерные гуманизированные антитела.

[0098] В одном варианте реализации изобретения антитело к PD-1 представляет собой человеческое антитело. В другом варианте реализации изобретения антитело к PD-1 представляет собой мышиное антитело. В другом варианте реализации изобретения антитело к PD-1 представляет собой химерное антитело. В другом варианте реализации изобретения антитело к PD-1 представляет собой гуманизированное антитело. В другом варианте реализации изобретения антитело к PD-1 представляет собой химерное гуманизированное антитело. Антитело к PD-1 может представлять собой человеческое антитело или гуманизированное антитело. Антитело к PD-1 может представлять собой ниволумаб, пембролизумаб, пидилизумаб, REGN2810, PDR 001 или MEDI0680. В некоторых вариантах реализации изобретения два или более антител к PD-1 вводят в комбинации с соединением формулы I, как описано в данном документе.

[0099] Антитело к PD-1 может представлять собой ниволумаб. Ниволумаб (позиционируемый на рынке как ОПДИВО) является полностью человеческим моноклональным антителом, направленным против PD-1 с иммунопотенциирующей активностью. Не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, ниволумаб связывает и блокирует активацию PD-1 его когнатными лигандами, что приводит к активации Т-клеток и опосредованных клетками иммунных ответов против опухолевых клеток или патогенов.

[00100] Антитело к PD-1 может представлять собой пембролизумаб. Пембролизумаб (МК-3475, позиционируемый на рынке как КЕЙТРУДА) представляет собой гуманизированное моноклональное антитело IgG4, направленное против человеческого рецептора клеточной поверхности PD-1 с потенциальной иммунопотенциирующей активностью. Не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, пембролизумаб связывается с PD-1, ингибиторным сигнальным рецептором, экспрессируемым на поверхности активированных Т-клеток, и блокирует связывание и активацию PD-1 его когнатными лигандами. Блокирование связывания и активности приводит к активации опосредованных Т-клетками иммунных ответов против опухолевых клеток.

[00101] Антитело к PD-1 может представлять собой

пидилизумаб. Пидилизумаб (CT-011) представляет собой гуманизированное моноклональное антитело, направленное против человеческого PD-1 с иммуномодулирующей и противоопухолевой активностью. Не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, пидилизумаб блокирует взаимодействие рецептора PD-1 с его лигандами, что приводит к ослаблению апоптотических процессов в лимфоцитах, главным образом, в эффекторных клетках/Т-клетках памяти, и повышению противоопухолевой активности NK-клеток.

[00102] Антитело к PD-1 может представлять собой REGN2810. REGN2810 представляет собой человеческое моноклональное антитело, направленное против PD-1, с потенциальной ингибирующей иммунные контрольные точки и антинеопластической активностью. Не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, REGN2810 связывается с PD-1, ингибирует связывание с его когнатным лигандом и предотвращает активацию его последующих сигнальных путей. Это может восстанавливать иммунную функцию посредством активации цитотоксических Т-клеток.

[00103] Антитело к PD-1 может представлять собой PDR 001. PDR 001 представляет собой полностью гуманизированное моноклональное антитело, направленное против PD-1, с ингибирующей иммунные контрольные точки и антинеопластической активностью. Не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, PDR 001 связывается с PD-1, экспрессируемым на активированных Т-клетках, и блокирует взаимодействие со его когнатными лигандами. Ингибирование связывания лиганда предотвращает опосредованную PD-1 сигнализацию и приводит к активации как Т-клеток и индукции опосредованных Т-клетками иммунных ответов против опухолевых клеток.

[00104] Антитело к PD-1 может представлять собой MEDI0680.MEDI0680 (AMP-514) представляет собой моноклональное антитело, направленное против PD-1, с потенциальной иммуномодулирующей и антинеопластической активностью. Не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, MEDI0680 ингибирует активацию PD-1 и его последующих сигнальных путей. Это ингибирование может восстанавливать иммунную функцию посредством активации как Т-клеток, так и клеточноопосредованных иммунных

ответов против сверхэкспрессирующих PD-1 опухолевых клеток.

[00105] Антитело к PD-L1 может относиться к любому изотипу антител. Термин изотип относится к классу антитела, кодируемому генами константной области тяжелой цепи. Тяжелые цепи заданного антитела или функционального фрагмента определяют класс этого антитела или функционального фрагмента: IgM, IgG, IgA, IgD или IgE. Каждый класс может иметь либо κ либо λ легкие цепи. Термин подкласс относится к незначительным различиям в аминокислотных последовательностях тяжелых цепей, которые определяют подклассы. У людей существует два подкласса IgA (подклассы IgA1 и IgA2) и четыре подкласса IgG (подклассы IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4). Такие классы и подклассы хорошо известны специалистам в данной области техники.

[00106] Применимые антитела к PD-1 связываются с PD-1 с достаточной силой, чтобы ингибировать активность PD-1. В контексте данного документа «связываться» относится к взаимодействию между молекулами с образованием комплекса. Взаимодействия могут представлять собой, например, нековалентные взаимодействия, включая водородные связи, ионные связи, гидрофобные взаимодействия и/или ван-дер-ваальсовы взаимодействия. Комплекс может также включать связывание двух или более молекул, удерживаемых вместе ковалентными или нековалентными связями, взаимодействиями или силами. Связывание антитела или его функционального фрагмента может быть обнаружено с помощью, например, ферментного иммуносорбентного анализа или любого из множества способов, которые хорошо известны специалистам в данной области техники.

[00107] Сила полного нековалентного взаимодействия между одним антигенсвязывающим участком антитела PD-1 или функционального фрагмента и одним эпитопом молекулы-мишени, такой как PD-1, представляет аффинность антитела или функционального фрагмента в отношении этого эпитопа. Отношение ассоциации (k_1) к диссоциации (k_{-1}) антитела или его функционального фрагмента в отношении моновалентного антигена (k_1/k_{-1}) представляет константу ассоциации K, которая является

мерой аффинности. Значение K варьируется для разных комплексов антител или функциональных фрагментов и антигенов и зависит как от k_1, так и от k_{-1}. Константа ассоциации K для антитела или функционального фрагмента согласно изобретению может быть определена с помощью любого способа, приведенного в данном документе, или любого другого способа, хорошо известного специалистам в данной области техники.

[00108] Аффинность в одном участке связывания не всегда отражает истинную силу взаимодействия между антителом или функциональным фрагментом и антигеном. Когда комплексные антигены, содержащие некоторое количество повторяющихся антигенных детерминант, контактируют с антителами, содержащими некоторое количество участков связывания, взаимодействие такого антитела или функционального фрагмента с антигеном в одном участке увеличивает вероятность реакции во втором участке. Сила таких множественных взаимодействий между мультивалентным антителом и антигеном называется авидностью. Авидность антитела или функционального фрагмента может быть лучшей мерой его связывающей способности, чем аффинность его отдельных участков связывания. Например, высокая авидность может компенсировать низкую аффинность, которая иногда встречается у пентамерных антител IgM, которые могут иметь более низкую аффинность, чем IgG, но высокая авидность IgM, обусловленная его мультивалентностью, позволяет ему эффективно связывать антиген.

[00109] Специфичность антитела к PD-1 или его функционального фрагмента относится к способности отдельного антитела или его функционального фрагмента взаимодействовать только с одним антигеном (*например*, одним эпитопом PD-1). Антитело или функциональный фрагмент можно считать специфичным, когда они могут распознавать различия в первичной, вторичной или третичной структуре антигена или изомерных форм антигена.

[00110] Антитело к PD-1 может присутствовать в количестве, определяемом с учетом массы нуждающегося в этом пациента. Например, антитело к PD-1 может присутствовать в количестве, составляющем: от 0,1 мг/кг до около 30 мг/кг, от 0,1 мг/кг до около 25 мг/кг, от 0,1 мг/кг до около 20 мг/кг, от 0,1 мг/кг до

около 15 мг/кг, от 0,1 мг/кг до около 10 мг/кг, от 0,1 мг/кг до около 7,5 мг/кг, от 0,1 мг/кг до около 5 мг/кг, от 0,1 мг/кг до около 2,5 мг/кг или от около 0,1 мг/кг до около 1 мг/кг. Антитело к PD-1 может присутствовать в количестве, составляющем: от 0,5 мг/кг до около 30 мг/кг, от 0,5 мг/кг до около 25 мг/кг, от 0,5 мг/кг до около 20 мг/кг, от 0,5 мг/кг до около 15 мг/кг, от 0,5 мг/кг до около 10 мг/кг, от 0,5 мг/кг до около 7,5 мг/кг, от 0,5 мг/кг до около 5 мг/кг, от 0,5 мг/кг до около 2,5 мг/кг или от около 0,5 мг/кг до около 1 мг/кг. Антитело к PD-1 может присутствовать в количестве, составляющем от около 0,5 мг/кг до около 5 мг/кг или от около 0,1 мг/кг до около 10 мг/кг. Антитело к PD-1 может присутствовать в количестве, составляющем от около 0,5 мг/кг до около 15 мг/кг или от около 0,1 мг/кг до около 20 мг/кг.

[00111] В других вариантах реализации изобретения антитело к PD-1 может присутствовать в количестве, составляющем около: 0,1 мг/кг, 0,5 мг/кг, 1 мг/кг, 2 мг/кг, 3 мг/кг, 4 мг/кг, 5 мг/кг, 10 мг/кг, 15 мг/кг, 20 мг/кг или 30 мг/кг. Антитело к PD-1 может присутствовать в количестве, составляющем около: 1 мг/кг, 2 мг/кг, 3 мг/кг или 5 мг/кг.

[00112] Антитело к PD-1 может присутствовать в комбинации в количестве, составляющем около: 1 мг, 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 30 мг, 40 мг, 50 мг, 60 мг, 70 мг, 75 мг, 80 мг, 90 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг, 250 мг, 300 мг, 400 мг, 500 мг, 600 мг, 700 мг, 800 мг, 900 мг, 1000 мг, 1100 мг, 1200 мг, 1300 мг, 1400 мг, 1500 мг, 1600 мг, 1700 мг, 1800 мг, 1900 мг или 2000 мг. Антитело к PD-1 может присутствовать в комбинации в количестве, составляющем: от около 1 мг до около 10 мг, от 10 мг до около 20 мг, от 25 мг до около 50 мг, от 30 мг до около 60 мг, от 40 мг до около 50 мг, от 50 мг до около 100 мг, от 75 мг до около 150 мг, от 100 мг до около 200 мг, от 200 мг до около 500 мг, от 500 мг до 1000 мг, от 1000 мг до 1200 мг, от 1000 мг до 1500 мг, от 1200 мг до 1500 мг или от 1500 мг до около 2000 мг.

[00113] Антитело к PD-1 может присутствовать в комбинации в количестве, составляющем около: 0,1 мг/мл, 0,5 мг/мл, 1 мг/мл, 2 мг/мл, 3 мг/мл, 4 мг/мл, 5 мг/мл, 6 мг/мл, 7 мг/мл, 8 мг/мл, 9

мг/мл, 10 мг/мл, 15 мг/мл, 20 мг/мл, 25 мг/мл, 30 мг/мл, 40 мг/мл, 50 мг/мл, 60 мг/мл, 70 мг/мл, 80 мг/мл, 90 мг/мл, 100 мг/мл, 150 мг/мл, 200 мг/мл, 250 мг/мл, 300 мг/мл, 400 мг/мл или 500 мг/мл. В одном варианте реализации изобретения антитело к PD-1 присутствует в комбинации в количестве, составляющем: от 1 мг/мл до около 10 мг/мл, от 5 мг/мл до около 10 мг/мл, от 5 мг/мл до около 15 мг/мл, от 10 мг/мл до около 25 мг/мл; от 20 мг/мл до около 30 мг/мл; от 25 мг/мл до около 50 мг/мл или от 50 мг/мл до около 100 мг/мл.

[00114] В некоторых случаях терапевтически эффективное количество антитела к PD-1 определяется как количество, указанное на вкладыше упаковки, поставляемым вместе с антителом к PD-1. Термин «вкладыш» относится к инструкции, обычно включенной в коммерческие упаковки лекарственных средств, одобренных FDA или аналогичным регуляторным органом другой страны, помимо США, которая содержит информацию, например, о применении, дозировке, введении, противопоказаниях и/или предупреждениях относительно применения таких лекарственных средств.

[00115] Описанные в данном документе соединения формулы I могут быть предоставлены в количествах, которые являются синергическими с количеством ингибитора PD-1. Термин синергический относится к описанной в данном документе комбинации (*например*, соединения формулы I и ингибитора PD-1, включая совместное введение с другим активным агентом, таким как описанный в данном документе противораковый агент) или комбинации схем, таких как описанные в данном документе, которые являются более эффективными, чем аддитивный эффект каждого отдельного варианта терапии или схемы.

[00116] Синергический эффект комбинации, описанной в данном документе, может позволить использовать более низкие дозировки одного или более компонентов комбинации (*например*, соединения формулы I или ингибитора PD-1). Синергический эффект может позволить осуществлять менее частое применение по меньшей мере одного варианта применяемой терапии (*например*, соединения формулы I или ингибитора PD-1) субъекту с заболеванием,

расстройством или патологическим состоянием, описанным в данном документе. Такие более низкие дозировки и снижение частоты введения могут снижать токсичность, связанную с применением по меньшей мере одного варианта терапии (*например*, соединения формулы I или ингибитора PD-1) у субъекта, не снижая эффективность лечения. Описанный в данном документе синергический эффект позволяет избежать или уменьшить неблагоприятные или нежелательные побочные явления, связанные с применением любого варианта терапии.

Фармацевтические композиции

[00117] Описанные в данном документе комбинации могут быть предоставлены в виде фармацевтической композиции, подходящей для введения описанному в данном документе пациенту любым способом, включая, но не ограничиваясь этим: пероральное, мукозальное (*например*, назальное, ингаляционное, легочное, подъязычное, вагинальное, буккальное или ректальное), парентеральное (*например*, подкожное, внутривенное, посредством болюсной инъекции, внутримышечное или внутриартериальное), местное (*например*, глазные капли или другие офтальмологические препараты), трансдермальное или чрескожное введение пациенту.

[00118] Примеры дозированных форм включают: таблетки; каплеты; капсулы (*например*, желатиновые капсулы); крахмальные капсулы; пастилки; суппозитории; порошки; гели; жидкие дозированные формы, подходящие для парентерального введения пациенту; и стерильные твердые вещества (*например*, кристаллические или аморфные твердые вещества), которые могут быть восстановлены с получением жидких дозированных форм, подходящих для парентерального введения пациенту.

[00119] Описанные в данном документе фармацевтические композиции и лекарственные формы обычно содержат одно или более вспомогательных веществ. Подходящие вспомогательные вещества хорошо известны специалистам в области фармации. Подходит ли конкретное вспомогательное вещество для включения в фармацевтическую композицию или дозированную форму, зависит от множества факторов, таких как, например, предполагаемый путь введения пациенту. Описанные в данном документе фармацевтические

композиции могут содержать другие агенты, такие как стабилизаторы, лубриканты, буферы и разрыхлители, которые могут снижать скорость, с которой активный ингредиент может разлагаться в конкретной композиции.

[00120] Описанные в данном документе фармацевтические композиции могут в некоторых случаях содержать дополнительные активные агенты, отличные от присутствующих в описанных в данном документе комбинациях (*например*, противораковый агент, такой как описанные в данном документе), в количестве, предложенном в данном документе.

[00121] В одном варианте реализации изобретения соединение формулы I предоставлено в пероральной дозированной форме, такой как таблетка или капсула. В другом варианте реализации изобретения соединение формулы I предоставлено в виде порошка (*например*, лиофилизированного порошка), который можно ресуспендировать в жидкости, подходящей для парентерального введения.

[00122] Описанные в данном документе ингибиторы PD-1 могут быть предоставлены в формах, удобных для введения пациенту или облегчающих его. Например, когда ингибитор PD-1 является антителом к PD-1, как описано в данном документе, ингибитор PD-1 может быть приготовлен в виде готового к применению раствора для парентерального введения. В других примерах ингибитор PD-1, включая, например, антитело к PD-1, может быть приготовлен в виде порошка (*например*, лиофилизированного порошка), который можно ресуспендировать в жидкости, подходящей для парентерального введения. В одном варианте реализации изобретения комбинация содержит антитело к PD-1, приготовленное в форме для внутривенного введения. В другом варианте реализации изобретения комбинация содержит соединение формулы I, приготовленное в виде пероральной дозированной формы (*например*, таблетки или капсулы), и ингибитор PD-1, приготовленный в форме для внутривенного введения.

[00123] Описанные в данном документе комбинации могут быть предоставлены в виде фармацевтических продуктов с контролируемым высвобождением, целью которых является улучшение лекарственной

терапии по сравнению с результатами, достигаемыми при применении их аналогов с неконтролируемым высвобождением. Составы с контролируемым высвобождением могут продлевать активность лекарственного препарата, снижать частоту дозирования и повышать соблюдение субъектом режима лечения. Кроме того, составы с контролируемым высвобождением можно применять, чтобы повлиять на время начала действия или другие характеристики, такие как уровни лекарственного препарата в крови, и, таким образом, повлиять на появление побочных (*например*, неблагоприятных) явлений.

Наборы

[00124] Описанные в данном документе комбинации и фармацевтические композиции могут быть предоставлены в виде части набора. Такие наборы могут, например, улучшать соблюдение пациентом режима лечения или повышать точность или легкость приготовления для введения комбинации. Набор содержит соединение формулы I, при этом соединение предоставляется в описанной в данном документе готовой форме. Набор также содержит описанный в данном документе ингибитор PD-1. Набор может содержать AMP-224. В некоторых вариантах реализации изобретения набор содержит описанное в данном документе антитело к PD-1, такое как, например, ниволумаб, пембролизумаб, пидилизумаб, REGN2810 (также известное как SAR-439684), PDR 001, SHR-1210 или MEDI0680. Набор может содержать упаковочный вкладыш или другую информацию (*например*, информацию о назначении), полезную для введения комбинации нуждающемуся в этом пациенту, такому как описанный в данном документе больной раком пациент.

[00125] Наборы согласно изобретению могут содержать описанные в данном документе комбинации (*например*, соединения формулы I и антитела к PD-1), имеющие одинаковые или разные составы. Каждый компонент описанной в данном документе комбинации в наборе может предоставляться в отдельном, индивидуальном контейнере. В альтернативном или дополнительном варианте компоненты описанных в данном документе комбинаций могут предоставляться в одном контейнере. В таких случаях контейнер может представлять собой контейнер, готовый для

введения нуждающемуся в этом пациенту, такой как, например, В/В пакет, ампула или шприц. В одном варианте реализации изобретения соединение формулы I в наборе приготовлено в форме для перорального введения (*например*, в виде таблетки, капсулы или саше). Ингибитор PD-1 может предоставляться, например, в виде порошка (*например*, лиофилизированного порошка) или в виде раствора для парентерального введения. В некоторых случаях ингибитор PD-1 представляет собой описанное в данном документе антитело к PD-1, приготовленное в форме для парентерального введения, например, внутривенного введения.

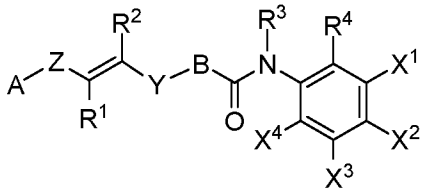
[00126] Содержимое описанных в данном документе комплектов может быть предоставлено в стерильной форме. Набор и его содержимое могут быть предоставлены в форме, которая готова для введения нуждающемуся в этом субъекту. В таких случаях компоненты комбинации набора предоставляются в виде состава и, необязательно, в устройстве для введения, поэтому введение требует от пользователя минимум каких-либо дополнительных действий или не требует вообще. В тех случаях, когда наборы содержат устройства для введения, такие устройства включают устройства, известные и понятные специалистам в данной области техники для описанных в данном документе путей введения, такие как, без ограничений, шприцы, насосы, пакеты, чашки, ингаляторы, капельницы, пластыри, кремы или инжекторы.

Способы

[00127] Описанные в данном документе комбинации, фармацевтические композиции и наборы применимы для лечения заболеваний, расстройств или облегчения или устранения симптомов заболеваний и расстройств, таких как, например, рак. Следует понимать, что описанные в данном документе способы относятся к введению описанных в данном документе комбинаций и фармацевтических композиций, а такие комбинации и фармацевтические композиции могут быть предоставлены в форме набора, как описано в данном документе. В данном документе предложены способы лечения рака путем введения терапевтически эффективного количества описанной в данном документе комбинации нуждающемуся в этом пациенту. Также в данном документе

предложены способы контролирования рака путем введения терапевтически эффективного количества описанной в данном документе комбинации нуждающемуся в этом пациенту.

[00128] Комбинации, применимые в описанных в данном документе способах, включают соединение формулы I:



I

где:

A представляет собой фенильную или гетероциклическую группу, необязательно замещенную 1-4 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, -OH, $-NH_2$, $-NO_2$, -CN, -COOH, C_1-C_4 алкила, C_1-C_4 алкокси, C_1-C_4 аминоалкила, C_1-C_4 алкиламино, C_2-C_4 ацила, C_2-C_4 ациламино, C_1-C_4 алкилтио, C_1-C_4 перфторалкила, C_1-C_4 перфторалкилокси, C_1-C_4 алкоксикарбонила, фенила и гетероциклической группы;

B представляет собой фенил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, -OH, $-NH_2$, $-NO_2$, -CN, -COOH, C_1-C_4 алкила, C_1-C_4 алкокси, C_1-C_4 аминоалкила, C_1-C_4 алкиламино, C_2-C_4 ацила, C_2-C_4 ациламино, C_1-C_4 алкилтио, C_1-C_4 перфторалкила, C_1-C_4 перфторалкилокси, C_1-C_4 алкоксикарбонила и фенила;

Y представляет собой фрагмент, содержащий -CO-, который является линейным и в котором расстояния между центроидом кольца B (W1), центроидом кольца A (W2) и атомом кислорода в качестве акцептора водородной связи в фрагменте Y (W3) составляют: W1-W2=около 6,0 Å, W1-W3=от около 3,0 Å до около 6,0 Å и W2-W3=от около 4,0 Å до около 8,0 Å, соответственно;

Z представляет собой связь или C_1-C_4 алкилен, -O-, -S-, -NH-, -CO-, -CS-, -SO- или $-SO_2-$;

R^1 и R^2 независимо представляют собой водород или C_1-C_4 алкил;

R^3 представляет собой водород или C_1-C_4 алкил;

R^4 представляет собой водород или $-NH_2$; и

один из X^1, X^2, X^3 или X^4 представляет собой галоген, -OH, -NH_2, -NO_2, -CN, -COOH, C_1-C_4 алкил, C_1-C_4 алкокси, C_1-C_4 аминоалкил, C_1-C_4 алкиламино, C_2-C_4 ацил, C_2-C_4ациламино, C_1-C_4 алкилтио, C_1-C_4 перфторалкил, C_1-C_4 перфторалкилокси или C_1-C_4 алкоксикарбонил, необязательно замещенный галогеном или C_1-C_4 алкилом, тогда как другие из X^1, X^2, X^3 или X^4 независимо представляют собой водород,

при условии, однако, что, когда R^4 представляет собой водород, один из X^1, X^2, X^3 или X^4 представляет собой -NH_2, аминоалкильную группу или алкиламиногруппу.

[00129] Соединения формулы I, применяемые в описанных в данном документе способах, включают соединения, по существу такие же, как описаны выше. В некоторых случаях соединение формулы I, применяемое для лечения рака в предложенных в данном документе способах, включает соединения, где R^1, R^2 и R^3 представляют собой водород. В некоторых случаях Y представляет собой -C(O)NH-CH_2-. В некоторых случаях R^3 может представлять собой C_1-C_4 алкил, как описано выше. A из формулы I может представлять собой 5-10-членный гетероциклический фрагмент. В частности, и как описано выше, применимые варианты реализации соединения формулы I включают соединения, где A представляет собой N-гетероцикл, такой как, например, 5-6-членный гетероциклический фрагмент. A может представлять собой, в некоторых случаях, пиридинил.

[00130] Соединение формулы I, применяемое в описанных в данном документе способах, может представлять собой соединение, где R^4 представляет собой -NH_2 и по меньшей мере X^1, X^2, X^3 или X^4 представляет собой -NH_2 или галоген. В некоторых случаях соединение формулы I для применения в описанных в данном документе способах включает соединения, где R^4 представляет собой -NH_2 и по меньшей мере один из X^1, X^2, X^3 или X^4 представляет собой галоген (*например*, -F). В одном варианте реализации изобретения соединение формулы I представляет собой соединение формулы Ia, приведенное выше.

[00131] Ингибиторы PD-1 для применения в описанных в данном документе способах представляют собой ингибиторы PD-1, описанные

в данном документе. Например, ингибитор PD-1 может представлять собой низкомолекулярное соединение, нуклеиновую кислоту, полипептид, антитело, пептид, диатело, минитело, одноцепочечный вариабельный фрагмент (ScFv) или их функциональный фрагмент или вариант. В одном примере ингибитор PD-1 представляет собой AMP-224. В других примерах ингибитор PD-1 может представлять собой ингибиторное антитело к PD-1, приведенное выше. В одном случае антитело к PD-1 для применения в описанных в данном документе способах представляет собой ниволумаб, пембролизумаб, пидилизумаб, REGN2810 (также известное как SAR-439684), PDR 001, SHR-1210 или MEDI0680.

[00132] Следует понимать, что соединение формулы I и ингибитор PD-1, составляющие комбинацию для применения в таких способах, включают каждый терапевтический агент в количествах, описанных в данном документе, и вводятся, как описано в данном документе. Например, соединение формулы I может присутствовать в комбинации, вводимой нуждающемуся в этом пациенту, в количестве, составляющем от около 5 мг до около 50 мг или от около 5 мг до около 100 мг. В качестве другого примера, ингибитор PD-1 может представлять собой антитело к PD-1, присутствующее в количестве, составляющем от около 0,1 мг/кг до около 10 мг/кг или от около 0,1 мг/кг до около 20 мг/кг. Эти количества являются просто иллюстративными и никоим образом не ограничивают количество каждого терапевтического агента, которое может присутствовать в описанной в данном документе комбинации.

[00133] Также понятно, что комбинация для применения в описанных в данном документе способах может быть предоставлена в виде набора, приведенного выше. Такие наборы содержат каждый компонент описанной в данном документе комбинации и, необязательно, дополнительные компоненты набора, включая, например, контейнеры и устройства для введения, такие как описаны выше.

[00134] Рак может представлять собой солидную опухоль. Рак может представлять собой гематологический рак. В некоторых случаях рак представляет собой солидную опухоль, выбранную из группы, состоящей из плоскоклеточной карциномы,

неплоскоклеточной карциномы, немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), мелкоклеточного рака легкого, меланомы, гепатоцеллюлярной карциномы, почечно-клеточной карциномы, рака яичника, рака головы и шеи, уротелиального рака, рака молочной железы, рака предстательной железы, глиобластомы, колоректального рака, рака поджелудочной железы, лимфомы, лейомиосаркомы, липосаркомы, синовиальной саркомы или злокачественной опухоли периферической оболочки (ЗОПО).

[00135] В конкретных вариантах реализации изобретения рак представляет собой солидную опухоль, выбранную из немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), гепатоцеллюлярной карциномы, меланомы, рака яичника, рака молочной железы, рака поджелудочной железы, почечно-клеточной карциномы или колоректального рака. Рак может представлять собой немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ). Рак может представлять собой гепатоцеллюлярную карциному. Рак может представлять собой меланому. Рак может представлять собой рак яичника. Рак может представлять собой рак молочной железы. Рак может представлять собой рак поджелудочной железы. Рак может представлять собой почечно-клеточную карциному. Рак может представлять собой колоректальный рак.

[00136] В данном документе предложены способы лечения НМРЛ путем введения терапевтически эффективного количества описанной в данном документе комбинации, в которых комбинация содержит соединение формулы I и антитело к PD-1, выбранное из ниволумаба, пембролизумаба, пидилизумаба, REGN2810 (также известного как SAR-439684), PDR 001, SHR-1210 или MEDI0680. В другом аспекте способ включает лечение НМРЛ путем введения AMP-224 в комбинации с описанным в данном документе соединением формулы I. В некоторых вариантах реализации изобретения НМРЛ соответствует стадии IIA или стадии IIB. НМРЛ может представлять собой рак стадии IIIA или стадии IIIB. НМРЛ может представлять собой рак стадии IV. Стадирование описанных в данном документе видов рака описано Американским объединенным онкологическим комитетом в TNM-классификации злокачественных опухолей согласно системе обозначений стадирования рака, как хорошо известно в данной

области техники. Специалисты в данной области легко поймут, какие другие системы классификации и стадирования доступны и применимы к описанным в данном документе способам. В некоторых случаях способ представляет собой способ лечения НМРЛ стадии IIIA или IIIB путем введения описанной в данном документе комбинации, которая содержит соединение формулы I и антитело к PD-1, выбранное из ниволумаба, пембролизумаба, пидилизумаба, REGN2810 (также известного как SAR-439684), PDR 001, SHR-1210 или MEDI0680. В другом аспекте способ включает лечение НМРЛ стадии IIIA или IIIB путем введения AMP-224 в комбинации с описанным в данном документе соединением формулы I. В другом аспекте предложен способ лечения НМРЛ стадии IV путем введения описанной в данном документе комбинации, которая содержит соединение формулы I и антитело к PD-1, выбранное из ниволумаба, пембролизумаба, пидилизумаба, REGN2810 (также известного как SAR-439684), PDR 001, SHR-1210 или MEDI0680. В другом аспекте способ включает лечение НМРЛ стадии IV путем введения AMP-224 в комбинации с описанным в данном документе соединением формулы I.

