

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **042150**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2023.01.19**

(21) Номер заявки  
**201890161**

(22) Дата подачи заявки  
**2016.06.29**

(51) Int. Cl. *A61K 31/506* (2006.01)  
*A61K 9/20* (2006.01)  
*A61K 31/44* (2006.01)  
*A61K 31/435* (2006.01)  
*A61K 9/107* (2006.01)  
*A61K 31/5377* (2006.01)  
*A61K 9/00* (2006.01)  
*A61K 39/00* (2006.01)  
*A61P 35/00* (2006.01)  
*C07D 213/74* (2006.01)

---

(54) **ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ, КОМБИНАЦИИ И СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ**

---

(31) **62/186,197**

(32) **2015.06.29**

(33) **US**

(43) **2018.06.29**

(86) **PCT/US2016/040080**

(87) **WO 2017/004192 2017.01.05**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**ВЕРАСТЭМ, ИНК. (US)**

(72) Изобретатель:  
**Пахтер Джонатан А., Ринг  
Дженнифер И., Уивер Дэвид Т., Ван  
Янь (US)**

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

(56) **US-A1-20150080368**

**CA-A1-2840211**

LEE, B. et al. FAK signaling in human cancer as a target for therapeutics. *Pharmacology and Therapeutics*. 146(2015) 132-149. 12 October 2014; page 40, column, paragraph 5; page 141, column 2, paragraph 1; page 144, column 2, paragraph 2, page 142, column 1, paragraph 2

**CA-A1-2928908**

**US-A1-20150118247**

FRAME, M. et al. FAK to the Rescue: Activated Stroma Promotes a "Safe Haven" for BRAF-Mutant Melanoma Cells by Inducing FAK Signaling. *Cancer Cell*. 27, 13 April 2015; entire document

---

(57) Изобретение относится к способам, включающим введение ингибитора FAK и иммунотерапевтического агента, такого как анти-PD-1 или анти-PD-L1; оно может быть использовано в лечении аномального роста клеток, такого как рак, у млекопитающих, особенно у человека.

---

**B1**

**042150**

**042150  
B1**

### Связанные заявки

По настоящей заявке испрашивается приоритет в соответствии с 35 U.S.C. 119(e), временной заявки на патент США 62/186197, поданной 29 июня 2015 г., которая полностью включена в настоящее описание путем ссылки.

### Область изобретения

Это изобретение относится к способам лечения заболевания или нарушения, описанного в настоящем документе (например, аномального роста клеток (например, рака)), включающим введение пациенту (например, человеку) ингибитора FAK и иммунотерапевтического агента.

### Уровень техники

Убедительные данные свидетельствуют о том, что киназа фокальной адгезии (FAK), т.е. PTK2, цитоплазматическая нерецепторная тирозинкиназа, играет существенную роль в путях трансдукции сигналов клетка-матрикс (Clark and Brugge 1995, Science 268: 233-239), и ее aberrантная активация связана с увеличением метастатического потенциала опухолей (Owens et al. 1995, Cancer Research 55: 2752-2755). FAK была первоначально идентифицирована как белок размером 125 кДа, высоко фосфорилированный тирозином в клетках, трансформированных v-Src. FAK у человека кодируется геном PTK2. FAK, как впоследствии было обнаружено, представляет собой тирозинкиназу, локализирующуюся в фокальных адгезиях, которые являются точками контакта между культивируемыми клетками и их нижележащим субстратом и местами интенсивного фосфорилирования тирозина. FAK фосфорилируется и таким образом активируется в ответ на связывание внеклеточного матрикса (ECM) с интегринами. Недавние исследования продемонстрировали, что увеличение уровней мРНК FAK сопровождается инвазивную трансформацию опухолей, а ослабление экспрессии FAK (с помощью антисмысловых олигонуклеотидов) вызывает апоптоз в опухолевых клетках (Xu et al. 1996, Cell Growth and Diff. 7: 413-418). Помимо того, что она экспрессируется в большинстве типов тканей, FAK обнаруживается на повышенных уровнях в большинстве случаев рака у человека, например в высоко инвазивных метастазах. Например, патент США 8247411 относится к широкому классу новых производных пиримидина, которые являются ингибиторами киназы, и более специфично, ингибиторами FAK. Соединения, такие как эти, могут быть использованы в лечении аномального роста клеток.

Рак может распознаваться иммунной системой, которая регулирует и даже уничтожает опухоли. Иммунные контрольные точки относятся ко множеству ингибирующих путей, которые помогают поддерживать аутоolerантность и модулируют продолжительность и амплитуду физиологических иммунных ответов в периферических тканях для уменьшения коллатерального повреждения ткани. Опухоли поглощают некоторые пути иммунных контрольных точек, такие как механизм иммунного сопротивления, в частности, против Т-клеток, которые являются специфическими для антигенов опухоли. Развитие блокирующих контрольные точки антител, например ингибирующих рецепторов, которые нацелены или направлены, например, к антигену цитотоксического Т-лимфоцита 4 (CTLA-4) и рецептору программируемой смерти 1 (PD-1), может облегчить лечение заболевания или нарушения, описанного в настоящем документе (например, аномального роста клеток, например, рака (например, рака, описанного в настоящем документе)). CTLA-4 и PD-1 могут функционировать как отрицательные регуляторы и иметь перекрывающиеся роли в модуляции иммунных ответов. Они экспрессируются на специфических к опухоли Т-лимфоцитах и могут приводить к скомпрометированной активации и подавленным эффекторным функциям, например пролиферации, секреции цитокина и лизису опухолевых клеток. CTLA-4 может уменьшить раннюю активацию наивных Т-клеток и Т-клеток памяти. PD-1 участвует в модуляции Т-клеточной активности, например, в периферических тканях, например, через взаимодействие со своими лигандами, т.е. PD-L1 и PD-L2. Блокаторы пути иммунных контрольных точек (например, анти-PD-1, анти-PD-L1, анти-CTLA-4) могут улучшать противоопухолевый иммунитет и обеспечивать возможности лечения заболевания или нарушения, описанного в настоящем документе (например, аномального роста клеток, например рака (например, рака, описанного в настоящем документе)), например, обеспечивать более эффективное лечение пациентов, страдающих раком.

Несмотря на то что сообщалось о долговременных ответах на единственные агенты-ингибиторы иммунной контрольной точки, дополнительные подходы необходимы для того, чтобы распространить это терапевтическое преимущество на большую пропорцию больных раком. Соответственно по-прежнему прикладываются существенные усилия для идентификации агентов, которые могут усиливать опосредуемое Т-клетками уничтожение опухолевых клеток и потенцировать эффекты ингибиторов контрольной точки. Киназа фокальной адгезии (FAK) и близкородственный член семейства PTK2 являются потенциально ценными мишенями в этом отношении вследствие ролей этих ферментов в регуляции ключевых клеточных популяций в микроокружении опухоли. Ингибиторы FAK могут увеличивать цитотоксические Т-клетки (экспрессирующие CD8+ цитотоксические Т-клетки) в опухолях и уменьшать популяцию иммунных клеток, подавляющих противоопухолевый иммунный ответ хозяина (Tregs, ассоциированные с опухолью макрофаги M2, супрессорные клетки миелоидного происхождения). Ингибиторы FAK могут запускать PD-1/PD-L1 путь иммунной контрольной точки и могут увеличивать противоопухолевую эффективность различных противоопухолевых иммунотерапий. Комбинация терапии рака (например, ингибитор FAK) с иммунотерапией рака (например, анти-PD-1, анти-PD-L1, анти-CTLA-4) мо-

жет усиливать генерацию и эффективность специфических для опухоли цитотоксических лимфоцитов и обеспечить многообещающий подход для того, чтобы эффективнее лечить заболевание или нарушение, описанное в настоящем документе (например, аномальный рост клеток, например рак (например, рак, описанный в настоящем документе)). Соединения, описанные в настоящем документе, например, ингибиторы ФАК, могут использоваться в комбинации с иммунотерапией, описанной в настоящем документе, для профилактики и лечения заболевания или нарушения, описанного в настоящем документе, например, аномального роста клеток (например, рака, описанного в настоящем документе).

#### **Сущность изобретения**

В одном аспекте в настоящем документе описан способ лечения человека, страдающего заболеванием или нарушением, описанным в настоящем документе (например, аномальным ростом клеток, например, раком (например, раком, описанным в настоящем документе)), включающий введение ингибитора ФАК в комбинации с иммунотерапевтическим агентом или процедурой (например, где иммунотерапевтический агент является соединением, ингибирующим путь блокады иммунной контрольной точки).

В некоторых вариантах осуществления рак является солидной опухолью, опухолью мягкой ткани, метастазом или несолидным раком. В некоторых вариантах осуществления рак является солидной опухолью. В некоторых вариантах осуществления солидная опухоль является злокачественным новообразованием (например, саркомы, аденокарциномы и карциномы) органа (например, легкого, молочной железы, лимфоидного, желудочно-кишечного (например, толстая кишка) и мочеполового (например, почечные, уротелиальные или тестикулярные опухоли) тракта, глотки, предстательной железы и яичника). В некоторых вариантах осуществления рак является мезотелиомой; нейрофиброматозом; например, нейрофиброматозом типа 2, нейрофиброматозом типа 1; раком почек; раком легких, немелкоклеточным раком легких; раком печени; раком щитовидной железы; раком яичника; рак молочной железы; опухолью нервной системы; шванномой; менингиомой; шванноматозом; акустической невромой; аденокистозной карциномой; эпендимомой; или эпендимальными опухолями. В некоторых вариантах осуществления рак является мезотелиомой (например, злокачественной плевральной мезотелиомой, например, хирургически операбельной злокачественной плевральной мезотелиомой), раком молочной железы (например, трижды негативным раком молочной железы), раком яичника (например, прогрессирующим раком яичника), раком легких (например, немелкоклеточным раком легких (NSCLC), например, KRAS мутантом NSCLC) или негематологическим злокачественным новообразованием. В некоторых вариантах осуществления рак является меланомой (например, N-Ras-мутированной локально прогрессирующей или метастазирующей злокачественной кожной меланомой), раком ободочной и прямой кишки (например, метастатическим раком ободочной и прямой кишки), лейкозом (например, острым миелоидным лейкозом), аденокарциномой (например, аденокарциномой поджелудочной железы) или солидной опухолью (например, локально прогрессирующей солидной опухолью, метастатической солидной опухолью, гепатоцеллюлярным раком).

В некоторых вариантах осуществления ингибитор ФАК вводят перорально.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор ФАК представляет собой VS-4718, VS-5095, VS-6062, VS-6063, BI 853520 или GSK2256098.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор ФАК представляет собой VS-4718. В некоторых вариантах осуществления ингибитор ФАК представляет собой VS-6063.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор ФАК вводят по меньшей мере один раз в день. В некоторых вариантах осуществления ингибитор ФАК вводят один раз в день. В некоторых вариантах осуществления ингибитор ФАК вводят два раза в день.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор ФАК вводят в количестве от приблизительно 100 до приблизительно 2000 мг.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор ФАК представляет собой VS-6063, и ингибитор ФАК вводят в количестве от приблизительно 200 до приблизительно 600 мг два раза в день. В некоторых вариантах осуществления VS-6063 вводят до или после (например, непосредственно перед или немедленно после) еды.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор ФАК представляет собой VS-4718, и ингибитор ФАК вводят в количестве от приблизительно 300 до приблизительно 500 мг один раз в день. В некоторых вариантах осуществления ингибитор ФАК представляет собой VS-4718, и ингибитор ФАК вводят в количестве от приблизительно 200 до приблизительно 400 мг два раза в день.

В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтический агент вводят парентерально.

В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтический агент представляет собой антитело анти-CTLA-4 (например, ипилимумаб, тремелимумаб). В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтический агент представляет собой лиганд анти-PD-1 (например, PD-L1 (например, B7-H1 или CD274); или PD-L2 (например, B7-DC или CD273)). В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтический агент представляет собой антитело анти-PD-1 (например, анти-PD-1 или анти-PD-L1, например, ниволумаб (т.е. MDX-1106, BMS-936558, ONO-4538); CT011; AMP-224; пембролизумаб; пидлизумаб; или MK-3475). В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтический агент представляет собой антитело анти-PD-L1 (например, BMS936559 (т.е. MDX-1105); MEDI4736; MSB0010718C

(авелумаб); или MPDL-3280A). В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтический агент представляет собой антитело, блокирующее контрольную точку (например, IMP321, MGA271). В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтический агент представляет собой антитело анти-CTLA-4 (например, ипилимумаб, тремелимумаб, анти-TIM3, анти-LAG3, анти-TIGIT). В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтический агент представляет собой терапию на основе клеток. В некоторых вариантах осуществления терапия на основе клеток представляет собой терапию CART. В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтический агент представляет собой костимулирующее антитело (например, анти-4-1BB, анти-OX40, анти-GITR, анти-CD27, анти-CD40). В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение дополнительного химиотерапевтического агента или радиотерапию. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение цитотоксического агента. В некоторых вариантах осуществления цитотоксический агент представляет собой гемцитабин или паклитаксел (например, nab-паклитаксел). В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтический агент представляет собой костимулирующее антитело (например, анти-4-1BB, анти-OX40, анти-GITR, анти-CD27, анти-CD40).

В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение дополнительного химиотерапевтического агента или радиотерапию. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из алкилирующих агентов, антимаетаболитов, антибиотиков, гормональных терапевтических веществ, противоопухолевых веществ растительного происхождения, цитотоксических агентов, ингибирующих топоизомеразу, иммунологических средств, модификаторов биологического ответа, других противораковых агентов, других антиангиогенных соединений, скоординированных платиной соединений, ингибиторов тирозинкиназы, антител и интерферонов.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор FAK вводят до введения иммунотерапевтического агента. В некоторых вариантах осуществления ингибитор FAK вводят после введения иммунотерапевтического агента. В некоторых вариантах осуществления ингибитор FAK вводят одновременно с введением иммунотерапевтического агента.

