



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 117530948 A

(43) 申请公布日 2024. 02. 09

(21) 申请号 202311165935.0

(22) 申请日 2017.12.05

(30) 优先权数据

62/430,302 2016.12.05 US

62/479,605 2017.03.31 US

(62) 分案原申请数据

201780075215.1 2017.12.05

(71) 申请人 G1治疗公司

地址 美国北卡罗来纳州

(72) 发明人 J·A·索伦蒂诺 A·Y·拉伊

J·C·斯特鲁姆 P·J·罗伯茨

(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所

11256

专利代理师 陈文平 徐志明

(51) Int.Cl.

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/365 (2006.01)

A61K 31/555 (2006.01)

A61K 31/513 (2006.01)

A61K 38/17 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61K 31/4745 (2006.01)

A61K 31/7048 (2006.01)

A61K 33/243 (2019.01)

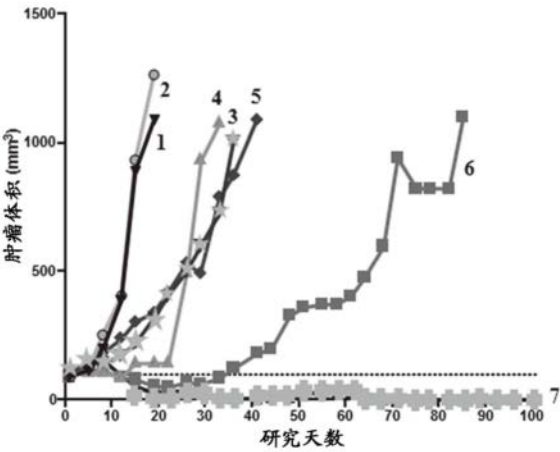
权利要求书4页 说明书96页 附图19页

(54) 发明名称

化疗方案期间免疫反应的保持

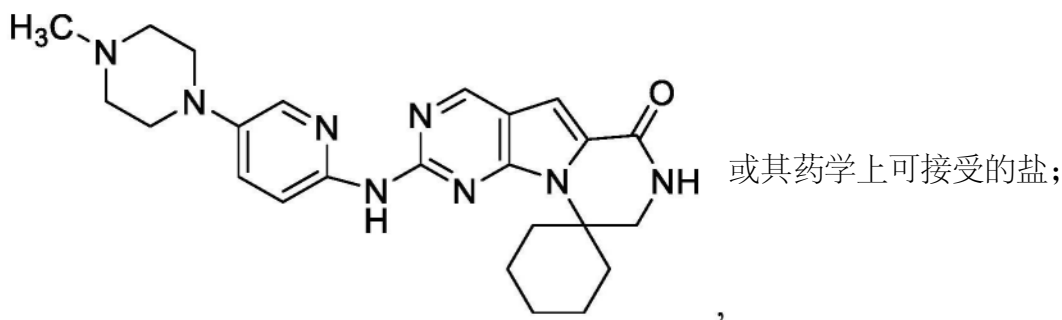
(57) 摘要

以非常特定的剂量方案添加选择性的、快速起效的短半衰期CDK 4/6抑制剂到化疗与检查点抑制剂的组合中在肿瘤或癌症的治疗中提供了优异的结果。意外的发现是,在三联疗法的化疗部分施用期间短时间脉冲的选择性的、快速起效的短半衰期CDK 4/6抑制剂的特定定时施用对癌症微环境中的免疫细胞具有深远的影响。



1. 组合疗法在制备用于治疗患有癌症的人的药物中的用途,其中所述组合疗法包括:

i) 有效量的以下结构的选择性CDK4/6抑制剂:



ii) 有效量的对免疫效应细胞是细胞毒性的化疗剂,和

iii) 有效量的免疫检查点抑制剂,其选自程序性细胞死亡蛋白-1 (PD-1) 抑制剂和程序性死亡配体1 (PD-L1) 抑制剂。

2. 如权利要求1所述的用途,其中所述免疫检查点抑制剂是PD-L1抑制剂。

3. 如权利要求2所述的用途,其中所述PD-L1抑制剂选自阿特殊单抗、阿维鲁单抗和度伐单抗。

4. 如权利要求3所述的用途,其中所述PD-L1抑制剂是阿特殊单抗。

5. 如权利要求1所述的用途,其中所述免疫检查点抑制剂是PD-1抑制剂。

6. 如权利要求5所述的用途,其中所述PD-1抑制剂选自纳武单抗、派姆单抗和匹地利珠单抗。

7. 如权利要求6所述的用途,其中所述PD-1抑制剂是派姆单抗。

8. 权利要求1所述的用途,其中所述化疗剂选自卡铂、顺铂、奥沙利铂、5-氟尿嘧啶、氟尿苷、卡培他滨、吉西他滨、丝裂霉素、环磷酰胺、达卡巴嗪、白蛋白结合型紫杉醇、异环磷酰胺、拓扑替康、伊立替康、多西他赛、替莫唑胺、紫杉醇、依托泊苷、培美曲塞或其组合。

9. 如权利要求1所述的用途,其中所述组合疗法以包括以下的治疗方案施用:a) 包括一个或多个周期的诱导期,和b) 包括一个或多个周期的维持期;

a) 所述诱导期包括向所述人施用:

i) 所述选择性CDK4/6抑制剂,

ii) 所述化疗剂,和

iii) 所述免疫检查点抑制剂;

b) 所述维持期包括向所述人施用:

i) 所述免疫检查点抑制剂;

其中所述维持期在所述诱导期中止之后施用。

10. 如权利要求9所述的用途,其中在所述诱导期期间,所述选择性CDK4/6抑制剂仅在所述化疗剂施用之前4小时或更少时间内施用。

11. 如权利要求9所述的用途,其中在所述诱导期期间,所述选择性CDK4/6抑制剂仅在所述化疗剂施用之前2小时或更少时间内施用于所述人。

12. 如权利要求9所述的用途,其中在所述诱导期期间,所述选择性CDK4/6抑制剂仅在所述化疗剂施用之前1/2小时或更少时间内施用于所述人。

13. 如权利要求9所述的用途,其中在所述诱导期期间,所述选择性CDK4/6抑制剂以脉

冲剂量施用。

14. 如权利要求9所述的用途,其中在所述维持期期间,所述免疫检查点抑制剂以周期间隔施用于所述人以维持免疫效应细胞反应。

15. 如权利要求1所述的用途,其中所述组合疗法以包括以下的治疗方案施用:a) 包括一个或多个周期的诱导期,和b) 包括一个或多个周期的维持期;

a) 所述诱导期包括向所述人施用:

i) 所述选择性CDK4/6抑制剂;

ii) 所述化疗剂;和

iii) 所述免疫检查点抑制剂;

b) 所述维持期包括向所述人施用:

i) 所述免疫检查点抑制剂;和

ii) 所述选择性CDK4/6抑制剂;

其中所述维持期在所述诱导期中止之后施用。

16. 如权利要求15所述的用途,其中在所述诱导期期间,所述选择性CDK4/6抑制剂仅在所述化疗剂施用之前4小时或更少时间内施用。

17. 如权利要求15所述的用途,其中在所述诱导期期间,所述选择性CDK4/6抑制剂仅在所述化疗剂施用之前2小时或更少时间内施用于所述人。

18. 如权利要求15所述的用途,其中在所述诱导期期间,所述选择性CDK4/6抑制剂仅在所述化疗剂施用之前1/2小时或更少时间内施用于所述人。

19. 如权利要求15所述的用途,其中在所述诱导期期间,所述选择性CDK4/6抑制剂以脉冲剂量施用。

20. 如权利要求15所述的用途,其中在所述维持期期间,所述免疫检查点抑制剂和所述选择性CDK4/6抑制剂以周期间隔施用于所述人以维持免疫效应细胞反应。

21. 如权利要求1所述的用途,其中所述组合疗法以包括以下的治疗方案施用:a) 包括一个或多个周期的诱导期,和b) 包括一个或多个周期的维持期;

a) 所述诱导期包括向所述人施用:

i) 所述选择性CDK4/6抑制剂;和

ii) 所述化疗剂;

b) 所述维持期包括向所述人施用:

i) 所述免疫检查点抑制剂;和

ii) 所述选择性CDK4/6抑制剂;