[00137] Дополнительно в данном документе предложены способы лечения гепатоцеллюлярной карциномы путем введения терапевтически эффективного количества описанной в данном документе комбинации, в которых комбинация содержит соединение формулы I и антитело к PD-1, выбранное из ниволумаба, пембролизумаба, пидилизумаба, REGN2810 (также известного как SAR-439684), PDR 001, SHR-1210 или MEDI0680. В другом аспекте способ включает лечение гепатоцеллюлярной карциномы путем введения AMP-224 в комбинации с описанным в данном документе соединением формулы I. В некоторых вариантах реализации изобретения гепатоцеллюлярная карцинома представляет собой рак стадии II. В другом варианте реализации изобретения гепатоцеллюлярная карцинома представляет собой рак стадии IIIA, стадии IIIB или стадии IIIC. В другом варианте реализации изобретения гепатоцеллюлярная карцинома представляет собой рак стадии IVA или стадии IVB. В одном аспекте способ представляет собой способ лечения гепатоцеллюлярной карциномы стадии III (*например,* стадии IIIA, IIIB или IIIC) путем введения

терапевтически эффективного количества описанной в данном документе комбинации, в котором комбинация содержит соединение формулы I и антитело к PD-1, выбранное из ниволумаба, пембролизумаба, пидилизумаба, REGN2810 (также известного как SAR-439684), PDR 001, SHR-1210 или MEDI0680. В другом аспекте способ включает лечение гепатоцеллюлярной карциномы стадии III (*например,* стадии IIIA, IIIB или IIIC) путем введения AMP-224 в комбинации с описанным в данном документе соединением формулы I. В другом аспекте предложен способ лечения гепатоцеллюлярной карциномы стадии IV (*например,* стадии IVA или стадии IVB) путем введения терапевтически эффективного количества описанной в данном документе комбинации, в котором комбинация содержит соединение формулы I и антитело к PD-1, выбранное из ниволумаба, пембролизумаба, пидилизумаба, REGN2810 (также известного как SAR-439684), PDR 001, SHR-1210 или MEDI0680. В другом аспекте способ включает лечение гепатоцеллюлярной карциномы стадии IV (*например,* стадии IVA или стадии IVB) путем введения AMP-224 в комбинации с описанным в данном документе соединением формулы I.

[00138] Дополнительно в данном документе предложены способы лечения меланомы путем введения терапевтически эффективного количества описанной в данном документе комбинации, в которых комбинация содержит соединение формулы I и антитело к PD-1, выбранное из ниволумаба, пембролизумаба, пидилизумаба, REGN2810 (также известного как SAR-439684), PDR 001, SHR-1210 или MEDI0680. В другом аспекте способ включает лечение меланомы путем введения AMP-224 в комбинации с описанным в данном документе соединением формулы I. В некоторых вариантах реализации изобретения меланома представляет собой рак стадии IIA, IIB или IIC. В другом варианте реализации изобретения меланома представляет собой рак стадии IIIA, стадии IIIB или стадии IIIC. В еще одном варианте реализации изобретения меланома представляет собой рак стадии IV. В одном аспекте способ представляет собой способ лечения меланомы стадии II (*например,* стадии IIA, IIB или IIC) путем введения терапевтически эффективного количества описанной в данном документе комбинации, в котором комбинация содержит соединение

формулы I и антитело к PD-1, выбранное из ниволумаба, пембролизумаба, пидилизумаба, REGN2810 (также известного как SAR-439684), PDR 001, SHR-1210 или MEDI0680. В другом аспекте способ включает лечение меланомы стадии II (*например,* стадии IIA, IIB или IIC) путем введения AMP-224 в комбинации с описанным в данном документе соединением формулы I. В одном аспекте способ представляет собой способ лечения меланомы стадии III (*например,* стадии IIIA, IIIB или IIIC) путем введения терапевтически эффективного количества описанной в данном документе комбинации, в котором комбинация содержит соединение формулы I и антитело к PD-1, выбранное из ниволумаба, пембролизумаба, пидилизумаба, REGN2810 (также известного как SAR-439684), PDR 001, SHR-1210 или MEDI0680. В другом аспекте способ включает лечение меланомы стадии III (*например,* стадию IIIA, IIIB или IIIC) путем введения AMP-224 в комбинации с описанным в данном документе соединением формулы I. В другом аспекте предложен способ лечения меланомы IV путем введения терапевтически эффективного количества описанной в данном документе комбинации, в котором комбинация содержит соединение формулы I и антитело к PD-1, выбранное из ниволумаба, пембролизумаба, пидилизумаба, REGN2810 (также известного как SAR-439684), PDR 001, SHR-1210 или MEDI0680. В другом аспекте способ включает лечение меланомы стадии IV путем введения AMP-224 в комбинации с описанным в данном документе соединением формулы I.

[00139] В другом аспекте предложены способы лечения рака яичника путем введения терапевтически эффективного количества описанной в данном документе комбинации, в которых комбинация содержит соединение формулы I и антитело к PD-1, выбранное из ниволумаба, пембролизумаба, пидилизумаба, REGN2810 (также известного как SAR-439684), PDR 001, SHR-1210 или MEDI0680. В другом аспекте способ включает лечение рака яичника путем введения AMP-224 в комбинации с описанным в данном документе соединением формулы I. В некоторых вариантах реализации изобретения рак яичника представляет собой рак стадии I, согласно определению по стандартам FIGO для стадирования рака

яичника. Рак яичника может представлять собой рак стадии IA, IB или IC (*например*, IC1, IC2 или IC3). В другом варианте реализации изобретения рак яичника представляет собой рак стадии II. Рак яичника может представлять собой рак стадии IIA или IIB. В одном аспекте способ представляет собой способ лечения рака яичника стадии I (*например*, стадии IA, IB, IC1, IC2 или IC3) путем введения терапевтически эффективного количества описанной в данном документе комбинации, в котором комбинация содержит соединение формулы I и антитело к PD-1, выбранное из ниволумаба, пембролизумаба, пидилизумаба, REGN2810 (также известного как SAR-439684), PDR 001, SHR-1210 или MEDI0680. В другом аспекте способ включает в себя лечение рака яичника стадии I (*например*, стадии IA, IB, IC1, IC2 или IC3) путем введения AMP-224 в комбинации с описанным в данном документе соединением формулы I. В другом аспекте способ представляет собой способ лечения рака яичника стадии II (*например*, стадии IIA или IIB) путем введения терапевтически эффективного количества описанной в данном документе комбинации, в котором комбинация содержит соединение формулы I и антитело к PD-1, выбранное из ниволумаба, пембролизумаба, пидилизумаба, REGN2810 (также известного как SAR-439684), PDR 001, SHR-1210 или MEDI0680. В другом аспекте способ включает лечение рака яичника стадии II (*например*, стадии IIA или IIB) путем введения AMP-224 в комбинации с описанным в данном документе соединением формулы I.

[00140] Также в данном документе предложены способы лечения рака молочной железы путем введения терапевтически эффективного количества описанной в данном документе комбинации, в которых комбинация содержит соединение формулы I и антитело к PD-1, выбранное из ниволумаба, пембролизумаба, пидилизумаба, REGN2810 (также известного как SAR-439684), PDR 001, SHR-1210 или MEDI0680. В другом аспекте способ включает лечение рака молочной железы путем введения AMP-224 в комбинации с описанным в данном документе соединением формулы I. Рак молочной железы может представлять собой HER2-отрицательный рак молочной железы. Рак молочной железы может представлять собой HER2-положительный рак молочной железы. Рак молочной железы может представлять собой

трижды негативный рак молочной железы. В некоторых вариантах реализации изобретения рак молочной железы представляет собой рак стадии IA или стадии IB. В другом варианте реализации изобретения рак молочной железы представляет собой рак стадии IIA или стадии IIB. В другом варианте реализации изобретения рак молочной железы представляет собой рак стадии IIIA, стадии IIIB или стадии IIIC. В другом варианте реализации изобретения рак молочной железы представляет собой рак стадии IV. В одном аспекте способ представляет собой способ лечения рака молочной железы стадии I (*например,* стадии IA или IB) путем введения терапевтически эффективного количества описанной в данном документе комбинации, в котором комбинация содержит соединение формулы I и антитело к PD-1, выбранное из ниволумаба, пембролизумаба, пидилизумаба, REGN2810 (также известного как SAR-439684), PDR 001, SHR-1210 или MEDI0680. В другом аспекте способ включает лечение рака молочной железы стадии I (*например,* стадии IA или IB) путем введения AMP-224 в комбинации с описанным в данном документе соединением формулы I. В другом аспекте способ представляет собой способ лечения рака молочной железы стадии II (*например,* стадии IIA или IIB) путем введения терапевтически эффективного количества описанной в данном документе комбинации, в котором комбинация содержит соединение формулы I и антитело к PD-1, выбранное из ниволумаба, пембролизумаба, пидилизумаба, REGN2810 (также известного как SAR-439684), PDR 001, SHR-1210 или MEDI0680. В другом аспекте способ включает лечение рака молочной железы стадии II (*например,* стадии IIA или IIB) путем введения AMP-224 в комбинации с описанным в данном документе соединением формулы I. В другом аспекте способ представляет собой способ лечения рака молочной железы стадии III (*например,* стадии IIIA, IIIB или IIIC) путем введения терапевтически эффективного количества описанной в данном документе комбинации, в котором комбинация содержит соединение формулы I и антитело к PD-1, выбранное из ниволумаба, пембролизумаба, пидилизумаба, REGN2810 (также известного как SAR-439684), PDR 001, SHR-1210 или MEDI0680. В другом аспекте способ включает лечение рака молочной железы

стадии III (*например*, стадии IIIA, IIIB или IIIC) путем введения AMP-224 в комбинации с описанным в данном документе соединением формулы I. В другом аспекте предложен способ лечения рака молочной железы IV путем введения терапевтически эффективного количества описанной в данном документе комбинации, в котором комбинация содержит соединение формулы I и антитело к PD-1, выбранное из ниволумаба, пембролизумаба, пидилизумаба, REGN2810 (также известного как SAR-439684), PDR 001, SHR-1210 или MEDI0680. В другом аспекте способ включает лечение рака молочной железы стадии IV путем введения AMP-224 в комбинации с описанным в данном документе соединением формулы I.

[00141] В данном документе предложены способы лечения рака поджелудочной железы. В одном аспекте способ включает лечение рака поджелудочной железы путем введения терапевтически эффективного количества описанной в данном документе комбинации, в котором комбинация содержит соединение формулы I и антитело к PD-1, выбранное из ниволумаба, пембролизумаба, пидилизумаба, REGN2810 (также известного как SAR-439684), PDR 001, SHR-1210 или MEDI0680. В другом аспекте способ включает лечение рака поджелудочной железы путем введения AMP-224 в комбинации с описанным в данном документе соединением формулы I. В некоторых вариантах реализации изобретения рак поджелудочной железы является локально распространенным, хирургически резецированным или нерезецированным раком поджелудочной железы или метастатической аденокарциномой поджелудочной железы. В некоторых вариантах реализации изобретения рак поджелудочной железы представляет собой рак стадии IA или стадии IB. В другом варианте реализации изобретения рак поджелудочной железы представляет собой рак стадии IIA или стадии IIB. В другом варианте реализации изобретения рак поджелудочной железы представляет собой рак стадии III. В другом варианте реализации изобретения рак поджелудочной железы представляет собой рак стадии IV. В одном аспекте способ представляет собой способ лечения рака поджелудочной железы стадии I (*например*, стадии IA или IB) путем введения терапевтически эффективного количества описанной в данном документе комбинации, в котором комбинация

содержит соединение формулы I и антитело к PD-1, выбранное из ниволумаба, пембролизумаба, пидилизумаба, REGN2810 (также известного как SAR-439684), PDR 001, SHR-1210 или MEDI0680. В другом аспекте способ включает лечение рака поджелудочной железы стадии I (*например,* стадии IA или IB) путем введения AMP-224 в комбинации с описанным в данном документе соединением формулы I. В другом аспекте способ представляет собой способ лечения рака поджелудочной железы стадии II (*например,* стадии IIA или IIB) путем введения терапевтически эффективного количества описанной в данном документе комбинации, в котором комбинация содержит соединение формулы I и антитело к PD-1, выбранное из ниволумаба, пембролизумаба, пидилизумаба, REGN2810 (также известного как SAR-439684), PDR 001, SHR-1210 или MEDI0680. В другом аспекте способ включает лечение рака поджелудочной железы стадии II (*например,* стадии IIA или IIB) путем введения AMP-224 в комбинации с описанным в данном документе соединением формулы I. В другом аспекте способ представляет собой способ лечения рака поджелудочной железы стадии III путем введения терапевтически эффективного количества описанной в данном документе комбинации, в котором комбинация содержит соединение формулы I и антитело к PD-1, выбранное из ниволумаба, пембролизумаба, пидилизумаба, REGN2810 (также известного как SAR-439684), PDR 001, SHR-1210 или MEDI0680. В другом аспекте способ включает лечение рака поджелудочной железы стадии III путем введения AMP-224 в комбинации с описанным в данном документе соединением формулы I. В другом аспекте предложен способ лечения рака поджелудочной железы стадии IV путем введения терапевтически эффективного количества описанной в данном документе комбинации, в котором комбинация содержит соединение формулы I и антитело к PD-1, выбранное из ниволумаба, пембролизумаба, пидилизумаба, REGN2810 (также известного как SAR-439684), PDR 001, SHR-1210 или MEDI0680. В другом аспекте способ включает лечение рака поджелудочной железы стадии IV путем введения AMP-224 в комбинации с описанным в данном документе соединением формулы I.

[00142] Дополнительно в данном документе предложены способы лечения почечно-клеточной карциномы путем введения

терапевтически эффективного количества описанной в данном документе комбинации, в которых комбинация содержит соединение формулы I и антитело к PD-1, выбранное из ниволумаба, пембролизумаба, пидилизумаба, REGN2810 (также известного как SAR-439684), PDR 001, SHR-1210 или MEDI0680. В другом аспекте способ включает лечение почечно-клеточной карциномы путем введения AMP-224 в комбинации с описанным в данном документе соединением формулы I. В некоторых вариантах почечно-клеточная карцинома представляет собой рак стадии I. В другом варианте почечно-клеточная карцинома представляет собой рак стадии II. В другом варианте реализации изобретения почечно-клеточная карцинома представляет собой рак стадии III. В другом варианте реализации изобретения почечно-клеточная карцинома представляет собой рак стадии IV. В одном аспекте способ представляет собой способ лечения почечно-клеточной карциномы стадии I путем введения терапевтически эффективного количества описанной в данном документе комбинации, в котором комбинация содержит соединение формулы I и антитело к PD-1, выбранное из ниволумаба, пембролизумаба, пидилизумаба, REGN2810 (также известного как SAR-439684), PDR 001, SHR-1210 или MEDI0680. В другом аспекте способ включает лечение почечно-клеточной карциномы стадии I путем введения AMP-224 в комбинации с описанным в данном документе соединением формулы I. В другом аспекте способ представляет собой способ лечения почечно-клеточной карциномы стадии II путем введения терапевтически эффективного количества описанной в данном документе комбинации, в котором комбинация содержит соединение формулы I и антитело к PD-1, выбранное из ниволумаба, пембролизумаба, пидилизумаба, REGN2810 (также известного как SAR-439684), PDR 001, SHR-1210 или MEDI0680. В другом аспекте способ включает лечение почечно-клеточной карциномы стадии II путем введения AMP-224 в комбинации с описанным в данном документе соединением формулы I. В другом аспекте способ представляет собой способ лечения почечно-клеточной карциномы стадии III путем введения терапевтически эффективного количества описанной в данном документе комбинации, в котором комбинация содержит соединение формулы I и антитело к

PD-1, выбранное из ниволумаба, пембролизумаба, пидилизумаба, REGN2810 (также известного как SAR-439684), PDR 001, SHR-1210 или MEDI0680. В другом аспекте способ включает лечение почечно-клеточной карциномы стадии III путем введения AMP-224 в комбинации с описанным в данном документе соединением формулы I. В другом аспекте предложен способ лечения почечно-клеточной карциномы стадии IV путем введения терапевтически эффективного количества описанной в данном документе комбинации, в котором комбинация содержит соединение формулы I и антитело к PD-1, выбранное из ниволумаба, пембролизумаба, пидилизумаба, REGN2810 (также известного как SAR-439684), PDR 001, SHR-1210 или MEDI0680. В другом аспекте способ включает лечение почечно-клеточной карциномы стадии IV путем введения AMP-224 в комбинации с описанным в данном документе соединением формулы I.

[00143] Также в данном документе предложены способы лечения колоректального рака путем введения терапевтически эффективного количества описанной в данном документе комбинации, в которых комбинация содержит соединение формулы I и антитело к PD-1, выбранное из ниволумаба, пембролизумаба, пидилизумаба, REGN2810 (также известного как SAR-439684), PDR 001, SHR-1210 или MEDI0680. В другом аспекте способ включает лечение колоректального рака путем введения AMP-224 в комбинации с описанным в данном документе соединением формулы I. В некоторых вариантах реализации изобретения колоректальный рак представляет собой рак стадии I. В другом варианте реализации изобретения колоректальный рак представляет собой рак стадии IIA, стадии IIB или стадии IIC. В другом варианте реализации изобретения колоректальный рак представляет собой рак стадии IIIA, стадии IIIB или стадии IIIC. В другом варианте реализации изобретения колоректальный рак представляет собой рак стадии IVA или стадии IVB. В некоторых случаях колоректальный рак дополнительно характеризуется степенью рака. Колоректальный рак может представлять собой рак 1, 2, 3 или 4 степени на любой из представленных в данном документе стадий. В одном аспекте способ представляет собой способ лечения колоректального рака стадии I путем введения терапевтически эффективного количества описанной

в данном документе комбинации, в котором комбинация содержит соединение формулы I и антитело к PD-1, выбранное из ниволумаба, пембролизумаба, пидилизумаба, REGN2810 (также известного как SAR-439684), PDR 001, SHR-1210 или MEDI0680. В другом аспекте способ включает лечение колоректального рака стадии I путем введения AMP-224 в комбинации с описанным в данном документе соединением формулы I. В другом аспекте способ представляет собой способ лечения колоректального рака стадии II (*например,* стадии IIA, IIB или IIC) путем введения терапевтически эффективного количества описанной в данном документе комбинации, в котором комбинация содержит соединение формулы I и антитело к PD-1, выбранное из ниволумаба, пембролизумаба, пидилизумаба, REGN2810 (также известного как SAR-439684), PDR 001, SHR-1210 или MEDI0680. В другом аспекте способ включает лечение колоректального рака стадии II (*например,* стадии IIA, IIB или IIC) путем введения AMP-224 в комбинации с описанным в данном документе соединением формулы I. В другом аспекте способ представляет собой способ лечения колоректального рака стадии III (*например,* стадии IIIA, IIIB или IIIC) путем введения терапевтически эффективного количества описанной в данном документе комбинации, в котором комбинация содержит соединение формулы I и антитело к PD-1, выбранное из ниволумаба, пембролизумаба, пидилизумаба, REGN2810 (также известного как SAR-439684), PDR 001, SHR-1210 или MEDI0680. В другом аспекте способ включает лечение колоректального рака стадии III (*например,* стадию IIIA, IIIB или IIIC) путем введения AMP-224 в комбинации с описанным в данном документе соединением формулы I. В другом аспекте предложен способ лечения колоректального рака стадии IV (*например,* стадии IVA или IVB) путем введения терапевтически эффективного количества описанной в данном документе комбинации, в котором комбинация содержит соединение формулы I и антитело к PD-1, выбранное из ниволумаба, пембролизумаба, пидилизумаба, REGN2810 (также известного как SAR-439684), PDR 001, SHR-1210 или MEDI0680. В другом аспекте способ включает лечение колоректального рака стадии IV (*например,* стадии IVA или IVB) путем введения AMP-224 в

комбинации с описанным в данном документе соединением формулы I.

[00144] В других вариантах реализации изобретения рак представляет собой гематологический рак, выбранный из лимфомы, неходжкинской лимфомы (НХЛ), лимфомы Ходжкина, болезни Рида-Штернберга, множественной миеломы (ММ), острого миелогенного лейкоза (ОМЛ), хронического миелогенного лейкоза (ХМЛ), острого лимфоцитарного лейкоза (ОЛЛ) или хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ). В некоторых вариантах реализации изобретения рак представляет собой лимфому Ходжкина или болезнь Рида-Штернберга.

[00145] В определенных вариантах реализации изобретения способы лечения рака включают способы лечения НХЛ путем введения терапевтически эффективного количества описанной в данном документе комбинации, в которых комбинация содержит соединение формулы I и антитело к PD-1, выбранное из ниволумаба, пембролизумаба, пидилизумаба, REGN2810 (также известного как SAR-439684), PDR 001, SHR-1210 или MEDI0680. В другом аспекте способ включает лечение НХЛ путем введения AMP-224 в комбинации с описанным в данном документе соединением формулы I. НХЛ можно охарактеризовать по стадии в соответствии с, например, системой стадирования Энн Арбор. НХЛ может представлять собой индолентную НХЛ (*например*, фолликулярную лимфому (ФЛ); лимфоплазматическую лимфому (ЛЛ); лимфому маргинальной зоны (ЛМЗ) или первичную кожную анапластическую крупноклеточную лимфому) или агрессивную НХЛ (*например*, диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (ДКВКЛ); фолликулярную крупноклеточную лимфому стадии III; анапластическую крупноклеточную лимфому; экстранодальную NK-/Т-клеточную лимфому; лимфоматоидный гранулематоз; ангиоиммунобластную Т-клеточную лимфому; периферическую Т-клеточную лимфому; внутрисосудистую крупноклеточную В-клеточную лимфому; лимфому Беркитта; лимфобластную лимфому; Т-клеточный лейкоз/Т-клеточную лимфому взрослых; или мантийноклеточную лимфому). В некоторых вариантах реализации изобретения НХЛ представляет собой рак стадии I (*например*, стадии I(I) (тимус) или стадии I(E) (лимфатическая система)). В другом варианте реализации изобретения НХЛ представляет собой рак стадии II (*например*, стадии II(I) (лимфатические узлы) или стадии II(E)

(близлежащие органы)). В другом варианте реализации изобретения НХЛ представляет собой рак стадии III (*например*, стадии III(I) (лимфатические узлы), стадии III(E) (ближайшие органы), стадии III(S) (селезенка) или стадии III(ES) (близлежащие органы и селезенка)). В другом варианте реализации изобретения НХЛ представляет собой рак стадии IV. В одном аспекте способ представляет собой способ лечения НХЛ стадии I (*например*, стадии I(I) или I(E)) путем введения терапевтически эффективного количества описанной в данном документе комбинации, в котором комбинация содержит соединение формулы I и антитело к PD-1, выбранное из ниволумаба, пембролизумаба, пидилизумаба, REGN2810 (также известного как SAR-439684), PDR 001, SHR-1210 или MEDI0680. В другом аспекте способ включает лечение НХЛ стадии I (*например*, стадии I(I) или I(E)) путем введения AMP-224 в комбинации с описанным в данном документе соединением формулы I. В другом аспекте способ представляет собой способ лечения НХЛ стадии II (*например*, стадии II(I) или II(E)) путем введения терапевтически эффективного количества описанной в данном документе комбинации, в котором комбинация содержит соединение формулы I и антитело к PD-1, выбранное из ниволумаба, пембролизумаба, пидилизумаба, REGN2810 (также известного как SAR-439684), PDR 001, SHR-1210 или MEDI0680. В другом аспекте способ включает лечение НХЛ стадии II (*например*, стадии II(I) или II(E)) путем введения AMP-224 в комбинации с описанным в данном документе соединением формулы I. В другом аспекте способ представляет собой способ лечения НХЛ стадии III (*например*, стадии III(I), III(E), III(S) или III(ES)) путем введения терапевтически эффективного количества описанной в данном документе комбинации, в котором комбинация содержит соединение формулы I и антитело к PD-1, выбранное из ниволумаба, пембролизумаба, пидилизумаба, REGN2810 (также известного как SAR-439684), PDR 001, SHR-1210 или MEDI0680. В другом аспекте способ включает лечение НХЛ стадии III (*например*, стадии III(I), III(E), III(S) или III(ES)) путем введения AMP-224 в комбинации с описанным в данном документе соединением формулы I. В другом аспекте предложен способ лечения НХЛ стадии IV путем введения

терапевтически эффективного количества описанной в данном документе комбинации, в котором комбинация содержит соединение формулы I и антитело к PD-1, выбранное из ниволумаба, пембролизумаба, пидилизумаба, REGN2810 (также известного как SAR-439684), PDR 001, SHR-1210 или MEDI0680. В другом аспекте способ включает лечение НХЛ стадии IV путем введения AMP-224 в комбинации с описанным в данном документе соединением формулы I.

[00146] В другом аспекте предложены способы лечения лимфомы Ходжкина путем введения терапевтически эффективного количества описанной в данном документе комбинации, в которых комбинация содержит соединение формулы I и антитело к PD-1, выбранное из ниволумаба, пембролизумаба, пидилизумаба, REGN2810 (также известного как SAR-439684), PDR 001, SHR-1210 или MEDI0680. В другом аспекте способ включает лечение лимфомы Ходжкина путем введения AMP-224 в комбинации с описанным в данном документе соединением формулы I. Лимфома Ходжкина может быть классической или нодулярной с лимфоидным преобладанием. В некоторых вариантах реализации изобретения лимфома Ходжкина включает клетки Рида-Штернберга и может вызвать болезнь Рида-Штернберга. В некоторых вариантах реализации изобретения лимфома Ходжкина представляет собой рак стадии I. В другом варианте реализации изобретения лимфома Ходжкина представляет собой рак стадии II. В другом варианте реализации изобретения лимфома Ходжкина представляет собой рак стадии III. В другом варианте реализации изобретения лимфома Ходжкина представляет собой рак стадии IV. В одном аспекте способ представляет собой способ лечения лимфомы Ходжкина стадии I путем введения терапевтически эффективного количества описанной в данном документе комбинации, в котором комбинация содержит соединение формулы I и антитело к PD-1, выбранное из ниволумаба, пембролизумаба, пидилизумаба, REGN2810 (также известного как SAR-439684), PDR 001, SHR-1210 или MEDI0680. В другом аспекте способ включает лечение лимфомы Ходжкина стадии I путем введения AMP-224 в комбинации с описанным в данном документе соединением формулы I. В другом аспекте способ представляет собой способ лечения лимфомы Ходжкина стадии II путем введения терапевтически эффективного

количества описанной в данном документе комбинации, в котором комбинация содержит соединение формулы I и антитело к PD-1, выбранное из ниволумаба, пембролизумаба, пидилизумаба, REGN2810 (также известного как SAR-439684), PDR 001, SHR-1210 или MEDI0680. В другом аспекте способ включает лечение лимфомы Ходжкина стадии II путем введения AMP-224 в комбинации с описанным в данном документе соединением формулы I. В другом аспекте способ представляет собой способ лечения лимфомы Ходжкина стадии III путем введения терапевтически эффективного количества описанной в данном документе комбинации, в котором комбинация содержит соединение формулы I и антитело к PD-1, выбранное из ниволумаба, пембролизумаба, пидилизумаба, REGN2810 (также известного как SAR-439684), PDR 001, SHR-1210 или MEDI0680. В другом аспекте способ включает лечение лимфомы Ходжкина стадии III путем введения AMP-224 в комбинации с описанным в данном документе соединением формулы I. В другом аспекте предложен способ лечения лимфомы Ходжкина стадии IV путем введения терапевтически эффективного количества описанной в данном документе комбинации, в котором комбинация содержит соединение формулы I и антитело к PD-1, выбранное из ниволумаба, пембролизумаба, пидилизумаба, REGN2810 (также известного как SAR-439684), PDR 001, SHR-1210 или MEDI0680. В другом аспекте способ включает лечение лимфомы Ходжкина стадии IV путем введения AMP-224 в комбинации с описанным в данном документе соединением формулы I.