В некоторых вариантах осуществления пациента ранее лечили химиотерапевтическим агентом или радиотерапией. В некоторых вариантах осуществления обычное или стандартное лечение рака (например, хирургия, терапия рака первой линии) у пациента было неудачным (например, рецидив, нечувствительность, отсутствие результата или минимальный положительный результат). В некоторых вариантах осуществления первичное лечение (например, терапия рака первой линии) у пациента было неудачным (например, рецидив, нечувствительность, отсутствие результата или минимальный положительный результат).

В некоторых вариантах осуществления у пациента идентифицируется высокий PD-L1 или PD-L2, например, высокий PD-L1 или PD-L2 в опухолевых клетках. В некоторых вариантах осуществления у пациента идентифицируется низкий PD-L1 или PD-L2, например низкий PD-L1 или PD-L2 в опухолевых клетках. В некоторых вариантах осуществления у пациента идентифицируется экспрессия гамма-интерферон индуцированных генов (IFN- $\gamma$ ).

#### **Подробное описание изобретения**

В настоящем документе описаны способы лечения аномального роста клеток, например, рака, например, рака, описанного в настоящем документе, причем способ включает введение ингибитора FAK и иммунотерапию рака. Заявитель обнаружил, что лечение пациента, страдающего аномальным ростом клеток, например, раком, с использованием ингибитора FAK в комбинации с иммунотерапией рака эффективнее предотвращает и лечит аномальный рост клеток, например, рак, чем с любым из агентов индивидуально. Способы лечения и введения

Способы, описанные в настоящем документе, касаются лечения человека, страдающего заболеванием или нарушением, описанным в настоящем документе (например, аномальным ростом клеток, например, раком (например, раком, описанным в настоящем документе)), ингибитором FAK в комбинации с иммунотерапией рака. Введение "в комбинации", в рамках изобретения, означает, что два (или более) различных лечения применяют к пациенту в течение времени, которое пациент страдает нарушением, например, эти два или более лечения осуществляют после того, как у пациента было диагностировано нарушение, и до того, как нарушение было вылечено или устранено, или лечение прекратилось по другим причинам. В некоторых вариантах осуществления все еще происходит осуществление одного лечения, когда осуществление второго начинается, так, чтобы происходило наложение с точки зрения введения. Это иногда упоминается в настоящем документе как "одновременная" или "параллельная доставка". В других вариантах осуществления одно лечение заканчивается, прежде чем начинается другое лечение. В некоторых вариантах осуществления любого из этих случаев лечение является более эффективным благодаря комбинированному введению. Например, второе лечение является более эффективным, например, эквивалентный эффект замечен с меньшим количеством второго лечения, или второе лечение уменьшает симптомы в большей степени, чем было бы замечено, если бы второе лечение было назначено в отсутствие первого лечения, или аналогичная ситуация замечена с первым лечением. В некоторых вариантах осуществления доставка является такой, что уменьшение симптома или другой параметр, относящийся к нарушению, является большим, чем наблюдалось бы с одним лечением, осуществленным в

отсутствие другого. Эффект этих двух лечений может быть частично аддитивным, полностью аддитивным или большим, чем аддитивный. Доставка может быть такой, что эффект первого лечения является все еще поддающимся обнаружению, когда начинается второе.

В некоторых вариантах осуществления способ включает введение ингибитора FAK перед введением иммунотерапии рака. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение ингибитора FAK после введения иммунотерапии рака. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение ингибитора FAK одновременно с введением иммунотерапии рака. В некоторых вариантах осуществления ингибитор FAK представляет собой VS-4718 (PND-1186), VS-6063 (PF-04554878; дефактиниб), VS-6062 (PF-562271), VS-5095, GSK2256098 или BI 853520.

Аномальный рост клеток.

Способы, описанные в настоящем документе, направлены на лечение или профилактику аномального роста клеток у пациента (например, человека). Аномальный рост клеток, в рамках изобретения и если не указано иное, относится к росту клеток, который независим от нормальных регуляторных механизмов (например, потеря контактного ингибирования). Это включает аномальный рост: (1) опухолевых клеток (опухоли), пролиферирующих, например, путем экспрессии мутированной тирозинкиназы или суперэкспрессии рецепторной тирозинкиназы; (2) доброкачественных и злокачественных клеток других пролиферативных заболеваний, например, в которых происходит aberrантная активация тирозинкиназы; (3) любых опухолей, пролиферирующих, например, за счет рецепторных тирозинкиназ; (4) любых опухолей, пролиферирующих, например, за счет aberrантной активации серин/треонин киназы; и (5) доброкачественных и злокачественных клеток других пролиферативных заболеваний, например, в которых происходит aberrантная активация серин/треонин киназы. Аномальный рост клеток может относиться к росту клеток в эпителиальных (например, карциномы, аденокарциномы); мезенхимальных (например, саркомы (например, лейомиосаркома, саркома Юинга)); гематопозитических (например, лимфомы, лейкозы, миелодисплазии (например, предраковые)); или других (например, меланома, мезотелиома и другие опухоли неизвестного происхождения) клетках.

В некоторых вариантах осуществления способ является эффективным в лечении негематологических злокачественных новообразований. В некоторых вариантах осуществления способ является эффективным в лечении рака поджелудочной железы, немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), мелкоклеточного рака легкого (SCLC), мезотелиомы, меланомы, рака молочной железы и рака яичника. В одном варианте осуществления рак молочной железы является трижды негативным раком молочной железы (например, раком молочной железы, не экспрессирующим гены рецептора эстрогена, рецептора прогестерона и Her2/neu). В одном варианте осуществления рак легких является немелкоклеточным раком легких (NSCLC), например, KRAS мутантом NSCLC. В одном варианте осуществления рак яичника является прогрессирующим раком яичника (например, прогрессирующим раком яичника или метастатическим раком яичника). В одном варианте осуществления способ является эффективным в лечении мезотелиомы (например, злокачественной плевральной мезотелиомы, например, хирургически операбельной злокачественной плевральной мезотелиомы).

Неопластические нарушения.

Аномальный рост клеток может относиться к неопластическому нарушению. "Неопластическое нарушение" является заболеванием или нарушением, характеризующимся клетками, имеющими способность к автономному росту или репликации, например, патологическому статусу или состоянию, характеризующемуся пролиферативным ростом клеток. Патологическая масса ткани в результате аномального роста или деления клеток, или "опухоль", может быть доброкачественной, предраковой (карцинома *in situ*) или злокачественной (рак).

Примеры неопластических нарушений включают рак, саркому, метастатические нарушения (например, опухоли, развивающиеся из предстательной железы, толстой кишки, легкого, молочной железы и печени), гематопозитические неопластические нарушения, например, лейкозы, метастатические опухоли. Лечение соединением может быть осуществлено в количестве, эффективном для улучшения по меньшей мере одного симптома неопластического нарушения, например, уменьшения пролиферации клеток, уменьшения массы опухоли и т.д.

Рак.

Способы согласно настоящему изобретению могут быть использованы в профилактике и лечении рака, включая, например, солидные опухоли, опухоли мягких тканей и их метастазы. Раскрытые способы также могут быть использованы в лечении несолидных раковых образований. Примеры солидных опухолей включают, но не ограничены ими, злокачественные новообразования (например, саркомы, аденокарциномы и карциномы) различных органов систем, таких как легкого, молочной железы, лимфоидного, желудочно-кишечного (например, толстая кишка) и мочеполового (например, почечные, уротелиальные или тестикулярные опухоли) трактов, глотки, предстательной железы и яичника. Примеры аденокарциномы включают, но не ограничены ими, рак ободочной и прямой кишки, почечно-клеточный рак, рак печени (например, гепатоцеллюлярный рак), немелкоклеточный рак легкого, поджелудочной железы (например, метастатическая аденокарцинома поджелудочной железы) и рак тонкой кишки.

Рак может включать мезотелиому; нейрофиброматоз; например нейрофиброматоз типа 2, нейро-

фиброматоз типа 1; рак почек; рак легких, немелкоклеточный рак легких; рак печени; рак щитовидной железы; рак яичника; рак молочной железы; опухоль нервной системы; шванному; менингиому; шванноматоз; акустическую неврому; аденокистозный рак; эпендимому; или эпендимные опухоли. В некоторых вариантах осуществления, рак демонстрирует сниженную экспрессию и/или мутацию гена *merlin*, и/или делецию и/или гиперметилирование промотора гена *NF-2*. В варианте осуществления рак является мезотелиомой, демонстрирующей сниженную экспрессию и/или мутацию гена *merlin*, и/или делецию и/или гиперметилирование промотора гена *NF-2*.

В некоторых вариантах осуществления рак является раком почек.

Рак может включать виды рака, характеризующиеся тем, что они включают стволовые раковые клетки, ассоциированные с раком мезенхимальные клетки или опухоль-инициирующие раковые клетки. Рак может включать виды рака, характеризующиеся тем, что они обогащены стволовыми раковыми клетками, ассоциированные с раком мезенхимальными клетками или опухоль-инициирующими раковыми клетками (например, опухоль, обогащенная клетками, подвергшимися эпителиально-мезенхимальному переходу, или метастатическая опухоль).

Рак может быть первичной опухолью, т.е. расположенной в анатомическом месте инициации роста опухоли. Рак может также быть метастатическим, т.е. возникающим, по меньшей мере, во втором анатомическом месте, отличном от анатомического места инициации роста опухоли. Рак может быть рецидивным раком, т.е. раком, возвращающимся после лечения и после промежутка времени, в течение которого рак не мог быть выявлен. Рецидивный рак может быть анатомически расположен локально к первоначальной опухоли, например, анатомически около первоначальной опухоли; регионально по отношению к первоначальной опухоли, например, в лимфатическом узле, расположенном около первоначальной опухоли; или отдаленно от первоначальной опухоли, например, анатомически в области, отдаленной от первоначальной опухоли.

Рак может также включать, например, но не ограничен ими, эпителиальные раковые образования, рак молочной железы, легкого, поджелудочной железы, колоректальный (например, метастатический колоректальный, например, метастатический *K-Ras*-мутированный), предстательной железы, головы и шеи, меланому (например, *N-Ras*-мутированную локально прогрессирующую или метастатическую злокачественную кожную меланому), острый миелогенный лейкоз и глиобластому. Примеры рака молочной железы включают, но не ограничены ими, трижды негативный рак молочной железы, базально-подобный рак молочной железы, подтип рака молочной железы с низким уровнем клаудина, инвазивный, воспалительный, метапластический и прогрессирующий *Her-2*-позитивный или *ER*-позитивный рак, резистентный к терапии.

Другие раковые образования включают, но не ограничены ими, рак мозга, брюшной полости, пищевода, желудочно-кишечного тракта, глиому, рак печени, языка, нейробластому, остеосаркому, рак яичника, ретинобластому, опухоль Вилма, множественную миелому, рак кожи, лимфому, рак крови и раковые образования в костном мозге (например, прогрессирующие гематологические злокачественные новообразования, лейкоз, например, острый миелоидный лейкоз (например, первичный или вторичный), острый лимфобластный лейкоз, острый лимфолейкоз, Т-клеточный лейкоз, гематологические злокачественные новообразования, прогрессирующие миелолиферативные нарушения, миелодиспластический синдром, рецидивирующую или рефрактерную множественную миелому, прогрессирующие миелолиферативные нарушения), рак ретины, мочевого пузыря, шейки матки, почек, эндометрия, менингиому, лимфому, рак кожи, матки, легкого, немелкоклеточный рак легкого, рак носоглотки, нейробластому, солидную опухоль, гематологическое злокачественное новообразование, плоскоклеточный рак, тестикулярный рак, рак щитовидной железы, мезотелиому, рак головного мозга, вульвы, саркому, рак кишечника, ротовой полости, эндокринной системы, слюнных желез, сперматоцитарную семиному, спорадический медуллярный рак щитовидной железы, непролиферирующие клетки яичек, раковые образования, связанные со злокачественными тучными клетками, неходжкинскую лимфому и диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому.