其中所述维持期在所述诱导期中止之后施用。

22. 如权利要求21所述的用途,其中在所述诱导期期间,所述选择性CDK4/6抑制剂仅在所述化疗剂施用之前4小时或更少时间内施用。

23. 如权利要求21所述的用途,其中在所述诱导期期间,所述选择性CDK4/6抑制剂仅在所述化疗剂施用之前2小时或更少时间内施用于所述人。

24. 如权利要求21所述的用途,其中在所述诱导期期间,所述选择性CDK4/6抑制剂仅在所述化疗剂施用之前1/2小时或更少时间内施用于所述人。

25. 如权利要求21所述的用途,其中在所述诱导期期间,所述选择性CDK4/6抑制剂以脉

冲剂量施用。

26. 如权利要求21所述的用途,其中在所述维持期期间,所述免疫检查点抑制剂和所述选择性CDK4/6抑制剂以周期间隔施用于所述人以维持免疫效应细胞反应。

27. 如权利要求1所述的用途,其中所述癌症选自小细胞肺癌、非小细胞肺癌、三阴性乳腺癌、结肠直肠癌、卵巢癌、胰腺癌、膀胱癌、胃食管癌、胆管癌、宫颈癌和软组织肉瘤。

28. 如权利要求27所述的用途,其中所述癌症是小细胞肺癌。

29. 如权利要求28所述的用途,其中所述化疗剂是卡铂和依托泊苷。

30. 如权利要求29所述的用途,其中卡铂在诱导期期间在21-天治疗周期的第1天施用于所述人,依托泊苷在所述诱导期期间在所述21-天治疗周期的第1天、第2天和第3天施用于所述人,和所述选择性CDK4/6抑制剂在所述诱导期期间在所述21-天治疗周期的第1天、第2天和第3天施用于所述人。

31. 如权利要求28所述的用途,其中所述免疫检查点抑制剂是PD-L1抑制剂。

32. 如权利要求31所述的用途,其中所述D-L1抑制剂是阿特殊单抗。

33. 如权利要求32所述的用途,其中在维持期期间,阿特殊单抗以周期间隔施用于所述人以维持免疫效应细胞反应。

34. 如权利要求27所述的用途,其中所述癌症是三阴性乳腺癌。

35. 如权利要求34所述的用途,其中所述化疗剂选自卡铂、奥沙利铂、顺铂、阿霉素、5-氟尿嘧啶、紫杉醇、环磷酰胺、吉西他滨或其组合。

36. 如权利要求35所述的用途,其中所述化疗剂是阿霉素。

37. 如权利要求35所述的用途,其中所述化疗剂是环磷酰胺。

38. 如权利要求35所述的用途,其中所述化疗剂是紫杉醇。

39. 如权利要求35所述的用途,其中所述化疗剂是卡铂和吉西他滨。

40. 如权利要求39所述的用途,其中卡铂在诱导期期间在21-天治疗周期的第1天和第8天施用于所述人,吉西他滨在所述诱导期期间在所述21-天治疗周期的第1天和第8天施用于所述人,和所述选择性CDK4/6抑制剂在所述诱导期期间在所述21-天治疗周期的第1天和第8天施用于所述人。

41. 如权利要求39所述的用途,其中卡铂在诱导期期间在21-天治疗周期的第2天和第9天施用于所述人,吉西他滨在所述诱导期期间在所述21-天治疗周期的第2天和第9天施用于所述人,和所述选择性CDK4/6抑制剂在所述诱导期期间在所述21-天治疗周期的第1天、第2天、第8天和第9天施用于所述人。