[00147] В другом аспекте предложены способы лечения хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ) путем введения терапевтически эффективного количества описанной в данном документе комбинации, в которых комбинация содержит соединение формулы I и антитело к PD-1, выбранное из ниволумаба, пембролизумаба, пидилизумаба, REGN2810 (также известного как SAR-439684), PDR 001, SHR-1210 или MEDI0680. В другом аспекте способ включает лечение ХЛЛ путем введения AMP-224 в комбинации с описанным в данном документе соединением формулы I. Стадирование ХЛЛ можно проводить в соответствии с системой Rai или системой Binet. Например, в одном варианте реализации

изобретения ХЛЛ представляет собой рак I стадии. В другом варианте реализации изобретения ХЛЛ представляет собой рак II стадии. В другом варианте реализации изобретения ХЛЛ представляет собой рак III стадии. В другом варианте реализации изобретения ХЛЛ представляет собой рак IV стадии. В другом варианте реализации изобретения ХЛЛ представляет собой рак стадии A по Binet. ХЛЛ может представлять собой рак стадии B по Binet. ХЛЛ может представлять собой рак стадии C по Binet. В одном аспекте способ представляет собой способ лечения ХЛЛ стадии I по Rai путем введения терапевтически эффективного количества описанной в данном документе комбинации, в котором комбинация содержит соединение формулы I и антитело к PD-1, выбранное из ниволумаба, пембролизумаба, пидилизумаба, REGN2810 (также известного как SAR-439684), PDR 001, SHR-1210 или MEDI0680. В другом аспекте способ включает лечение ХЛЛ стадии I по Rai путем введения AMP-224 в комбинации с описанным в данном документе соединением формулы I. В одном аспекте способ представляет собой способ лечения ХЛЛ стадии II по Rai путем введения терапевтически эффективного количества описанной в данном документе комбинации, в котором комбинация содержит соединение формулы I и антитело к PD-1, выбранное из ниволумаба, пембролизумаба, пидилизумаба, REGN2810 (также известного как SAR-439684), PDR 001, SHR-1210 или MEDI0680. В другом аспекте способ включает лечение ХЛЛ стадии II по Rai путем введения AMP-224 в комбинации с описанным в данном документе соединением формулы I. В одном аспекте способ представляет собой способ лечения ХЛЛ стадии III по Rai путем введения терапевтически эффективного количества описанной в данном документе комбинации, в котором комбинация содержит соединение формулы I и антитело к PD-1, выбранное из ниволумаба, пембролизумаба, пидилизумаба, REGN2810 (также известного как SAR-439684), PDR 001, SHR-1210 или MEDI0680. В другом аспекте способ включает лечение ХЛЛ стадии III по Rai путем введения AMP-224 в комбинации с описанным в данном документе соединением формулы I. В одном аспекте способ представляет собой способ лечения ХЛЛ стадии IV по Rai путем введения терапевтически эффективного количества

описанной в данном документе комбинации, в котором комбинация содержит соединение формулы I и антитело к PD-1, выбранное из ниволумаба, пембролизумаба, пидилизумаба, REGN2810 (также известного как SAR-439684), PDR 001, SHR-1210 или MEDI0680. В другом аспекте способ включает лечение ХЛЛ стадии IV по Rai путем введения AMP-224 в комбинации с описанным в данном документе соединением формулы I. В одном аспекте способ представляет собой способ лечения ХЛЛ стадии A по Binet путем введения терапевтически эффективного количества описанной в данном документе комбинации, в котором комбинация содержит соединение формулы I и антитело к PD-1, выбранное из ниволумаба, пембролизумаба, пидилизумаба, REGN2810 (также известного как SAR-439684), PDR 001, SHR-1210 или MEDI0680. В другом аспекте способ включает лечение ХЛЛ стадии A по Binet путем введения AMP-224 в комбинации с описанным в данном документе соединением формулы I. В одном аспекте способ представляет собой способ лечения ХЛЛ стадии B по Binet путем введения терапевтически эффективного количества описанной в данном документе комбинации, в котором комбинация содержит соединение формулы I и антитело к PD-1, выбранное из ниволумаба, пембролизумаба, пидилизумаба, REGN2810 (также известного как SAR-439684), PDR 001, SHR-1210 или MEDI0680. В другом аспекте способ включает лечение ХЛЛ стадии B по Binet путем введения AMP-224 в комбинации с описанным в данном документе соединением формулы I. В одном аспекте способ представляет собой способ лечения ХЛЛ стадии C по Binet путем введения терапевтически эффективного количества описанной в данном документе комбинации, в котором комбинация содержит соединение формулы I и антитело к PD-1, выбранное из ниволумаба, пембролизумаба, пидилизумаба, REGN2810 (также известного как SAR-439684), PDR 001, SHR-1210 или MEDI0680. В другом аспекте способ включает лечение ХЛЛ стадии C по Binet путем введения AMP-224 в комбинации с описанным в данном документе соединением формулы I.

[00148] В другом аспекте предложены способы лечения острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) путем введения терапевтически эффективного количества описанной в данном документе комбинации,

в которых комбинация содержит соединение формулы I и антитело к PD-1, выбранное из ниволумаба, пембролизумаба, пидилизумаба, REGN2810 (также известного как SAR-439684), PDR 001, SHR-1210 или MEDI0680. В другом аспекте способ включает лечение ОЛЛ путем введения AMP-224 в комбинации с описанным в данном документе соединением формулы I. ОЛЛ можно охарактеризовать в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). ОЛЛ может представлять собой Т-клеточный лимфобластный лейкоз. ОЛЛ может представлять собой В-клеточный лимфобластный лейкоз. ОЛЛ может представлять собой В-клеточный лимфобластный лейкоз, имеющий рецидивирующую генетическую аномалию, выбранную из:

В-лимфобластного лейкоза/лимфомы с t(9;22)(q34;q11.2), BCR-ABL1; В-лимфобластного лейкоза/лимфомы с t(v;11q23); МЛЛ с перестройкой; В-лимфобластного лейкоза/лимфомы с t(12;21)(p13;q22) TEL-AML1 (ETV6-RUNX1); В-лимфобластного лейкоза/лимфомы с гипердиплоидией; В-лимфобластного лейкоза/лимфомы с гиподиплоидией; В-лимфобластного лейкоза/лимфомы с t(5;14)(q31;q32) IL3-IGH; или В-лимфобластного лейкоза/лимфомы с t(1;19)(q23;p13.3) TCF3-PBX1.

[00149] В другом аспекте предложены способы лечения хронического миелогенного лейкоза (ХМЛ) путем введения терапевтически эффективного количества описанной в данном документе комбинации, в которых комбинация содержит соединение формулы I и антитело к PD-1, выбранное из ниволумаба, пембролизумаба, пидилизумаба, REGN2810 (также известного как SAR-439684), PDR 001, SHR-1210 или MEDI0680. В другом аспекте способ включает лечение ХМЛ путем введения AMP-224 в комбинации с описанным в данном документе соединением формулы I. ХМЛ можно охарактеризовать по фазе заболевания. В одном варианте реализации изобретения ХМЛ находится в хронической фазе (*например*, пациент имеет менее 10% бластов в крови или костном мозге). В другом варианте реализации изобретения ХМЛ находится в ускоренной фазе (*например*, у пациента (1) более 10% бластов, но менее 20% бластов в крови или костном мозге; (2) число базофилов, составляющее по меньшей мере около 20% от количества белых кровяных клеток (БКК); (3) высокое количество БКК; (4)

высокое или низкое количество тромбоцитов; или (5) хромосомные изменения в лейкозных клетках). В другом варианте реализации изобретения ХМЛ находится в бластной стадии (*например*, у пациента более 20% бластов в крови или костном мозге). В одном аспекте способ представляет собой способ лечения ХМЛ в хронической фазе путем введения терапевтически эффективного количества описанной в данном документе комбинации, в котором комбинация содержит соединение формулы I и антитело к PD-1, выбранное из ниволумаба, пембролизумаба, пидилизумаба, REGN2810 (также известного как SAR-439684), PDR 001, SHR-1210 или MEDI0680. В другом аспекте способ включает лечение ХМЛ в хронической фазе путем введения AMP-224 в комбинации с описанным в данном документе соединением формулы I. В другом аспекте способ представляет собой способ лечения ХМЛ в ускоренной фазе путем введения терапевтически эффективного количества описанной в данном документе комбинации, в котором комбинация содержит соединение формулы I и антитело к PD-1, выбранное из ниволумаба, пембролизумаба, пидилизумаба, REGN2810 (также известного как SAR-439684), PDR 001, SHR-1210 или MEDI0680. В другом аспекте способ включает лечение ХМЛ в ускоренной фазе путем введения AMP-224 в комбинации с описанным в данном документе соединением формулы I. В другом аспекте способ представляет собой способ лечения ХМЛ в бластной фазе путем введения терапевтически эффективного количества описанной в данном документе комбинации, в котором комбинация содержит соединение формулы I и антитело к PD-1, выбранное из ниволумаба, пембролизумаба, пидилизумаба, REGN2810 (также известного как SAR-439684), PDR 001, SHR-1210 или MEDI0680. В другом аспекте способ включает лечение ХМЛ в бластной фазе путем введения AMP-224 в комбинации с описанным в данном документе соединением формулы I.

[00150] Также в данном документе предложены способы лечения ОМЛ путем введения терапевтически эффективного количества описанной в данном документе комбинации, в которых комбинация содержит соединение формулы I и антитело к PD-1, выбранное из ниволумаба, пембролизумаба, пидилизумаба, REGN2810 (также известного как SAR-439684), PDR 001, SHR-1210 или MEDI0680. В

другом аспекте способ включает лечение ОМЛ путем введения AMP-224 в комбинации с описанным в данном документе соединением формулы I. ОМЛ можно охарактеризовать, например, по системе классификации ВОЗ. В одном варианте реализации изобретения ОМЛ характеризуется наличием определенных генетических аномалий, включая приведенные ниже:

ОМЛ с транслокацией между хромосомами 8 и 21;

ОМЛ с транслокацией или инверсией в хромосоме 16;

ОМЛ с транслокацией между хромосомами 9 и 11;

ОМЛ (М3) с транслокацией между хромосомами 15 и 17;

ОМЛ с транслокацией между хромосомами 6 и 9;

ОМЛ с транслокацией или инверсией в хромосоме 3; или

ОМЛ (мегакариобластный) с транслокацией между хромосомами 1 и 22.

[00151] ОМЛ можно охарактеризовать как имеющий изменения, связанные с миелодисплазией. ОМЛ можно охарактеризовать как связанный с предыдущей противораковой терапией (*например*, химиотерапией или лучевой терапией). ОМЛ можно охарактеризовать как ОМЛ, который считается не входящим в вышеперечисленные группы ВОЗ и включает, например:

ОМЛ с минимальной дифференцировкой (М0);

ОМЛ без созревания (М1);

ОМЛ с созреванием (М2);

Острый миеломоноцитарный лейкоз (М4);

Острый моноцитарный лейкоз (М5);

Острый эритроидный лейкоз (М6);

Острый мегакариобластный лейкоз (М7);

Острый базофильный лейкоз; или

Острый панмиелоз с фиброзом.

[00152] Описанные в данном документе комбинации можно вводить больному раком пациенту в любое время после постановки диагноза. Например, больной раком пациент мог не проходить ранее лечение (*т. е.* не получать противораковую терапию против диагностированного рака). Больной раком пациент мог не проходить ранее лечение одного вида рака, но у него могут быть диагностированы один или более другие виды рака, вызванные,

например, метастазами или злокачественными образованиями. Больной раком пациент может быть наивным в отношении иммунных контрольных точек одного или более видов рака. Больной раком пациент может иметь рак, который является рефрактерным. В некоторых случаях описанные в данном документе комбинации вводят в качестве терапии первой линии (*например*, первого варианта терапии, вводимого пациенту, ранее не проходившему лечение) нуждающемуся в этом пациенту.

[00153] Однако заболеваемость раком и смертность вследствие рака часто связаны с неэффективной терапией или раком, ставшим резистентным или рефрактерным к одному или более вариантам противораковой терапии. Следовательно, описанные в данном документе комбинации можно вводить нуждающимся в этом пациентам в качестве второй, третьей, четвертой, пятой, шестой или более линии лечения. Описанные в данном документе комбинации можно вводить больному раком пациенту, который проходил лечение, по меньшей мере, одним вариантом противораковой терапии или противораковым агентом. В некоторых случаях пациент получал по меньшей мере один вариант противораковой терапии, включая, например, химиотерапию, лучевую терапию, хирургическое вмешательство, нацеленную терапию, иммунотерапию или их комбинацию. У пациента может быть рак, являющийся резистентным/рефрактерным к лечению по меньшей мере одним противораковым агентом.

[00154] Способы лечения раковых заболеваний согласно данному документу включают лечение субъектов, которые проходили лечение ингибитором контрольных точек PD-L1 и не демонстрировали никакого ответа на лечение или демонстрировали частичный ответ или стабильное заболевание, но затем у них развилась резистентность к лечению с прогрессированием заболевания, или которые демонстрировали полный ответ на лечение, но затем у них развилась резистентность к лечению с прогрессированием заболевания (по определению RECIST или по другим критериям). Резистентность определяется как прогрессирование заболевания во время лечения или отсутствие ответа на лечение. Такое неудачное лечение ингибиторным антителом к PD-L1 можно компенсировать

лечением PD-1 в комбинации с ингибитором HDAC, таким как, без ограничений, HBI-8000 или ингибитор HDAC, который ингибирует ассоциированный с раком HDAC класса I, выбранный из одного или более из HDAC1, HDAC2 или HDAC3. В некоторых случаях ингибитор HDAC также ингибирует HDAC10 класса IIb. Сообщалось, что HBI-8000 ингибирует HDAC в 1, 2, 3 и 10 низких наномолярных концентрациях (см. Zhi-Qiang Ning et al., *Cancer Chemother Pharmacol* (2012) 69:901-909). Он также обладает активностью в отношении HDAC 8 и 11. Ning et al. также сообщают, что HBI-8000 более активен, чем Entinostat в отношении HDAC 1, 2, 3, 8, 10 и 11. Кроме того, HBI-8000 обладает благоприятным фармакокинетическим профилем и профилем безопасности, которые позволяют проводить непрерывное дозирование в виде перорального введения рК ($t_{1/2}$ около 17 часов).

[00155] Критерии ответа

[00156] RECIST:

[00157] RECIST - это набор установленных критериев или стандартов, признанных на международном уровне, для оценки ответа, стабильности и прогрессирования у пациентов в клинических исследованиях и в клинической практике. Первоначально опубликованный в 2000 г. и пересмотренный в 2009 г. (Eisenhauer EA, et al.; New response criteria in solid tumors: revised RECIST guideline (version 1.1); *Eur J Cancer* 2009; 45:228-47) объединенными усилиями Европейской организации по исследованию и лечению рака, Национального института рака Соединенных Штатов и Национального института рака клинической исследовательской группы Канады, RECIST традиционно используется при оценке ответа на химиотерапию.

[00158] Оценка целевых поражений:

[00159] Полный ответ (ПО): исчезновение всех целевых поражений; частичный ответ (ЧО): по меньшей мере 30% уменьшение суммарного НД (наибольшего диаметра) целевых поражений, принимая за точку отсчета исходный суммарный НД; стабильное заболевание (СЗ): отсутствие как существенного уменьшения для того, чтобы считаться ЧО, так и достаточного увеличения, чтобы считаться ПЗ, принимая за точку отсчета наименьший суммарный НД с момента

начала лечения; прогрессирующее заболевание (ПЗ): по меньшей мере 20% увеличение суммарного НД целевых поражений, принимая за точку отсчета наименьший суммарный НД, зарегистрированный с момента начала лечения, или появление одного или более новых поражений.

[00160] Оценка нецелевых поражений

[00161] Полный ответ (ПО): исчезновение всех нецелевых поражений и нормализация уровня опухолевых маркеров; неполный ответ/стабильное заболевание (СЗ): персистенция одного или более нецелевых поражений или/и сохранение уровней опухолевых маркеров выше нормальных пределов; прогрессирующее заболевание (ПЗ): появление одного или более новых поражений и/или однозначное прогрессирование существующих нецелевых поражений.

[00162].Другие критерии ответа

[00163] Другие критерии ответа включают иммуно-зависимые критерии ответа или iRECIST, определенные Wolchok et al., in 2009 (Wolchok JD, et al.; Guidelines for the Evaluation of Immune Therapy Activity in Solid Tumors: Immune-Related Response Criteria. *Clin Cancer Res* 2009; 15(23):7412-20), и пересмотренные критерии ответа Международной рабочей группы (Cheson BD et al,. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J. Clin. Oncol*. 2007; 25:579-586)

[00164] Способы лечения рака включают способы ингибирования роста клеток путем введения терапевтически эффективного количества описанной в данном документе комбинации, в которых комбинация содержит соединение формулы I и ингибитор PD-1, описанные в данном документе. В одном примере ингибитор PD-1 представляет собой AMP-224. В другом примере представлен способ ингибирования роста клеток путем введения терапевтически эффективного количества описанной в данном документе комбинации, в котором комбинация содержит соединение формулы I и антитело к PD-1, выбранное из ниволумаба, пембролизумаба, пидилизумаба, REGN2810 (также известного как SAR-439684), PDR 001, SHR-1210 или MEDI0680.

[00165] Также в данном документе представлены способы ингибирования раковых метастазов у нуждающегося в этом пациента

путем введения терапевтически эффективного количества описанной в данном документе комбинации, в которых комбинация содержит соединение формулы I и ингибитор PD-1, описанные в данном документе. В одном примере ингибитор PD-1 представляет собой AMP-224. В другом примере представлен способ ингибирования метастазов рака у нуждающегося в этом пациента путем введения терапевтически эффективного количества описанной в данном документе комбинации, в котором комбинация содержит соединение формулы I и антитело к PD-1, выбранное из ниволумаба, пембролизумаба, пидилизумаба, REGN2810 (также известного как SAR-439684), PDR 001, SHR-1210 или MEDI0680. В некоторых вариантах реализации изобретения метастазы ингибируются по меньшей мере на около 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 100%.

[00166] В другом аспекте предложен способ уменьшения ранее существовавших опухолевых метастазов у нуждающегося в этом больного раком пациента путем введения терапевтически эффективного количества описанной в данном документе комбинации, в котором комбинация содержит соединение формулы I и ингибитор PD-1, описанные в данном документе. В одном примере ингибитор PD-1 представляет собой AMP-224. В другом примере представлен способ уменьшения уже существующих опухолевых метастазов у нуждающегося в этом больного раком пациента путем введения терапевтически эффективного количества описанной в данном документе комбинации, в котором комбинация содержит соединение формулы I и антитело к PD-1, выбранное из ниволумаба, пембролизумаба, пидилизумаба, REGN2810 (также известного как SAR-439684), PDR 001, SHR-1210 или MEDI0680. В некоторых вариантах реализации изобретения предсуществующие опухолевые метастазы уменьшаются по меньшей мере на 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 100%.

[00167] В другом аспекте способы лечения рака также предусматривают способы снижения опухолевой нагрузки у индивида путем введения терапевтически эффективного количества описанной в данном документе комбинации, в которых комбинация содержит соединение формулы I и ингибитор PD-1, описанные в данном

документе. В одном примере ингибитор PD-1 представляет собой AMP-224. В другом примере представлен способ снижения опухолевой нагрузки у индивида путем введения терапевтически эффективного количества описанной в данном документе комбинации, в котором комбинация содержит соединение формулы I и антитело к PD-1, выбранное из ниволумаба, пембролизумаба, пидилизумаба, REGN2810 (также известного как SAR-439684), PDR 001, SHR-1210 или MEDI0680. В некоторых вариантах реализации изобретения опухолевая нагрузка снижается по меньшей мере на 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 100%.

[00168] В другом аспекте способы лечения рака также предусматривают способы снижения опухолевой нагрузки у субъекта путем введения терапевтически эффективного количества описанной в данном документе комбинации, в которых комбинация содержит соединение формулы I и ингибитор PD-1, описанные в данном документе. В одном примере ингибитор PD-1 представляет собой AMP-224. В другом примере представлен способ снижения опухолевой нагрузки у индивида путем введения терапевтически эффективного количества описанной в данном документе комбинации, в котором комбинация содержит соединение формулы I и антитело к PD-1, выбранное из ниволумаба, пембролизумаба, пидилизумаба, REGN2810 (также известного как SAR-439684), PDR 001, SHR-1210 или MEDI0680. В некоторых вариантах реализации изобретения опухолевая нагрузка снижается по меньшей мере на 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 100%.

[00169] Способы лечения рака, описанные в данном документе, также предусматривают способы увеличения или продления каким-либо другим образом времени до прогрессирования заболевания на определенных стадиях (включая продвинутые стадии рака, такие как описанный в данном документе рак стадии III и IV). Время до прогрессирования заболевания у пациента можно продлевать путем введения терапевтически эффективного количества описанной в данном документе комбинации, при этом комбинация содержит соединение формулы I и ингибитор PD-1, описанные в данном документе. В одном примере ингибитор PD-1 представляет собой AMP-224. В другом примере представлен способ увеличения времени

до прогрессирования заболевания у пациента путем введения терапевтически эффективного количества описанной в данном документе комбинации, в котором комбинация содержит соединение формулы I и антитело к PD-1, выбранное из ниволумаба, пембролизумаба, пидилизумаба, REGN2810 (также известного как SAR-439684), PDR 001, SHR-1210 или MEDI0680. В некоторых вариантах реализации изобретения увеличение представляет собой сравнение между временем до прогрессирования заболевания без лечения и при лечении описанной в данном документе комбинацией. В некоторых вариантах реализации изобретения описанные в данном документе способы продлевают время до прогрессирования заболевания по меньшей мере на 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 1 месяц, 2 месяца, 3 месяца, 4 месяца, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев, 1 год или более, включая промежуточные значения.

[00170] Способы лечения рака, описанные в данном документе, также предусматривают способы увеличения или или продления каким-либо другим образом продолжительности жизни (включая общую продолжительность жизни) пациентов с диагнозом рака, как описано в данном документе. Продолжительность жизни пациента можно увеличить путем введения терапевтически эффективного количества описанной в данном документе комбинации, при этом комбинация содержит соединение формулы I и ингибитор PD-1, описанные в данном документе. В одном примере ингибитор PD-1 представляет собой AMP-224. В другом примере представлен способ продления продолжительности жизни пациента путем введения терапевтически эффективного количества описанной в данном документе комбинации, в котором комбинация содержит соединение формулы I и антитело к PD-1, выбранное из ниволумаба, пембролизумаба, пидилизумаба, REGN2810 (также известного как SAR-439684), PDR 001, SHR-1210 или MEDI0680. В некоторых вариантах реализации изобретения увеличение представляет собой сравнение между продолжительностью жизни без лечения и при лечении описанной в данном документе комбинацией. В некоторых вариантах реализации изобретения описанные в данном документе способы увеличивают продолжительность жизни по меньшей мере на 1 неделю, 2 недели, 3

недели, 4 недели, 1 месяц, 2 месяца, 3 месяца, 4 месяца, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев, 1 год, 2 года или более, включая промежуточные значения.

[00171] Способы лечения рака, описанные в данном документе, также предусматривают способы увеличения выживаемости без прогрессирования пациентов с диагнозом рака, как описано в данном документе. Выживаемость пациента без прогрессирования можно продлевать путем введения терапевтически эффективного количества описанной в данном документе комбинации, при этом комбинация содержит соединение формулы I и ингибитор PD-1, описанные в данном документе. В одном примере ингибитор PD-1 представляет собой AMP-224. В другом примере представлен способ увеличения выживаемости без прогрессирования пациентов с диагнозом рака путем введения терапевтически эффективного количества описанной в данном документе комбинации, в котором комбинация содержит соединение формулы I и антитело к PD-1, выбранное из ниволумаба, пембролизумаба, пидилизумаба, REGN2810 (также известного как SAR-439684), PDR 001, SHR-1210 или MEDI0680. В некоторых вариантах реализации изобретения увеличение представляет собой сравнение между выживаемостью без прогрессирования без лечения и при лечении описанной в данном документе комбинацией. В некоторых вариантах реализации изобретения описанные в данном документе способы увеличивают выживаемость без прогрессирования по меньшей мере на 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 1 месяц, 2 месяца, 3 месяца, 4 месяца, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев, 1 год, 2 года или более, включая промежуточные значения.

[00172] Также в данном документе представлены способы снижения уровня миелоидных супрессорных клеток (МСК) у нуждающегося в этом пациента путем введения эффективного количества описанной в данном документе комбинации, в которых комбинация содержит соединение формулы I и ингибитор PD-1, описанные в данном документе. В другом примере представлен способ снижения уровня миелоидных супрессорных клеток (МСК) у

нуждающегося в этом пациента путем введения эффективного количества описанной в данном документе комбинации, в котором комбинация содержит соединение формулы I и антитело к PD-1, выбранное из ниволумаба, пембролизумаба, пидилизумаба, REGN2810 (также известного как SAR-439684), PDR 001, SHR-1210 или MEDI0680, по сравнению с введением соединения формулы I или ингибитора PD-1 по отдельности. Снижение количества МСК может быть полезно для лечения описанного в данном документе рака. Уровень МСК у пациента-человека можно измерять до, во время и после введения описанной в данном документе комбинации. В некоторых вариантах реализации изобретения может быть полезно сравнить количество МСК у пациента до и после введения. Снижение количества, уровня или числа МСК после введения может указывать на эффективность комбинации, например, при лечении описанного в данном документе рака. Уровни МСК можно отслеживать в течение описанных в данном документе курса лечения или схемы лечения описанной в данном документе комбинацией. В таких случаях определение уровней МСК в разные моменты времени в течение курса введения может указывать на эффективность схемы.

[00173] Также в данном документе предложены способы снижения процента или уровня клеток Treg у нуждающегося в этом пациента. Такие способы включают введение эффективного количества описанной в данном документе комбинации, при этом комбинация содержит соединение формулы I и ингибитор PD-1, описанные в данном документе. В одном примере ингибитор PD-1 представляет собой AMP-224. В другом примере представлен способ снижения процентного содержания или уровня клеток Treg у нуждающегося в этом пациента путем введения пациенту эффективного количества описанной в данном документе комбинации, в котором комбинация содержит соединение формулы I и антитело к PD-1, выбранное из ниволумаба, пембролизумаба, пидилизумаба, REGN2810 (также известного как SAR-439684), PDR 001, SHR-1210 или MEDI0680, при этом введение снижает процентное содержание или уровень клеток Treg у пациента по сравнению с уровнем до введения. Снижение количества клеток Treg может способствовать лечению описанного в данном документе рака. Уровень клеток Treg

у пациента-человека можно измерять до, во время и после введения описанной в данном документе комбинации. В некоторых вариантах реализации изобретения может быть полезно сравнить количество клеток Treg у пациента до и после введения. Снижение количества, уровня или числа клеток Treg после введения может указывать на эффективность комбинации, например, при лечении описанного в данном документе рака. Уровни клеток Treg можно отслеживать в течение описанных в данном документе курса лечения или схемы лечения описанной в данном документе комбинацией. В таких случаях определение уровней клеток Treg в разные моменты времени в течение курса введения может указывать на эффективность схемы.

[00174] Описанные в данном документе комбинации могут быть применимы в способах повышения активности естественных клеток-киллеров (NK). Описанные в данном документе комбинации также могут быть применимы в способах повышения активности цитотоксических Т-клеток. Способы повышения включают приведение NK-клетки или цитотоксической Т-клетки в контакт с описанной в данном документе комбинацией, при этом комбинация повышает активность NK-клетки или цитотоксической Т-клетки по сравнению с ее активностью до контакта. В некоторых вариантах реализации изобретения повышенная активность NK-клетки или цитотоксической Т-клетки наблюдается у больного раком пациента, которому вводили описанную в данном документе комбинацию. Такие комбинации, применимые для повышения активности NK-клеток или цитотоксических Т-клеток, могут включать AMP-224. В других примерах описанные в данном документе комбинации, применимые в способах повышения активности NK-клеток или цитотоксических Т-клеток, включают антитело к PD-1, выбранное из ниволумаба, пембролизумаба, пидилизумаба, REGN2810 (также известного как SAR-439684), PDR 001, SHR-1210 или MEDI0680.

[00175] Описанные в данном документе комбинации также могут усиливать антителозависимую клеточноопосредованную цитотоксичность у больного раком пациента после введения описанной в данном документе комбинации.

[00176] Описанные в данном документе комбинации могут включать введение каждого варианта терапии (*например*, соединения

формулы I и ингибитора PD-1), при этом введение проводят одновременно или последовательно (в любом порядке). В одном варианте реализации изобретения соединение формулы I и ингибитор PD-1 вводят одновременно (*например*, в пределах по меньшей мере 1-5 минут относительно друг друга). В другом варианте реализации изобретения соединение формулы I и ингибитор PD-1 вводят последовательно (*например*, в течение по меньшей мере 10 мин, 15 мин, 30 мин, 1 ч, 2 ч, 5 ч, 10 ч, 12 ч, 1 суток, 2 суток, 5 суток, 7 суток, 14 суток или 21 суток относительно друг друга).

[00177] В одном примере соединение формулы I вводят одновременно с антителом к PD-1, выбранным из ниволумаба, пембролизумаба, пидилизумаба, REGN2810 (также известного как SAR-439684), PDR 001, SHR-1210 или MEDI0680. В другом примере соединение формулы I можно вводить до введения ниволумаба. В другом примере соединение формулы I можно вводить до введения пембролизумаба. В другом примере соединение формулы I можно вводить до введения пидилизумаба. В другом примере соединение формулы I можно вводить до введения REGN2810 (также известного как SAR-439684). В другом примере соединение формулы I можно вводить до введения PDR 001. В другом примере соединение формулы I можно вводить до введения MEDI0680. В другом примере соединение формулы I можно вводить после введения ниволумаба. В другом примере соединение формулы I можно вводить после введения пембролизумаба, атезолизумаба или SHR-1210. В другом примере соединение формулы I можно вводить после введения пидилизумаба, атезолизумаба или SHR-1210. В другом примере соединение формулы I можно вводить после введения REGN2810 (также известного как SAR-439684). В другом примере соединение формулы I можно вводить после введения PDR 001. В другом примере соединение формулы I можно вводить после введения MEDI0680.

[00178] В другом примере соединение формулы I вводят одновременно с AMP-224. В другом примере соединение формулы I вводят до введения AMP-224. В другом примере соединение формулы I вводят после введения AMP-224.

[00179] Соединение формулы I можно вводить, например, один раз в сутки (р/с), два раза в сутки (д/с), один раз в неделю

(р/нд), два раза в неделю (д/нд), три раза в неделю (т/нд) или один раз в месяц (р/м). Например, соединение формулы I можно вводить два раза в сутки. Соединение формулы I можно вводить три раза в неделю. В некоторых случаях соединение формулы I вводят 2-3 раза в неделю. В другом варианте реализации изобретения соединение формулы I вводят один раз в сутки. Соединение можно вводить один раз в сутки в течение от около 1 суток до около 7 суток, от 1 суток до около 14 суток, от 1 суток до около 21 суток, от 1 суток до около 28 суток или ежесуточно до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности. Введение соединения формулы I может, частично, зависеть от толерантности пациента, когда большая толерантность может позволить осуществлять введение в больших дозах или более частое введение. В альтернативном варианте, в случае, когда пациент проявляет слабую толерантность к соединению формулы I, можно осуществлять введение меньшего количества соединения или менее частое дозирование. Введение соединения также можно прекращать, когда достигается максимальный лечебный эффект, а затем возобновлять, когда требуется дополнительное введение, хоть и с альтернативным графиком и дозой. Соединения формулы I можно вводить согласно любой схеме, описанной в данном документе.