Примеры раковых образований включают острый лимфобластный лейкоз, взрослых; острый лимфобластный лейкоз, детского возраста; острый миелоидный лейкоз, взрослых; аденокортикальный рак; аденокортикальный рак, детского возраста; СПИД-ассоциированную лимфому; СПИД-ассоциированные злокачественные новообразования; рак прямой кишки; астроцитому, мозжечковую, детского возраста; астроцитому, мозга, детского возраста; рак желчного протока, внепеченочный; рак мочевого пузыря; рак мочевого пузыря, детского возраста; рак костей, остеосаркому/злокачественную фиброзную гистиоцитому; глиому ствола мозга, детского возраста; опухоль головного мозга, взрослых; опухоль головного мозга, глиому ствола мозга, детского возраста; опухоль головного мозга, мозжечковую астроцитому, детского возраста; опухоль головного мозга, мозговую астроцитому/злокачественную глиому, детского возраста; опухоль головного мозга, эпендимому, детского возраста; опухоль головного мозга, медуллобластому, детского возраста; опухоль головного мозга, супратенториальные примитивные нейроэктодермальные опухоли, детского возраста; опухоль головного мозга, глиому зрительных путей и гипоталамическую, детского возраста; опухоль головного мозга, детского возраста (другие); рак молочной железы; рак молочной железы и беременность; рак молочной железы, детского возраста; рак молоч-

ной железы, мужской; бронхиальные аденомы/карциномы, детского возраста; карциномы, детского возраста; карциномы, желудочно-кишечный; карциномы, аденокарциномы; карциномы, клеток островка; карциномы неизвестного происхождения; лимфомы центральной нервной системы, первичная; мозжечковая астроцитомы, детство; мозговую астроцитомы/злокачественную глиому, детского возраста; рак шейки матки; детский рак; хронический лимфолейкоз; хронический миелоидный лейкоз; хронические миелолифферативные нарушения; светлоклеточную саркому сухожильных влагалищ; рак толстой кишки; рак ободочной и прямой кишки, детского возраста; кожную Т-клеточную лимфому; рак эндометрия; эпендимому, детского возраста; эпителиальный рак, овариальный; рак пищевода; рак пищевода, детского возраста; семейство опухолей Юинга; экстракраниальную эмбрионально-клеточную опухоль, детского возраста; экстракраниальную эмбрионально-клеточную опухоль; рак внепеченочных желчных протоков; глазной рак, внутриглазную меланому; глазной рак, ретинобластомы; рак желчного пузыря; желудочный (желудка) рак; желудочный (желудка) рак, детского возраста; желудочно-кишечный карциномы; эмбрионально-клеточную опухоль, экстракраниальную, детского возраста; эмбрионально-клеточную опухоль, экстракраниальную; эмбрионально-клеточную опухоль, овариальную; гестационную трофобластическую опухоль; глиому, ствола мозга детского возраста; глиому, зрительных путей и гипоталамическую, детского возраста; волосатоклеточный лейкоз; рак головы и шеи; гепатоцеллюлярный (печени) рак, взрослых (первичный); гепатоцеллюлярный (печени) рак, детского возраста (первичный); лимфому Ходжкина, взрослых; лимфому Ходжкина, детского возраста; лимфому Ходжкина во время беременности; гипофарингеальный рак; глиому гипоталамического и зрительного пути, детского возраста; внутриглазную меланому; карциномы клеток островка (эндокринная поджелудочной железы); саркому Капоши; рак почек; рак гортани; рак гортани, детского возраста; лейкоз, острый лимфобластный, взрослых; лейкоз, острый лимфобластный, детского возраста; лейкоз, острый миелоидный, взрослых; лейкоз, острый миелоидный, детского возраста; лейкоз, хронический лимфоцитарный; лейкоз, хронический миелоидный; лейкоз, волосатоклеточный; рак губы и ротовой полости; рак печени, взрослых (первичный); рак печени, детского возраста (первичный); рак легких, мелкоклеточный; рак легких, мелко-клеточный; лимфобластный лейкоз, острый взрослых; лимфобластный лейкоз, острый детского возраста; лимфолейкоз, хронический; лимфому, СПИД-ассоциированную; лимфому, центральной нервной системы (первичную); лимфому, кожную Т-клеточную; лимфому, Ходжкина, взрослых; лимфому, Ходжкина, детского возраста; лимфому, Ходжкина во время беременности; лимфому, не-Ходжкинскую, взрослых; лимфому, не-Ходжкинскую, детского возраста; лимфому, не-Ходжкинскую Во время беременности; лимфому, первичную центральной нервной системы; макроглобулинемию, Вальденстрема; мужской рак молочной железы; злокачественную мезотелиому, взрослых; злокачественную мезотелиому, детского возраста; злокачественную тимому; медуллобластомы, детского возраста; меланому; меланому, внутриглазную; карциномы из клеток Меркеля; мезотелиому, злокачественную; метастатический сквамозный рак шеи, клинически неидентифицированный первичный; синдром множественной эндокринной неоплазии, детского возраста; множественную миелому/плазматическую опухоль; фунгоидный микоз; миелодиспластические синдромы; миелоидный лейкоз, хронический; миелоидный лейкоз, острый детского возраста; миелому, множественную; миелолифферативные нарушения, хронические; рак полости носа и околоносовой пазухи; носоглоточный рак; носоглоточный рак, детского возраста; нейробластомы; Неходжкинскую лимфому, взрослых; Неходжкинскую лимфому, детского возраста; Неходжкинскую лимфому во время беременности; мелкоклеточный рак легких; рак полости рта, детского возраста; рак ротовой полости и губ; ротоглоточный рак; остеосаркому/злокачественную фиброзную гистиоцитому кости; рак яичника, детского возраста; овариальный эпителиальный рак; овариальную эмбрионально-клеточную опухоль; пограничную опухоль яичника; рак поджелудочной железы; рак поджелудочной железы, детского возраста; рак поджелудочной железы, клеток островка; рак околоносовой пазухи и полости носа; рак паращитовидной железы; рак полового члена; феохромоцитому; шишковидные и супратенториальные примитивные нейроэктодермальные опухоли, детского возраста; гипофизарную опухоль; плазматическую опухоль/множественную миелому; легочную бластому; беременность и рак молочной железы; беременность и лимфому Ходжкина; беременность и Неходжкинскую лимфому; первичную лимфому центральной нервной системы; первичный рак печени, взрослых; первичный рак печени, детского возраста; рак предстательной железы; рак прямой кишки; почечно-клеточный (почки) рак; почечно-клеточный рак, детство; почечная лоханка и мочеточник, переходо-клеточный рак; ретинобластомы; рабдомиосаркому, детского возраста; рак слюнной железы; рак слюнной железы, детского возраста; саркому, семейство опухолей Юинга; саркому, Капоши; саркому (остеосаркому)/злокачественную фиброзную гистиоцитому кости; саркому, рабдомиосаркому, детского возраста; саркому, мягких тканей, взрослых; саркому, мягких тканей, детского возраста; синдром Сезари; рак кожи; рак кожи, детского возраста; рак кожи (меланому); рак кожи, клетки Меркеля; мелкоклеточный рак легких; рак тонкой кишки; саркому мягких тканей, взрослых; саркому мягких тканей, детского возраста; сквамозный рак шеи клинически неидентифицированный первичный, метастатический; желудочный рак (желудка); желудочный рак (желудка), детского возраста; супратенториальные примитивные нейроэктодермальные опухоли, детского возраста; Т-клеточную лимфому, кожную; тестикулярный рак; тимому, детского возраста; тимому, злокачественную; рак щитовидной железы; рак щитовидной железы, детского возраста; переходо-

клеточный рак почечной лоханки и мочеточника; трофобластическую опухоль, гестационную; неизвестного первичного сайта, рак, детского возраста; нетипичные раковые образования детского возраста; мочеточника и почечной лоханки, переходно-клеточный рак; уретральный рак; саркому матки; рак влагалища; глиому зрительных путей и гипоталамическую, детского возраста; бульварный рак; макроглобулинемию Вальденстрема и опухоль Вилмса. Метастазы вышеупомянутых раковых образований могут также быть подвергнуты лечению и/или предотвращены в соответствии со способами, описанными в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления опухоль является опухолью гематопозитических и лимфоидных тканей или опухолью, поражающей кровь, костный мозг, лимфу и лимфатическую систему. Гематологические злокачественные новообразования включают острый лимфобластный лейкоз, острый миелогенный лейкоз, хронический лимфолейкоз, хронический миелогенный лейкоз, острый моноцитарный лейкоз, другие лейкозы, лимфомы Ходжкина и Неходжкинские лимфомы.

В некоторых вариантах осуществления опухоль является солидной опухолью. В некоторых вариантах осуществления солидная опухоль является локально прогрессирующей или метастатической. В некоторых вариантах осуществления солидная опухоль является рефрактерной (например, резистентной) после стандартной терапии.

Способы, описанные в настоящем документе, могут уменьшить, облегчить или в целом устранить нарушение и/или его симптомы, чтобы препятствовать его ухудшению, замедлить уровень прогрессии или минимизировать уровень рецидива нарушения, как только оно было первоначально устранено (т.е. избежать рецидива). Подходящая доза и терапевтический режим могут варьировать в зависимости от конкретных соединений, комбинаций и/или используемых фармацевтических композиций и способов доставки соединений, комбинаций и/или фармацевтических композиций. В некоторых вариантах осуществления способ увеличивает среднюю продолжительность выживания, увеличивает среднюю продолжительность выживания без прогрессии и/или уменьшает уровень рецидива у пациентов, получающих лечение комбинациями, описанными в настоящем документе, статистически значимым образом.

В некоторых вариантах осуществления рак является раком легких (например, немелкоклеточным раком легких (NSCLC), например, KRAS-мутантом NSCLC; метастатическим раком), раком костей, раком поджелудочной железы, раком кожи, раком головы или шеи, кожной или внутриглазной меланомой, раком матки, раком яичника (например, неоперабельным раком яичника с низкой степенью дифференцировки, прогрессирующим или метастатическим раком яичника), раком прямой кишки, раком анальной области, раком желудка, раком толстой кишки, раком молочной железы (например, трижды негативным раком молочной железы (например, раком молочной железы, не экспрессирующим гены для рецептора эстрогена, рецептора прогестерона и Her2/neu)), раком матки, раком маточных труб, раком оболочки матки, раком шейки, раком влагалища, раком вульвы, болезнью Ходжкина, раком пищевода, раком тонкой кишки, раком эндокринной системы, раком щитовидной железы, раком паращитовидной железы, раком надпочечника, саркомой мягких тканей, раком уретры, раком полового члена, раком предстательной железы, хроническим или острым лейкозом, лимфоцитарными лимфомами, раком мочевого пузыря, раком почки (например, опухолью Вилмса, палочковидной опухолью; нефромой (например, аденоио-саркомой)) или раком мочеточника, почечно-клеточным раком, раком почечной лоханки, опухолями центральной нервной системы (ЦНС), первичной лимфомой ЦНС, опухолями оси позвоночника, глиомой ствола мозга, гипофизарной аденомой, мезотелиомой (например, злокачественной плевральной мезотелиомой, например, хирургически операбельной злокачественной плевральной мезотелиомой) или комбинацией одного или более вышеперечисленных раковых образований. В некоторых вариантах осуществления рак является раком яичника, раком поджелудочной железы, немелкоклеточным раком легких, раком головы и шеи. В некоторых вариантах осуществления рак является метастатическим. В некоторых вариантах осуществления аномальный рост клеток локально рецидивирует (например, пациент имеет локально рецидивное заболевание, например, рак).

В способах согласно настоящему изобретению рассматриваются однократные, а также многократные введения терапевтически эффективного количества ингибитора FAK в комбинации с иммунотерапией. Комбинации, например, комбинация, как описано в настоящем документе, например, ингибитор FAK в комбинации с иммунотерапией, могут быть введены равномерно, в зависимости от природы, серьезности и степени состояния пациента. В некоторых вариантах осуществления комбинацию, как описано в настоящем документе, например, ингибитор FAK в комбинации с иммунотерапией, вводят в единственной дозе. В некоторых вариантах осуществления комбинацию, как описано в настоящем документе, например, ингибитор FAK в комбинации с иммунотерапией, вводят в множестве доз. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество комбинации, как описано в настоящем документе, например, ингибитор FAK в комбинации с иммунотерапией, может быть введена перорально и периодически равномерно (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более раз каждые 1, 2, 3, 4, 5 или 6 дней или каждые 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или 9 недель, или каждые 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 месяцев или дольше).

В некоторых вариантах осуществления комбинацию, как описано в настоящем документе, например, ингибитор FAK в комбинации с иммунотерапией, вводят с предварительно определенным интервалом (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более раз каждые 1, 2, 3, 4, 5 или 6 дней или каждые 1, 2, 3, 4,



5, 6, 7, 8 или 9 недель, или каждые 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 месяцев или дольше).

Соединения.

Способы, описанные в настоящем документе, включают введение ингибитора FAK и иммунотерапии пациенту, имеющему аномальный рост клеток. Примеры соединений, ингибирующих FAK, включают, но не ограничены ими, следующие:

Ингибиторы FAK.

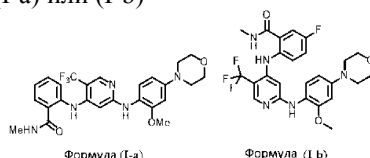
Мощные ингибиторы протеин тирозинкиназ FAK могут быть адаптированы для терапевтического применения в качестве антипролиферативных агентов (например, противораковых), противоопухолевых (например, эффективных против солидных опухолей), против ангиогенеза (например, останавливающих или предотвращающих пролиферацию кровеносных сосудов) у млекопитающих, в частности у человека. Соединения, описанные в настоящем документе, например, ингибиторы FAK, могут быть использованы в профилактике и лечении заболевания или нарушения, описанного в настоящем документе (например, аномального роста клеток, например, рака (например, рака, описанного в настоящем документе)). Соединения, описанные в настоящем документе, например, ингибиторы FAK, могут быть использованы в профилактике и лечении негематологических злокачественных новообразований, множества человеческих гиперпролиферативных нарушений, таких как злокачественные и доброкачественные опухоли печени, почек, мочевого пузыря, молочной железы, желудка, яичника, колоректальных, предстательной железы, поджелудочной железы, легкого, вульвы, щитовидной железы, печеночных карцином, сарком, глиобластом, головы и шеи и других гиперпластических состояний, таких как доброкачественная гиперплазия кожи (например, псориаз) и доброкачественная гиперплазия предстательной железы (например, ВРН), и в профилактике и лечении нарушений, таких как мезотелиома. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, например, ингибиторы FAK, ингибируют протеинтирозинкиназу 2 (PYK2).

В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемые соли присутствуют в композиции в количестве 5, 10, 11, 12, 12.5, 13, 14, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60% мас./мас. или более. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемые соли присутствуют в композиции в количестве приблизительно от 5 до 60%, от 5 до 50%, от 10 до 50%, от 10 до 40% мас./мас.

Следующие примеры ингибиторов FAK включают, но не должны быть истолкованы как ограниченные следующим.