42. 如权利要求34所述的用途,其中所述免疫检查点抑制剂是PD-L1抑制剂,其选自纳武单抗、派姆单抗和匹地利珠单抗。

43. 如权利要求42所述的用途,其中所述PD-1抑制剂是派姆单抗。

44. 如权利要求43所述的用途,其中在维持期期间,派姆单抗以周期间隔施用于所述人以维持免疫效应细胞反应。

45. 如权利要求27所述的用途,其中所述癌症是非小细胞肺癌。

46. 如权利要求45所述的用途,其中所述化疗剂选自卡铂、培美曲塞或其组合。

47. 如权利要求46所述的用途,其中卡铂在诱导期期间在21-天治疗周期的第1天施用于所述人,培美曲塞在所述诱导期期间在所述21-天治疗周期的第1天施用于所述人,和所

述选择性CDK4/6抑制剂在所述诱导期期间在所述21-天治疗周期的第1天施用于所述人。

48. 如权利要求45所述的用途,其中所述免疫检查点抑制剂是PD-L1抑制剂,其选自纳武单抗、派姆单抗和匹地利珠单抗。

49. 如权利要求48所述的用途,其中所述PD-1抑制剂是派姆单抗。

50. 如权利要求49所述的用途,其中在维持期期间,派姆单抗以周期间隔施用于所述人以维持免疫效应细胞反应。

51. 如权利要求45所述的用途,其中所述非小细胞肺癌是转移性非鳞状非小细胞肺癌。

52. 如权利要求27所述的用途,其中所述癌症是膀胱癌。

53. 如权利要求52所述的用途,其中所述癌症是尿路上皮癌。

54. 如权利要求52所述的用途,其中所述化疗剂选自吉西他滨、卡铂、顺铂或其组合。

55. 如权利要求52所述的用途,其中所述免疫检查点抑制剂是PD-L1抑制剂。

56. 如权利要求55所述的用途,其中所述PD-L1抑制剂选自阿特珠单抗、阿维鲁单抗和度伐单抗。

57. 如权利要求56所述的用途,其中所述PD-L1抑制剂是阿维鲁单抗。

58. 如权利要求57所述的用途,其中在维持期期间,阿维鲁单抗和所述选择性CDK4/6抑制剂以周期间隔施用于所述人以维持免疫效应细胞反应。

59. 如权利要求1-58任一项所述的用途,其中所述组合疗法增加肿瘤内免疫细胞浸润群体中的T-细胞激活。

60. 如权利要求1-58任一项所述的用途,其中所述组合疗法增加肿瘤内免疫细胞浸润群体中的肿瘤特异性记忆T-细胞群体。

61. 如权利要求1-58任一项所述的用途,其中所述组合疗法减少肿瘤内免疫细胞浸润群体中的调节T-细胞(Tregs)群体。

62. 如权利要求1-58任一项所述的用途,其中所述组合疗法增加肿瘤内促炎性细胞因子干扰素- γ 基因表达。

63. 如权利要求1-58任一项所述的用途,其中所述组合疗法降低肿瘤内免疫抑制性活性氧代谢过程活性。

64. 如权利要求1-58任一项所述的用途,其中所述组合疗法提高免疫检查点抑制剂活性。

化疗方案期间免疫反应的保持

[0001] 本申请是申请日为2017年12月5日和发明名称为“化疗方案期间免疫反应的保持”的201780075215.1号中国发明专利申请的申请。

[0002] 相关申请的声明

[0003] 本申请要求于2016年12月5日提交的美国临时申请No.62/430,302和2017年3月31日提交的美国临时申请No.62/479,605的权益,其全部内容并入本文用于所有目的。

技术领域

[0004] 本发明属于抗癌和抗肿瘤治疗方案改进的领域,其以促进促炎性微环境的方式改变肿瘤微环境。

背景技术

[0005] 癌症免疫疗法利用宿主的先天免疫系统以通过刺激免疫系统更加努力和更聪明地发挥作用而对抗癌症或肿瘤。免疫系统的一个重要部分是区分正常细胞和外来细胞的能力。为此,免疫系统使用“检查点”,其是在某些细胞上必须被激活(或失活)以起动应答的分子。癌症和肿瘤可能找到使用这些检查点以避免免疫系统的攻击的方式。“关闭开关(off-switches)”的实例是蛋白质PD-1、PDL-1和CTLA-4。癌症治疗的最新进展包括向这些检查点“关闭开关”之一施用抗体以使关闭开关失活并允许宿主的免疫系统增加其攻击患病细胞的能力。