[00180] Например, соединение формулы I можно вводить в количестве, составляющем около: 1 мг, 2 мг, 3 мг, 4 мг, 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 30 мг, 35 мг, 40 мг, 45 мг, 50 мг, 60 мг, 70 мг, 80 мг, 85 мг, 90 мг, 100 мг, 125 мг, 150 мг, 175 мг или 200 мг, один раз в сутки. Например, соединение формулы I можно вводить в количестве, составляющем около: 1 мг, 2 мг, 3 мг, 4 мг, 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 30 мг, 35 мг, 40 мг, 45 мг, 50 мг, 60 мг, 70 мг, 80 мг, 85 мг, 90 мг, 100 мг, 125 мг, 150 мг, 175 мг или 200 мг, два раза в неделю. Например, соединение формулы I можно вводить в количестве, составляющем около: 1 мг, 2 мг, 3 мг, 4 мг, 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 30 мг, 35 мг, 40 мг, 45 мг, 50 мг, 60 мг, 70 мг, 80 мг, 85 мг, 90 мг, 100 мг, 125 мг, 150 мг, 175 мг или 200 мг, три раза в неделю. Например, соединение формулы I можно вводить в количестве, составляющем около: 1 мг, 2 мг, 3 мг, 4 мг, 5 мг, 10

мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 30 мг, 35 мг, 40 мг, 45 мг, 50 мг, 60 мг, 70 мг, 80 мг, 85 мг, 90 мг, 100 мг, 125 мг, 150 мг, 175 мг или 200 мг, один раз в неделю. Например, соединение формулы I можно вводить в количестве, составляющем около: 1 мг, 2 мг, 3 мг, 4 мг, 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 30 мг, 35 мг, 40 мг, 45 мг, 50 мг, 60 мг, 70 мг, 80 мг, 85 мг, 90 мг, 100 мг, 125 мг, 150 мг, 175 мг или 200 мг, один раз в 2 недели. Например, соединение формулы I можно вводить в количестве, составляющем около 5 мг или около 10 мг, один раз в сутки. Например, соединение формулы I можно вводить в количестве, составляющем около 5 мг или около 10 мг, два раза в неделю. Например, соединение формулы I можно вводить в количестве, составляющем около 5 мг или около 10 мг, три раза в неделю. Например, соединение формулы I можно вводить в количестве, составляющем около 5 мг или около 10 мг, один раз в неделю. Например, соединение формулы I можно вводить в количестве, составляющем около 5 мг или около 10 мг, один раз в 2 недели. Введение соединения формулы I может быть непрерывным. Введение соединения формулы I может быть периодическим.

[00181] Например, соединение формулы I можно вводить в количестве, составляющем: от 1 мг до около 10 мг, от 1 мг до около 25 мг, от 1 мг до около 50 мг, от 5 мг до около 10 мг, от 5 мг до около 25 мг, от 5 мг до около 50 мг, от 10 мг до около 25 мг, от 10 мг до около 50 мг, от 50 мг до около 100 мг или от 100 мг до около 200 мг, один раз в сутки. Например, соединение формулы I можно вводить в количестве, составляющем: от 1 мг до около 10 мг, от 1 мг до около 25 мг, от 1 мг до около 50 мг, от 5 мг до около 10 мг, от 5 мг до около 25 мг, от 5 мг до около 50 мг, от 10 мг до около 25 мг, от 10 мг до около 50 мг, от 50 мг до около 100 мг или от 100 мг до около 200 мг, два раза в неделю. Например, соединение формулы I можно вводить в количестве, составляющем: от 1 мг до около 10 мг, от 1 мг до около 25 мг, от 1 мг до около 50 мг, от 5 мг до около 10 мг, от 5 мг до около 25 мг, от 5 мг до около 50 мг, от 10 мг до около 25 мг, от 10 мг до около 50 мг, от 50 мг до около 100 мг или от 100 мг до около 200 мг, три раза в неделю. Например, соединение

формулы I можно вводить в количестве, составляющем: от 1 мг до около 10 мг, от 1 мг до около 25 мг, от 1 мг до около 50 мг, от 5 мг до около 10 мг, от 5 мг до около 25 мг, от 5 мг до около 50 мг, от 10 мг до около 25 мг, от 10 мг до около 50 мг, от 50 мг до около 100 мг или от 100 мг до около 200 мг, один раз в неделю. Например, соединение формулы I можно вводить в количестве, составляющем: от 1 мг до около 10 мг, от 1 мг до около 25 мг, от 1 мг до около 50 мг, от 5 мг до около 10 мг, от 5 мг до около 25 мг, от 5 мг до около 50 мг, от 10 мг до около 25 мг, от 10 мг до около 50 мг, от 50 мг до около 100 мг или от 100 мг до около 200 мг, один раз в 2 недели. Введение соединения формулы I может быть непрерывным. Введение соединения формулы I может быть периодическим.

[00182] Например, соединение формулы I можно вводить в количестве, составляющем: от 0,0001 мг/кг до около 200 мг/кг, от 0,001 мг/кг до около 200 мг/кг, от 0,01 мг/кг до около 200 мг/кг, от 0,01 мг/кг до около 150 мг/кг, от 0,01 мг/кг до около 100 мг/кг, от 0,01 мг/кг до около 50 мг/кг, от 0,01 мг/кг до около 25 мг/кг, от 0,01 мг/кг до около 10 мг/кг или от 0,01 мг/кг до около 5 мг/кг, от 0,05 мг/кг до около 200 мг/кг, от 0,05 мг/кг до около 150 мг/кг, от 0,05 мг/кг до около 100 мг/кг, от 0,05 мг/кг до около 50 мг/кг, от 0,05 мг/кг до около 25 мг/кг, от 0,05 мг/кг до около 10 мг/кг или от 0,05 мг/кг до около 5 мг/кг, от 0,5 мг/кг до около 200 мг/кг, от 0,5 мг/кг до около 150 мг/кг, от 0,5 мг/кг до около 100 мг/кг, от 0,5 мг/кг до около 50 мг/кг, от 0,5 мг/кг до около 25 мг/кг, от 0,5 мг/кг до около 10 мг/кг или от 0,5 мг/кг до около 5 мг/кг, один раз в сутки. Например, соединение формулы I можно вводить в количестве, составляющем: от 0,0001 мг/кг до около 200 мг/кг, от 0,001 мг/кг до около 200 мг/кг, от 0,5 мг/кг до около 200 мг/кг, от 0,5 мг/кг до около 150 мг/кг, от 0,5 мг/кг до около 100 мг/кг, от 0,5 мг/кг до около 50 мг/кг, от 0,5 мг/кг до около 25 мг/кг, от 0,5 мг/кг до около 10 мг/кг или от 0,5 мг/кг до около 5 мг/кг, два раза в неделю. Например, соединение формулы I можно вводить в количестве, составляющем: от 0,0001 мг/кг до около 200 мг/кг, от 0,001 мг/кг до около 200 мг/кг, от 0,5 мг/кг до около

200 мг/кг, от 0,5 мг/кг до около 150 мг/кг, от 0,5 мг/кг до около 100 мг/кг, от 0,5 мг/кг до около 50 мг/кг, от 0,5 мг/кг до около 25 мг/кг, от 0,5 мг/кг до около 10 мг/кг или от 0,5 мг/кг до около 5 мг/кг, три раза в неделю. Например, соединение формулы I можно вводить в количестве, составляющем: от 0,0001 мг/кг до около 200 мг/кг, от 0,001 мг/кг до около 200 мг/кг, от 0,5 мг/кг до около 200 мг/кг, от 0,5 мг/кг до около 150 мг/кг, от 0,5 мг/кг до около 100 мг/кг, от 0,5 мг/кг до около 50 мг/кг, от 0,5 мг/кг до около 25 мг/кг, от 0,5 мг/кг до около 10 мг/кг или от 0,5 мг/кг до около 5 мг/кг, один раз в неделю. Например, соединение формулы I можно вводить в количестве, составляющем: от 0,0001 мг/кг до около 200 мг/кг, от 0,001 мг/кг до около 200 мг/кг, от 0,5 мг/кг до около 200 мг/кг, от 0,5 мг/кг до около 150 мг/кг, от 0,5 мг/кг до около 100 мг/кг, от 0,5 мг/кг до около 50 мг/кг, от 0,5 мг/кг до около 25 мг/кг, от 0,5 мг/кг до около 10 мг/кг или от 0,5 мг/кг до около 5 мг/кг, один раз в 2 недели. Введение соединения формулы I может быть непрерывным. Введение соединения формулы I может быть периодическим.

[00183] Например, соединение формулы I можно вводить в количестве, составляющем: от 1 мг/кг до около 200 мг/кг, от 1 мг/кг до около 150 мг/кг, от 1 мг/кг до около 100 мг/кг, от 1 мг/кг до около 50 мг/кг, от 1 мг/кг до около 25 мг/кг, от 1 мг/кг до около 10 мг/кг или от 1 мг/кг до около 5 мг/кг, один раз в сутки. Например, соединение формулы I можно вводить в количестве, составляющем: от 1 мг/кг до около 200 мг/кг, от 1 мг/кг до около 150 мг/кг, от 1 мг/кг до около 100 мг/кг, от 1 мг/кг до около 50 мг/кг, от 1 мг/кг до около 25 мг/кг, от 1 мг/кг до около 10 мг/кг или от 1 мг/кг до около 5 мг/кг, два раза в неделю. Например, соединение формулы I можно вводить в количестве, составляющем: от 1 мг/кг до около 200 мг/кг, от 1 мг/кг до около 150 мг/кг, от 1 мг/кг до около 100 мг/кг, от 1 мг/кг до около 50 мг/кг, от 1 мг/кг до около 25 мг/кг, от 1 мг/кг до около 10 мг/кг или от 1 мг/кг до около 5 мг/кг, три раза в неделю. Например, соединение формулы I можно вводить в количестве, составляющем: от 1 мг/кг до около 200 мг/кг, от 1 мг/кг до около 150 мг/кг, от 1 мг/кг до около 100 мг/кг, от 1

мг/кг до около 50 мг/кг, от 1 мг/кг до около 25 мг/кг, от 1 мг/кг до около 10 мг/кг или от 1 мг/кг до около 5 мг/кг, один раз в неделю. Например, соединение формулы I можно вводить в количестве, составляющем: от 1 мг/кг до около 200 мг/кг, от 1 мг/кг до около 150 мг/кг, от 1 мг/кг до около 100 мг/кг, от 1 мг/кг до около 50 мг/кг, от 1 мг/кг до около 25 мг/кг, от 1 мг/кг до около 10 мг/кг или от 1 мг/кг до около 5 мг/кг, один раз в 2 недели. В одном примере соединение формулы I можно вводить в количестве, составляющем от около 15 мг/кг до около 75 мг/кг, один раз в сутки. В другом примере соединение формулы I можно вводить в количестве, составляющем от около 20 мг/кг до около 50 мг/кг. В другом примере соединение формулы I можно вводить в количестве, составляющем около 0,001 мг/кг, 0,01 мг/кг, 0,05 мг/кг, 0,1 мг/кг, 0,5 мг/кг, 1 мг/кг, 2 мг/кг, 3 мг/кг, 4 мг/кг, 5 мг/кг, 10 мг/кг, 15 мг/кг, 20 мг/кг, 25 мг/кг, 30 мг/кг, 40 мг/кг, 50 мг/кг, 60 мг/кг, 70 мг/кг, 80 мг/кг, 90 мг/кг, 100 мг/кг, 125 мг/кг, 150 мг/кг, 175 мг/кг или 200 мг/кг. Введение соединения формулы I может быть непрерывным. Введение соединения формулы I может быть периодическим.

[00184] В контексте данного документа термин «ежесуточно» означает, что терапевтическое соединение описанной в данном документе комбинации, такое как соединение формулы I, вводят один или более раз в сутки в течение определенного периода времени. Термин «непрерывный» означает, что терапевтическое соединение описанной в данном документе комбинации, такое как соединение формулы I, вводят ежесуточно в течение непрерывного периода, составляющего по меньшей мере от 10 суток до 52 недель. В контексте данного документа подразумевается, что термин периодический или периодически означает прекращение и начало введения с регулярными или нерегулярными интервалами. Например, периодическое введение терапевтического соединения описанной в данном документе комбинации, такого как соединение формулы I, включает введение в течение от одних до шести суток в неделю (*например*, 2-3 раза в неделю или один раз в сутки), введение циклами (*например*, ежесуточное введение в течение двух-восьми последовательных недель, затем период отдыха без введения,

составляющий по меньшей мере одни сутки) или, например, введение через сутки.

[00185] Когда ингибитор PD-1 представляет собой антитело к PD-1, его можно вводить в соответствии с установленными схемами, такими как предложены на вкладыше упаковки. Антитело к PD-1 можно вводить в описанном в данном документе количестве и его можно вводить один раз в неделю (р/нд), один раз в 2 недели (р/2нд), один раз в 3 недели (р/3нд). В одном варианте реализации изобретения антитело к PD-1 вводят один раз в две или три недели. В другом варианте реализации изобретения антитело к PD-1 вводят один раз в 2 недели. В другом варианте реализации изобретения антитело к PD-1 вводят один раз в 3 недели. В другом варианте реализации изобретения антитело к PD-1 вводят два раза в неделю в течение по меньшей мере 3 недель.

[00186] Например, ниволумаб можно вводить в количестве, составляющем от около 0,1 мг/кг до около 10 мг/кг (включая, например, 0,1 мг/кг, 0,3 мг/кг, 0,5 мг/кг, 0,7 мг/кг, 1 мг/кг, 2 мг/кг, 3 мг/кг, 4 мг/кг, 5 мг/кг, 6 мг/кг, 7 мг/кг, 8 мг/кг), один раз в неделю. Например, ниволумаб можно вводить в количестве, составляющем от около 0,1 мг/кг до около 10 мг/кг (включая, например, 0,1 мг/кг, 0,3 мг/кг, 0,5 мг/кг, 0,7 мг/кг, 1 мг/кг, 2 мг/кг, 3 мг/кг, 4 мг/кг, 5 мг/кг, 6 мг/кг, 7 мг/кг, 8 мг/кг), один раз в 2 недели. Например, ниволумаб можно вводить в количестве, составляющем от около 0,1 мг/кг до около 10 мг/кг (включая, например, 0,1 мг/кг, 0,3 мг/кг, 0,5 мг/кг, 0,7 мг/кг, 1 мг/кг, 2 мг/кг, 3 мг/кг, 4 мг/кг, 5 мг/кг, 6 мг/кг, 7 мг/кг, 8 мг/кг), один раз в 4 недели. Например, ниволумаб можно вводить в количестве, составляющем от около 0,1 мг/кг до около 10 мг/кг (включая, например, 0,1 мг/кг, 0,3 мг/кг, 0,5 мг/кг, 0,7 мг/кг, 1 мг/кг, 2 мг/кг, 3 мг/кг, 4 мг/кг, 5 мг/кг, 6 мг/кг, 7 мг/кг, 8 мг/кг), два раза в 4 недели (д/4нд). Например, ниволумаб можно вводить в количестве, составляющем от около 0,1 мг/кг до около 10 мг/кг (включая, например, 0,1 мг/кг, 0,3 мг/кг, 0,5 мг/кг, 0,7 мг/кг, 1 мг/кг, 2 мг/кг, 3 мг/кг, 4 мг/кг, 5 мг/кг, 6 мг/кг, 7 мг/кг, 8 мг/кг), один раз в 3 недели. Введение ниволумаба может быть непрерывным. Введение ниволумаба может быть

периодическим.

[00187] Ниволумаб можно вводить в виде внутривенной инфузии в течение около 10, 20, 30, 40, 50 или 60 или более минут. Ниволумаб можно вводить в виде внутривенной инфузии в течение около 60 минут один раз в 1, 2, 3, 4, 5 или более недель. Ниволумаб можно вводить в виде внутривенной инфузии в течение около 60 минут один раз в две недели. Ниволумаб можно вводить в виде внутривенной инфузии в течение около 60 минут один раз в три недели. Ниволумаб можно вводить в виде внутривенной инфузии в течение около 60 минут один раз в четыре недели. Ниволумаб можно вводить в виде внутривенной инфузии в соответствии с вкладышем упаковки. Введение ниволумаба может быть непрерывным. Введение ниволумаба может быть периодическим.

[00188] Например, пембролизумаб можно вводить в количестве, составляющем от около 0,5 мг/кг до около 20 мг/кг (включая, например, 0,5 мг/кг, 0,7 мг/кг, 1 мг/кг, 2 мг/кг, 3 мг/кг, 4 мг/кг, 5 мг/кг, 6 мг/кг, 7 мг/кг, 8 мг/кг, 9 мг/кг, 10 мг/кг, 15 мг/кг). Например, пембролизумаб можно вводить в количестве, составляющем от около 0,5 мг/кг до около 20 мг/кг (включая, например, 0,5 мг/кг, 0,7 мг/кг, 1 мг/кг, 2 мг/кг, 3 мг/кг, 4 мг/кг, 5 мг/кг, 6 мг/кг, 7 мг/кг, 8 мг/кг, 9 мг/кг, 10 мг/кг, 15 мг/кг) один раз в неделю. Например, пембролизумаб можно вводить в количестве, составляющем от около 0,5 мг/кг до около 20 мг/кг (включая, например, 0,5 мг/кг, 0,7 мг/кг, 1 мг/кг, 2 мг/кг, 3 мг/кг, 4 мг/кг, 5 мг/кг, 6 мг/кг, 7 мг/кг, 8 мг/кг, 9 мг/кг, 10 мг/кг, 15 мг/кг) один раз в 2 недели. Например, пембролизумаб можно вводить в количестве, составляющем от около 0,5 мг/кг до около 20 мг/кг (включая, например, 0,5 мг/кг, 0,7 мг/кг, 1 мг/кг, 2 мг/кг, 3 мг/кг, 4 мг/кг, 5 мг/кг, 6 мг/кг, 7 мг/кг, 8 мг/кг, 9 мг/кг, 10 мг/кг, 15 мг/кг) один раз в 3 недели. Например, пембролизумаб можно вводить в количестве, составляющем от около 0,5 мг/кг до около 20 мг/кг (включая, например, 0,5 мг/кг, 0,7 мг/кг, 1 мг/кг, 2 мг/кг, 3 мг/кг, 4 мг/кг, 5 мг/кг, 6 мг/кг, 7 мг/кг, 8 мг/кг, 9 мг/кг, 10 мг/кг, 15 мг/кг) один раз в 4 недели. Введение пембролизумаба может быть непрерывным. Введение пембролизумаба может быть периодическим.

[00189] Пембролизумаб можно вводить в виде внутривенной инфузии в течение около 10, 20, 30, 40, 50 или 60 или более минут. Пембролизумаб можно вводить в виде внутривенной инфузии в течение около 60 минут один раз в 1, 2, 3, 4, 5 или более недель. Пембролизумаб можно вводить в виде внутривенной инфузии в течение около 60 минут один раз в две недели. Пембролизумаб можно вводить в виде внутривенной инфузии в течение около 60 минут один раз в три недели. Пембролизумаб можно вводить в виде внутривенной инфузии в течение около 60 минут один раз в четыре недели. Пембролизумаб можно вводить в соответствии с предоставленным вкладышем упаковки. Введение пембролизумаба может быть непрерывным. Введение пембролизумаба может быть периодическим.

[00190] Например, пидилизумаб можно вводить в количестве, составляющем от около 0,1 мг/кг до около 30 мг/кг (включая, например, 0,1 мг/кг, 0,3 мг/кг, 0,5 мг/кг, 0,7 мг/кг, 1 мг/кг, 2 мг/кг, 3 мг/кг, 4 мг/кг, 5 мг/кг, 6 мг/кг, 7 мг/кг, 8 мг/кг, 9 мг/кг, 10 мг/кг, 15 мг/кг, 20 мг/кг, 25 мг/кг, 30 мг/кг), один раз в неделю. Например, пидилизумаб можно вводить в количестве, составляющем от около 0,1 мг/кг до около 30 мг/кг (включая, например, 0,1 мг/кг, 0,3 мг/кг, 0,5 мг/кг, 0,7 мг/кг, 1 мг/кг, 2 мг/кг, 3 мг/кг, 4 мг/кг, 5 мг/кг, 6 мг/кг, 7 мг/кг, 8 мг/кг, 9 мг/кг, 10 мг/кг, 15 мг/кг, 20 мг/кг, 25 мг/кг, 30 мг/кг), один раз в 2 недели. Например, пидилизумаб можно вводить в количестве, составляющем от около 0,1 мг/кг до около 30 мг/кг (включая, например, 0,1 мг/кг, 0,3 мг/кг, 0,5 мг/кг, 0,7 мг/кг, 1 мг/кг, 2 мг/кг, 3 мг/кг, 4 мг/кг, 5 мг/кг, 6 мг/кг, 7 мг/кг, 8 мг/кг, 9 мг/кг, 10 мг/кг, 15 мг/кг, 20 мг/кг, 25 мг/кг, 30 мг/кг), один раз в 3 недели. Например, пидилизумаб можно вводить в количестве, составляющем от около 0,1 мг/кг до около 30 мг/кг (включая, например, 0,1 мг/кг, 0,3 мг/кг, 0,5 мг/кг, 0,7 мг/кг, 1 мг/кг, 2 мг/кг, 3 мг/кг, 4 мг/кг, 5 мг/кг, 6 мг/кг, 7 мг/кг, 8 мг/кг, 9 мг/кг, 10 мг/кг, 15 мг/кг, 20 мг/кг, 25 мг/кг, 30 мг/кг), один раз в 4 недели. Введение пидилизумаба может быть непрерывным. Введение пидилизумаба может быть периодическим.

[00191] Пидилизумаб можно вводить в виде внутривенной

инфузии в течение около 10, 20, 30, 40, 50 или 60 или более минут. Пидилизумаб можно вводить в виде внутривенной инфузии в течение около 60 минут один раз в 1, 2, 3, 4, 5 или более недель. Пидилизумаб можно вводить в виде внутривенной инфузии в течение около 60 минут один раз в две недели. Пидилизумаб можно вводить в виде внутривенной инфузии в течение около 60 минут один раз в три недели. Пидилизумаб можно вводить в виде внутривенной инфузии в течение около 60 минут один раз в четыре недели. Введение пидилизумаба может быть непрерывным. Введение пидилизумаба может быть периодическим.

[00192] Например, AMP-224 можно вводить в количестве, составляющем от около 1 мг/кг до около 50 мг/кг (включая, например, 5 мг/кг, 10 мг/кг, 15 мг/кг, 20 мг/кг, 25 мг/кг, 30 мг/кг, 35 мг/кг, 40 мг/кг, 45 мг/кг, 50 мг/кг), один раз в неделю. Например, AMP-224 можно вводить в количестве, составляющем от около 1 мг/кг до около 50 мг/кг (включая, например, 5 мг/кг, 10 мг/кг, 15 мг/кг, 20 мг/кг, 25 мг/кг, 30 мг/кг, 35 мг/кг, 40 мг/кг, 45 мг/кг, 50 мг/кг), один раз в 2 недели. Например, AMP-224 можно вводить (например, путем подкожного введения) в количестве, составляющем от около 1 мг/кг до около 50 мг/кг (включая, например, 5 мг/кг, 10 мг/кг, 15 мг/кг, 20 мг/кг, 25 мг/кг, 30 мг/кг, 35 мг/кг, 40 мг/кг, 45 мг/кг, 50 мг/кг), один раз в 3 недели. Например, AMP-224 можно вводить (например, путем подкожного введения) в количестве, составляющем от около 1 мг/кг до около 50 мг/кг (включая, например, 5 мг/кг, 10 мг/кг, 15 мг/кг, 20 мг/кг, 25 мг/кг, 30 мг/кг, 35 мг/кг, 40 мг/кг, 45 мг/кг, 50 мг/кг), один раз в 4 недели. Введение AMP-224 может быть непрерывным. Введение AMP-224 может быть периодическим.

[00193] AMP-224 можно вводить в виде внутривенной инфузии в течение около 10, 20, 30, 40, 50 или 60 или более минут. AMP-224 можно вводить в виде внутривенной инфузии в течение около 60 минут один раз в 1, 2, 3, 4, 5 или более недель. AMP-224 можно вводить в виде внутривенной инфузии в течение около 60 минут один раз в две недели. AMP-224 можно вводить в виде внутривенной инфузии в течение около 60 минут два раза в три недели. AMP-224

можно вводить в виде внутривенной инфузии в течение около 60 минут три раза в шесть недель. Введение AMP-224 может быть непрерывным. Введение AMP-224 может быть периодическим.

[00194] Например, REGN2810 (также известное как SAR-439684) можно вводить в количестве, составляющем от около 0,1 мг/кг до около 30 мг/кг (включая, например, 0,1 мг/кг, 0,3 мг/кг, 0,5 мг/кг, 0,7 мг/кг, 1 мг/кг, 2 мг/кг, 3 мг/кг, 4 мг/кг, 5 мг/кг, 6 мг/кг, 7 мг/кг, 8 мг/кг, 9 мг/кг, 10 мг/кг, 15 мг/кг, 20 мг/кг, 25 мг/кг, 30 мг/кг), один раз в 2 недели. Например, REGN2810 (также известное как SAR-439684) можно вводить в количестве, составляющем от около 0,1 мг/кг до около 30 мг/кг (включая, например, 0,1 мг/кг, 0,3 мг/кг, 0,5 мг/кг, 0,7 мг/кг, 1 мг/кг, 2 мг/кг, 3 мг/кг, 4 мг/кг, 5 мг/кг, 6 мг/кг, 7 мг/кг, 8 мг/кг, 9 мг/кг, 10 мг/кг, 15 мг/кг, 20 мг/кг, 25 мг/кг, 30 мг/кг), один раз в 4 недели. Например, REGN2810 (также известное как SAR-439684) можно вводить в количестве, составляющем от около 0,1 мг/кг до около 30 мг/кг (включая, например, 0,1 мг/кг, 0,3 мг/кг, 0,5 мг/кг, 0,7 мг/кг, 1 мг/кг, 2 мг/кг, 3 мг/кг, 4 мг/кг, 5 мг/кг, 6 мг/кг, 7 мг/кг, 8 мг/кг, 9 мг/кг, 10 мг/кг, 15 мг/кг, 20 мг/кг, 25 мг/кг, 30 мг/кг), два раза в 4 недели. Например, REGN2810 (также известное как SAR-439684) можно вводить в количестве, составляющем от около 0,1 мг/кг до около 30 мг/кг (включая, например, 0,1 мг/кг, 0,3 мг/кг, 0,5 мг/кг, 0,7 мг/кг, 1 мг/кг, 2 мг/кг, 3 мг/кг, 4 мг/кг, 5 мг/кг, 6 мг/кг, 7 мг/кг, 8 мг/кг, 9 мг/кг, 10 мг/кг, 15 мг/кг, 20 мг/кг, 25 мг/кг, 30 мг/кг), один раз в неделю. Введение REGN2810 (также известного как SAR-439684) может быть непрерывным. Введение REGN2810 может быть периодическим.

[00195] REGN2810 (также известное как SAR-439684) можно вводить в виде внутривенной инфузии в течение около 10, 20, 30, 40, 50 или 60 или более минут. REGN2810 (также известное как SAR-439684) можно вводить в виде внутривенной инфузии в течение около 60 минут один раз в 1, 2, 3, 4, 5 или более недель. REGN2810 (также известное как SAR-439684) можно вводить в виде внутривенной инфузии в течение около 60 минут один раз в две недели. REGN2810 (также известное как SAR-439684) можно вводить

в виде внутривенной инфузии в течение около 60 минут два раза в три недели. REGN2810 (также известное как SAR-439684) можно вводить в виде внутривенной инфузии в течение около 60 минут три раза в шесть недель. Введение REGN2810 (также известного как SAR-439684) может быть непрерывным. Введение REGN2810 (также известного как SAR-439684) может быть периодическим.

[00196] Например, PDR 001 можно вводить в количестве, составляющем от около 0,5 мг/кг до около 30 мг/кг (включая, например, 0,1 мг/кг, 0,3 мг/кг, 0,5 мг/кг, 0,7 мг/кг, 1 мг/кг, 2 мг/кг, 3 мг/кг, 4 мг/кг, 5 мг/кг, 6 мг/кг, 7 мг/кг, 8 мг/кг, 9 мг/кг, 10 мг/кг, 15 мг/кг, 20 мг/кг, 25 мг/кг, 30 мг/кг), один раз в неделю. Например, PDR 001 можно вводить в количестве, составляющем от около 0,5 мг/кг до около 30 мг/кг (включая, например, 0,1 мг/кг, 0,3 мг/кг, 0,5 мг/кг, 0,7 мг/кг, 1 мг/кг, 2 мг/кг, 3 мг/кг, 4 мг/кг, 5 мг/кг, 6 мг/кг, 7 мг/кг, 8 мг/кг, 9 мг/кг, 10 мг/кг, 15 мг/кг, 20 мг/кг, 25 мг/кг, 30 мг/кг), один раз в 2 недели. Например, PDR 001 можно вводить в количестве, составляющем от около 0,5 мг/кг до около 30 мг/кг (включая, например, 0,1 мг/кг, 0,3 мг/кг, 0,5 мг/кг, 0,7 мг/кг, 1 мг/кг, 2 мг/кг, 3 мг/кг, 4 мг/кг, 5 мг/кг, 6 мг/кг, 7 мг/кг, 8 мг/кг, 9 мг/кг, 10 мг/кг, 15 мг/кг, 20 мг/кг, 25 мг/кг, 30 мг/кг), один раз в 3 недели. Например, PDR 001 можно вводить в количестве, составляющем от около 0,5 мг/кг до около 30 мг/кг (включая, например, 0,1 мг/кг, 0,3 мг/кг, 0,5 мг/кг, 0,7 мг/кг, 1 мг/кг, 2 мг/кг, 3 мг/кг, 4 мг/кг, 5 мг/кг, 6 мг/кг, 7 мг/кг, 8 мг/кг, 9 мг/кг, 10 мг/кг, 15 мг/кг, 20 мг/кг, 25 мг/кг, 30 мг/кг), один раз в 4 недели. Введение PDR 001 может быть непрерывным. Введение PDR 001 может быть периодическим.

[00197] PDR 001 можно вводить в виде внутривенной инфузии в течение около 10, 20, 30, 40, 50 или 60 или более минут. PDR 001 можно вводить в виде внутривенной инфузии в течение около 60 минут один раз в 1, 2, 3, 4, 5 или более недель. PDR 001 можно вводить в виде внутривенной инфузии в течение около 60 минут один раз в две недели. PDR 001 можно вводить в виде внутривенной инфузии в течение около 60 минут два раза в три недели. PDR 001 можно вводить в виде внутривенной инфузии в течение около 60

минут один раз в три недели. Введение PDR 001 может быть непрерывным. Введение PDR 001 может быть периодическим.