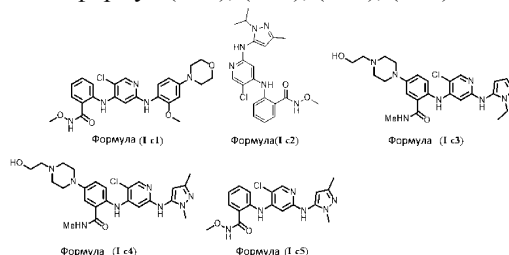
Соединения VS-4718 и VS-5095.

Примеры ингибиторов FAK включают, но не ограничены ими, VS-4718, VS-5095 и родственные соединения или их фармацевтически приемлемую соль. Соединения VS-4718, VS-5095 и родственные соединения описаны в PCT/US2010/045359 и US20110046121, содержание каждого из которых полностью включено в настоящее описание. Соединение формулы (I-a) также упоминается как VS-4718. Соединение формулы (I-b) также упоминается как VS-5095. В некоторых вариантах осуществления ингибитор FAK является соединением формулы (I-a) или (I-b)



GSK2256098.

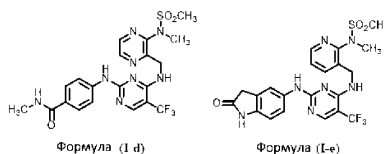
Примеры ингибиторов FAK также включают, но не ограничены ими, GSK2256098 и родственные соединения или их фармацевтически приемлемую соль. GSK2256098 и родственные соединения описаны в US20100113475, US20100317663, US20110269774, US20110207743, US20140155410 и US20140107131, содержание которых полностью включено в настоящее описание. В некоторых вариантах осуществления ингибитор FAK является соединением формул (I-c1), (I-c2), (I-c3), (I-c4) или (I-c5)



Соединения VS-6063 и VS-6062.

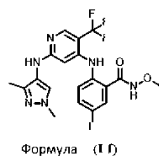
Примеры ингибиторов FAK также включают, но не ограничены ими, VS-6063, VS-6062 и родственные соединения или их фармацевтически приемлемую соль (например, гидрохлорид VS-6063, гидрохлорид VS-6062). VS-6063, VS-6062 и родственные соединения также раскрыты в, например, патенте США 7928109, EP1578732, PCT/IB2004/202744, PCT/IB2003/005883, PCT/IB2005/001201 и PCT/IB2006/003349,

содержание каждого из которых включено в настоящее описание путем ссылки. VS-6063 также известен как соединение формулы (I-d), дефактиниб и PF-04554878. VS-6062 также известен как соединение формулы (I-d) и PF-00562271. В некоторых вариантах осуществления ингибитор FAK является соединением формулы (I-d) или (I-e)



Другие ингибиторы FAK.

Примеры ингибиторов FAK также включают, но не ограничены ими, соединения формулы (I-f), формулы (I-g) и родственные соединения или их фармацевтически приемлемую соль. Соединение формулы (I-f) и родственные соединения описаны в патенте США 8569298, содержание которого полностью включено в настоящее описание. В некоторых вариантах осуществления ингибитор FAK представляет собой 2-[[2[[[1,3-диметилпиразол-4-ил)амино]-5-(трифторметил)-4-пиридил]амино]-5-фтор-N-метоксибензамид, или соединение формулы (I-f)



В некоторых вариантах осуществления ингибитор FAK представляет собой BI 853520.

Иммунотерапия.

Способы, описанные в настоящем документе, включают введение ингибитора FAK и иммунотерапии пациенту, имеющему аномальный рост клеток. Примеры иммунотерапии включают, но не ограничены ими, следующие.

В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтический агент является соединением (например, лигандом, антителом), которое ингибирует путь блокады иммунной контрольной точки. Иммунотерапия рака относится к применению иммунной системы для лечения рака. Три главных группы иммунотерапии, используемой для лечения рака, включают терапии на основе клеток, на основе антител и цитокиновую. Все группы используют показ раковыми клетками незначительно различающихся структур (например, молекулярная структура; антигены, белки, молекулы, углеводы) на их поверхности, которые могут быть обнаружены иммунной системой. Иммунотерапия рака (т.е. противоопухолевая иммунотерапия или противоопухолевая иммунотерапевтические средства) включают, но не ограничены ими, антитела к иммунной контрольной точке (например, антитело PD-1, антитела PD-L1, антитела PD-L2, антитела CTLA-4, антитела TIM3, антитела LAG3, антитела TIGIT); и вакцины против рака (т.е. противоопухолевые вакцины).

Терапии на клеточной основе (например, вакцины против рака), обычно включают забор иммунных клеток от пациента, страдающего раком, либо из крови, либо из опухоли. Иммунные клетки, специфичные к опухоли, активируют, выращивают и возвращают пациенту, страдающему раком, где иммунные клетки обеспечивают иммунный ответ против рака. Типами клеток, которые могут использоваться таким образом, являются, например, естественные клетки-киллеры, лимфокинактивированные клетки-киллеры, цитотоксические Т-клетки, дендритные клетки, CAR-T терапии (т.е. Т-клетки-рецепторы химерного антигена, которые являются Т-клетками, спроектированными для нацеливания специфических антигенов), терапия TIL (т.е. введение лимфоцитов, инфильтрующих опухоли), генотерапия TCR, вакцины на основе белка и вакцины на основе нуклеиновой кислоты. Примером основанной на клетках терапии является Provenge. В некоторых вариантах осуществления основанная на клетках терапия является терапией CAR-T.

Интерлейкин-2 и альфа-интерферон является примерами цитокинов, белков, регулирующих и координирующих поведение иммунной системы.

Антительные терапии являются белковыми антителами, продуцируемыми иммунной системой и которые связываются с антигеном-мишенью на поверхности клетки. Антитела, как правило, кодируются геном или генами иммуноглобулина или их фрагментами. В нормальной физиологии антитела используются иммунной системой для борьбы с патогенами. Каждое антитело является специфичным для одного или нескольких белков, и те, которые связываются с антигенами рака, используются, например, для лечения рака. Антитела способны к специфическому связыванию антигена или эпитопа (Fundamental Immunology, 3<sup>rd</sup> Edition, W.e., Paul, ed., Raven Press, N.Y. (1993). Специфическое связывание происходит с соответствующим антигеном или эпитопом даже в присутствии гетерогенной популяции белков и других биопрепаратов. Специфическое связывание антитела указывает, что оно связывается с его антигеном-мишенью или эпитопом с аффинностью, которая существенно больше, чем связывание с несоответствующими антигенами. Относительная разница в аффинности часто по меньшей мере на 25% больше,

чаще по меньшей мере на 50% больше, чаще всего по меньшей мере на 100% больше. Относительная разница может быть, например, по меньшей мере 2-кратной, по меньшей мере 5-кратной, по меньшей мере 10-кратной, по меньшей мере 25-кратной, по меньшей мере 50-кратной, по меньшей мере 100-кратной или по меньшей мере 1000-кратной.

Примеры типов антител включают, без ограничения, человеческие, гуманизированные, химерные, моноклональные, поликлональные, одноцепочечные, фрагменты связывающего антитела и ди-антитела. После связывания с антигеном рака, антитела могут вызывать зависимую от антитела опосредуемую клеткой цитотоксичность, активировать систему комплемента, предотвратить взаимодействие рецептора с его лигандом или доставить полезную нагрузку химиотерапии или облучения, что может привести к гибели клеток. Примеры антител для лечения рака включают, но не ограничены ими, алемтузумаб, бевацизумаб, бретуксемаб ведотин, цетуксимаб, гемтузумаб озогамидин, ибритумомаб тиуксетан, ипилимумаб, офатумумаб, панитумумаб, ритуксимаб, тозитумомаб, трастузумаб, ниволюмаб, пембролизумаб, авелумаб, дурвалумаб и пидилизумаб.

Антитела, блокирующие контрольную точку.

Способы, описанные в настоящем документе, включают, в некоторых вариантах осуществления, лечение человека, страдающего заболеванием или нарушением, описанным в настоящем документе, причем способ включает введение композиции, включающей иммунотерапию рака (например, иммунотерапевтический агент). В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтический агент является соединением (например, ингибитором или антителом), которое ингибирует путь блокады иммунной контрольной точки. Белки иммунной контрольной точки, в нормальных физиологических условиях, поддерживают аутоотолерантность (например, предотвращают аутоиммунные реакции) и защищают ткани от повреждения, когда иммунная система отвечает, например, на патогенную инфекцию. Белки иммунной контрольной точки могут быть дисрегулированы опухолями как важный механизм иммунитета (Pardoll, *Nature Rev. Cancer*, 2012, 12, 252-264). Агонисты костимулирующих рецепторов или антагонисты ингибирующих сигналов (например, белки иммунной контрольной точки), обеспечивают усиление специфических для антигена Т-клеточных ответов. Антитела, блокирующие иммунные контрольные точки, не нацеливаются непосредственно на опухолевые клетки, но, как правило, нацеливаются на рецепторы лимфоцитов или их лиганды для улучшения эндогенной противоопухолевой активности.

Примеры антител, блокирующих контрольную точку включают, но не ограничены ими, анти-CTLA-4, анти-PD-1, анти-LAG3 (т.е. антитела к гену активации лимфоцитов 3) и анти-TIM3 (т.е. антитела к Т-клеточному мембранному белку 3). Примеры анти-CTLA-4 антител включают, но не ограничены ими, ипилимумаб и тремелимумаб. Примеры лигандов анти-PD-1 включают, но не ограничены ими, PD-L1 (т.е. B7-H1 и CD274) и PD-L2 (т.е. B7-DC и CD273). Примеры антител анти-PD-1 включают, но не ограничены ими, ниволюмаб (т.е. MDX-1106, BMS-936558 или ONO-4538), ST011, AMP-224, пембролизумаб (товарный знак Keytruda), и MK-3475. Примеры PD-L1-специфичных антител включают, но не ограничены ими, BMS936559 (т.е. MDX-1105), MEDI4736 и MPDL-3280A. Примеры антител, блокирующих контрольную точку также включают, но не ограничены ими, IMP321 и MGA271.

Т-регуляторные клетки (например, CD4+, CD25+ или T-reg) также участвуют в контроле различия между ауто- и не-ауто-(например, чужеродными) антигенами и могут обеспечивать важный механизм в супрессии иммунного ответа во многих случаях рака. Клетки T-reg могут либо происходить из тимуса (т.е. "естественные T-reg"), либо могут дифференцироваться из зрелых Т-клеток при обстоятельствах индукции периферической толерантности (т.е. "индуцированные T-reg"). Стратегии, минимизирующие действие клеток T-reg, как поэтому можно ожидать, облегчают иммунный ответ на опухоли (Sutmuller, van Duivenvoorde et al., 2001).

В некоторых вариантах осуществления соединения (соединения, описанные в настоящем документе, например ингибитор FAK) и композиции (например, композиции, включающие соединение, описанное в настоящем документе, например ингибитор FAK) используются с иммунотерапией рака (например, антителом, блокирующим контрольную точку) для лечения пациента (например, человека), например, страдающего заболеванием или нарушением, описанным в настоящем документе (например, аномальным ростом клеток, например раком (например, раком, описанным в настоящем документе)).

Способы согласно настоящему изобретению включают однократное, а также многократные введения терапевтически эффективного количества соединения, как описано в настоящем документе. Соединения, например соединения, как описано в настоящем документе, могут быть введены с равномерными интервалами в зависимости от природы, серьезности и степени состояния пациента. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанное в настоящем документе, вводят в единственной дозе. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанное в настоящем документе, вводят в множестве доз.

Костимулирующие антитела.

Способы, описанные в настоящем документе, включают, в некоторых вариантах осуществления, лечение человека, страдающего заболеванием или нарушением, описанным в настоящем документе, причем способ включает введение композиции, включающей иммунотерапию рака (например, иммунотерапевтический агент). В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтический агент является

костимулирующим ингибитором или антителом. В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в настоящем документе, включают истощение или активацию анти-4-1BB, анти-OX40, анти-GITR, анти-CD27 и анти-CD40 и их вариантов.

Дополнительные терапевтические агенты/комбинированная терапия.

Способы согласно настоящему изобретению могут быть использованы в комбинации с дополнительным агентом (например, терапевтическим агентом). Дополнительный агент может включать, но не ограничен ими, противоопухолевый или противораковый агент, например противоопухолевый агент, выбранный из группы, состоящей из митотических ингибиторов, алкилирующих агентов, антиметаболитов, интеркалирующих антибиотиков, ингибиторов фактора роста, ингибиторов клеточного цикла, ферментов, ингибиторов топоизомеразы, модификаторов биологического ответа, антител, цитотоксических агентов, антигормональных агентов и антиандрогенов.

В некоторых вариантах осуществления способы и композиции, описанные в настоящем документе (например, ингибитор ФАК в комбинации с иммунотерапией), используют вместе с дополнительной терапией (например, лечением рака). В одном варианте осуществления смесь одного или более соединений или фармацевтических композиций может быть введена пациенту с комбинацией, описанной в настоящем документе, например ингибитором ФАК в комбинации с иммунотерапией. В еще одном варианте осуществления одно или более соединений или композиций (например, фармацевтических композиций) могут быть введены с комбинацией, описанной в настоящем документе, например ингибитором ФАК в комбинации с иммунотерапией, для лечения или профилактики различных заболеваний, включая, например, рак, диабет, нейродегенеративные заболевания, сердечно-сосудистое заболевание, свертывание крови, воспаление, приливы, ожирение, старение, стресс и т.д. В различных вариантах осуществления комбинированная терапия, включающая соединение или фармацевтическую композицию, описанную в настоящем документе, может относиться к (1) фармацевтическим композициям, включающим одно или более соединений в сочетании с комбинацией, описанной в настоящем документе, например ингибитором ФАК в комбинации с иммунотерапией; и (2) совместному введению одного или более соединений или фармацевтических композиций, описанных в настоящем документе, с комбинацией, описанной в настоящем документе, например ингибитором ФАК в комбинации с иммунотерапией, причем соединение или фармацевтическая композиция, описанные в настоящем документе, не были составлены в тех же композициях. В некоторых вариантах осуществления комбинации, описанные в настоящем документе (например, ингибитор ФАК в комбинации с иммунотерапией), вводят с дополнительным лечением (например, дополнительным лечением рака). В некоторых вариантах осуществления дополнительное лечение (например, дополнительное лечение рака) может быть осуществлено одновременно (например, в то же самое время), в той же или в отдельных композициях, или последовательно. Последовательное введение относится к осуществлению одного лечения до (например, непосредственно перед, меньше чем за 5, 10, 15, 30, 45, 60 мин; 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24, 48, 72, 96 или больше часов; 4, 5, 6, 7, 8, 9 или больше дней; 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или больше недель до этого) осуществления последующего лечения (например, соединение или терапия). Порядок введения первого и второго соединения или терапии может также быть обратным.