[0006] 几种免疫检查点抑制剂已获得美国食品药品监督管理局(FDA)的批准。第一种获得批准用于治疗晚期黑色素瘤的这种药物,伊匹单抗(**Yervoy®**, Bristol-Myers Squibb),阻断细胞毒性T-淋巴细胞相关蛋白4(CTLA-4)的活性,CTLA-4是在被称为细胞毒性T淋巴细胞的激活免疫细胞表面上表达的检查点蛋白。CTLA-4充当“开关”以使这些T细胞失活,从而降低免疫反应的强度;伊匹单抗与CTLA-4结合并阻止其发送抑制性信号。

[0007] 另外两种FDA批准的检查点抑制剂,纳武单抗(**Opdivo®**, Bristol-Myers Squibb)和派姆单抗(**Keytruda®**, Merck),以类似的方式发挥作用,但靶向激活T细胞上的不同检查点蛋白,程序性细胞死亡蛋白1(PD-1)。纳武单抗被批准用于治疗一些晚期黑色素瘤或晚期肺癌患者,并且派姆单抗被批准用于治疗一些晚期黑色素瘤患者。目前正在开发中的靶向PD-1的其他抑制剂包括pidulizumab(Medivation)、MGA012(MacroGenics)和BGB-A317(BeiGene)。Novartis AG在美国专利No.9,683,048和9,683,048中也描述了PD-1抑制剂。破坏PD-1与其在癌细胞表面上的称为PD-L1和PD-L2的配体的相互作用的检查点抑制剂(其下调PD-1的活性)也已开发出来,即度伐单抗(**Imfinzi®**, AstraZeneca)、阿维鲁单抗(avelumab)(**Bavencio®**, Pfizer)和阿特珠单抗(**Tecentriq®**, Genentech/Roche)。目前正在开发的靶向PD-L1的其他抑制剂包括Ca-170(Curis)和LY3300054(Eli Lilly)。Novartis AG在US2017/0296659和WO 2016/040892中也描述了PD-L1抑制剂。

[0008] 虽然一些免疫检查点抑制剂已被证明是有效的并且导致在各种癌症的患者中持

久的反应,但只有少数患者有反应。此外,由于响应率差,许多检查点免疫抑制剂,例如抗PD-L1化合物BMS-936559,没有进一步开发。提高免疫检查点抑制剂的反应率的方法是将它们与化疗结合以增强免疫原性细胞死亡并“引发”免疫系统。然而,化疗本身可以对免疫系统的各种细胞类型造成损害,包括造血干细胞和祖细胞(HSPCs)以及免疫效应细胞如T淋巴细胞,从而降低了化疗/检查点抑制剂组合的效果。

[0009] 本发明的目的是提供一种治疗患有癌症或肿瘤的宿主的治疗方法,其以增强身体利用其自身免疫机制短期和/或长期地破坏患病细胞的能力的方式增强宿主的先天免疫系统在化疗期间和/或之后的保持。

发明内容

[0010] 已经令人惊讶且出乎意料地发现,以非常特定的剂量方案在化疗与检查点抑制剂的组合中添加选择性的、快速起效的短半衰期CDK 4/6抑制剂在肿瘤或癌症的治疗中提供了优异的结果。意外的发现是,在三联组合疗法的每次化疗部分施用之前特定定时施用CDK 4/6抑制剂对癌症微环境中的免疫细胞具有深远的影响。结果是明显的,因为如本文所述的CDK 4/6抑制剂的施用提供以下一种或多种:(i) 保护免疫肿瘤细胞浸润免受损害,(ii) 通过更高频率的肿瘤特异性记忆T-细胞增加免疫反应的持久性,(iii) 免疫抑制剂肿瘤内Treg细胞的更多减少;和/或(iv) 促炎剂的基因表达的变化。对于淋巴细胞活化和促炎细胞因子干扰素- γ 的上调而功能上富集的基因的表达显著增强。同时,涉及免疫抑制性的活性氧物质代谢过程的几个基因被下调。这些发现表明,CDK 4/6抑制剂的施用时机导致基因表达的调节,从而产生促炎性肿瘤微环境,其有利于降低化疗的有害作用而同时提高检查点抑制剂活性的效力。这种改进在现有的癌症治疗中提供了显著的进步。