[00198] Например, MEDI0680 можно вводить в количестве, составляющем от около 0,5 мг/кг до около 30 мг/кг (включая, например, 0,1 мг/кг, 0,3 мг/кг, 0,5 мг/кг, 0,7 мг/кг, 1 мг/кг, 2 мг/кг, 3 мг/кг, 4 мг/кг, 5 мг/кг, 6 мг/кг, 7 мг/кг, 8 мг/кг, 9 мг/кг, 10 мг/кг, 15 мг/кг, 20 мг/кг, 25 мг/кг, 30 мг/кг), один раз в неделю. Например, MEDI0680 можно вводить в количестве, составляющем от около 0,5 мг/кг до около 30 мг/кг (включая, например, 0,1 мг/кг, 0,3 мг/кг, 0,5 мг/кг, 0,7 мг/кг, 1 мг/кг, 2 мг/кг, 3 мг/кг, 4 мг/кг, 5 мг/кг, 6 мг/кг, 7 мг/кг, 8 мг/кг, 9 мг/кг, 10 мг/кг, 15 мг/кг, 20 мг/кг, 25 мг/кг, 30 мг/кг), один раз в 2 недели. Например, MEDI0680 можно вводить в количестве, составляющем от около 0,5 мг/кг до около 30 мг/кг (включая, например, 0,1 мг/кг, 0,3 мг/кг, 0,5 мг/кг, 0,7 мг/кг, 1 мг/кг, 2 мг/кг, 3 мг/кг, 4 мг/кг, 5 мг/кг, 6 мг/кг, 7 мг/кг, 8 мг/кг, 9 мг/кг, 10 мг/кг, 15 мг/кг, 20 мг/кг, 25 мг/кг, 30 мг/кг), один раз в 3 недели. Например, MEDI0680 можно вводить в количестве, составляющем от около 0,5 мг/кг до около 30 мг/кг (включая, например, 0,1 мг/кг, 0,3 мг/кг, 0,5 мг/кг, 0,7 мг/кг, 1 мг/кг, 2 мг/кг, 3 мг/кг, 4 мг/кг, 5 мг/кг, 6 мг/кг, 7 мг/кг, 8 мг/кг, 9 мг/кг, 10 мг/кг, 15 мг/кг, 20 мг/кг, 25 мг/кг, 30 мг/кг), один раз в 4 недели. Введение MEDI0680 может быть непрерывным. Введение MEDI0680 может быть периодическим.

[00199] MEDI0680 можно вводить в виде внутривенной инфузии в течение около 10, 20, 30, 40, 50 или 60 или более минут. MEDI0680 можно вводить в виде внутривенной инфузии в течение около 60 минут один раз в 1, 2, 3, 4, 5 или более недель. MEDI0680 можно вводить в виде внутривенной инфузии в течение около 60 минут один раз в две недели. MEDI0680 можно вводить в виде внутривенной инфузии в течение около 60 минут два раза в три недели. MEDI0680 можно вводить в виде внутривенной инфузии в течение около 60 минут один раз в три недели. Введение MEDI0680 может быть непрерывным. Введение MEDI0680 может быть периодическим.

[00200] Например, SHR-1210 можно вводить в количестве,

составляющем от около 0,5 мг/кг до около 20 мг/кг (включая, например, 0,1 мг/кг, 0,3 мг/кг, 0,1 мг/кг, 0,3 мг/кг, 0,5 мг/кг, 0,7 мг/кг, 1 мг/кг, 2 мг/кг, 3 мг/кг, 4 мг/кг, 5 мг/кг, 6 мг/кг, 7 мг/кг, 8 мг/кг, 9 мг/кг, 10 мг/кг, 15 мг/кг, 20 мг/кг), один раз в неделю. Например, SHR-1210 можно вводить в количестве, составляющем от около 0,5 мг/кг до около 20 мг/кг (включая, например, 0,1 мг/кг, 0,3 мг/кг, 1 мг/кг, 3 мг/кг, 0,5 мг/кг, 0,7 мг/кг, 1 мг/кг, 2 мг/кг, 3 мг/кг, 4 мг/кг, 5 мг/кг, 6 мг/кг, 7 мг/кг, 8 мг/кг, 9 мг/кг, 10 мг/кг, 15 мг/кг, 20 мг/кг), один раз в 2 недели. Например, SHR-1210 можно вводить в количестве, составляющем от около 0,5 мг/кг до около 20 мг/кг (включая, например, 0,1 мг/кг, 0,3 мг/кг, 1 мг/кг, 3 мг/кг, 0,5 мг/кг, 0,7 мг/кг, 1 мг/кг, 2 мг/кг, 3 мг/кг, 4 мг/кг, 5 мг/кг, 6 мг/кг, 7 мг/кг, 8 мг/кг, 9 мг/кг, 10 мг/кг, 15 мг/кг, 20 мг/кг), один раз в 3 недели. Например, SHR-1210 можно вводить в количестве, составляющем от около 0,5 мг/кг до около 20 мг/кг (включая, например, 0,1 мг/кг, 0,3 мг/кг, 1 мг/кг, 3 мг/кг, 0,5 мг/кг, 0,7 мг/кг, 1 мг/кг, 2 мг/кг, 3 мг/кг, 4 мг/кг, 5 мг/кг, 6 мг/кг, 7 мг/кг, 8 мг/кг, 9 мг/кг, 10 мг/кг, 15 мг/кг, 20 мг/кг), один раз в 4 недели. Введение SHR-1210 может быть непрерывным. Введение SHR-1210 может быть периодическим.

[00201] SHR-1210 можно вводить в виде внутривенной инфузии в течение около 10, 20, 30, 40, 50 или 60 или более минут. SHR-1210 можно вводить в виде внутривенной инфузии в течение около 60 минут один раз в 1, 2, 3, 4, 5 или более недель. SHR-1210 можно вводить в виде внутривенной инфузии в течение около 60 минут один раз в две недели. SHR-1210 можно вводить в виде внутривенной инфузии в течение около 60 минут два раза в три недели. SHR-1210 можно вводить в виде внутривенной инфузии в течение около 60 минут один раз в три недели. Введение SHR-1210 может быть непрерывным. Введение SHR-1210 может быть периодическим.

[00202] Описанные в данном документе комбинации можно вводить согласно схеме. Схема может быть спланирована так, чтобы обеспечивать терапевтически эффективные количества соединения формулы I и ингибитора PD-1 (*например*, антитела к PD-1) в

течение заданного периода времени (*например*, времени введения). Схема может быть спланирована так, чтобы ограничивать или предотвращать побочные явления или нежелательные осложнения, связанные с каждым из компонентов описанной в данном документе комбинации. Схема может быть спланирована таким образом, который приводит к повышению эффекта обоих вариантов терапии в комбинации (*например*, синергии). Схемы, применимые для лечения рака, могут включать любое количество суток введения, что можно повторять при необходимости. Периоды введения могут прерываться периодом отдыха, который исключает введение по меньшей мере одного варианта терапии. Например, схема может включать периоды введения, которые включают 2, 3, 5, 7, 10, 15, 21, 28 или более суток. Эти периоды можно повторять. Например, схема может включать определенное количество суток, как было описано ранее, при этом схему повторяют 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 и более раз.

[00203] Схемы могут включать период отдыха, составляющий по меньшей мере 1, 2, 3, 5, 7, 10 или более суток, когда по меньшей мере один вариант терапии пациенту не вводят. Период отдыха можно определить, например, путем отслеживания реакции пациента на лекарственный препарат или путем определения эффективности лечения. Период отдыха может быть применим к одному варианту терапии так, чтобы в течение периода отдыха прерывать введение только одного варианта терапии из описанной в данном документе комбинации, при этом другой (-ие) вариант (-ы) терапии продолжают вводить. Периоды отдыха могут быть применимы ко всем вариантам терапии, вводимым субъекту, так, что субъект не получает терапию в течение определенного периода во время периода отдыха.

[00204] Применение описанных в данном документе схем для лечения рака с помощью описанных в данном документе комбинаций можно продолжать до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности.

[00205] Схемы для введения описанных в данном документе комбинаций включают, например, введение соединения формулы I два раза в неделю или три раза в неделю и введение ингибитора PD-1.

Например, соединение формулы I можно вводить один раз в сутки в течение около 21 суток, а описанное в данном документе антитело к PD-1 можно вводить один раз в 2 недели или один раз в 4 недели. Например, соединение формулы I можно вводить два раза в неделю или три раза в неделю, а описанное в данном документе антитело к PD-1 можно вводить один раз в 2 недели. В другой типовой схеме соединение формулы I можно вводить два раза в неделю или три раза в неделю, а антитело к PD-1 можно вводить два раза в неделю в течение 2 или 3 недель. В другой типовой схеме соединение формулы I можно вводить два раза в неделю или три раза в неделю, а антитело к PD-1 можно вводить один раз в 3 недели. В другой типовой схеме соединение формулы I можно вводить два раза в неделю, а описанное в данном документе антитело к PD-1 можно вводить один раз в неделю, один раз в 2 недели или один раз в 3 недели. В некоторых случаях такие схемы включают введение антитела к PD-1 один раз в неделю, один раз в 2 недели или один раз в 3 недели. В другой типовой схеме соединение формулы I можно вводить три раза в неделю, а описанный в данном документе ингибитор PD-1 можно вводить один раз в неделю, один раз в 2 недели или один раз в 3 недели. В некоторых случаях такие схемы включают введение антитела к PD-1 один раз в неделю, один раз в 2 недели или один раз в 3 недели. В некоторых случаях такие схемы включают введение соединения формулы I один раз в сутки. В некоторых случаях такие режимы включают введение соединения формулы I один раз в сутки в течение по меньшей мере 21 суток. В другой типовой схеме соединение формулы I можно вводить один раз в сутки или один раз в неделю, а ингибитор PD-1 (*например*, антитело к PD-1) вводят один раз в неделю, один раз в 2 недели или один раз в 3 недели.

[00206] Схема может представлять собой схему для введения пембролизумаба с соединением формулы I, описанным в данном документе. В одной типовой схеме, включающей пембролизумаб, соединение формулы I можно вводить два раза в неделю или три раза в неделю, а пембролизумаб вводят в соответствии с информацией по применению, приведенной, например, на вкладыше упаковки. В другой типовой схеме пембролизумаб вводят в

количестве от около 1 мг/кг до около 10 мг/кг на 1 сутки схемы и после этого два раза в неделю в течение по меньшей мере трех недель до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности, а соединение формулы I вводят два раза в неделю или три раза в неделю в течение того же периода времени. В другой типовой схеме пембролизумаб вводят в количестве от около 1 мг/кг до около 10 мг/кг на 1 сутки схемы и после этого один раз в 3 недели до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности, а соединение формулы I вводят два раза в неделю или три раза в неделю в течение того же периода времени. Пембролизумаб можно вводить два раза в неделю в течение 3 недель с соединением формулы I, при этом соединение формулы I вводят, например, два раза в неделю или три раза в неделю в течение курса такой схемы. Пембролизумаб можно вводить один раз в неделю в течение 3 недель с соединением формулы I, при этом соединение формулы I вводят, например, два раза в неделю или три раза в неделю в течение курса такой схемы. В другой типовой схеме пембролизумаб можно вводить один раз в неделю в течение 3 недель с соединением формулы I, при этом соединение формулы I вводят, например, один раз в сутки или один раз в неделю в течение курса такой схемы. Такие схемы можно повторять, как описано выше (*например*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 и более раз).

[00207] В другой типовой схеме, включающей пембролизумаб, соединение формулы I можно вводить один раз в сутки, а пембролизумаб вводят в соответствии с информацией по применению, приведенной, например, на вкладыше упаковки. В другой типовой схеме пембролизумаб вводят в количестве от около 1 мг/кг до около 10 мг/кг на 1 сутки схемы и после этого два раза в неделю в течение по меньшей мере трех недель до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности, а соединение формулы I вводят один раз в сутки в течение того же периода времени. В другой типовой схеме пембролизумаб вводят в количестве от около 1 мг/кг до около 10 мг/кг на 1 сутки схемы и после этого один раз в 3 недели до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности, а соединение формулы I вводят один раз в сутки в течение того же периода времени. Пембролизумаб можно вводить два

раза в неделю в течение 3 недель с соединением формулы I, при этом соединение формулы I вводят, например, один раз в сутки в течение курса такой схемы. Пембролизумаб можно вводить один раз в неделю в течение 3 недель с соединением формулы I, при этом соединение формулы I вводят, например, один раз в сутки в течение курса такой схемы. Такие схемы можно повторять, как описано выше (*например*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 и более раз).

[00208] Схема может представлять собой схему для введения ниволумаба с соединением формулы I, описанным в данном документе. В одной типовой схеме, включающей ниволумаб, соединение формулы I можно вводить два раза в неделю или три раза в неделю, а ниволумаб вводят в соответствии с информацией по применению, приведенной, например, на вкладыше упаковки. В другой типовой схеме ниволумаб вводят в количестве от около 1 мг/кг до около 5 мг/кг на 1 сутки и после этого два раза в неделю в течение 3 недель до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности, а соединение формулы I вводят два раза в неделю или три раза в неделю в течение того же периода времени. В другой типовой схеме ниволумаб вводят в количестве от около 1 мг/кг до около 5 мг/кг на 1 сутки и после этого один раз в 2 недели до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности, а соединение формулы I вводят два раза в неделю или три раза в неделю в течение того же периода времени. В другой типовой схеме ниволумаб можно вводить один раз в 2 недели, при этом соединение формулы I вводят, например, два раза в неделю или три раза в неделю в течение курса такой схемы. В другой типовой схеме ниволумаб можно вводить один раз в 2 недели, при этом соединение формулы I вводят, например, один раз в сутки или один раз в неделю в течение курса такой схемы. Такие схемы можно повторять, как описано выше (*например*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 и более раз).

[00209] В другой типовой схеме, включающей ниволумаб, соединение формулы I можно вводить один раз в сутки, а ниволумаб вводят в соответствии с информацией по применению, приведенной, например, на вкладыше упаковки. В другой типовой схеме ниволумаб

вводят в количестве от около 1 мг/кг до около 5 мг/кг на 1 сутки и после этого два раза в неделю в течение 3 недель до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности, а соединение формулы I вводят один раз в сутки в течение того же периода времени. В другой типовой схеме ниволумаб вводят в количестве от около 1 мг/кг до около 5 мг/кг на 1 сутки и после этого один раз в 2 недели до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности, а соединение формулы I вводят один раз в сутки в течение того же периода времени. В другой типовой схеме ниволумаб можно вводить один раз в 2 недели, при этом соединение формулы I вводят, например, один раз в сутки в течение курса такой схемы. Такие схемы можно повторять, как описано выше (*например*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 и более раз).

[00210] Следует также понимать, что описанные в данном документе комбинации для лечения рака можно вводить совместно с другими активными агентами, отличными от тех, которые присутствуют в описанных в данном документе комбинациях (*например*, противораковыми агентами). Схемы для введения описанной в данном документе комбинации, включая типовые схемы, приведенные выше, можно модифицировать по мере необходимости, чтобы включить введение таких активных агентов. Введение таких активных агентов, *например*, противораковых агентов, можно проводить один раз в сутки, один раз в неделю, один раз в месяц, два раза в сутки, два раза в неделю, три раза в неделю, один раз в 2 недели, один раз в 3 недели или один раз в 4 недели или в соответствии с информацией по применению таких противораковых агентов, приведенной, например, на вкладыше упаковки. Типовые противораковые агенты включают, но не ограничиваются этим: абраксан; абиратерон; ace-11; акларубицин; ацивицин; акодазола гидрохлорид; акронин; актиномицин; ацилфульвен; адеципенол; адозелезин; адриамицин; алдеслейкин; полностью транс-ретиноевую кислоту (ATRA); альтретамин; амбамустин; амбомицин; аметантронацетат; амидокс; амифостин; аминоглютетимид; аминолевулиновую кислоту; амрубицин; амсакрин; анагрелид; анастрозол; андрографолид; антареликс; антрамицин; афидиколин

глицинат; апуриновую кислоту; ара-CDP-DL-PTBA; аргининдезаминазу; ARRY-162; ARRY-300; ARRY-142266; AS703026; аспарагиназу; асперлин; асулакрин; атаместан; атримустин; аксинастатин 1; аксинастатин 2; аксинастатин 3; азасетрон; азатоксин; азатирозин; азацитидин; AZD8330; азетепу; азотомицин; баланол; батимастат; BAY 11-7082; BAY 43-9006; BAY 869766; бендамустин; бензохлорины; бензодепу; бензоилстауроспорин; бета-алетин; бетакламицин B; бетулиновую кислоту; ингибитор b-FGF; бикалутамид; бизантрен; бисазиридинилспермин; биснафид; биснафид-димезилат; бистратен A; бисантрен гидрохлорид; блеомицин; блеомицинсульфат; бусульфан; бизелезин; брефлат; бортезомибом; бреквинар натрия; бропиримин; будотитан; бутионин сульфоксимин; бриостатин; кактиномицин; калустерон; кальципотриол; кальфостин C; производные камптотецина; капецитабин; карбоксамид-амино-триазол; карбоксиамидотриазол; CaRest M3; CARN 700; карацемид; карбетимер; карбоплатин; кармустин; пиридин гидрохлорид; карзелезин; кастаноспермин; цекропин B; седефингол; целекоксиб; цетрореликс; хлорины; хлорохиноксалинсульфонамид; цикапрост; хлорамбуцил; хлорфузин; циролемицин; цисплатин; CI-1040; цис-порфирин; кладрибин; аналоги кломифена; клотримазол; коллимицин A; коллимицин B; комбретастатин A4; аналог комбретастатина; конагенин; крамбесцидин 816; криснатол; криснатол мезилат; криптофицин 8; производные криптофицина A; курацин A; циклопентантрахиноны; циклоплатам; ципемицин; циклофосфамид; цитарабин; цитарабин-окфосфат; цитолитический фактор; цитостатин; дакарбазин; дактиномицин; даунорубицин; даунорубицин гидрохлорид; декарбазин; дакликсимаб; дазатиниб; децитабин; дегидродидемнин B; деслорелин; дексаметазон; дексифосфамид; дексразоксан; дексверапамил; дексормаплатин; дезагуанин; дезагуанин мезилат; диазиквон; дидемнин B; дидокс; диэтилнорспермин; дигидро-5-азацитидин; дигидротаксол; 9-диоксамицин; дифенилпиромустин; докозанол; доласетрон; доцетаксел; доксорубицин; доксорубицин гидрохлорид; доксифлуридин; дролоксифен; дролоксифенцитрат; дромостанолон пропионат; дронобинол; дуазомицин; дуокармицин SA; эбселен; экомустин; эдельфозин; эдреколомаб; эдатрексат;

эфлорнитин гидрохлорид; эфлорнитин; элемен; эмитефур; элсамитруцин; энлоплатин; энпромат; эпипропидин; эпирубицин; эпирубицин гидрохлорид; эпристерид; эрбулозол; эрибулин; эзорубицин гидрохлорид; эстрамустин; эстрамустин натрий фосфат; этанидазол; этопозид; этопозидфосфат; этоприн; экземестан; фадрозол; фадрозол гидрохлорид; фазарабин; фенретинид; филграстит; финастерид; флавопиридол; флезеластин; флуастерон; флоксуридин; флударабина фосфат; флударабин; фтороунорубицин гидрохлорид; форфенимекс; форместан; фторурацил; флоксуридин; флуроцитабин; фосквидон; фостриецин натрий; фостриецин; фотемустин; гадолиний-тексафирин; нитрат галлия; галоцитабин; ганиреликс; ингибиторы желатиназы; гемцитабин; гельданамицин; госсифол; GDC-0973; GSK1120212/траметиниб; герцептин; гидроксимочевину; гепсульфам; херегулин; гексаметилен бисацетамид; гиперицин; ибандроновую кислоту; ибрутиниб; идаруцибин; идарубицин гидрохлорид; ифосфамид; канфосфамид; илмофозин; ипроплатин; идоксифен; идрамантон; илмофозин; иломастат; имидазоакридоны; иматиниб (*например*, ГЛИВЕК); имиквимод; йобенгуан; йододоксорубицин; ипомеанол; иринотекан; иринотекан гидрохлорид; ирсогладин; изобенгазол; изогомоаликондрин B; итасетрон; иимофозин; интерлейкин IL-2 (включая рекомбинантный интерлейкин II или rIL2); интерферон альфа-2a; интерферон альфа-2b; интерферон альфа-n1; интерферон альфа-n3; интерферон бета-1a; интерферон гамма-1b; джасплакинолид; кахалалид F; ламелларин N триацетат; ланреотид; лейнамицин; ленограстим; лантинансульфат; лептолстатин; летрозол; лейпрорелин; левамизол; леналидомид; ленватиниб; лиарозол; лиссоклинамид 7; лобаплатин; ломбрицин; лометрексол; лонидамин; лозоксантрон; ловастатин; локсорибин; луртотекан; лютеций-тексафирин; лизофиллин; ланреотид ацетат; лапатиниб; летрозол; лейковорин; лейпролид ацетат; лиарозол гидрохлорид; лометрексол натрий; ломустин; лозоксантрон гидрохлорид; помалидомид; LY294002; майтанзин; манностатин A; маримастат; мазопрокол; маспин; ингибиторы матрилизина; меногарил; мербарон; метерелин; метиониназу; метоклопрамид; ингибитор MIF; мифепристон; милтефозин; миримостим; митогуазон; митолактол;

митонафид; митоксантрон; мофаротен; молграмостим; мопидамол; микапероксид B; мириапорон; майтанзин; мехлорэтамин гидрохлорид; мегестролацетат; меленгестролацетат; мелфалан; меркаптопурин; метотрексат; метотрексат натрия; метоприн; метуредепу; митиндомид; митокарцин; митокромин; митогиллин; митомальцин; митомицин; митоспер; митотан; митоксантрон гидрохлорид; микофенольную кислоту; нафарелин; нагрестип; напавин; нафтерпин; нартограстим; недаплатин; неморубицин; неридную кислоту; нилютамид; низамицин; модуляторы оксида азота; нитроксильный антиоксидант; нитруллин; нокодазол; ногаламицин; облимерсен (ГЕНАСЕНС); октреотид; окиценон; олигонуклеотиды; онапристон; ондансетрон; ондансетрон; орацин; пероральный цитокиновый индуктор; ормаплатин; оксисуран; оксалоплатин; осатерон; оксалиплатин; оксауномицин; палауамин; пальмитоилризоксин; памидроновую кислоту; панакситриол; паномифен; парабактин; пазеллиптин; пегаспаргаз; пелдезин; пентозанполисульфат натрия; пентостатин; пентрозол; перфлуброн; перфосфамид; периллиловый спирт; феназиномицин; фенилацетата; ингибиторы фосфатазы; пицибанил; пилокарпин гидрохлорид; пирарубицин; пиритрексим; плацетин A; плацетин B; порфиромицин; преднизолон; простагландин J2; пиразолоакридин; паклитаксел; PD035901; PD184352; PD318026; PD98059; пелиомицин; пентамустин; сульфат пепломицина; PKC412; пипоброман; пипосульфан; пироксантрон гидрохлорид; пликамицин; пломестан; подофиллотоксин; полифенол E; порфимер натрия; порфиромицин; преднимустин; прокарбазин; прокарбазин гидрохлорид; пуромицин; пуромицин гидрохлорид; пиразофурин; ралтитрексед; рамосетрон; ретеллиптин деметилированный; ризоксин; ритуксимаб; RII ретинамид; роглетимид; рохитукин; ромуртид; рохинимекс; рубигинон B1; рубоксил; рибоприн; ромидепсин; сафингол; сафингол гидрохлорид; саинтопин; саркофитол A; сарграмостим; семустин; сизофиран; собузоксан; борокаптат натрия; фенилацетат натрия; солверол; сонермин; сорафениб; сунитиниб; спарфозовую кислоту; спикамицин D; спиромустин; спленопентин; спонгистатин 1; спонгистатин 2; спонгистатин 3; спонгистатин 4; спонгистатин 5; спонгистатин 6; спонгистатин 7; спонгистатин 8; и спонгистатин 9; скваламин;

стипиамид; ингибиторы стромелизина; сульфинозин; сурадисту; сурамин; свайнсонин; SB239063; селуметиниб/ AZD6244; симтразен; SP600125; сарфозат натрия; спарсомицин; спирогерманий гидрохлорид; спироплатин; стрептонигрин; стрептозоцин; сулофенур; таллимустин; тамоксифен метиодид; тауромустин; тазаротен; текогалан натрия; тегафур; теллурапирилий; темопорфин; темозоламид; тенипозид; тетрахлордекаоксид; тетразомин; талибластин; тиокоралин; тромбопоэтин; тималфазин; агонист рецептора тимопоэтина; тимотринан; тирапазамин; титаноцен бихлорид; топсентин; торемифен; третиноин; триацетилуридин; трицирибин; триметрексат; трипторелин; трописетрон; туростерид; тирфостин; талисомицин; TAK-733; таксотер; тегафур; телоксантрон гидрохлорид; тероксирон; тестолактон; тиамиприн; тиогуанин; тиотеп; тиазофурин; тирапазамин; торемифенцитрат; трастузумаб; трестолон ацетат; трицирибинфосфат; триметрексат; триметрексат глюкуронат; трипторелин; тубулозол гидрохлорид; родственный фактору некроза опухоли лиганд, индуцирующий апоптоз (TRAIL); ингибиторы UBC; убенимекс; U0126; урациловый иприт; уредепу;вапреотид; вариолин B; веларесол; верамин; вертепорфин; винорелбин; винксалтин; витаксин; винбластин; винбластинсульфат; винкристинсульфат; виндезин; виндезинсульфат; винепидинсульфат; виницинатсульфат; винелеуринсульфат; винорелбинтартрат; винирозидинсульфат; винзолидинсульфат; ворозол; вортманнин; XL518; занотерон; зеniплатин; зиласкорб; цитостатин; циностатин; и зорубицин гидрохлорид.

[00211] Другие типовые противораковые агенты включают эрбулозол (*например*, R-55104); доластатин 10 (*например*, DLS-10 и NSC-376128); мивобулин изетионат (*например*, CI-980); NSC-639829; дискодермолид (*например*, NVP-XX-A-296); ABT-751 (Abbott; *например*, E-7010); альториртин A; альториртин C; цемадотин гидрохлорид (*например*, LU-103793 и NSC-D-669356); эпотилон A; эпотилон B; эпотилон C; эпотилон D; эпотилон E; эпотилон F; эпотилон B N-оксид; эпотилон A N-оксид; 16-аза-эпотилон B; 21-аминоэпотилон B; 21-гидроксиэпотилон D; 26-фторэпотилон; ауристатин PE (*например*, NSC-654663); соблидотин (*например*, TZT-

1027); LS-4559-P (Pharmacia; *например*, LS-4577); LS-4578 (Pharmacia; *например*, LS-477-P); LS-4477 (Pharmacia); LS-4559 (Pharmacia); RPR-112378 (Aventis); DZ-3358 (Daiichi); FR-182877 (Fujisawa; *например*, WS-9265B); GS-164 (Takeda); GS-198 (Takeda); KAR-2 (Hungarian Academy of Sciences); BSF-223651 (BASF; *например*, ILX-651 и LU-223651); SAH-49960 (Lilly/Novartis); SDZ-268970 (Lilly/Novartis); AM-97 (Armad/Kyowa Hakko); AM-132 (Armad); AM-138 (Armad/Kyowa Hakko); IDN-5005 (Indena); криптофицин 52 (*например*, LY-355703); AC-7739 (Ajinomoto; *например*, AVE-8063A и CS-39.HCl); AC-7700 (Ajinomoto; *например*, AVE-8062; AVE-8062A; CS-39-L-Ser.HCl; и RPR-258062A); витилевуамид; тубулизин A; канадензол; CA-170 (Curis, Inc.); центауреидин (*например*, NSC-106969); T-138067 (Tularik; *например*, T-67; TL-138067 и TI-138067); COBRA-1 (Parker Hughes Institute; *например*, DDE-261 и WHI-261); H10 (Kansas State University); H16 (Kansas State University); онкоцидин A1 (*например*, BTO-956 и DIME); DDE-313 (Parker Hughes Institute); фиджианолид B; лаулималид; SPA-2 (Parker Hughes Institute); SPA-1 (Parker Hughes Institute; *например*, SPIKET-P); 3-IAABU (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine; *например*, MF-569); наркозин (*например*, NSC-5366); наскапин; D-24851 (Asta Medica); A-105972 (Abbott); гемиастерлин; 3-BAABU (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine; *например*, MF-191); TMPN (Arizona State University); ванадоцен ацетилацетонат; T-138026 (Tularik); монсатрол; инаноцин (*например*, NSC-698666); 3-IAABE (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine); A-204197 (Abbott); T-607 (Tuarik; *например*, T-900607); RPR-115781 (Aventis); элеутеробины (*например*, десметилэлеутеробин; дезаэтилэлеутеробин; изоэлеутеробин A; и Z-элеутеробин); карибаэозид; карибаэолин; галихондрин B; D-64131 (Asta Medica); D-68144 (Asta Medica); диазонамид A; A-293620 (Abbott); NPI-2350 (Nereus); таккалонолид A; TUB-245 (Aventis); A-259754 (Abbott); диозостатин; (-)-фенилагистин (*например*, NSCL-96F037); D-62638 (Asta Medica); D-62636 (Asta Medica); миосеверин B; D-43411 (Zentaris; *например*, D-81862); A-289099 (Abbott); A-318315 (Abbott); HTI-286 (*например*, SPA-110; трифторацетат) (Wyeth); D-

82317 (Zentaris); D-82318 (Zentaris); SC-12983 (NCI); натриевую соль фосфата ресверастатина; BPR-OY-007 (National Health Research Institutes); и SSR-250411 (Sanofi); гозерелин; лейпролид; триптолид; гомогаррингтонин; топотекан; итраконазол; дезоксиаденозин; сертралин; питавастатин; клофазимин; 5-нонилокситриптамин; вемурафениб; дабрафениб; гефитиниб (ИРЕССА); эрлотиниб (ТАРЦЕВА); цетуксимаб (ЭРБИТУКС); лапатиниб (ТАЙКЕРБ); панитумумаб (ВЕКТИБИКС); вандетаниб (КАПРЕСЛА); афатиниб/BIBW2992; CI-1033/канертиниб; нератиниб/HKI-272; CP-724714; TAK-285; AST-1306; ARRY334543; ARRY-380; AG-1478; дакомитиниб/PF299804; OSI-420/десметил-эрлотиниб; AZD8931; AEE726; пелитиниб/EKB-569; CUDC-101; WZ8040; WZ4002; WZ3146; AG-490; XL647; PD153035; 5-азатиоприн; 5-аза-2'-дезоксицитидин; 17-N-аллиламино-17-деметоксигельданамицин (17-AAG); 20-эпи-1,25 дигидроксивитамин D3; 5 этинилурацил; и BMS-599626.