Способы по изобретению могут использоваться или применяться в комбинации с одной или более дополнительными терапиями (например, лечение рака, например хирургия, дополнительное лекарственное средство (а) или терапевтические агенты) для лечения упомянутого нарушения/заболеваний. Дополнительные терапии (например, лечение рака, например лекарственное средство (а) или терапевтические агенты, описанные в настоящем документе) могут быть введены в том же составе или в отдельных составах. Если их вводят в отдельных составах, соединения по изобретению могут быть введены последовательно или одновременно с другим лекарственным средством(ами).

В дополнение к возможности введения в комбинации с одним или более дополнительными терапиями (например, лечение рака, например хирургия, дополнительное лекарственное средство (а) или терапевтические агенты), способы по изобретению могут быть применены одновременно (в форме комбинированного препарата) или последовательно для достижения желаемого эффекта. Это особенно желательно, если терапевтический профиль каждого соединения отличается, так что совместное воздействие этих двух лекарственных средств обеспечивает улучшенный терапевтический результат.

Пример лечения рака включает, например, химиотерапию, нацеленные терапии, такие как анти-опухольные терапии, иммунотерапия и гормональная терапия. Примеры каждого из этих лечений приведены ниже.

Химиотерапия.

В некоторых вариантах осуществления способы по изобретению используют с химиотерапией. Химиотерапия является лечением рака лекарственными средствами, которые могут разрушать раковые клетки. "Химиотерапия" обычно относится к цитотоксическим лекарственным средствам, оказывающим влияние на быстро делящиеся клетки в целом, в отличие от нацеливаемой терапии. Химиотерапевтические средства вмешиваются в деление клеток различными возможными путями, например, в репликацию ДНК или разделение недавно сформированных хромосом. Большинство форм химиотерапии предназначается для всех быстро делящихся клеток и не является специфическим для раковых клеток, несмотря на

то, что определенная степень специфичности может иметь место в силу неспособности многих раковых клеток к репарации ДНК, в то время как нормальные клетки обычно этой способностью обладают.

Способы по изобретению могут использоваться с противоопухолевыми веществами, алкилирующими агентами, антиметаболитами, антибиотиками, противоопухолевыми агентами растительного происхождения, производными камптотецина, ингибиторами тирозинкиназы, антителами, интерферонами и/или модификаторами биологического ответа. В этом отношении следующее является неограничивающим списком примеров дополнительных агентов, например дополнительных терапевтических агентов, которые могут использоваться со способами по изобретению.

Алкилирующие агенты включают, но не ограничены ими, N-оксид азотистого иприта, циклофосфамид, ифосфамид, мелфалан, бусульфан, митобронитол, карбокон, тиотепа, ранимустин, нимустин, темозоломид, AMD-473, альтретамин, AP-5280, апазиквон, бросталлицин, бендамустин, кармустилин, эстрамустилин, фотемустин, глуфосфамид, ифосфамид, KW-2170, мафосфамид и митолактол; скоординированные платиной алкилирующие соединения включают, но не ограничены ими, цисплатин, карбоплатин, эпатаплатин, лобаплатин, недаплатин, оксалиплатин или сатрплатин.

Антиметаболиты включают, но не ограничены ими, метотрексат, 6-меркаптопурин рибозид, меркаптопурин, 5-фторурацил (5-FU) индивидуально или в комбинации с лейковорином, тегафур, UFT, доксифлуридин, кармофур, цитарабин, цитарабин оксфосфат, эноцитабин, S-1, гемцитабин, флударабин, 5-азацитидин, капецитабин, кладрибин, клофарабин, децитабин, эфлорнитин, этинилцитидин, цитозин арабинозид, гидроксимочевина, TS-1, мелфалан, неларабин, нолатрексед, оксфосфат, динатрий преметрексед, пентостатин, пелитрексол, ралитрексед, триапин, триметрексед, видарабин, винкристин, винорелбин; или, например, один из предпочтительных антиметаболитов, раскрытых в европейской заявке на патент No. 239362, такой как N-(5-[N-(3,4-дигидро-2-метил-4-оксохиназолин-6-илметил)-N-метиламино]-2-теноил)-L-глутаминовая-кислота.

Антибиотики включают, но не ограничены ими: акларубицин, актиномицин D, амрубицин, аннамицин, блеомицин, даунорубицин, доксорубицин, элсамитруцин, эпирубицин, галарубицин, идарубицин, митомицин C, неморубицин, неокарциностаин, пепломицин, пирарубицин, ребеккамицин, стимуламер, стрептозоцин, валрубицин или зиностаин.

Гормональные терапевтические агенты, например эксеместан (аромазин), лупрон, анастрозол (аримидекс), доксеркальциферол, фадрозол, форместан, антиэстрогены, такие как тамоксифен цитрат (нолвадекс) и фулвестрант, трелстар, торемифен, ралоксифен, лазофоксифен, летрозол (фемара) или антиандрогены, такие как бикалутамид, флутамид, мифепристон, нилутамид, Casodex® (4'-циано-3-(4-фторфенилсульфонил)-2-гидрокси-2-метил-3'-(трифторметил)пропионанилид) и их комбинации.

Противоопухолевые вещества растительного происхождения включают, например, выбранные из митотических ингибиторов, например винбластин, доцетаксел (таксотер) и паклитаксел.

Цитотоксические агенты, ингибирующие топоизомеразу, включают один или более агентов, выбранных из группы, состоящей из акларубицина, амонафида, белотекана, камптотецина, 10-гидроксикамптотецина, 9-аминокамптотецина, дифломотекана, иринотекана HCl (камптозар), эдотекарина, эпирубицина (элленс), этопозид, экзатекана, гиматекана, луртотекана, митоксантрона, пирарубицина, пиксантрона, рубитекана, собузксана, SN-38, тафлупозид и топотекана и их комбинаций.

Иммунологические средства включают, но не ограничены ими, интерфероны и многочисленные другие агенты, улучшающие иммунитет. Интерфероны включают, но не ограничены ими, интерферон альфа, интерферон альфа-2а, интерферон альфа-2b, интерферон бета, интерферон-1а или интерферон-n1. Другие агенты включают, но не ограничены ими, филграстим, лентинан, сизофилин, TheraCys, убенимекс, WF-10, алдеслейкин, алемтузумаб, BAV-002, дакарбазин, даклизумаб, денилейкин, гемтузумаб озогомицин, ибритумомаб, имиквимод, ленограстим, лентинан, вакцину против меланомы (Cotixa), молграмостим, ОпсоVAX-CL, сарграмостим, тазонермин, теклейкин, тималазин, тозитумомаб, вирулизин, Z-100, эпратузумаб, митумомаб, ореговомаб, пемтумомаб и провенж.

Модификаторы биологического ответа являются агентами, изменяющими защитные механизмы живых организмов или биологические ответы, такие как выживание, рост или дифференцировка клеток ткани, с приданием им противоопухолевой активности. Такие агенты включают, но не ограничены ими, крестин, лентинан, сизофилин, пицибанил или убенимекс.

Другие противораковые агенты включают, но не ограничены ими, алитретиноин, амплиген, атрасентан, бексаротен, бортезомиб, Бозентан, кальцитриол, эксисулинд, финастерид, фотемустин, ибандроновую кислоту, милтефосин, митоксантрон, 1-аспарагиназу, прокарбазин, дакарбазин, гидроксикарбамид, пегаспаргазу, пентостатин, тазаротен, TLK-286, велкад, Тарцева или третиноин.

Другие антиангиогенные соединения включают, но не ограничены ими, ацитретин, фенретинид, талидомид, золедроновую кислоту, ангиостатин, аплидин, циленгид, комбретагестин А-4, эндостатин, галофугинон, ребимастат, ремоваб, ревлимид, скваламин, украин и втикасин.

Скоординированные платиной соединения включают, но не ограничены ими, цисплатин, карбоплатин, недаплатин или оксалиплатин.

Производные камптотецина включают, но не ограничены ими, камптотецин, 10-гидроксикамптотецин, 9-аминокамптотецин, иринотекан, SN-38, эдотекарин и топотекан.

Ингибиторы тирозинкиназы включают, но не ограничены ими, Iressa или SU5416.

Антитела включают, но не ограничены ими, герцептин, эрбитукс, авастин или ритуксимаб.

Интерфероны включают, но не ограничены ими, интерферон альфа, интерферон альфа-2а, интерферон альфа-2b, интерферон бета, интерферон-1а или интерферон-n1.

Поскольку некоторые лекарственные средства работают лучше вместе, чем один, два или более лекарственных средств часто вводят одновременно или последовательно. Часто два или более химиотерапевтических агентов используют в качестве комбинированной химиотерапии. В некоторых вариантах осуществления химиотерапевтические агенты (включая комбинированную химиотерапию) могут использоваться в комбинации со способами, описанными в настоящем документе.

Направленная терапия.

В некоторых вариантах осуществления способы по изобретению используют с направленной терапией. Направленная терапия составляет использование агентов, специфичных для дисрегулированных белков раковых клеток. Лекарственные средства для направленной терапии, представляющие собой малые молекулы, обычно являются ингибиторами ферментативных областей на мутантных, суперэкспрессируемых или в ином отношении критических белках в раковой клетке. Яркими примерами являются ингибиторы тирозинкиназы, такие как акситиниб, босутиниб, цедираниб, десатиниб, эрлотиниб, иматиниб, gefitinib, лапатиниб, лестауртиниб, nilotinib, семаксаниб, сорафениб, сунитиниб и вандетаниб, а также ингибиторы циклин-зависимой киназы, такие как алвоцидид и селициклиб. Терапия моноклональными антителами является другой стратегией, в которой терапевтический агент является антителом, специфически связывающимся с белком на поверхности раковых клеток. Примеры включают, но не ограничены ими, анти-HER2/neu антитела трастузумаб (Herceptin®), как правило, используемые при раке молочной железы, и антитела анти-CD20 ритуксимаб и тозитумомаб, как правило, используемые во множестве В-клеточных злокачественных образований. Другие примеры антител включают, но не ограничены ими, цитуксимаб, панитумумаб, трастузумаб, алемтузумаб, бевацизумаб, эдреколомаб и гемтузумаб. Примеры слитых белков включают, но не ограничены ими, афлиберсепт и денилейкин дифтитокс. Направленная терапия может также включать малые пептиды в качестве "устройств самонаведения", которые могут связываться с рецепторами поверхности клеток или оказывать влияние на внеклеточный матрикс, окружающий опухоль. Радионуклиды, которые присоединены к этим пептидам (например, RGDs), в конечном счете, убивают раковую клетку, если радионуклид распадается около клетки. Пример такой терапии включает BEXXAR®. В некоторых вариантах осуществления направленная терапия может использоваться в комбинации со способами по изобретению.

Противовоспалительные средства.

Способы по изобретению могут быть использованы с противовоспалительным средством. Противовоспалительные средства включают, но не ограничены ими, нестероидные противовоспалительные средства (например, салицилаты (аспирин (ацетилсалициловая кислота), дифлунисал, салсалат), производные пропионовой кислоты (ибупрофен, напроксен, фенпрофен, кетопрофен, флурбипрофен, оксапрозин, локсопрофен), производные уксусной кислоты (индометацин, сулиндак, этодолак, кеторолак, диклофенак, набуметон), производные эноловой кислоты (оксикама) (пироксикам, мелоксикам, теноксикам, дроксикам, лорноксикам, изоксикам), производные фенамовой кислоты (фенаматы) (мефенамовая кислота, меклофенамовая кислота, флуфенамовая кислота, толфенамовая кислота), селективные ингибиторы COX-2 (коксибы) (целекоксиб), сульфонанилиды (нимесулид), стероиды (например, гидрокортизон (кортизол), кортизон ацетат, преднизон, преднизолон, метилпреднизолон, дексаметазон, бетаметазон, триамцинолон, бекламетазон, флудрокортизон ацетат, дезоксикортикостерон ацетат, альдостерон).

Аналгезирующие средства.

Способы по изобретению могут быть использованы с аналгезирующими средствами. Аналгезирующие средства включают, но не ограничены ими, опиаты (например, морфий, кодеин, оксикодон, гидрокодон, дигидроморфин, петидин, бупренорфин, трамадол, венлафаксин), парацетамол и нестероидные противовоспалительные средства (например, салицилаты (аспирин (ацетилсалициловая кислота), дифлунисал, салсалат), производные пропионовой кислоты (ибупрофен, напроксен, фенпрофен, кетопрофен, флурбипрофен, оксапрозин, локсопрофен), производные уксусной кислоты (индометацин, сулиндак, этодолак, кеторолак, диклофенак, набуметон), производные эноловой кислоты (оксикама) (пироксикам, мелоксикам, теноксикам, дроксикам, лорноксикам, изоксикам), производные фенамовой кислоты (фенаматы) (мефенамовая кислота, меклофенамовая кислота, флуфенамовая кислота, толфенамовая кислота), селективные ингибиторы COX-2 (коксибы) (целекоксиб), сульфонанилиды (нимесулиды).