[0011] 这种对肿瘤微环境的效应的最终结果是宿主先天免疫反应有效对抗癌症或肿瘤的能力的提高,从而增加了实现短期(长达约1、2、3、4、5或6个月)、长期(长达7、8、9、10、11或12个月或更长时间)或完全反应的能力。

[0012] 相反,已经发现当CDK 4/6抑制剂以连续或基本上连续的方式施用而导致免疫效应细胞的连续CDK4/6抑制时,未实现在化疗剂、检查点抑制剂和CDK 4/6抑制剂的三联疗法中的这种特定剂量方案的显著益处,其中肿瘤微环境的免疫效应细胞保持抑制足够长的时间以使得它们具有显著降低的破坏患病细胞的能力。

[0013] 该疗法的具体益处包括以下一种或多种:

[0014] • 短期肿瘤内免疫细胞类型(CD4+T、CD8+T、Tregs、NK和MDSC亚群)高度增殖且对CDK4/6抑制敏感,从而允许CDK 4/6抑制剂导致的暂时细胞周期停滞,这保护免疫浸润免受化疗的损害,与骨髓中的造血祖细胞类似。通过根据本发明的特定定时施用,例如,这些细胞类型中的一种或多种的增殖可以在约6至24小时内最多抑制高达约50%、60%、70%、75%或80%或更多,并且在大约等于或小于约30、40、45、48、50或60小时内恢复。

[0015] • 当添加到化疗/检查点抑制剂组合中时,通过特定定时施用CDK 4/6抑制剂来保持肿瘤内免疫细胞导致治疗反应的持久性增加。可以观察到更高频率的肿瘤特异性记忆T细胞。在一些实例中,在特定定时的CDK 4/6抑制剂/化疗/检查点抑制剂方案治疗中,治疗后第50天的中位频率可以比单独化疗/检查点抑制剂方案高至少约1.2、1.4、1.6、1.8、2.0、2.2、2.4或2.6倍或更高。记忆T-细胞的较长持久性为宿主提供了对抗患病细胞的长期保

护。

[0016] • 将CDK 4/6抑制剂的特定定时施用加入化疗/检查点抑制剂组合方案导致肿瘤内Treg细胞群体的更大减少。在某些实施方案中,使用该改进方案的CD4+T细胞群体中肿瘤内Treg的比例与单独的化疗/检查点抑制剂疗法相比在治疗后至少7、8、9、10或15天或更长时间后可降低多达约10%、20%、25%、30%、35%、40%或50%。在某些实施方案中,与CD8+T细胞相比,Treg增殖的抑制动力学被延迟,表明CD8+T细胞得到更好的保护。

[0017] 在一个非限制性实施方案中,CDK 4/6抑制剂的特定定时施用包括选择性的、快速起效的短半衰期CDK 4/6抑制剂化合物I(见下文)、对免疫效应细胞具有细胞毒性的化疗剂(例如奥沙利铂)和针对PD1、PD-L1或CTLA4的抗体。在另一个实施方案中,CDK 4/6抑制剂的特定定时施用包括化合物I、卡铂和针对PD1、PD-L1或CTLA4的抗体。在本发明的一个方面,癌症是小细胞肺癌(SCLC)。在另一个实施方案中,CDK 4/6抑制剂的特定定时施用包括化合物I、依托泊苷和针对PD1、PD-L1或CTLA4的抗体。在这些实施方案的一个方面,癌症是小细胞肺癌。在另一方面,卡铂和依托泊苷组合使用。