[00212] В некоторых вариантах реализации изобретения описанные в данном документе комбинации вводят совместно с противораковым агентом, описанным выше, при этом противораковый агент обладает известной активностью против конкретного вида рака (*например*, гемцитабин, вводимый с описанной в данном документе комбинацией, для лечения рака поджелудочной железы). Приведенные выше противораковые агенты могут быть утверждены для применения при лечении определенных показаний (*например*, определенных видов рака) в концентрациях, количествах и с использованием схем лечения, известных в данной области техники.

[00213] Понятно, что модификации, которые существенно не влияют на активность различных вариантов реализации этого изобретения, также включены в определение представленного в данном документе изобретения. Соответственно, следующие примеры предназначены для иллюстрации, но не ограничивают данное изобретение.

Примеры:

[00214] Пример 1:

[00215] В данном примере исследовали HBI-8000 в качестве монотерапии и в комбинации с анти-PD-1 при 5 мг/кг. Эксперимент включал группу, обработанную базовым раствором, и группу

монотерапии антителом к PD-1, которые служили контрольными группами для анализа эффективности. Опухоли измеряли два раза в неделю до завершения исследования на 47 сутки. Каждое животное умерщвляли, когда опухоль достигла конечного объема 1000 $мм^3$, или на последние сутки исследования, в зависимости от того, что происходило первым, и рассчитывали время до конечной точки (ВДКТ) для каждой мыши. Ответ на обработку определяли по анализу процента замедления роста опухоли (%ЗРО), определяемого как процент увеличения медианного времени до конечной точки (ВДКТ) для обработанных и контрольных мышей; и по логранговой значимости разницы в выживаемости среди групп и регрессионных ответов.

[00216] Мыши: возраст самок мышей C57BL/6 (Charles River Laboratories) составлял восемь недель, а масса тела (МТ) - от 15,4 до 22,0 грамма на 1 сутки исследования. Животным давали воду ad libitum (обратный осмос, 1 м. д. Cl) и держали на модифицированном и облученном рационе Lab Diet® NIH 31, состоящем из 18,0% сырого белка, 5,0% сырого жира и 5,0% сырого волокна. Мышей содержали на облученных подстилках для лабораторных животных Enrich-o'cobs™ в стационарных микроизоляторах с 12-часовым световым циклом при 20-22°C (68-72 °F) и влажности 40-60%.

[00217] Опухолевые клетки: клетки карциномы толстой кишки мышей MC38 поддерживались в модифицированной по способу Дульбекко среде Игла (DMEM), дополненной 10% фетальной бычьей сыворотки и 2 мМ глутамина, 100 единиц/мл пенициллина G натрия, 100 мкг/мл стрептомицина сульфата и 25 мкг/мл гентамицина. Культуры клеток поддерживали в колбах для тканевой культуры в увлажненном инкубаторе при 37 °C в атмосфере 5% CO_2 и 95% воздуха.

[00218] Имплантация опухоли: клетки собирали во время экспоненциального роста и ресуспендировали в холодном DMEM. Каждую мышь инокулировали подкожно в правый бок 1×10^6 клеток (0,1 мл клеточной суспензии). Опухоли измеряли в двух измерениях для отслеживания роста, когда их средний объем приближался к

необходимому диапазону 100-150 мм^3. Опухолевую нагрузку рассчитывали по формуле:

$$??? \pm ???\mu?? \; ???????...???»?? \; (????^3) = \frac{w^2 x \, l}{2}$$

где w=ширина и l=длина опухоли в мм. Массу опухоли можно оценить, исходя из предположения, что 1 мг эквивалентен 1 мм^3 объема опухоли. Через четырнадцать суток после суток имплантации опухоли, которые были обозначены как 1 сутки исследования, животных с индивидуальными объемами опухолей от 75 до 221 мм^3 рассортировывали по одиннадцати группам (n=10/группа) со средним объемом опухоли по группе 130-133 мм^3.

[00219] Исследуемые препараты: HUYA Bioscience International предоставила HBI-8000 (партия № 1384:0033). Антитело анти-PD-1 RMP1-14 (партия № 5611-10/0615) было приобретено у BioXcell.

[00220] Растворы для дозирования: ежедневно готовили свежие растворы антител для дозирования и хранили при 4 °C. HBI-8000 растворяли в 0,2% КМЦ (карбоксиметилцеллюлоза) в 0,1% Твин 80. Раствор для дозирования с антителами анти-PD-1 готовили путем разведения аликвоты исходного раствора (6,48 мг/мл) до 0,5 мг/мл в стерильном ФСБ, получая дозировку 5 мг/кг с объемом дозирования 10 мл/кг.

[00221] Шесть групп мышей C57BL/6 дозировали в соответствии с протоколом, приведенным в таблице 2. Все дозы были приготовлены, как описано выше. HBI-8000 вводили перорально (п/о) один раз в сутки в течение двадцати одних суток (р/с x 21). Дозировку корректировали с учетом массы тела животного. Схему с применением антител вводили в концентрации 5 мг/кг внутрибрюшинно (в/б), два раза в неделю в течение трех недель (д/нд x 3), а дозировку корректировали с учетом массы тела животного.

[00222] Таблица 2:

Группа	**Обработка**	**Частота**
Группа 1	Базовый раствор (2% КМЦ: 0,1% Твин 80)	п/о, р/с x 21
Группа 2	HBI-8000 при 20 мг/кг	п/о, р/с x 21

Группа 3	HBI-8000 при 50 мг/кг	п/о, р/с х 21
Группа 4	Ингибиторное антитело к PD-1 при 5 мг/кг	в/б, д/нд х 3
Группа 5	HBI-8000 при 20 мг/кг плюс Ингибиторное антитело к PD-1 при 5 мг/кг	п/о, р/с х 21 в/б, д/нд х 3
Группа 6	HBI-8000 при 50 мг/кг плюс Ингибиторное антитело к PD-1 при 5 мг/кг	п/о, р/с х 21 в/б, д/нд х 3

[00223] Замедление роста опухоли: опухоли измеряли с помощью штангенциркуля два раза в неделю, и умерщвляли каждое животное, когда опухоль достигла объема 1000 мм^3 или в конце исследования (С47), в зависимости от того, что происходило раньше. Животных, которые выбыли из исследования в связи с достижением конечной точки роста опухоли, записывали как умерщвленных в связи с прогрессированием опухоли (ПО) с указанием даты умерщвления. Время до конечной точки (ВДКТ) для анализа рассчитывали для каждой мыши по следующему уравнению:

$$ВКДТ = \frac{\log_{10}(конечный\ объем) - b}{m}$$

где ВДКТ выражено в сутках, конечный объем выражен в мм^3, b - отсекаемый отрезок, а m - наклон линии, полученной с помощью линейной регрессии логарифмически преобразованного набора данных по росту опухоли. Набор данных состоял из первого результата наблюдений, который превышал конечный объем, используемый в анализе, и результатов трех последовательных наблюдений, которые непосредственно предшествовали достижению этого конечного объема. Рассчитанное ВДКТ обычно меньше, чем дата ПО, сутки, когда животное умерщвляли в связи с опухолевой нагрузкой. Животным с опухолями, которые не достигли конечного объема, приписывали значение ВДКТ, соответствующее последним суткам исследования. В случаях, когда логарифмически преобразованное расчетное ВДКТ предшествовало суткам до достижения конечной точки или превышало сутки достижения конечного объема опухоли, для аппроксимации ВДКТ проводили линейную интерполяцию. Любое животное, классифицированное как умершее от НСО (не связанных с обработкой) причин из-за несчастного случая (НСОнс) или вследствие неизвестной этиологии (НСОнэ), исключали из расчетов ВДКТ (и дальнейшего анализа). Животным, классифицированным как

умершим от ПО (связанного с обработкой) или НСОм (смерть, не связанная с обработкой, вследствие метастазов), приписывали значение ВДКТ, соответствующее дню смерти.

[00224] Результат обработки: результат обработки оценивали по замедлению роста опухоли (ЗРО), которое определяется как увеличение медианного времени до конечной точки (ВДКТ) в обработанной группе по сравнению с контрольной группой:

$$?—?? = T - C,$$

выраженное в сутках или в процентах от медианного ВДКТ для контрольной группы:

$$\%?—?? = \frac{T - C}{C}?—100$$

где Т=медианное ВДКТ для обработанной группы, а С=медианное ВДКТ для назначенной контрольной группы.

[00225] Эффективность обработки: эффективность обработки можно определять по объему опухолей животных, остающихся в исследовании в последние сутки. МОО (n) определяли как медианный объем опухоли в последние сутки исследования у оставшихся животных (n), опухоли которых не достигли конечного объема. Эффективность обработки также можно определять по частоте и величине регрессионных ответов, наблюдаемых во время исследования. Обработка может вызвать частичную регрессию (ЧР) или полную регрессию (ПР) опухоли у животного. При ответе ЧР объем опухоли составлял 50% или менее от объема на 1-ые сутки при трех последовательных измерениях в течение исследования и был равен или превышал 13,5 мм^3 в одном или более из этих трех измерений. При ответе ПР объем опухоли составлял менее 13,5 мм^3 при трех последовательных измерениях в течение исследования. Животное с ПР-ответом при завершении исследования дополнительно классифицируется как выжившее без опухоли (ВБО). Животных наблюдали в отношении регрессионных ответов.

[00226] Статистика: для графического представления и статистического анализа использовали Prism (GraphPad) для Windows 6.07. Логранговый критерий, по которому оценивается общая выживаемость, использовали для анализа значимости разницы между значениями ВДКТ для двух групп. Логранговый анализ

включает данные для всех животных в группе, за исключением случаев НСО-смертей. Двусторонний статистический анализ проводили при уровне значимости P=0,05. Строили графики медианного объема опухолей по группам в виде функции от времени. Когда животное выбывало из исследования из-за опухолевой нагрузки, конечный объем опухоли, зарегистрированный для животного, включали в данные, используемые для расчета медианного объема в последующие моменты времени. Графики Каплана-Мейера иллюстрируют процент оставшихся в исследовании животных в каждой группе в зависимости от времени.

[00227] Животных в примере 1 обрабатывали в соответствии с протоколом, описанным в таблице 1. На Фиг. 1 приведены кривые медианного роста опухоли для всех исследуемых групп, а на Фиг. 2 приведены кривые медианного объема опухоли для комбинации HBI-8000 при 50 мг/кг с ингибиторным антителом к PD-1 по сравнению с контролями в виде одного агента и базового раствора. Комбинация HBI-8000 в концентрации 50 мг/кг плюс ингибиторное антитело к PD-1 приводила к статистически значимому ингибированию роста опухоли. На Фиг. 3 приведены графики Каплана-Мейера для всех групп, а на Фиг. 4 приведены графики Каплана-Мейера для комбинации HBI-8000 при 50 мг/кг с ингибиторным антителом к PD-1 по сравнению с контролем в виде одного агента. Комбинация HBI-8000 в концентрации 50 мг/кг плюс ингибиторное антитело к PD-1 приводила к статистически значимому повышению выживаемости. В таблице 3 приведены значения, рассчитанные для ВДКТ и %ЗРО.

[00228] Таблица 3: Медианные значения ВДКТ и %ЗРО (пример 1)

Группа	n	Схема обработки		Медианное значение ВДКТ	%ЗРО
		Агент 1	Агент 2		
1	10	базовый раствор	-	20,5	-
2	10	HBI-8000 (20 мг/кг)	-	18,9	-8
3	10	HBI-8000 (50 мг/кг)	-	22,8	11
4	10	анти-PD-1	-	22,0	7
5	10	HBI-8000 (20 мг/кг)	анти-PD-1	26,1	27
6	10	HBI-8000 (50 мг/кг)	анти-PD-1	28,7	40

[00229] Пример 2:

[00230] В данном примере исследовали HBI-8000 в качестве монотерапии и в комбинации с ингибиторным антителом к PD-1 при 5 мг/кг. Эксперимент включал группу, обработанную базовым раствором, и группу монотерапии ингибиторным антителом к PD-1, которые служили контрольными группами для анализа эффективности. Опухоли измеряли два раза в неделю до завершения исследования на 50-ые сутки. Каждое животное умерщвляли, когда опухоль достигла конечного объема 1000 $мм^3$, или на последние сутки исследования, в зависимости от того, что происходило первым, и рассчитывали время до конечной точки (ВДКТ) для каждой мыши. Ответ на обработку определяли по анализу процента замедления роста опухоли (%ЗРО), определяемого как процент увеличения медианного времени до конечной точки (ВДКТ) для обработанных и контрольных мышей; и по логранговой значимости разницы в выживаемости среди групп и регрессионных ответов.

[00231] Мыши: данные о животных, используемых в этом примере, можно найти в параграфе [00216].

[00232] Культура опухолевых клеток: данные по опухолевым клеткам, используемым в этом примере, можно найти в параграфе [00217].

[00233] Имплантация и измерение опухоли: данные по имплантации опухоли и измерению роста опухоли, используемые в этом примере, можно найти в параграфе [00218]. В этом примере каждую мышь подкожно инокулировали в правый бок 5×10^5 клеток (0,1 мл клеточной суспензии).

[00234] Исследуемые препараты: данные по исследуемым препаратам, используемым в этом примере, можно найти в параграфе [00219].

[00235] Растворы для дозирования: данные по растворам для дозирования, используемым в данном примере, можно найти в параграфе [00220].

[00236] Обработка: четыре группы мышей C57BL/6 (n=10) дозировали в соответствии с протоколом в таблице 4. Дозирование начинали на 1-ые сутки, если не указано иное. HBI-8000 вводили п/о при 50 мг/кг. Ингибиторное антитело к PD-1 вводили в/б при 5

мг/кг. Базовый раствор (0,2% карбоксиметилцеллюлоза: 0,1% Твин 80 в деионизированной воде) вводили п/о. Все агенты вводили в объеме дозирования 10 мл/кг, скорректированном с учетом массы тела отдельных животных.

[00237] Таблица 4:

Группа	**Обработка**	**Частота**
Группа 1	Базовый раствор (2% КМЦ: 0,1% Твин 80)	п/о, р/с x 21
Группа 2	HBI-8000 при 50 мг/кг	п/о, р/с x 21
Группа 3	Ингибиторное антитело к PD-1 при 5 мг/кг	в/б, д/нд x 3
Группа 4	HBI-8000 при 50 мг/кг плюс Ингибиторное антитело к PD-1 при 5 мг/кг	п/о, р/с x 21 в/б, д/нд x 3

[00238] Замедление роста опухоли: данные по измерениям и расчетам замедления роста опухоли можно найти в параграфе [00223].

[00239] Результат обработки: данные по измерениям и расчетам результатов обработки можно найти в параграфе [00224].

[00240] Эффективность обработки: данные по измерениям эффективности и расчетам эффективности обработки можно найти в параграфе [00225].

[00241] Статистика: данные по статистике и программному обеспечению, используемым в этом исследовании, можно найти в параграфе [00226]. На Фиг. 5 приведены измерения медианного объема опухоли для всех групп, а на Фиг. 6 приведен график Каплана-Мейера, иллюстрирующий процент животных в каждой группе, остающихся в исследовании, в зависимости от времени. В таблице 6 приведены значения, рассчитанные для ВДКТ и %ЗРО для каждой обработанной группы.

[00242] Животных в примере 2 обрабатывали в соответствии с протоколом, описанным в таблице 4. На Фиг. 5 приведены кривые медианного роста опухоли для всех исследуемых групп; комбинация HBI-8000 при 50 мг/кг с ингибиторным антителом к PD-1 приближалась к статистической значимости в контексте ингибирования роста опухоли. На Фиг. 6 приведены графики Каплана-Мейера для всех групп; комбинация HBI-8000 в концентрации 50 мг/кг плюс ингибиторное антитело к PD-1

приводила к статистически значимому повышению выживаемости по сравнению с базовым раствором, а также отдельными агентами. На Фиг. 7 приведены индивидуальные значения времени до конечной точки для всех групп в примере 7. В таблице 5 приведены значения, рассчитанные для ВДКТ и %ЗРО.

[00243] Таблица 5: Медианные значения ВДКТ и %ЗРО (пример 2)

Группа	n	Схема обработки		Медианное значение ВДКТ	%ЗРО
		Агент 1	Агент 2		
1	10	базовый раствор	-	16,3	-
2	10	HBI-8000 (50 мг/кг)	-	19,4	19
3	10	анти-PD-1	-	18,0	11
4	10	HBI-8000 (50 мг/кг)	анти-PD-1	28,5	75

[00244] Пример 3:

[00245] В этой модели часть животных, обработанных 1-й линией терапии ингибиторным антителом к контрольным точкам PD-L1, демонстрирует полную регрессию опухоли. Однако такая же часть животных, обработанных 1-й линией терапии ингибиторным антителом к PD-L1, демонстрирует быстрое прогрессирование опухоли. Оставшиеся животные, обработанные таким образом, демонстрируют медленное прогрессирование опухоли или стабильное заболевание, что является результатом, который приближается к ситуации у большого числа больных раком пациентов-людей, получающих терапию ингибиторным антителом к PD-L1, т. е. они демонстрируют временный частичный ответ, включая стабильное заболевание, но затем у них развивается резистентность и начинается быстрое прогрессирование, что соответствует неудачной терапии ингибиторным антителом к PD-1. В этом примере оценивали эффективность HBI-8000 в качестве терапии второй линии, отдельно и в комбинации с ингибиторным антителом к PD-1 RMPI-14, в отношении способности вызывать замедление роста опухоли (ЗРО) у животных, у которых опухоли прогрессируют после первой линии терапии ингибиторным антителом к PD-L1, в сингенной модели карциномы толстой кишки мышей MC38 у иммунокомпетентных мышей C57BL/6. Таким образом, это связано с необходимостью в клинической терапии для пациентов после неудачной терапии

ингибиторным антителом к PD-L1.

[00246] Самок C57BL/6, несущих подкожные опухоли MC38 (средний объем опухоли: 114 $мм^3$ в момент начала обработки) обрабатывали первой линией терапии ингибиторным антителом к PD-L1, вводимым внутрибрюшинно (в/б) в дозе 5 мг/кг, два раза в неделю в течение двух недель (д/нд x 2). Когда опухоли соответствовали критериям неудачи и демонстрировали два последовательных увеличения объема опухоли, а объем опухоли составлял <500 $мм^3$, их после этого повторно включали в исследование эффективности второй линии терапии, которое состояло из шести групп (n=10 на группу) мышей. Дозирование начинали с C1, которые представляют сутки включения и варьировались среди мышей (эти данные нормализовали для каждой группы). Варианты терапии второй линии были следующими. Базовый раствор вводили перорально (п/о). HBI-8000 вводили п/о при 50 мг/кг. Ингибиторное антитело к PD-1 и анти-PDL-1 вводили внутрибрюшинно (в/б) при 5 мг/кг. Мыши из группы 1 служили в качестве контроля и получали 0,2% карбоксиметилцеллюлозу: 0,1% Твин 80 в деионизированной воде (базовый раствор) один раз в сутки в течение двадцати одних суток (р/с x 21). Группа 2 получала HBI-8000 р/с x 21. Группа 3 получала второй курс ингибиторного антитела к PD-L1 д/нд x 2. Группа 4 получала HBI-8000 р/с x 21 и ингибиторное антитело к PD-L1 д/нд x 2. Группа 5 получала анти-PD-1 д/нд x 2. Группа 6 получала HBI-8000 р/с x 21 и анти-PD-1 д/нд x 2. Конечной точкой исследования был объем опухоли 1500 $мм^3$ или 45 сутки, в зависимости от того, что происходило раньше. Измерения опухолей проводили два раза в неделю до C44, при этом отдельные животные выбывали из исследования при достижении конечного объема опухоли.

[00247] Мыши: в начале первичной обработки ингибиторным антителом к PD-1 возраст самок мышей C57BL/6 (Charles River) составлял 8 недель, а диапазон МТ составлял 18,1-24,1 г. Животным давали воду ad libitum (обратный осмос, 1 м. д. Cl) и держали на модифицированном и облученном рационе Lab Diet® NIH 31, состоящем из 18,0% сырого белка, 5,0% сырого жира и 5,0%

сырого волокна. Мышей содержали на облученных подстилках Enrich-o'cobs™ в стационарных микроизоляторах с 12-часовым световым циклом при 20-22°C (68-72 °F) и влажности 40-60%.

[00248] Имплантация и измерение опухоли: данные по имплантации опухоли и измерению роста опухоли, используемые в этом примере, можно найти в параграфе [00203]. В этом примере каждую мышь подкожно инокулировали в правый бок 5×10^5 клеток (0,1 мл клеточной суспензии).

[00249] Исследуемые препараты: HUYA Bioscience International предоставила HBI-8000 (партия № 1384:0033). Ингибиторное антитело к PD-1 RMPI-14 (партия № 5611-10/0615) и антитело к PDL-1 10F.9G2 (анти-PDL-1, партия № 5786-7-8/0815) были приобретены у Bio X cell (West Lebanon, NH). Все агенты были приготовлены в соответствии с инструкциями протокола.

[00250] Растворы для дозирования: HBI-8000 готовили путем разведения 0,2% КМЦ: 0,1% Твин 80 с получением 5 мг/мл раствора для дозирования. Еженедельно готовили свежие растворы для дозирования и хранили при 4 °C. Раствор для дозирования с ингибиторными антителами к PD-1 готовили путем разведения аликвоты исходного раствора (8,62 мг/мл) до 0,5 мг/мл в стерильном ФСБ. Раствор для дозирования готовили два раза в неделю и хранили при 4 °C. Раствор для дозирования с антителами против PDL-1 готовили путем разведения аликвоты исходного раствора (5,37 мг/мл) до 0,5 мг/мл в стерильном ФСБ. Раствор для дозирования с анти-PDL-1 антителами готовили два раза в неделю и хранили при 4 °C.

[00251] Обработка: на начальной стадии этого исследования с неудачной терапией ингибиторным антителом к PD-L1 150 мышей C57BL/6 дозировали в/б ингибиторным антителом к PD-L1 первой линии при 5 мг/кг, д/нд x 2. Животные, отвечающие критериям повторного включения, входили в исследование эффективности; оно включало животных с двумя последовательными увеличениями объема опухоли и объемами опухолей менее 500 $мм^3$. Первых шестьдесят животных, которые стали доступными, последовательно размещали по шести группам исследования эффективности до заполнения всех

групп; это происходило через шестнадцать или двадцать двое суток после инициации первой линии дозирования. Для исследования эффективности шесть групп мышей C57BL/6 (n=10) дозировали в соответствии с протоколом в таблице 6. Терапию второй линии начинали на 1 сутки, которые были сутками включения каждого отдельного животного.

[00252] Таблица 6:

Группа	**Обработка**	**Частота**
Группа 1	Базовый раствор (2% КМЦ: 0,1% Твин 80)	п/о, р/с x 21
Группа 2	HBI-8000 при 50 мг/кг	п/о, р/с x 21
Группа 3	Ингибиторное антитело к PD-L1 при 5 мг/кг	в/б, д/нд x 3
Группа 4	HBI-8000 при 50 мг/кг плюс Ингибиторное антитело к PD-L1 при 5 мг/кг	п/о, р/с x 21 в/б, д/нд x 3
Группа 5	Ингибиторное антитело к PD-1 при 5 мг/кг	в/б, д/нд x 3
Группа 6	HBI-8000 при 50 мг/кг плюс Ингибиторное антитело к PD-1 при 5 мг/кг	п/о, р/с x 21 в/б, д/нд x 3

[00253] Замедление роста опухоли: данные по измерениям и расчетам замедления роста опухоли, используемые в исследовании, можно найти в параграфе [00223].

[00254] Результат обработки: данные по измерениям и расчетам результатов обработки, используемые в исследовании, можно найти в параграфе [00224].

[00255] Эффективность обработки: данные по измерениям и расчетам эффективности обработки, используемые в исследовании, можно найти в параграфе [00225].

[00256] Статистика: данные по статистике и программному обеспечению, используемым в этом исследовании, можно найти в параграфе [00226]. В таблицу были занесены ответы каждой группы, классифицированные как отсутствие ответа (ОО), частичный ответ (ЧО) и полный ответ (ПО) на применяемую терапию. Были получены результаты измерений среднего объема опухоли для всех групп и данные для графика Каплана-Мейера, иллюстрирующего процент животных в каждой группе, остающихся в исследовании, в зависимости от времени.

[00257] Животных в примере 3 обрабатывали в соответствии с

протоколом, описанным в таблице 6. На Фиг. 8 приведены кривые медианного роста опухоли для всех исследуемых групп. На Фиг. 8 приведены графики Каплана-Мейера для всех групп; комбинация HBI-8000 в концентрации 50 мг/кг плюс ингибиторное антитело к PD-1 приводила к статистически значимому повышению выживаемости по сравнению с базовым раствором, а также отдельными агентами. На Фиг. 9 приведены индивидуальные значения времени до конечной точки для всех групп в примере 3. В таблице 7 приведены значения, рассчитанные для ВДКТ и %ЗРО.

[00258] Таблица 7:

Группа обработки	**Медианное значение ВДКТ**	**Среднее Т-С**	**% ЗРО**	**НО**	**ЧО**	**ПО**
Базовый раствор	9,8	0,0	0,0	8	2	0
HBI-8000	11,4	3,0	31,8	8	1	1
PD-1 Ab	13,8	10,4	106,3	6	2	2
PD-1 Ab+HBI-8000	24,2	10,1	103,3	3	1	6
PD-L1 Ab	17,7	8,5	86,7	5	3	2
PD-L1 Ab+HBI-8000	14,7	3,8	39,2	6	4	0

[00259] Пример 4:

[00260] В этом примере 4 изучали характеристики противоопухолевых ответов, индуцированных HBI-8000, вводимым отдельно и в комбинации с анти-PD-1 RMP1-14 (анти-PD-1), в модели с ксенотрансплантатом карциномы мышей 4T1 у мышей BALB/c. Оценивали влияние этих вариантов терапии на метастазы в легких.

[00261] Обработку начинали на 1 сутки (С) у мышей BALB/c, несущих развившиеся опухоли 4T1. HBI-8000 вводили перорально (п/о), а анти-PD-1 вводили внутрибрюшинно (в/б) в виде однократной дозы. Исследуемые агенты вводили отдельно и в комбинации с HBI-8000. Контрольные животные получили базовый раствор. Исследование завершалось на С14, когда была достигнута конечная точка для метастатических очагов. Ответ на обработку определяли на основании количества метастазов, полученных от животных, остававшихся на С14.

[00262] Мыши: возраст самок мышей BALB/c (BALB/c AnNcr1, Charles River) составлял семь недель на С1 исследования, а масса тела (МТ) - от 14,7 до 20,7 г. Животным давали воду ad libitum (обратный осмос, 1 м. д. Cl) и держали на модифицированном и

облученном рационе Lab Diet® NIH 31, состоящем из 18,0% сырого белка, 5,0% сырого жира и 5,0% сырого волокна. Мышей содержали на облученных подстилках Enrich-o'cobs™ в стационарных микроизоляторах с 12-часовым световым циклом при 20-22°C (68-72 °F) и влажности 40-60%.

[00263] Культивирование опухолевых клеток: клеточную линию карциномы молочной железы 4T1 выращивали до средней логарифмической фазы в среде RPMI, содержащей 10% фетальной бычьей сыворотки, 2 мМ глутамина, 100 единиц/мл пенициллина G натрия, 25 мкг/мл гентамицина и 100 мкг/мл стрептомицина сульфата. Клетки культивировали в колбах для тканевой культуры в увлажненном инкубаторе при 37 °C в атмосфере 5% CO_2 и 95% воздуха.

[00264] *In Vivo* имплантация и рост опухоли: клетки опухоли 4T1 собирали во время экспоненциального роста и ресуспендировали в ФСБ. Каждую исследуемую мышь ортотопическим образом инъецировали в жировую прослойку молочной железы 1×10^6 клеток (0,1 мл клеточной суспензии). Отслеживали рост опухоли, как только средний размер опухолей приближался к целевому диапазону 80-120 $мм^3$.

[00265] Исследуемые агенты: HUYA Bioscience International, LLC предоставила HBI-8000 (партия № 1384:0033). Анти-PD-1 RMP-14 (анти-PD-1, партия № 5792-599016J1) был приобретен у Bio X cell (West Lebanon, NH). Все агенты были приготовлены в соответствии с инструкциями протокола. Базовый раствор, используемый в этом исследовании, состоял из 0,2% карбоксиметилцеллюлозы: 0,1% Твин 80 в ДИ воде. HBI-8000 готовили путем разведения 0,2% КМЦ: 0,1% ТВ80 с получением 5 мг/мл раствора для дозирования. Еженедельно готовили свежие растворы для дозирования и хранили при 4 °C. Раствор для дозирования с антителами анти-PD-1 готовили путем разведения аликвоты исходного раствора (6,37 мг/мл) до 0,5 мг/мл в стерильном ФСБ. Раствор для дозирования готовили на каждые сутки дозирования и хранили при 4 °C.