Противорвотные агенты.

Способы по изобретению могут быть использованы с противорвотным агентом. Противорвотные агенты включают, но не ограничены ими, антагонисты рецептора 5-HT<sub>3</sub> (доласетрон (Anzemet), гранисетрон (Kytril, Sancuso), ондансетрон (Zofran), трописетрон (Navoban), палоносетрон (Aloxi), миртазапин (Remeron)), антагонисты допамина (домперидон, оланзапин, дроперидол, галоперидол, хлорпромазин, прометазин, прохлорперазин, метоклопрамид (Reglan), ализаприд, прохлорперазин (Compazine, Stemetil, Buccastem, Stemetil, Phenotil), антагонист рецептора NK1 (апрепитант (Emend), антигистамины (цикли-

зин, дифенилгидрамин (Benadryl), дименгидринат (Gravol, Dramamine), меклозин (Bonine, Antivert), прометазин (Pentazine, Phenergan, Promacot), гидроксизин), бензодиазапины (лоразепам, мидазолам), антихолинэргические средства (гиосцин), стероиды (дексаметазон).

Радиационная терапия.

Способы по настоящему изобретению могут использоваться в комбинации с направленной энергией или частицами или лечением радиоизотопами, например радиационными терапиями, например радиационной онкологией, для лечения пролиферативного заболевания, например рака, например рака, связанного со стволовыми раковыми клетками. Способы по изобретению могут быть применены к пациенту одновременно или последовательно вместе с направленной энергией или частицами или лечением радиоизотопами. Например, способы по изобретению могут быть применены до, во время или после направленной энергии или частицы, или лечения радиоизотопами, или их комбинации. Терапия с использованием направленной энергии или частиц может включать тотальное облучение организма, местное облучение организма или точечное облучение. Направленная энергия или частица могут происходить из катализатора, синхротрона, ядерной реакции, электронной лампы, лазера или от радиоизотопа. Терапия может включать наружную дистанционную лучевую терапию, телетерапию, брахитерапию, радиотерапию с закрытым источником излучения, системную терапию радиоизотопами или радиотерапию с открытым источником излучения. Терапия может включать проглатывание, или размещение в близости к нему, радиоизотопа, например радиоактивного йода, кобальта, цезия, калия, брома, фтора, углерода. Наружная дистанционная лучевая терапия может включать экспонирование к направленным альфа-частицам, электронам (например, бета-частицам), протонам, нейтронам, позитронам или фотонам (например, радиоволнам, миллиметровым волнам, микроволнам, инфракрасному, видимому, ультрафиолетовому, Рентгеновскому излучению или гамма-лучевым фотонам). Радиация может быть направлена на любую часть пациента, получающего лечение.

Хирургия.

Способы по изобретению могут использоваться в комбинации с хирургией, например эксплоративной операцией, вмешательством, биопсией, для лечения пролиферативного заболевания, например рака, например рака, связанного со стволовыми раковыми клетками. Способы по изобретению могут быть применены к пациенту одновременно или последовательно вместе с хирургией. Например, способы по изобретению могут быть применены до (предоперационные), во время или после (послеоперационные) хирургии или их комбинации. Хирургия может быть биопсией, во время которой одну или более клеток собирают для дальнейшего анализа. Биопсия может быть осуществлена, например, скальпелем, иглой, катетером, эндоскопом, штапелем или ножницами. Биопсия может быть эксцизионной биопсией, инцизионной биопсией, кор-биопсией или пункционной биопсией, например игольной аспирационной биопсией. Хирургия может включать удаление локализованных тканей, которые подозреваются или были идентифицированы как являющиеся злокачественными. Например, процедура может включать удаление злокачественного поражения, опухоли, полипа или родинки. Процедура может включать удаление больших количеств ткани, такой как ткань молочной железы, кости, кожи, жира или мышцы. Процедура может включать удаление части или всего органа или узла, например легкого, горла, языка, мочевого пузыря, шейки матки, яичника, яичка, лимфатического узла, печени, поджелудочной железы, мозга, глаза, почки, желчного пузыря, желудка, толстой кишки, прямой кишки или кишечника. В одном варианте осуществления рак является раком молочной железы, например трижды негативным раком молочной железы, и хирургия является мастэктомией или люмпэктомией.

Терапия первой линии.

В настоящем изобретении описан способ лечения человека, имеющего рак, в котором первичное лечение (например, терапия рака первой линии) у пациента было неудачным (например, рецидив, нечувствительность, отсутствие результата или минимальный положительный результат). В настоящем изобретении также описан способ лечения человека, имеющего рак, в котором способы по изобретению используют с дополнительным агентом. В некоторых вариантах осуществления дополнительный агент является терапией первой линии для лечения рака.

Терапия первой линии, как правило, является первичным лечением, используемым для заболевания (например, рака, как описано в настоящем документе). Часто оно представляет собой часть стандартного набора лечения, такого как хирургия, сопровождаемая химиотерапией и облучением. При отдельном использовании терапия первой линии обычно является таковой принятой в качестве лучшего лечения. Если она не вылечивает заболевание или вызывает тяжелые побочные эффекты, другое лечение может добавляться или использоваться вместо этого. Терапию первой линии также называют индукционной терапией, первичной терапией и первичным лечением.

Например, терапия первой линии, например, для лимфомы Ходжкина может включать Adcetris (брентуксимаба ведотин), Adriamycin PFS (доксорубицина гидрохлорид), Adriamycin RDF (доксорубицина гидрохлорид), Ambochlorin (хлорамбуцил), Amboclorin (хлорамбуцил), Blenoxane (блеомицин), блеомицин, брентуксимаба ведотин, хлорамбуцил, Clafen (циклофосфамид), Cyclophosphamide (циклофосфамид), дакарбазин, доксорубицина гидрохлорид, DTIC-Dome (дакарбазин), Leukeran (хлорамбуцил), Linfolizin (хлорамбуцил), ломустин, Matulane (прокарбазина гидрохлорид), Neosar (циклофосфа-

мид), прокарбазина гидрохлорид, Velban (винбластина сульфат), Velsar (винбластина сульфат), винбластина сульфат, Vincasar PFS (винкристина сульфат) и винкристина сульфат.

В некоторых вариантах осуществления терапия первой линии, например, для лимфомы Ходжкина включает введение комбинации терапевтических агентов, например терапевтических агентов, как описано в настоящем документе. Например, комбинация может включать доксорубина гидрохлорид (адриамицин), блеомицин, винбластина сульфат и дакарбазин (т.е. ABVD). Как другой пример, комбинация может включать Доксорубина гидрохлорид (адриамицин), блеомицин, винбластина сульфат и этопозид (т.е. ABVE). В некоторых вариантах осуществления комбинация включает доксорубина гидрохлорид (адриамицин), блеомицин, винбластина сульфат, этопозид, преднизон и циклофосфамид (т.е. ABVE-PC). В некоторых вариантах осуществления комбинация включает винкристина сульфат, доксорубина гидрохлорид (адриамицин), метотрексат и преднизон (т.е. VAMP).

Апробированные терапевтические агенты и комбинации для лечения различных типов рака могут быть найдены на Интернет-сайте National Cancer Institute в составе National Institutes of Health Cancer по адресу <http://www.cancer.gov/cancertopics/druginfo/drug-page-index>.

Терапия второй линии.

В настоящем изобретении описан способ лечения человека, имеющего рак, в котором вторичное лечение (например, терапия рака второй линии) у пациента было неудачным (например, рецидив, нечувствительность, отсутствие результата или минимальный положительный результат). В настоящем изобретении также описан способ лечения человека, имеющего рак, в котором способы по изобретению используют с дополнительным агентом. В некоторых вариантах осуществления дополнительный агент является терапией первой или второй линии для лечения рака. Терапия второй линии обычно относится к лечению, проводимому, когда начальное лечение (например, терапия первой линии) не достигает желаемого результата, например не работает, не эффективно; перестает работать. Терапию второй линии, как правило, рассматривают или проводят, когда пациент не отвечает или у пациента развивается резистентность к начальному лечению (например, терапии первой линии). Например, терапию второй линии, как правило, рассматривают или проводят пациенту с рецидивирующим или рефрактерным заболеванием.

Введение и дозы.

Способы согласно настоящему изобретению включают введение соединений, описанных в настоящем документе (например, композиции, включающей соединение, описанное в настоящем документе). Соединения, описанные в настоящем документе, могут быть введены перорально, парентерально, топически, ректально или через имплантированный резервуар, предпочтительно пероральным введением или введением инъекцией. В некоторых случаях соединение вводят в форме композиции, включающей соединение, описанное в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления pH композиции (например, фармацевтической композиции) может быть отрегулирован с помощью фармацевтически приемлемых кислот, оснований или буферов для улучшения стабильности или эффективности композиции.

В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят композицию, включающую соединение, как описано в настоящем документе, например ингибитор ФАК (например, ингибитор ФАК, как описано в настоящем документе), перорально.

В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят композицию, включающую иммунотерапию (иммунотерапию, как описано в настоящем документе), парентерально (например, внутривенно).

Пероральное введение.

Способы, описанные в настоящем документе, включают введение пациенту композиции (например, фармацевтической композиции), включающей ингибитор ФАК, и композиции, включающей иммунотерапевтический агент. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят композицию, включающую ингибитор ФАК, перорально. В некоторых вариантах осуществления композиции (например, фармацевтическую композицию) вводят перорально в любой перорально приемлемой дозированной форме, включая, но не ограничиваясь этим, таблетки или капсулы ликвигеля, сиропы, эмульсии и водные суспензии. Ликвигели могут включать желатины, пластификаторы и/или замутнители, по мере необходимости для достижения подходящей консистенции, и могут быть покрыты энтеросолюбильными покрытиями, апробированными для использования, например, шеллаками. Дополнительные загущающие агенты, например камеди, например ксантановая камедь, крахмалы, например кукурузный крахмал, или глютен могут быть добавлены для достижения желаемой консистенции композиции (например, фармацевтической композиции), когда она используется в качестве пероральной дозированной формы. При желании могут быть добавлены некоторые подсластители и/или ароматизаторы и/или красители. В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят композицию, включающую ингибитор ФАК, перорально.

В некоторых вариантах осуществления пациенту вводят композицию (например, фармацевтическую композицию) в форме, подходящей для перорального введения, такой как таблетка, капсула, пилюля, порошок, составы замедленного высвобождения, раствор и суспензия. Композиция (например, фармацевтическая композиция) может быть в стандартных дозированных формах, подходящих для разового введения точных дозировок.

Фармацевтические композиции могут включать, в дополнение к соединению, как описано в на-



стоящем документе (например, ингибитору FAK (например, VS-6063 или его фармацевтически приемлемая соль); фармацевтически приемлемый носитель, и может в случае необходимости дополнительно включать один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов, таких как, например, стабилизаторы, разбавители, связующие и лубриканты. Кроме того, таблетка может включать другие лекарственные или фармацевтические агенты, носители и или адъюванты. Примеры фармацевтических композиций включают прессованные таблетки (например, непосредственно прессованные таблетки), например, включающие ингибитор FAK (например, VS-6063 или его фармацевтически приемлемую соль).

Изобретение также относится к таблеткам, включающим активный или терапевтический ингредиент (например, соединение, как описано в настоящем документе (например, ингибитор FAK (например, VS-6063 или его фармацевтически приемлемую соль)). В дополнение к активным или терапевтическим ингредиентам таблетки могут содержать множество инертных материалов, таких как носители. Фармацевтически приемлемые носители могут быть стерильными жидкостями, такими как вода и масла, включая нефтяного, животного, растительного или синтетического происхождения, такие как арахисовое масло, кунжутное масло и т.п. Физиологические растворы и водный раствор декстрозы могут также использоваться в качестве жидких носителей. Пероральные дозированные формы для применения в соответствии с настоящим изобретением, таким образом, могут быть составлены стандартным образом с использованием одного или более фармацевтически приемлемых носителей, включающих эксципиенты и вспомогательные вещества, облегчающие обработку активных ингредиентов в препараты, которые могут использоваться в фармацевтической области.

Эксципиенты могут придавать прессуемому материалу хорошие характеристики текучести порошка и сжимаемости. Примеры эксципиентов описаны, например, в Handbook of Pharmaceutical Excipients (5<sup>th</sup> edition), Edited by Raymond C Rowe, Paul J. Sheskey, and Sian C. Owen; Publisher: Pharmaceutical Press.

Для перорального введения активные ингредиенты, например соединение, как описано в настоящем документе (например, ингибитор FAK (например, VS-6063 или его фармацевтически приемлемая соль), могут быть легко составлены путем объединения активных ингредиентов с фармацевтически приемлемыми носителями, известными в данной области техники. Такие носители позволяют активным ингредиентам по изобретению быть составленными в форме таблеток, пилюль, капсул, жидкостей, гелей, сиропов, суспензий, порошков или гранул, суспензий или растворов в водных или неводных средах и т.п., для перорального приема пациентом. Фармакологические препараты для перорального введения могут быть получены с использованием твердого эксципиента, в случае необходимости путем размалывания полученной смеси и обработки смеси гранул, после добавления подходящих вспомогательных веществ, при желании, для получения, например, таблеток. Могут быть желательными подходящие эксципиенты, такие как разбавители, связующие или разрыхлители.