[00266] Обработка: на C1 исследования начинали дозирование мышей, несущих развившиеся опухоли 4T1, в соответствии с планом

обработки, приведенным ниже. Все агенты вводили в объеме дозирования 10 мл/кг; объемы корректировали с учетом МТ отдельного животного.

Группа 1 служила в качестве контроля эффективности и получала базовый раствор, п/о, ежесуточно, в течение тринадцати суток (р/д х 13).

Группа 2 получала HBI-8000 при 50 мг/кг, п/о, р/с х 13.

Группа 3 получала анти-PD-1 при 5 мг/кг, в/б, два раза в неделю в течение двух недель (д/нд х 2).

Группа 4 получала HBI-8000 при 50 мг/кг, п/о, р/с х 13, и анти-PD-1 при 5 мг/кг, в/б, д/нд х 2.

[00267] Конечная точка: количество метастазов

[00268] Результаты анализировали, подсчитывая метастатические очаги в легких на С14, последние сутки исследования. Животных умерщвляли в конечной точке, используя анестезию изофлураном и проводили некропсию для выявления метастазов. Общее число получали, суммируя число очагов в верхней, средней, нижней и посткавальной долях правого легкого и число очагов в левом легком. Процент ингибирования определяли как разность между числом метастатических очагов у назначенной контрольной группы и числом метастатических очагов группы, обработанной лекарственным препаратом, выраженную в процентах от числа метастатических очагов назначенной контрольной группы:

(#Очагов при обработке лекарственным препаратом

% Ингибирования=-------------------------

#Очагов для контроля)] х 100

[00269] Результаты: на 14 сутки число метастатических очагов в легких для контрольных животных группы 1 составлял 35,0 ± 2,17 (Фиг. 10). Монотерапия HBI-8000 приводила к незначительному ингибированию, составлявшему -26%. Монотерапия анти-PD-1 приводила к ингибированию, составлявшему 30%. Комбинированная терапия HBI-8000 и анти-PD-1 приводила к ингибированию очагов, составлявшему 72%, что было статистически значимым. Результаты приведены на Фиг. 10.

[00270] Пример 5:

[00271] В данном примере исследовали HBI-8000 в качестве монотерапии и в комбинации с антителом анти-PD-1 при 10 мг/кг или антителом к PD-L1 при 10 мг/кг. Используемой моделью была сингенная модель RENCA почечно-клеточной карциномы (ПКК). Эксперимент включал группу, обработанную базовым раствором, и обе группы монотерапии ингибиторным антителом к PD-1 и ингибиторным антителом к PD-L1, которые служили контрольными группами для анализа эффективности. Опухоли измеряли два раза в неделю до завершения исследования на 25-ые сутки. Ответ на обработку определяли по анализу процента замедления роста опухоли (%ЗРО).

[00272] Мыши: данные о животных, используемых в этом примере, аналогичны тем, которые можно найти в параграфе [00216].

[00273] Культура опухолевых клеток: данные по опухолевым клеткам, используемым в этом примере, аналогичны тем, которые можно найти в параграфе [00217].

[00274] Имплантация и измерение опухоли: данные по имплантации опухоли и измерению роста опухоли, используемые в этом примере, аналогичны тем, которые можно найти в параграфе [00218]. В этом примере каждую мышь подкожно инокулировали в правый бок 1×10^6 клеток RENCA (0,1 мл клеточной суспензии).

[00275] Исследуемые препараты: данные по исследуемым препаратам, используемым в этом примере, можно найти в параграфе [00219].

[00276] Растворы для дозирования: данные по растворам для дозирования, используемым в данном примере, можно найти в параграфе [00220].

[00277] Обработка: шесть групп самок мышей BALB/c, несущих подкожные опухоли RENCA (средний объем опухоли: 62 $мм^3$ в начале обработки), обрабатывали в соответствии с протоколом в таблице 7. Дозирование начинали на 1-ые сутки, если не указано иное. HBI-8000 вводили п/о при 50 мг/кг. Ингибиторные антитела к PD-1 и PD-L1 вводили в/б при 10 мг/кг. Базовый раствор (0,2% карбоксиметилцеллюлоза: 0,1% Твин 80 в деионизированной воде)

вводили п/о. Все агенты вводили в объеме дозирования 10 мл/кг, скорректированном с учетом массы тела отдельных животных.

[00278] Таблица 8:

Группа	**Обработка**	**Частота**
Группа 1	Базовый раствор (2% КМЦ: 0,1% Твин 80)	п/о, р/с х 21
Группа 2	HBI-8000 при 50 мг/кг	п/о, р/с х 21
Группа 3	Ингибиторное антитело к PD-L1 при 10 мг/кг	в/б, д/нд х 3
Группа 4	HBI-8000 при 50 мг/кг плюс Ингибиторное антитело к PD-L1 при 10 мг/кг	п/о, р/с х 21 в/б, д/нд х 3
Группа 5	Ингибиторное антитело к PD-1 при 10 мг/кг	в/б, д/нд х 3
Группа 6	HBI-8000 при 50 мг/кг плюс Ингибиторное антитело к PD-1 при 10 мг/кг	п/о, р/с х 21 в/б, д/нд х 3

[00279] Замедление роста опухоли: данные по измерениям и расчетам замедления роста опухоли, используемые в исследовании, можно найти в параграфе [00223].

[00280] Результат обработки: данные по измерениям и расчетам результатов обработки, используемые в исследовании, можно найти в параграфе [00224].

[00281] Эффективность обработки: данные по измерениям и расчетам эффективности обработки, используемые в исследовании, можно найти в параграфе [00225].

[00282] Статистика: данные по статистике и программному обеспечению, используемым в этом исследовании, можно найти в параграфе [00226]. В таблицу были занесены ответы каждой группы, классифицированные как отсутствие ответа (ОО), частичный ответ (ЧО) и полный ответ (ПО) на применяемую терапию. Были получены результаты измерений среднего объема опухоли для всех групп и данные для графика Каплана-Мейера, иллюстрирующего процент животных в каждой группе, остающихся в исследовании, в зависимости от времени.

[00283] Животных в примере 5 обрабатывали в соответствии с протоколом, описанным в таблице 8. На Фиг. 11 приведены кривые медианного роста опухоли для всех исследуемых групп; комбинация HBI-8000 при 50 мг/кг с ингибиторным антителом к PD-1 была статистически значимой и отличалась как от базового раствора

(P=0,026), так и от монотерапии антителом к PD-1 (P=0,036) в контексте ингибирования роста опухоли.

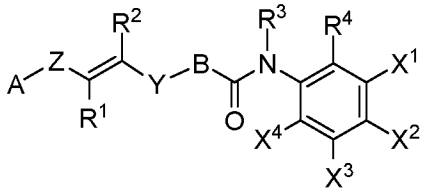
[00284] Пример 6. Анализ ингибирования фермента HDAC

[00285] Анализ избирательности и эффективности ингибирования хидамида изотипов HDAC проводят, используя человеческие рекомбинантные белки HDAC, как описано в Ning et al. Все ферментативные реакции инкубируют в течение 17 ч при комнатной температуре в 50 мкл реакционной смеси, содержащей аналитический буфер HDAC (номер в каталоге BPS 50031), 5 мкг БСА, субстрат HDAC, очищенный рекомбинантный фермент HDAC и исследуемое соединение в заданной концентрации. После ферментативных реакций в каждую лунку добавляют 50 мкл 29 HDAC Developer (номер в каталоге BPS 50030) и инкубируют планшет при комнатной температуре еще в течение 20 мин. Интенсивность флуоресценции измеряют при возбуждении на 360 нм и испускании на 460 нм, используя микропланшетный ридер Synergy™ 2 от BioTek (Winooski, VT, USA). Каждую концентрацию соединения исследуют в дупликате. Значения IC_{50} определяют, анализируя кривые ингибирования концентрация-ответ.

[00286] Хотя изобретение было описано со ссылкой на приведенные варианты реализации, специалисты в данной области техники легко поймут, что конкретные примеры и исследования, подробно описанные выше, являются исключительно иллюстративными в отношении изобретения. Следует понимать, что можно осуществлять различные модификации, не отступая от сущности изобретения. Соответственно, изобретение ограничивается только следующей формулой изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Комбинация, содержащая терапевтически эффективное количество ингибитора PD-1 и терапевтически эффективное количество соединения формулы I:



I

где

A представляет собой фенил или гетероциклическую группу, необязательно замещенную 1-4 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, -OH, $-NH_2$, $-NO_2$, -CN, -COOH, C_1-C_4 алкила, C_1-C_4 алкокси, C_1-C_4 аминоалкила, C_1-C_4 алкиламино, C_2-C_4 ацила, C_2-C_4 ациламино, C_1-C_4 алкилтио, C_1-C_4 перфторалкила, C_1-C_4 перфторалкилокси, C_1-C_4 алкоксикарбонила, фенила и гетероциклической группы;

B представляет собой фенил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, -OH, $-NH_2$, $-NO_2$, -CN, -COOH, C_1-C_4 алкила, C_1-C_4 алкокси, C_1-C_4 аминоалкила, C_1-C_4 алкиламино, C_2-C_4 ацила, C_2-C_4 ациламино, C_1-C_4 алкилтио, C_1-C_4 перфторалкила, C_1-C_4 перфторалкилокси, C_1-C_4 алкоксикарбонила и фенила;

Y представляет собой фрагмент, содержащий -CO-, который является линейным и в котором расстояния между центроидом кольца B (W1), центроидом кольца A (W2) и атомом кислорода в качестве акцептора водородной связи в фрагменте Y (W3) составляют: W1-W2=около 6,0 Å, W1-W3=от около 3,0 Å до около 6,0 Å и W2-W3=от около 4,0 Å до около 8,0 Å, соответственно;

Z представляет собой связь или C_1-C_4 алкилен, -O-, -S-, -NH-, -CO-, -CS-, -SO- или $-SO_2$-;

R^1 и R^2 независимо представляют собой водород или C_1-C_4 алкил;

R^3 представляет собой водород или C_1-C_4 алкил;

R^4 представляет собой водород или $-NH_2$;

один из X^1, X^2, X^3 или X^4 представляет собой галоген, -OH, $-NH_2$, $-NO_2$, -CN, -COOH, C_1-C_4 алкил, C_1-C_4 алкокси, C_1-C_4

аминоалкил, C_1-C_4 алкиламино, C_2-C_4 ацил, C_2-C_4ациламино, C_1-C_4 алкилтио, C_1-C_4 перфторалкил, C_1-C_4 перфторалкилокси или C_1-C_4 алкоксикарбонил, необязательно замещенный галогеном или C_1-C_4 алкилом, тогда как другие из X^1, X^2, X^3 или X^4 независимо представляют собой водород,

при условии, однако, что, когда R^4 представляет собой водород, один из X^1, X^2, X^3 или X^4 представляет собой $-NH_2$, аминоалкильную группу или алкиламиногруппу.

2. Комбинация по п. 1, отличающаяся тем, что Z представляет собой связь.

3. Комбинация по п. 1 или 2, отличающаяся тем, что R^3 представляет собой водород.

4. Комбинация по любому из пп. 1-3, отличающаяся тем, что A представляет собой пиридинил.

5. Комбинация по любому из пп. 1-4, отличающаяся тем, что X^2 представляет собой галоген.

6. Комбинация по любому из пп. 1-5, отличающаяся тем, что X^2 представляет собой -F.

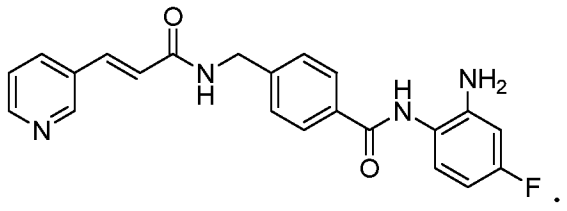
7. Комбинация по любому из пп. 1-6, отличающаяся тем, что R^1 и R^2 независимо представляют собой водород.

8. Комбинация по любому из пп. 1-7, отличающаяся тем, что R^3 представляет собой водород.

9. Комбинация по любому из пп. 1-8, отличающаяся тем, что R^4 представляет собой $-NH_2$.

10. Комбинация по любому из пп. 1-9, отличающаяся тем, что Y представляет собой $-C(O)NH-CH_2$.

11. Комбинация по п. 1, отличающаяся тем, что указанное соединение формулы I имеет формулу:



.

12. Комбинация по п. 1, отличающаяся тем, что указанное соединение формулы I представляет собой N-(2-амино-4-фторфенил)-4-[[[(2E) -1-оксо-3-(3-пиридинил)-2-пропен-1-

ил]амино]метил]бензамид.

13. Комбинация по любому из пп. 1-12, отличающаяся тем, что указанное соединение формулы I присутствует в количестве более чем около 5 мг.

14. Комбинация по любому из пп. 1-12, отличающаяся тем, что указанное соединение формулы I присутствует в количестве от около 5 до около 50 мг.

15. Комбинация по п. 1, отличающаяся тем, что указанный ингибитор PD-1 представляет собой низкомолекулярное соединение, нуклеиновую кислоту, пептид, белок, антитело, пептитело, диатело, минитело, одноцепочечный вариабельный фрагмент (ScFv) или их фрагмент или вариант.

16. Комбинация по п. 15, отличающаяся тем, что указанный ингибитор PD-1 представляет собой AMP-224.

17. Комбинация по п. 15, отличающаяся тем, что указанный ингибитор PD-1 представляет собой антитело.

18. Комбинация по п. 17, отличающаяся тем, что указанное антитело к PD-1 представляет собой моноклональное антитело.

19. Комбинация по п. 17, отличающаяся тем, что указанное антитело к PD-1 включает человеческое антитело, мышиное антитело, химерное антитело, гуманизированное антитело или химерное гуманизированное антитело.

20. Комбинация по п. 19, отличающаяся тем, что указанное антитело к PD-1 представляет собой человеческое антитело или гуманизированное антитело.

21. Комбинация по одному из пп. 15, 18 или 20, отличающаяся тем, что указанное антитело к PD-1 включает ниволумаб, пембролизумаб, пидилизумаб, REGN2810 (также известное как SAR-439684), PDR 001, SHR-1210 или MEDI0680.

22. Комбинация по любому из пп. 15-21, отличающаяся тем, что указанное антитело к PD-1 присутствует в количестве от около 0,1 мг/кг до около 10 мг/кг.

23. Комбинация по любому из пп. 15-21, отличающаяся тем, что указанное антитело к PD-1 присутствует в количестве от около 0,5 мг/кг до около 5 мг/кг.

24. Комбинация по любому из пп. 15-21, отличающаяся тем,

что указанное антитело к PD-1 присутствует в количестве, составляющем около: 1 мг/кг, 2 мг/кг, 3 мг/кг или 5 мг/кг.

25. Комбинация по любому из пп. 1-24, отличающаяся тем, что указанная комбинация подходит для введения больному раком пациенту.

26. Фармацевтическая композиция, содержащая комбинацию по любому из пп. 1-25 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

27. Набор, содержащий комбинацию по любому из пп. 1-25 или фармацевтическую композицию по п. 26.

28. Набор по п. 27, отличающийся тем, что указанное соединение формулы I и указанный ингибитор PD-1 указанной комбинации предоставляются в наборе в отдельных контейнерах.

29. Набор по п. 27 или 28, отличающийся тем, что указанное соединение формулы I и указанный ингибитор PD-1 указанной комбинации составляют разные лекарственные формы.

30. Набор по любому из пп. 27-29, отличающийся тем, что указанное соединение формулы I указанной комбинации приготовлено в форме для перорального введения.

31. Набор по любому из пп. 27-30, отличающийся тем, что указанный ингибитор PD-1 указанной комбинации приготовлен в форме для парентерального введения.

32. Способ по п. 31, отличающийся тем, что указанное парентеральное введение включает внутривенное (В/В) введение.

33. Набор по любому из пп. 27-32, дополнительно содержащий по меньшей мере одно устройство для введения.

34. Набор по любому из пп. 27-33, отличающийся тем, что компоненты набора простерилизованы.

35. Способ лечения рака, включающий введение терапевтически эффективного количества комбинации по любому из пп. 1-25 или фармацевтической композиции по п. 26 нуждающемуся в этом пациенту.

36. Способ по п. 35, отличающийся тем, что указанный рак представляет собой солидную опухоль, выбранную из группы, состоящей из плоскоклеточной карциномы, неплоскоклеточной карциномы, немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ),

мелкоклеточного рака легкого, меланомы, гепатоцеллюлярной карциномы, почечно-клеточной карциномы, рака яичника, рака головы и шеи, уротелиального рака, рака молочной железы, рака предстательной железы, глиобластомы, колоректального рака, рака поджелудочной железы, лимфомы, лейомиосаркомы, липосаркомы, синовиальной саркомы или злокачественной опухоли периферической оболочки (ЗОПО).

37. Способ по п. 36, отличающийся тем, что указанный рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), гепатоцеллюлярную карциному, меланому, рак яичника, рак молочной железы, рак поджелудочной железы, почечно-клеточную карциному или колоректальный рак.

38. Способ по п. 35, отличающийся тем, что указанный рак представляет собой лимфому, неходжкинскую лимфому (НХЛ), лимфому Ходжкина, болезнь Рида-Штернберга, множественную миелому (ММ), острый миелогенный лейкоз (ОМЛ), хронический миелогенный лейкоз (ХМЛ), острый лимфоцитарный лейкоз (ОЛЛ) или хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ).

39. Способ по любому из пп. 35-38, отличающийся тем, что указанный больной раком пациент ранее не проходил лечение.

40. Способ по п. 39, отличающийся тем, что указанный больной раком пациент ранее не проходил лечение от немелкоклеточного ракв легкого (НМРЛ), гепатоцеллюлярной карциномы, меланомы, рака яичника, рака молочной железы, рака поджелудочной железы, почечно-клеточной карциномы или колоректального рака.

41. Способ по любому из пп. 35-40, отличающийся тем, что указанную комбинацию вводят указанному больному раком пациенту в качестве терапии первой линии.

42. Способ по любому из пп. 35-40, отличающийся тем, что указанную комбинацию вводят указанному больному раком пациенту в качестве терапии второй, третьей, четвертой, пятой или шестой линии.

43. Способ по любому из пп. 35-38, отличающийся тем, что указанную комбинацию вводят указанному больному раком пациенту после лечения по меньшей мере одним вариантом противораковой

терапии.

44. Способ по п. 43, отличающийся тем, что указанная противораковая терапия включает химиотерапию, лучевую терапию, хирургическое вмешательство, нацеленную терапию, иммунотерапию или их комбинацию.

45. Способ по любому из пп. 35-44, отличающийся тем, что указанный рак является резистентным по меньшей мере к одному противораковому агенту.

46. Способ по любому из пп. 35-44, отличающийся тем, что указанное соединение формулы I и указанный ингибитор PD-1 указанной комбинации вводят одновременно или последовательно.

47. Способ по любому из пп. 35-46, отличающийся тем, что указанное соединение формулы I вводят 2-3 раза в неделю.

48. Способ по любому из пп. 35-46, отличающийся тем, что указанное соединение формулы I вводят ежедневно.

49. Способ по любому из пп. 35-47, отличающийся тем, что ингибитор PD-1 и указанное соединение формулы I вводят одновременно на 1 сутки схемы введения.

50. Комбинация пп. 35-48, отличающаяся тем, что указанный ингибитор PD-1 представляет собой низкомолекулярное соединение, нуклеиновую кислоту, пептид, белок, антитело, пептитело, диатело, минитело, одноцепочечный вариабельный фрагмент (ScFv) или его вариант.

51. Способ по п. 50, отличающийся тем, что указанный ингибитор PD-1 представляет собой AMP-224.

52. Способ по п. 50, отличающийся тем, что указанный ингибитор PD-1 представляет собой антитело к PD-1.

53. Способ по п. 51, отличающийся тем, что указанное антитело к PD-1 включает ниволумаб, пембролизумаб, пидилизумаб, REGN2810 (также известное как SAR-439684), PDR 001, SHR-1210 или MEDI0680.

54. Способ по п. 35, отличающийся тем, что указанную комбинацию вводят указанному пациенту по схеме.

55. Способ по п. 54, отличающийся тем, что указанную схему повторяют до прогрессирования заболевания или проявления неприемлемой токсичности.

56. Способ по п. 54, отличающийся тем, что указанная схема включает период отдыха, составляющий по меньшей мере 1 сутки, между последовательными периодами введения.

57. Способ по п. 54, отличающийся тем, что указанное соединение формулы I указанной комбинации вводят 2-3 раза в неделю согласно указанной схеме, а указанное антитело к PD-1 вводят каждые 2-3 недели.

58. Способ по п. 54, отличающийся тем, что указанное соединение формулы I указанной комбинации вводят один раз в сутки в течение 21 суток согласно указанной схеме, а указанное антитело к PD-1 вводят каждые 2-3 недели.

59. Способ по любому из пп. 35-57, отличающийся тем, что указанный способ лечения рака ингибирует метастазы указанного рака у указанного пациента.

60. Способ по любому из пп. 35-57, отличающийся тем, что указанный способ лечения рака снижает объем опухоли или опухолевую нагрузку у указанного пациента.

61. Способ по любому из пп. 35-57, отличающийся тем, что указанный способ лечения рака ингибирует уже существующие метастазы указанного рака у указанного пациента.

62. Способ по любому из пп. 35-57, отличающийся тем, что указанный способ лечения рака продлевает время до прогрессирования указанного рака у указанного пациента.

63. Способ по любому из пп. 35-57, отличающийся тем, что указанный способ лечения рака продлевает время жизни пациента.

64. Способ по любому из пп. 35-57, отличающийся тем, что указанный способ лечения рака продлевает выживаемость указанного пациента без прогрессирования заболевания.

65. Способ снижения уровня миелоидных супрессорных клеток (МСК) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение терапевтически эффективного количества комбинации по любому из пп. 1-25 или фармацевтической композиции по п. 26 нуждающемуся в этом пациенту и определение уровня МСК после указанного введения.

66. Способ снижения уровня регуляторных Т-клеток (клеток Treg) у нуждающегося в этом пациента, включающий введение

терапевтически эффективного количества комбинации по любому из пп. 1-25 или фармацевтической композиции по п. 26 нуждающемуся в этом пациенту и определение уровня клеток Treg после указанного введения.

67. Способ повышения активности естественных клеток-киллеров (NK) или цитотоксических Т-клеток *in-vivo* у больного раком пациента, включающий введение терапевтически эффективного количества комбинации по любому из пп. 1-25 или фармацевтической композиции по п. 26 нуждающемуся в этом пациенту, причем указанная комбинация повышает активность указанных NK-клеток или цитотоксических Т-клеток по сравнению с отсутствием указанной комбинации.

68. Способ повышения антителозависимой клеточноопосредованной цитотоксичности у больного раком пациента, включающий введение терапевтически эффективного количества комбинации по любому из пп. 1-25 или фармацевтической композиции по п. 26 нуждающемуся в этом пациенту.

69. Способ лечения рака, включающий введение терапевтически эффективного количества комбинации ингибитора гистондеацетилазы (ингибитора HDAC) и ингибитора PD-1 субъекту, нуждающемуся в лечении и имеющему рак, который ранее лечили ингибитором PD-L1.

70. Способ по п. 69, отличающийся тем, что рак после лечения ингибитором PD-L1 демонстрировал частичный ответ, но позже развивается резистентность к PD-L1 с прогрессированием заболевания.

71. Способ по п. 69, отличающийся тем, что рак после лечения ингибитором PD-L1 демонстрировал стабильное заболевание, но позже развивается резистентность к PD-L1 с прогрессированием заболевания.

72. Способ по п. 69, отличающийся тем, что рак после лечения ингибитором PD-L1 демонстрировал полный ответ, но позже развивается резистентность к PD-L1 с прогрессированием заболевания.

73. Способ по п. 69, отличающийся тем, что рак после лечения ингибитором PD-L1 не демонстрировал ответ на лечение.

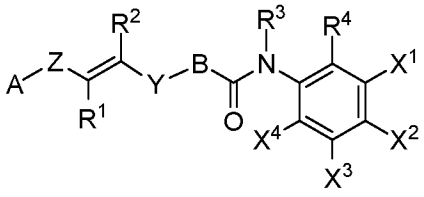
74. Способ по пп. 69-73, отличающийся тем, что ингибитор

PD-1 представляет собой низкомолекулярное соединение, нуклеиновую кислоту, пептид, белок, антитело, пептитело, диатело, минитело, одноцепочечный вариабельный фрагмент (ScFv) или их фрагмент или вариант.

75. Способ по пп. 69-74, отличающийся тем, что ингибитор PD-1 включает антитело.

76. Способ по п. 75, отличающийся тем, что антитело включает одно или более из ниволумаба, пембролизумаба, пидилизумаба, REGN2810 (также известного как SAR-439684), PDR 001, SHR-1210 или MEDI0680.

77. Способ по пп. 69-76, отличающийся тем, что ингибитор HDAC включает соединение формулы I:



I,

где

A представляет собой фенил или гетероциклическую группу, необязательно замещенную 1-4 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, -OH, $-NH_2$, $-NO_2$, -CN, -COOH, C_1-C_4 алкила, C_1-C_4 алкокси, C_1-C_4 аминоалкила, C_1-C_4 алкиламино, C_2-C_4 ацила, C_2-C_4ациламино, C_1-C_4 алкилтио, C_1-C_4 перфторалкила, C_1-C_4 перфторалкилокси, C_1-C_4 алкоксикарбонила, фенила и гетероциклической группы;

B представляет собой фенил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, -OH, $-NH_2$, $-NO_2$, -CN, -COOH, C_1-C_4 алкила, C_1-C_4 алкокси, C_1-C_4 аминоалкила, C_1-C_4 алкиламино, C_2-C_4 ацила, C_2-C_4ациламино, C_1-C_4 алкилтио, C_1-C_4 перфторалкила, C_1-C_4 перфторалкилокси, C_1-C_4 алкоксикарбонила и фенила;

Y представляет собой фрагмент, содержащий -CO-, который является линейным и в котором расстояния между центроидом кольца B (W1), центроидом кольца A (W2) и атомом кислорода в качестве акцептора водородной связи в фрагменте Y (W3) составляют: W1-W2=около 6,0 Å, W1-W3=от около 3,0 Å до около 6,0 Å и W2-W3=от около 4,0 Å до около 8,0 Å, соответственно;

Z представляет собой связь или C_1-C_4 алкилен, -O-, -S-, -NH-, -CO-, -CS-, -SO- или $-SO_2-$;

R^1 и R^2 независимо представляют собой водород или C_1-C_4 алкил;

R^3 представляет собой водород или C_1-C_4 алкил;

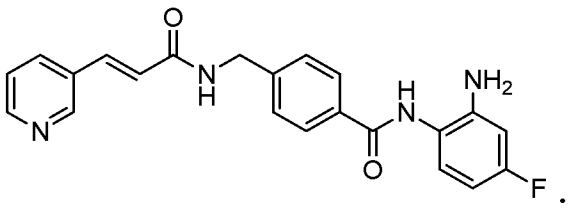
R^4 представляет собой водород или $-NH_2$;

один из X^1, X^2, X^3 или X^4 представляет собой галоген, -OH, $-NH_2$, $-NO_2$, -CN, -COOH, C_1-C_4 алкил, C_1-C_4 алкокси, C_1-C_4 аминоалкил, C_1-C_4 алкиламино, C_2-C_4 ацил, C_2-C_4ациламино, C_1-C_4 алкилтио, C_1-C_4 перфторалкил, C_1-C_4 перфторалкилокси или C_1-C_4 алкоксикарбонил, необязательно замещенный галогеном или C_1-C_4 алкилом, тогда как другие из X^1, X^2, X^3 или X^4 независимо представляют собой водород,

при условии, однако, что, когда R^4 представляет собой водород, один из X^1, X^2, X^3 или X^4 представляет собой $-NH_2$, аминоалкильную группу или алкиламиногруппу.

78. Способ по п. 77, отличающийся тем, что ингибитор HDAC представляет собой N-(2-амино-4-фторфенил)-4-[[[(2E)-1-оксо-3-(3-пиридинил) -2-пропен-1-ил]амино]метил]бензамид.

79. Способ по п. 77, отличающийся тем, что ингибитор HDAC имеет следующую формулу



.

80. Способ по пп. 69-76, отличающийся тем, что ингибитор HDAC выбран из одного или более из группы, состоящей из вориностата, ромидепсина, панобиностата, белиностата, энтиностата, моцетиностата, гивиностата, практиностата, квизиностата, абексиностата, chr-3996 и AR-42.

81. Способ по пп. 69-80, отличающийся тем, что подлежащий лечению рак представляет собой один или более из рака предстательной железы, кожи, яичника; раков нелимфоидных паренхиматозных органов, включая сердце, плаценту, скелетные мышцы и легкие; рака молочной железы; рака головы и шеи, включая

различные лимфомы, такие как мантийноклеточная лимфома, неходжкинская В-клеточная лимфома, ПТКЛ, аденома, плоскоклеточная карцинома, карцинома гортани, карцинома слюнных желез, тимомы и карцинома вилочковой железы; лейкоза; рака сетчатки; рака пищевода; множественной миеломы; меланомы; колоректального рака; рака легкого; рака шейки матки; карциномы эндометрия; рака желчного пузыря; рака печени; фолликулярного рака щитовидной железы; рака желудка; немелкоклеточной карциномы легкого; глиомы; уротелиального рака; рака мочевого пузыря; рака предстательной железы; почечно-клеточного рака; инфильтративно-протоковой карциномы; и мультиформной глиобластомы.

82. Способ уменьшения метастазов первичной опухоли у субъекта, отличающийся тем, что указанное лечение включает введение терапевтически эффективного количества комбинации ингибитора гистондезацетилазы и ингибитора PD-1.

83. Способ уменьшения метастазов первичной опухоли у субъекта, отличающийся тем, что указанное лечение включает введение терапевтически эффективного количества комбинации по любому из пп. 1-26 указанному субъекту, нуждающемуся в лечении.