Дозировка может варьировать в зависимости от используемой дозированной формы и используемого пути введения. Точная рецептура, путь введения и дозировка могут быть выбраны врачом ввиду состояния пациента (см., например, Fingl, et al., 1975, in "The Pharmacological Basis of Therapeutics"). Могут требоваться более низкие или более высокие дозы, чем указанные выше. Конкретная дозировка и режимы лечения для любого конкретного пациента будут зависеть от множества факторов, включая активность конкретного используемого соединения, возраст, массу тела, статус общего состояния здоровья, пол, диету, время введения, уровень экскреции, комбинации лекарственных средств, серьезность и течение заболевания, состояния или симптомов, предрасположенность пациента к заболеванию, состоянию или симптомам и суждение лечащего врача. Курс терапии может включать одно или несколько отдельных введений соединения, как описано в настоящем документе (например, ингибитора FAK, иммунотерапии). Курс терапии может включать один или несколько циклов соединения, как описано в настоящем документе (например, ингибитора FAK, иммунотерапии).

В некоторых вариантах осуществления цикл, в рамках изобретения в контексте цикла введения лекарственного средства, относится к промежутку времени, в течение которого лекарственное средство вводят пациенту. Например, если лекарственное средство вводят в течение цикла продолжительностью 21 день, периодическое введение, например один раз в сутки или два раза в сутки, осуществляют в течение 21 дня. Лекарственное средство может быть введено в ходе больше чем одного цикла. Периоды покоя могут быть вставлены между циклами. Цикл отдыха может составлять 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24 ч, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 дней или 1, 2, 3, 4 или более недель.

Пероральные дозированные формы могут при желании быть представлены в упаковке или дозирующем устройстве, таком как апробированный FDA набор, который может содержать одну или более стандартных дозированных форм, содержащих активный ингредиент. Упаковка может, например, включать металлическую или полимерную пленку, такую как блистерная упаковка. Упаковка или дозирующее устройство могут сопровождаться инструкциями по введению. Упаковка или дозирующее устройство могут также сопровождаться уведомлением, связанным с контейнером в форме, предписанной государственным учреждением, регулирующим изготовление, использование или продажу фармацевтических препаратов, каковое уведомление отражает одобрение учреждением формы композиций или медицинское или ветеринарное введение. Такое уведомление, например, может иметь маркировку одобренного U.S. Food and Drug Administration для отпускаемых по рецепту лекарственных средств или листок-

вкладыш с одобрением.

Парентеральные составы.

Способы, описанные в настоящем документе, включают введение пациенту композиции (например, фармацевтической композиции), включающей ингибитор ФАК, и композиции, включающей иммунотерапевтический агент. В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтический агент вводят парентерально (например, внутривенно). В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтическое средство, описанное в настоящем документе, составляют с фармацевтическим эксципиентом, подходящим для парентерального введения. Примеры форм для парентерального введения включают внутривенную, внутриартериальную, подкожную, внутримышечную, внутрисосудистую, внутривнутрибрюшинную или инфузионную.

Формы, в которые иммунотерапевтическое средство (например, иммунотерапевтическое средство, описанное в настоящем документе) может быть включено для введения инъекцией, включают водные или масляные суспензии или эмульсии с кунжутным маслом, кукурузным маслом, хлопковым маслом или арахисовым маслом, а также эликсиры, маннит, декстрозу или стерильный водный раствор и подобные фармацевтические носители.

Водные растворы в солевом растворе могут также использоваться для инъекции. Примеры эксципиентов включают этанол, глицерин, пропиленгликоль, жидкий полиэтиленгликоль, производные циклодекстрина и растительные масла.

Стерильные инъекционные растворы могут быть получены путем объединения иммунотерапевтического средства (например, иммунотерапевтического средства, описанного в настоящем документе) в необходимом количестве в подходящем растворителе с одним или более эксципиентами с последующей стерилизующей фильтрацией. Дисперсия может быть получена путем включения стерилизованного галлофугинона или его фармацевтически приемлемой соли в стерильный носитель. Инъекционный состав может стерилизоваться, например, фильтрацией через задерживающий бактерии фильтр, или путем включения стерилизующих агентов в форме стерильных твердых композиций, которые могут быть растворены или диспергированы в стерилизованной воде или другой стерильной инъекционной среде до использования. Инъекционные композиции могут содержать от приблизительно 0,1 до приблизительно 5% мас./мас. соединения, как описано в настоящем документе.

Это раскрытие не ограничено в его применении деталями композиций, например комбинациями соединений, или конкретным порядком получения или введения соединений. Соединения, например комбинации соединений, описанных в настоящем документе, могут быть соответственно получены с помощью других способов и/или введены различными путями. Кроме того, фразеология и терминология, используемая в настоящем документе, предназначена для описания и не должна быть расценена как ограничение.

Определения.

В рамках изобретения, формы единственного числа относятся к одному или к более чем одному (например, по меньшей мере одному) грамматическому объекту.

"Около" и "приблизительно" обычно означают приемлемую степень ошибки для измеренного количества с учетом природы или точности измерений. Примеры степени ошибки находятся в 20%, как правило в 10%, более предпочтительно в 5% данного значения или диапазона значений.

В рамках изобретения, количество соединения, эффективное для лечения заболевания или нарушения, описанного в настоящем документе (например, аномального роста клеток, например рака (например, рака, описанного в настоящем документе)), "эффективное количество" или "эффективный курс" относятся к количеству соединения, которое является эффективным, при однократном или многократном введении(ях) дозы пациенту, в лечении пациента или в исцелении, облегчении, устранении или улучшении состояния пациента с заболеванием или нарушением, описанным в настоящем документе (например, аномальным ростом клеток, например раком (например, раком, описанным в настоящем документе)) сверх ожидаемого в отсутствие такого лечения (например, лечение плацебо).

Термин "фармацевтически приемлемый", в рамках изобретения, относится к соединению или носителю (например, эксципиенту), которое(ый) может быть введено пациенту вместе с соединением, описанным в настоящем документе, и которое(ый) не нарушает его фармакологическую активность и нетоксичен при введении в дозах, достаточных для доставки терапевтического количества соединения.

Термин "фармацевтически приемлемые соли", в рамках изобретения, относится к производным соединения, описанного в настоящем документе, причем соединение модифицировано путем превращения существующей кислотной или основной группы в ее солевую форму. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничены ими, соли с неорганической или органической кислотой основных остатков, таких как амины; соли щелочного металла или органические соли кислотных остатков, таких как карбоновые кислоты; и т.п. фармацевтически приемлемые соли согласно раскрытию включают, но не ограничены ими, обычные нетоксичные соли соединения, описанного в настоящем документе, образованные, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Фармацевтически приемлемые соли согласно раскрытию могут быть синтезированы из соединения, описанного в настоящем документе, которое содержит основную или кислотную группу, стандартными химическими спосо-

бами. Обычно такие соли могут быть получены путем реакции форм свободной кислоты или основания этих соединений со стехиометрическим количеством подходящего основания или кислоты в воде или в органическом растворителе, или в смеси двух; обычно предпочтительными являются неводные среды, такие как простой эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил. Списки подходящих солей могут быть найдены в Remington's Pharmaceutical Sciences, 17<sup>th</sup> ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 и Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977), каждый из которых полностью включен в настоящее описание путем ссылки.

Термин "пероральная дозированная форма", в рамках изобретения, относится к композиции или среде, используемой для введения агента, например терапевтического агента, например соединения, как описано в настоящем документе, пациенту. Как правило, пероральную дозированную форму вводят через рот, однако "пероральная дозированная форма" охватывает любое вещество, вводимое пациенту и абсорбируемое через мембрану, например мембрану слизистой оболочки, желудочно-кишечный тракт, включая, например, рот, пищевод, желудок, тонкий кишечник, толстый кишечник и ободочную кишку. Например, "пероральная дозированная форма" охватывает раствор, вводимый через питательную трубку в желудок.

Термин "лечить" или "лечение", в рамках изобретения, относится к нанесению или введению соединения, индивидуально или в комбинации с дополнительным агентом, пациенту, например пациенту, который имеет заболевание или нарушение, описанное в настоящем документе (например, аномальный рост клеток, например рак (например, рак, описанный в настоящем документе)), или страдает заболеванием или нарушением, описанным в настоящем документе (например, аномальным ростом клеток, например раком (например, раком, описанным в настоящем документе)), симптомом заболевания или нарушения, описанного в настоящем документе (например, аномального роста клеток, например рака (например, рака, описанного в настоящем документе)), или предрасположенностью к заболеванию или нарушению, описанному в настоящем документе (например, аномальному росту клеток, например раку (например, раку, описанному в настоящем документе)), с целью вылечить, излечить, облегчить, смягчить, обратить, исправить, устранить, улучшить или оказать влияние на заболевание или нарушение, описанное в настоящем документе (например, аномальный рост клеток, например рак (например, рак, описанный в настоящем документе)). В рамках изобретения, "введенный в комбинации", "совместное введение", "совместное использование" означает, что два или более агентов вводят пациенту одновременно или в интервале, таком, что существует наложение эффекта каждого агента на пациента. Предпочтительно введение агентов осуществляют достаточно близко друг к другу таким образом, что достигается комбинаторный эффект. Интервал может быть интервалом в масштабе минут, часов, дней или недель. Обычно агенты являются параллельно биодоступными, например, поддающимися обнаружению в организме пациента. Первый, второй и третий агенты могут быть введены в любом порядке, или как один или более препаратов, которые включают два или более агентов. В предпочтительном варианте осуществления по меньшей мере одно введение одного из агентов, например первого агента, осуществляют в течение минут, одного, двух, трех или четырех часов или даже в течение одного или двух дней после другого агента, например второго агента или третьего агента. В некоторых случаях комбинации могут достигнуть синергических результатов, т.е. превышающих аддитивные результаты, например по меньшей мере на 20, 50, 70 или 100% превышающих аддитивные.

Курс терапии, как описано в настоящем документе, включает одно или несколько отдельных введений терапевтического агента. Курс терапии может включать один или несколько циклов введения терапевтического агента.

Цикл, в рамках изобретения в контексте цикла введения лекарственного средства, относится к промежутку времени, в течение которого лекарственное средство вводят пациенту. Например, если лекарственное средство вводят в течение цикла продолжительностью 21 день, периодическое введение, например один раз в сутки или два раза в сутки, осуществляют в течение 21 дня. Лекарственное средство может быть введено в течение более чем одного цикла. В некоторых вариантах осуществления первый и второй или последующий цикл является тем же с точки зрения продолжительности или периодичности введения, или и того, и другого. В вариантах осуществления первый и второй или последующий цикл отличается с точки зрения продолжительности или периодичности введения, или и того, и другого. Периоды покоя могут быть вставлены между циклами. Цикл отдыха может составлять 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24 ч, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 дней или 1, 2, 3, 4 или более недель.

Многочисленные диапазоны, например диапазоны количества лекарственного средства, вводимого в сутки, входят в рамки изобретения. В некоторых вариантах осуществления диапазон включает оба конечных значения. В других вариантах осуществления диапазон не включает одно или оба конечных значения. Посредством примера, диапазон может не включать нижнее значение. Таким образом, в таком варианте осуществления, диапазон от 250 до 400 мг/сутки, не включая нижнее значение, охватывает количество более 250, которое меньше чем или равно 400 мг/сутки.

В рамках изобретения, термин "пациент" включает человека и животных. В некоторых вариантах осуществления пациентом является человек. Примеры человека включают человека, имеющего заболевание или нарушение, описанное в настоящем документе (например, аномальный рост клеток, например

рак (например, рак, описанный в настоящем документе)), или страдающего заболеванием или нарушением, описанным в настоящем документе (например, аномальным ростом клеток, например раком (например, раком, описанным в настоящем документе)). Термин "животные" по изобретению включает всех позвоночных, например немлекопитающих (такие как куры, амфибии, рептилии) и млекопитающих, таких как приматы, одомашненные и/или сельскохозяйственные животные, например овца, собака, кошка, корова, свинья и т.д.

#### Краткое описание чертежей

Фиг. 1 показывает пример эффекта ингибиторов FAK по сравнению с другими ингибиторами тирозинкиназы на пролиферацию Т-клеток.

Фиг. 2 показывает пример эффекта одного только ингибитора FAK VS-4718 и в комбинации с анти-PD-1 на выживание на модели рака ободочной и прямой кишки.

Фиг. 3 показывает пример эффекта блокаторов пути иммунной контрольной точки и корреляции с биомаркерами иммунного ответа.

Фиг. 4 показывает пример улучшения противоопухолевой эффективности костимулирующих антигенов ингибиторами FAK.

Фиг. 5 показывает пример эффекта ингибиторов FAK на CD8+ Т-клетки.

Фиг. 6 показывает пример эффекта ингибиторов FAK на маркеры истощения Т-клеток.

#### Примеры

Раскрытие далее описано в следующих примерах, не ограничивающих объем притязаний.

Пример 1. Ингибирование FAK/РУК2 усиливает эффективность ингибирования иммунной контрольной точки.

Показано, что малая молекула-ингибитор VS-6063 FAK/РУК2 ингибирует происходящие из моноцитов макрофаги, снижает продукцию IL-6 и IL-8 в макрофагах *in vitro* и уменьшает связанные с опухолью макрофаги в моделях ксенотрансплантата. Кроме того, в отличие от других ингибиторов протеинкиназы, таких как ингибитор SRC дасатиниб и ингибитор MEK траметиниб, которые значительно снижают пролиферацию CD8+ цитотоксических Т-клеток, VS-4718 и VS-6063 стимулируют пролиферацию CD8+ цитотоксических Т-клеток (фиг. 1). Основные человеческие CD8+ Т-клетки, изолированные от здоровых донорских PBMCs, инкубировали в присутствии покрытых анти-CD3/анти-CD28 бусинок с увеличивающимися концентрациями VS-4718 или VS-6063 в течение 72 ч и тестировали в отношении инкорпорации BrdU как меры синтеза новой ДНК. Оба ингибитора FAK увеличивали пролиферацию CD8+ Т-клеток дозозависимым образом.