84. Способ по п. 82 или 83, отличающийся тем, что указанное лечение первичной опухоли включает одно или более из группы, состоящей из лучевой терапии, хирургического вмешательства, химиотерапии, иммунотерапии, нацеленной терапии, гормональной терапии, трансплантации стволовых клеток, криотерапии, лазерной терапии и прецизионной медицины.

85. Способ по п. 84, отличающийся тем, что комбинацию применяют до, одновременно, после лечения первичной опухоли или в виде сочетания всех трех комбинаций.

86. Способ по любому из пп. 82-85, отличающийся тем, что перед введением комбинации вводят один ингибитор HDAC в течение некоторого периода времени.

87. Способ по любому из пп. 82-86, отличающийся тем, что метастаз, уменьшение которого происходит, представляет собой метастаз в одно или более из надпочечников, головного мозга, спинного мозга, кости, легкого, печени и/или плевры, желудочно-кишечного тракта, брюшины, мышц, лимфатических узлов и кожи.

88. Способ по любому из пп. 82-87, отличающийся тем, что первичная опухоль представляет собой рак молочной железы, легкого, печени, мочевого пузыря, кожи, головного мозга, кишечника, толстой кишки, почек, яичника, поджелудочной железы, предстательной железы, желудка, щитовидной железы, головы и шеи, пищеварительного тракта, соединительной или другой неэпителиальной ткани, миелоидных клеток, лимфатических клеток или матки.

89. Способ по п. 88, отличающийся тем, что первичная опухоль представляет собой рак молочной железы, который является распространенным раком молочной железы.

90. Способ по п. 89, отличающийся тем, что рак молочной железы является трижды негативным.

91. Способ по любому из пп. 89-90, отличающийся тем, что лечение дополнительно включает лечение субъекта ингибитором E-селектина или плериксафором или комбинацией ингибитора E-селектина и плериксафора.

92. Способ по п. 91, отличающийся тем, что указанный ингибитор E-селектина или указанный плериксафор, или указанную комбинацию вводят до, одновременно или после комбинации HDACi и PD-1 или в виде комбинации всех трех вариантов.

93. Способ по любому из пп. 89-90, отличающийся тем, что лечение дополнительно включает лечение субъекта ингибитором αv-интегрина или антителом из группы, включающей этарацизумаб, интетумумаб или абитузумаб, или комбинацией ингибитора αv-интегрина и антитела из группы, включающей этарацизумаб, интетумумаб или абитузумаб.

94. Способ по п. 93, отличающийся тем, что указанный ингибитор αv-интегрина или указанное антитело из группы, включающей этарацизумаб, интетумумаб или абитузумаб, или указанную комбинацию E-селектина и антитела из группы, включающей этарацизумаб, интетумумаб или абитузумаб, вводят до, одновременно или после комбинации HDACi и PD-1 или в виде комбинации всех трех вариантов.

95. Способ по любому из пп. 89-90, отличающийся тем, что

лечение дополнительно включает лечение субъекта ингибитором матриксной металлопротеиназы.

96. Способ по п. 92, отличающийся тем, что указанный ингибитор матриксной металлопротеиназы вводят до, одновременно или после комбинации HDACi и PD-1 или в виде комбинации всех трех вариантов.

97. Способ по п. 82, отличающийся тем, что ингибитор HDAC выбран из одного или более из группы, состоящей из вориностата, ромидепсина, панобиностата, белиностата, энтиностата, моцетиностата, гивиностата, практиностата, квизиностата, абексиностата, chr-3996 и AR-42.

98. Способ лечения первичного или вторичного рака у субъекта, отличающийся тем, что указанное лечение приводит к одному или более из следующего: (i) сокращению числа раковых клеток; (ii) уменьшению объема опухоли; (iii) увеличению скорости регрессии опухоли; (iv) снижению или замедлению инфильтрации раковых клеток в периферические органы; (v) снижению или замедлению метастазирования опухоли; (vi) снижению или ингибированию роста опухоли; (vii) предотвращению или замедлению появления и/или повторного появления рака и/или продлению времени жизни без заболевания или опухоли; (viii) увеличению общего времени жизни; (ix) уменьшению частоты лечения; (x) снижению раковой нагрузки и (xi) снятию одного или более симптомов, связанных с раком, при этом указанное лечение включает введение терапевтически эффективного количества комбинации по любому из пп. 1-24 указанному субъекту, нуждающемуся в лечении.

99. Способ по п. 98, отличающийся тем, что комбинацию вводят до, одновременно, после или в виде комбинации до, одновременно и после лечения первичной опухоли.

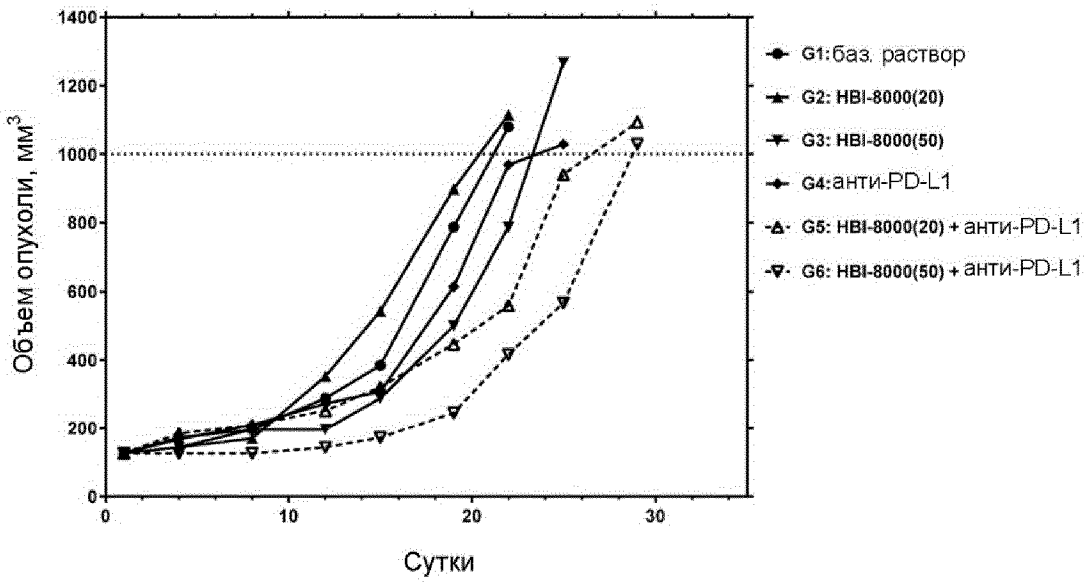
100. Способ по п. 98, отличающийся тем, что указанное лечение первичной опухоли включает одно или более из группы, состоящей из лучевой терапии, хирургического вмешательства, химиотерапии, иммунотерапии, нацеленной терапии, гормональной терапии, трансплантации стволовых клеток, криотерапии, лазерной терапии и прецизионной медицины.

101. Способ по любому из пп. 98-100, отличающийся тем, что перед введением комбинации вводят ингибитор HDAC в виде моно агента в течение некоторого периода времени.

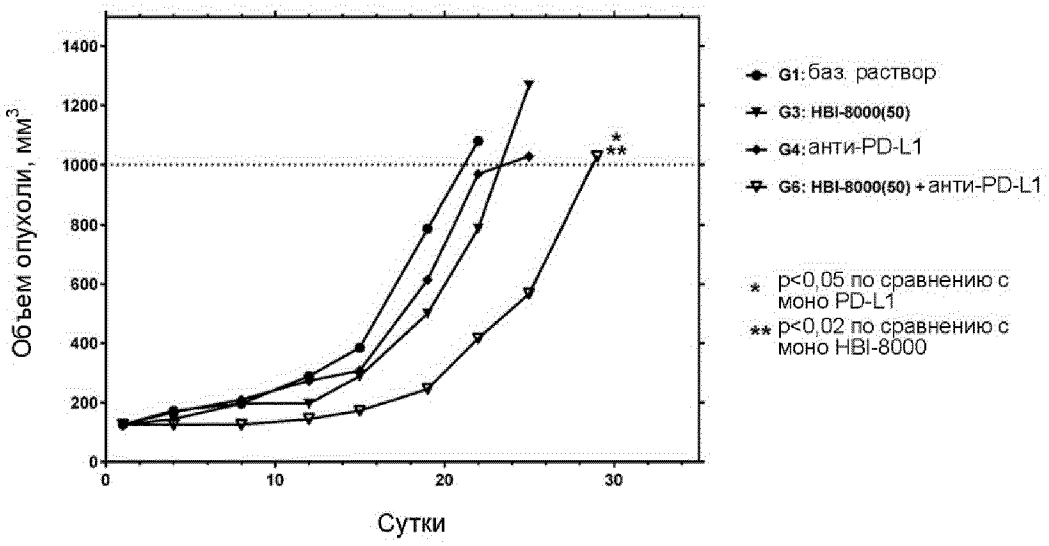
102. Способ по любому из пп. 98-101, отличающийся тем, что первичная опухоль представляет собой рак молочной железы, легкого, мочевого пузыря, кожи, кишечника, толстой кишки, почек, печени, головного мозга, яичника, поджелудочной железы, предстательной железы, желудка, щитовидной железы, головы и шеи, пищеварительного тракта, соединительной или другой неэпителиальной ткани, миелоидных клеток, лимфатических клеток или матки.

По доверенности

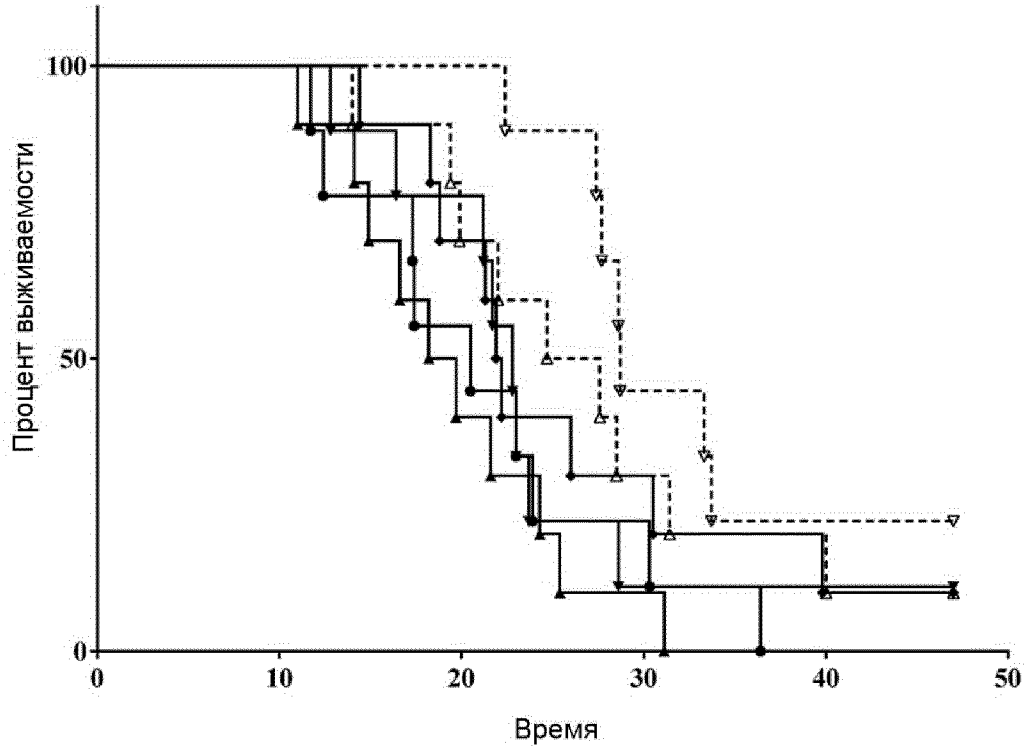
Фиг. 1 Медианный объем опухолей (пример 1, все группы)



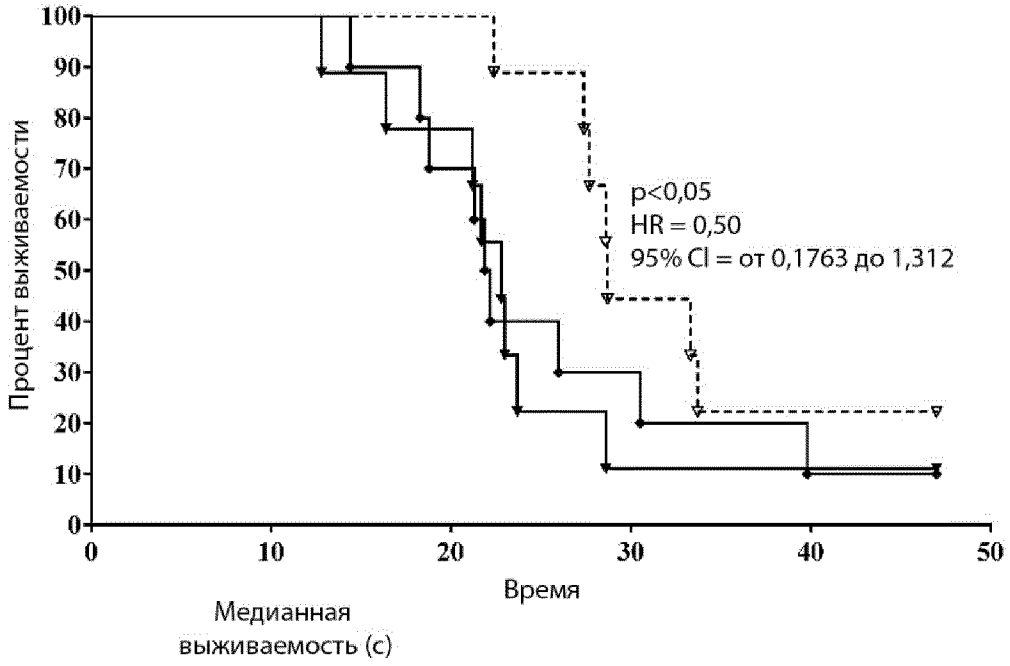
Фиг. 2 Медианный объем опухолей (пример 1, HBI-8000, группы 50 мг/кг)



Фиг. 3 График выживаемости Каплана-Мейера
(пример 1, все группы)



Фиг. 4: График выживаемости Каплана-Мейера (пример 1, HBI-8000, группы 50 мг/кг)



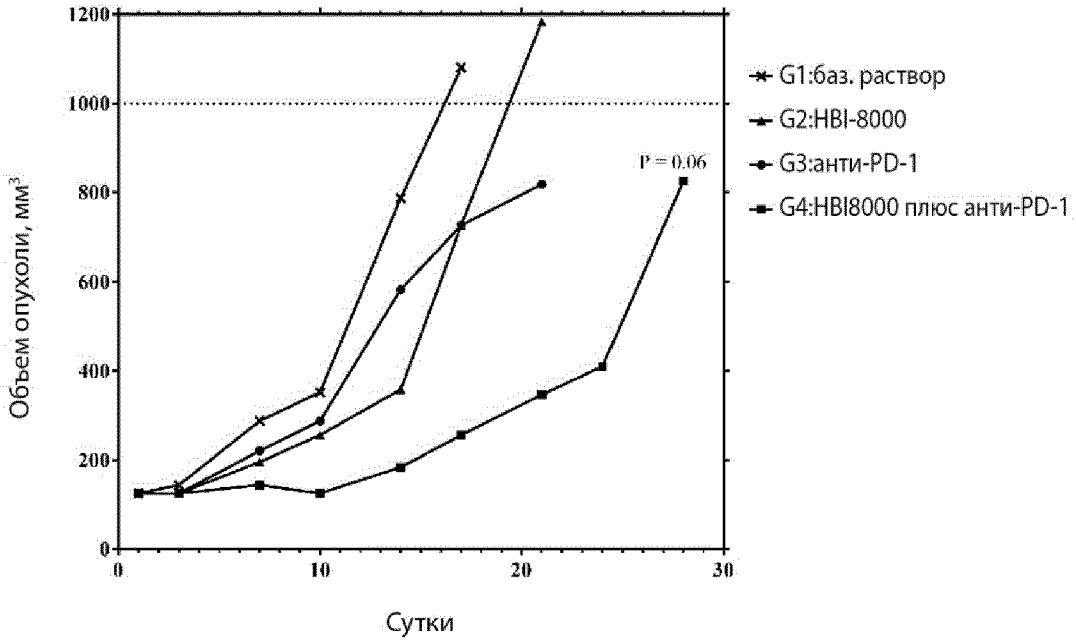
Медианная выживаемость (с)

22.8 Группа 3: HBI8000 (50 мг/кг)

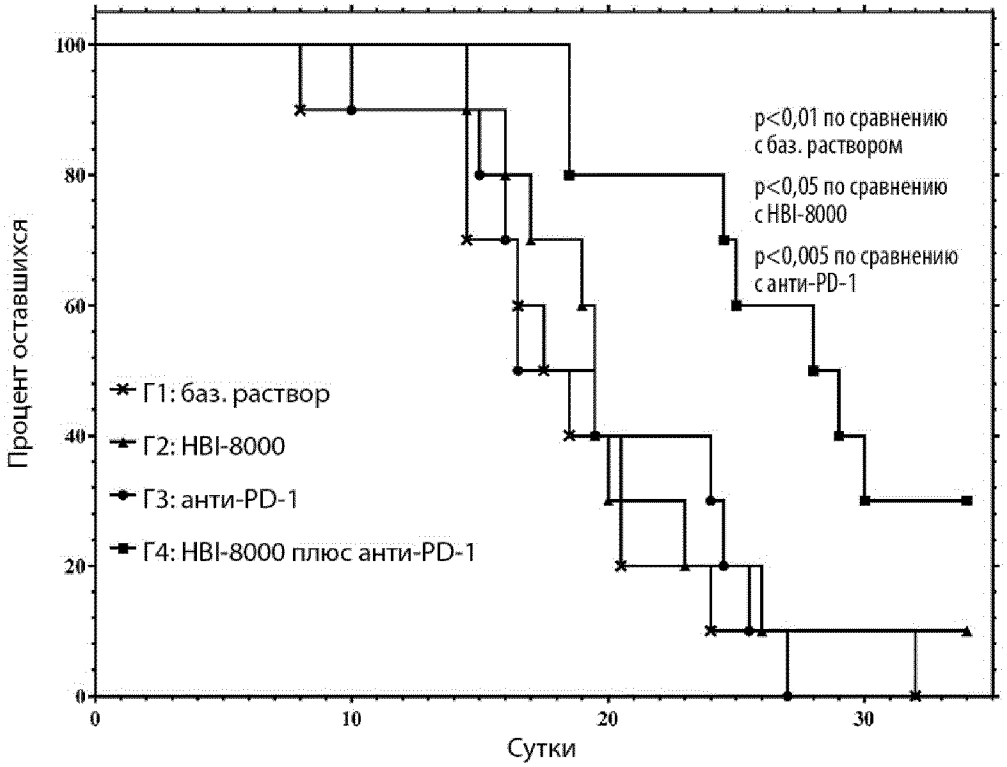
22.1 Группа 4: анти-PD-1 (5 мг/кг)

28.7 Группа 6: HBI8000 (50 мг/кг), анти-PD-1 (5 мг/кг)

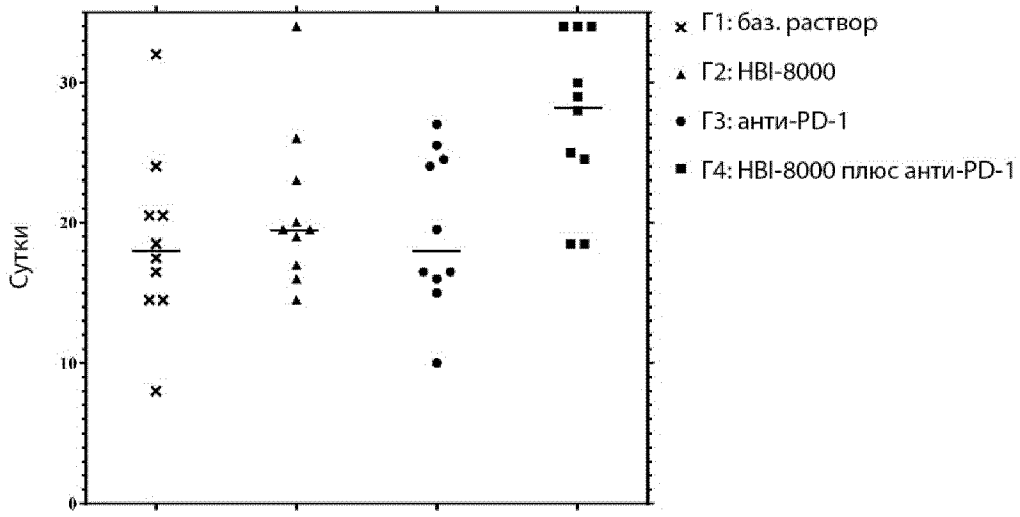
Фиг. 5: Медианный объем опухолей (пример 2, все группы)



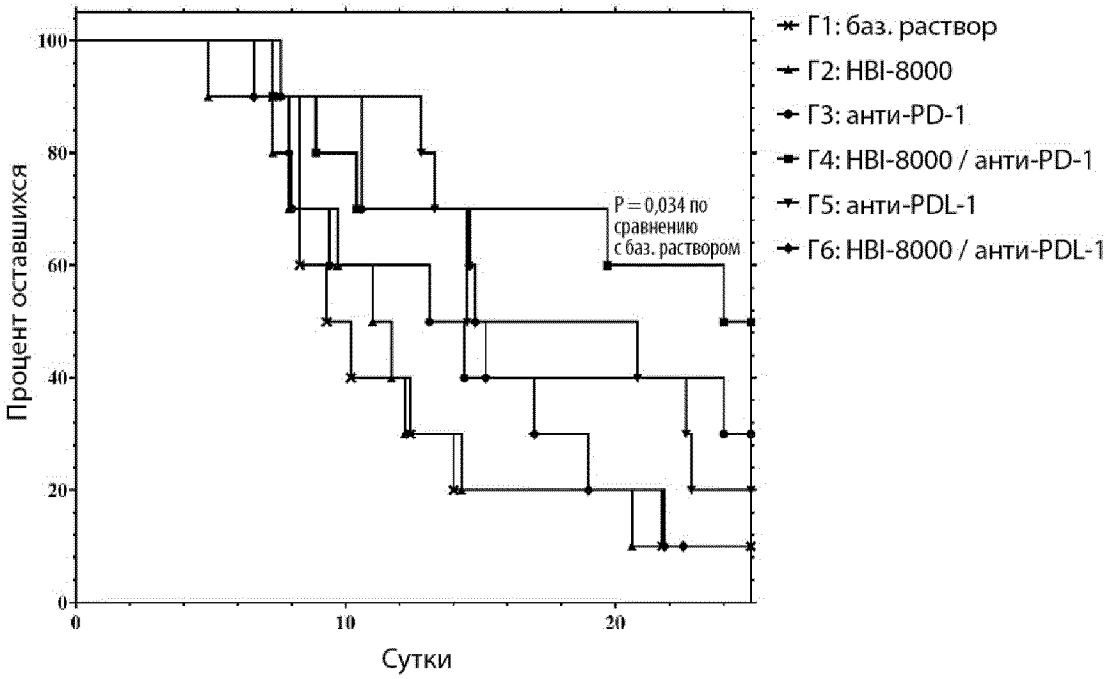
Фиг. 6: График выживаемости Каплана-Мейера (пример 2, все группы)



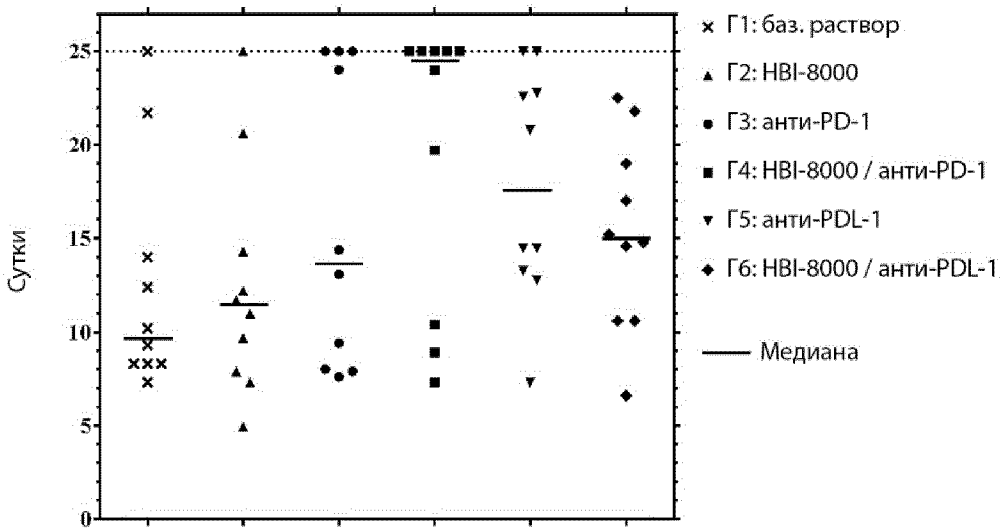
Фиг. 7: Индивидуальное время до конечной точки исследования для каждого животного (пример 2, все группы)



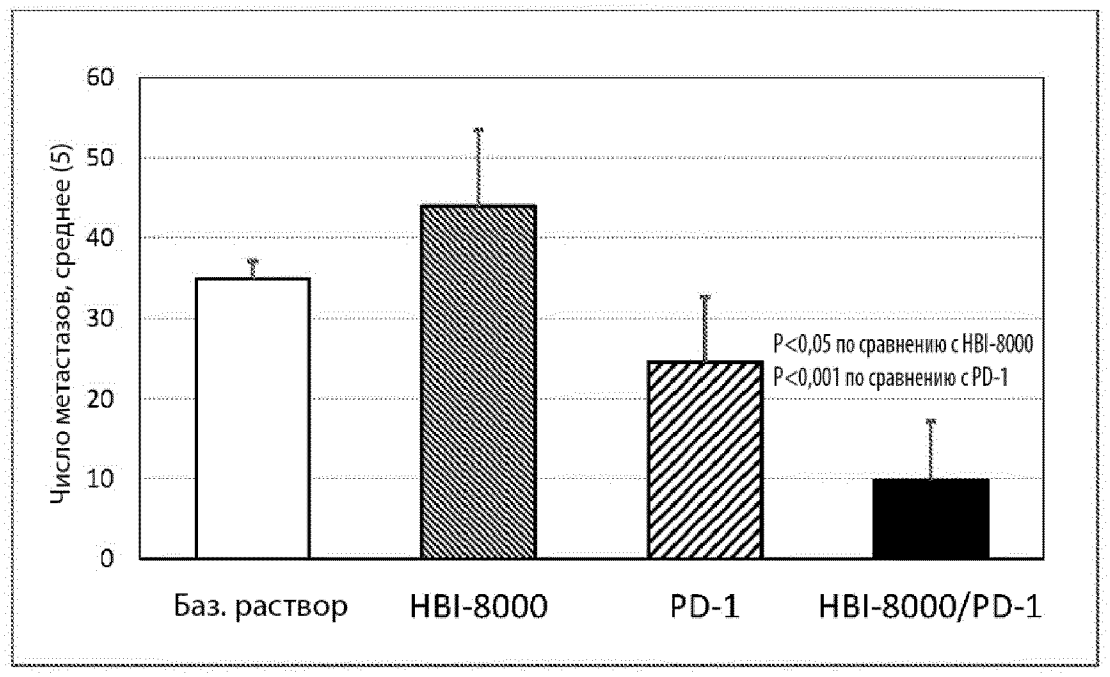
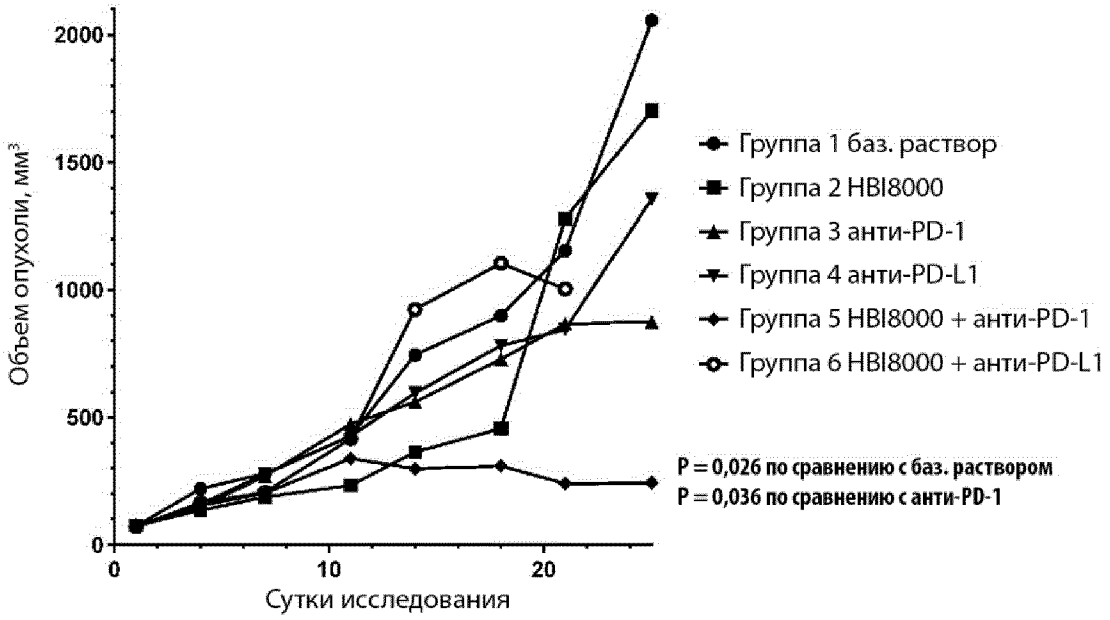
Фиг. 8: График выживаемости Каплана-Мейера (пример 3, все группы)



Фиг. 9: Индивидуальное время до конечной точки исследования для каждого животного (пример 3, все группы)



Фиг. 10: Число метастатических очагов в легких (пример 4, все группы)



Фиг. 11: Медианный объем опухолей (пример 5, все группы)