На основе ингибирования связанных с опухолью макрофагов и усиления CD8+ Т-клеток, было исследовано потенцирование ингибиторами FAK/РУК2 противоопухолевой эффективности моноклонального антитела анти-PD-1 в изогенных моделях опухоли мыши. Мышей, несущих установленные изогенные колоректальные опухоли MC38, обрабатывали VS-4718 в течение 5 дней перед комбинированным лечением антителом анти-PD1 вместе с продолжительным введением VS-4718. Комбинация VS-4718 с анти-PD1 увеличила среднее полное выживание до 42 дней по сравнению с 21, 25 и 28-дневным средним полным выживанием с контролем в виде носителя, единственным агентом анти-PD-1 и единственным агентом VS-4718 соответственно (фиг. 2). Кроме того, в день 56, 30% мышей, обработанных комбинацией VS-4718/анти-PD-1, все еще оставались в живых по сравнению с отсутствием выживших мышей в группах носителя, единственного агента VS-4718 и единственного агента анти-PD-1.

Ингибитор киназы FAK или генетическая абляция FAK вызывали полный регресс опухоли в модели плоскоклеточного рака через иммунный механизм, на что указывает увеличение CD8+ и CD4+ Т-клеток и снижение T-regs.

Общая картина изменений иммунных клеток в ответ на ингибиторы FAK проявляется через модели изогенного рака кожи, поджелудочной железы, легкого и молочной железы. Повышенные цитотоксические Т-клетки наблюдались при опухоли (например, популяция CD8+ Т-клеток). Также наблюдалось уменьшение популяции иммунных клеток, подавляющих противоопухолевый иммунный ответ (например, T-regs, связанные с опухолью макрофаги M2, MDSCs). Структура увеличения PDL1-High опухолевых клеток и увеличения PD-1 и цитотоксических Т-клеток также была замечена. Эти данные позволяют предположить синергизм между ингибиторами FAK и антителами иммунной контрольной точки (анти-PD-1 анти-CTLA-4) в множестве моделей опухоли.

Пример 2. Эффективность ингибиторов FAK с анти-PD-1 и корреляция с биомаркерами.

Мышей, несущих изогенные опухоли MC38, рандомизировали, когда опухоль достигала 50-100 мм<sup>3</sup>, и обрабатывали носителем, VS-4718 (75 мг/кг, BID, п/о до конца эксперимента), анти-PD1 (клон RMP1-14, 10 мг/кг в/б в дни 1, 4, 8, 11) или VS-4718 + анти-PD1. Средний объем опухоли за дни эксперимента снижался, как показано на фиг. 3А. Комбинация VS-4718 и анти-PD1 показывала улучшенную противоопухолевую эффективность у мышей, несущих изогенные колоректальные опухоли MC38.

Изогенные опухоли MC38 рандомизировали, когда опухоль достигала 50-100 мм<sup>3</sup>, и затем обрабатывали носителем, VS-4718 (50 мг/кг, BID), анти-PD1 (клон RMP1-14, 5 мг/кг в дни 1, 4, 8, 11) или VS-4718+анти-PD1 в течение 12 дней, в который момент времени опухоли обрабатывали живыми для цитометрии потока (фиг. 3B-D). Комбинация VS-4718 и анти-PD1 в опухолях MC38 снижала Tregs и увели-

чивала CD8+ Т-клетки.

Изогенные опухоли MC38 рандомизировали, когда опухоль достигала 50-100 мм<sup>3</sup>, и затем обрабатывали носителем, VS-4718 (75 мг/кг, BID, п/о), анти-4-1BB (клон LOB12.3, 10 мг/кг в/б в дни 1, 4, 8, 11) или VS-4718+анти-4-1BB. Средний объем опухоли против времени показан на фиг. 4. Комбинация VS-4718 и анти-4-1BB улучшает противоопухолевую эффективность у несущих изогенные колоректальные опухоли мышей MC38.

CD8+ Т-клетки изолировали от новых здоровых человеческих PBMCs отрицательным иммуномагнитным разделением бусинок. Очищенные CD8+ Т-клетки высевали на CD3-покрытые планшеты в присутствии или в отсутствие VS-4718, VS-6063 или GSK2256098 в течение 72 ч. Тестовые лунки обрабатывали импульсами BrdU в течение последних 3-4 ч культивирования и подвергали тесту BrdU-инкорпорации для определения активно растущих клеток. Данные, показанные на фиг. 5, представлены как кратность изменения по сравнению с контрольными лунками с DMSO.

CD8+ Т-клетки, изолированные от новых здоровых человеческих PBMCs отрицательным иммуномагнитным разделением бусинок, высевали на анти-CD3-покрытые планшеты в присутствии VS-4718 (фиг. 6A) или VS-6063 (фиг. 6B) в течение 72 ч и затем собирали и окрашивали анти-1aG3 или анти-PD-1 для проточной цитофотометрии.

Ингибиторы FAK изменяют иммунный баланс опухоли для потенцирования эффективности различных иммуноонкологических агентов. Комбинация ингибитора FAK существенно улучшает противоопухолевую эффективность анти-PD-1 или анти-4-1BB по сравнению с только одним иммуноонкологическим антителом. Комбинация ингибитор FAK+анти-PD-1 уменьшает Tregs и увеличивает CD8+ Т-клетки при опухолях MC38. Ингибиторы FAK увеличивают пролиферацию CD8+ Т-клеток, уменьшают маркеры истощения CD8+ Т-клеток и увеличивают опосредуемое Т-клетками уничтожение опухолевых клеток *in vitro*.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения человека, страдающего от рака, включающий введение человеку дефактиниба или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с иммунотерапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из антитела к рецептору программируемой смерти 1 (PD-1), антитела к лиганду рецептора программируемой смерти 1 (PD-L1) и лиганда анти-PD-1.

2. Способ по п.1, в котором рак является солидной опухолью, опухолью мягкой ткани, метастазом или несолидным раком.

3. Способ по п.2, в котором рак является солидной опухолью.

4. Способ по п.3, в котором солидная опухоль является злокачественным новообразованием органа.

5. Способ по п.1, в котором рак является мезотелиомой, нейрофиброматозом, раком почек, раком легких, раком печени, раком щитовидной железы, раком яичника, раком молочной железы, опухолью нервной системы, шванномой, менингиомой, шванноматозом, акустической невромой, аденокистой карциномой, эпендимомой, эпендимальными опухолями или раком поджелудочной железы.

6. Способ по п.1, в котором рак является мезотелиомой, раком молочной железы, раком яичника, раком легких или раком поджелудочной железы.

7. Способ по п.1, в котором рак является меланомой, раком ободочной и прямой кишки, лейкозом, аденокарциномой или солидной опухолью.

8. Способ по п.1, в котором дефактиниб или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально.

9. Способ по п.8, в котором дефактиниб или его фармацевтически приемлемую соль вводят по меньшей мере один раз в сутки.

10. Способ по п.9, в котором дефактиниб или его фармацевтически приемлемую соль вводят один раз в сутки.

11. Способ по п.9, в котором дефактиниб или его фармацевтически приемлемую соль вводят два раза в сутки.

12. Способ по п.8, в котором дефактиниб или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве от 100 до 2000 мг.

13. Способ по п.8, в котором дефактиниб или его фармацевтически приемлемую соль вводят в количестве от 200 до 600 мг два раза в сутки.

14. Способ по п.8, в котором дефактиниб или его фармацевтически приемлемую соль вводят до или после потребления еды.

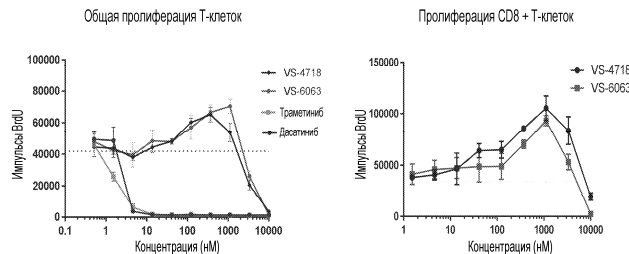
15. Способ по п.1, в котором иммунотерапевтический агент вводят парентерально.

16. Способ по п.15, в котором иммунотерапевтический агент представляет собой анти-PD-1 лиганд.

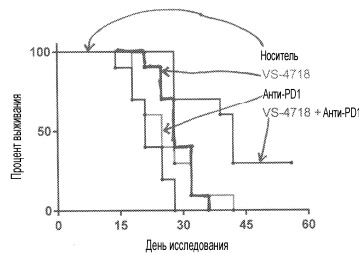
17. Способ по п.15, в котором иммунотерапевтический агент представляет собой анти-PD-1 антитело.

18. Способ по п.15, в котором иммунотерапевтический агент представляет собой анти-PD-L1 антитело.

19. Способ по п.1, дополнительно включающий введение человеку гемцитабина или паклитаксела.
20. Способ по п.1, в котором дефактиниб или его фармацевтически приемлемую соль вводят до введения иммунотерапевтического агента.
21. Способ по п.1, в котором дефактиниб или его фармацевтически приемлемую соль вводят после введения иммунотерапевтического агента.
22. Способ по п.1, в котором дефактиниб или его фармацевтически приемлемую соль вводят одновременно с введением иммунотерапевтического агента.
23. Способ по п.4, в котором орган представляет собой легкое, молочную железу, лимфоидную ткань, желудочно-кишечный тракт, мочеполовой тракт, глотку, предстательную железу или яичник.
24. Способ по п.6, в котором мезотелиома представляет собой злокачественную плевральную мезотелиому.
25. Способ по п.24, в котором злокачественная плевральная мезотелиома представляет собой хирургически операбельную злокачественную плевральную мезотелиому.
26. Способ по п.6, в котором рак молочной железы представляет собой трижды негативный рак молочной железы.
27. Способ по п.6, в котором рак яичника представляет собой прогрессирующий рак яичника.
28. Способ по п.6, в котором рак легких представляет собой немелкоклеточный рак легких (NSCLC).
29. Способ по п.28, в котором NSCLC представляет собой KRAS-мутантный NSCLC.
30. Способ по п.7, в котором меланома представляет собой N-Ras-мутированную локально прогрессирующую меланому или метастазирующую злокачественную кожную меланому.
31. Способ по п.7, в котором рак ободочной и прямой кишки представляет собой метастатический рак ободочной и прямой кишки.
32. Способ по п.7, в котором лейкоз представляет собой острый миелоидный лейкоз.
33. Способ по п.7, в котором аденокарцинома представляет собой аденокарциному поджелудочной железы.
34. Способ по п.7, в котором солидная опухоль представляет собой локально прогрессирующую солидную опухоль, метастатическую солидную опухоль или гепатоцеллюлярную карциному.
35. Способ по п.17, в котором анти-PD-1 антитело представляет собой ниволумаб, пембролизумаб или пидилизумаб.
36. Способ по п.18, в котором анти-PD-L1 антитело представляет собой авелумаб.

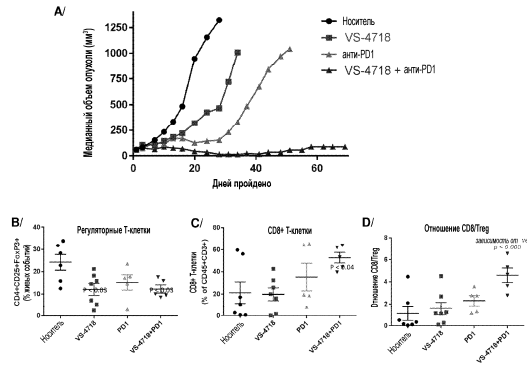


Фиг. 1

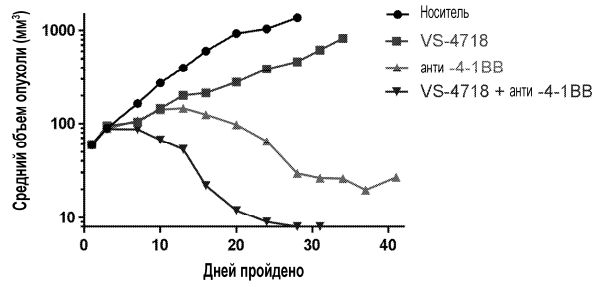


Группа	# мышей	Медианное выживание	различие (от носителя)
Носитель	10	21 день	-
VS-4718	10	28 дней	<0.03
PD1	10	25 дней	NS (p < 0.26)
VS-4718+PD1	10	42 дня	<0.0001

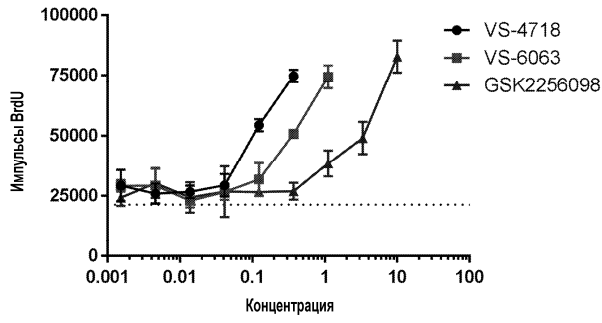
Фиг. 2



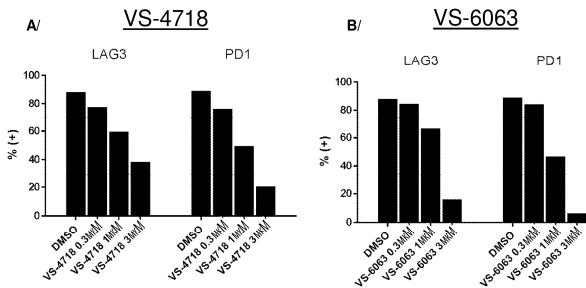
Фиг. 3



Фиг. 4



Фиг. 5



Фиг. 6