[0018] 下面进一步详细描述本发明实施方案的概要。

[0019] 在一些方面,本发明提供了通过使用包括特定定时施用CDK4/6抑制剂(例如,选择性的、快速起效的短半衰期CDK4/6抑制剂)与化疗剂(例如,对免疫效应细胞具有细胞毒性的化疗剂)和免疫检查点抑制剂组合的规定治疗方案来增强促炎微环境而治疗受试者中的癌症或肿瘤的方法。已经发现,通过在化疗剂/免疫检查点抑制剂联合治疗方案使用CDK4/6抑制剂,免疫效应细胞如T淋巴细胞受到针对化疗剂毒性的保护,并在化疗诱导的免疫原性细胞死亡的存在下从瞬时细胞周期阻滞中缓解,其方式使得与不使用CDK4/6抑制剂相比提供显著改善的抗癌免疫反应的引发和激活以及抗癌作用。还发现,通过在化疗剂/免疫检查点抑制剂治疗方案期间使用CDK4/6抑制剂,抗肿瘤活性通过细胞周期非依赖性和依赖性的机制增强,包括肿瘤内Treg群体的选择性减少、促炎性免疫效应细胞如肿瘤浸润淋巴细胞的保持和治疗反应持久性的增加。如本文所述的,使用CDK4/6抑制剂(例如选择性短半衰期CDK4/6抑制剂)的受控的CDK4/6抑制与化疗剂和免疫检查点抑制剂组合提供了与单独施用化疗剂和免疫检查点抑制剂或者每天给药CDK4/6抑制剂(包括长效CDK4/6抑制剂)的连续CDK4/6抑制与免疫检查点抑制剂组合相比显著增加的抗肿瘤作用。

[0020] 许多化疗剂,例如但不限于蛋白质合成抑制剂或DNA损伤化疗剂,往往是非特异性的和对正常的快速分裂细胞(包括免疫效应细胞)具有毒性,且血液学毒性如骨髓抑制是化疗的常见副作用。免疫效应细胞通常需要CDK4/6的活性来增殖,即它们是CDK4/6-复制依赖性的(参见Roberts等人, Multiple Roles of Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitors in Cancer Therapy. JNCI 2012;104(6):476-487)。所有主要肿瘤内免疫细胞类型,例如CD4+T细胞、CD8+T细胞、自然杀伤(NK)细胞和髓源抑制细胞(MDSCs),对CDK4/6抑制敏感。通过在化疗期间使用选择性的、快速起效的短半衰期CDK4/6抑制剂,免疫效应细胞(其在增殖期间对化疗剂的破坏作用敏感)在细胞周期的G0/G1期暂时停滞。通过保护这些细胞免受化疗剂的破坏作用,使用特定定时的CDK4/6抑制剂施用可以保持免疫功能,增强T-细胞激活和提高免疫检查点抑制剂的功效,从而显著改善抗癌免疫反应。

[0021] 在非限制性说明性实施方案中,实施例5和9,图10、11、19、20确认,CDK4/6抑制剂的特定定时给药与化疗剂和免疫检查点抑制剂组合选择性地保护促炎性肿瘤内免疫细胞

浸润而同时选择性地减少肿瘤内抗炎性浸润群体如CD4⁺/CD25⁺Treg细胞。这表明CDK4/6途径的受控抑制导致Treg细胞中抑制性功能的丧失并改变其抑制T-细胞增殖的能力。同样,作为说明性实施方案,实施例5,图11显示在接受特定定时CDK4/6抑制剂/化疗剂/免疫检查点抑制剂组合的动物中,肿瘤内Treg细胞的比例与接受化疗剂和免疫检查点抑制剂但没有CDK4/6抑制剂特定定时给药的动物相比低40%。因此,结合如本文所述的选择性的、快速起效的短半衰期CDK4/6抑制剂的特定定时给药提供了消除不需要的Treg细胞和增加促炎性免疫效应细胞浸润的靶向途径。

[0022] 虽然特定定时施用CDK4/6抑制剂导致免疫细胞增殖的初始显著降低(参见实施例10,其中降低超过75%),但动物模型中有益T细胞的增殖通常到至少1.5、2、2.5或3天后完全恢复。此外,与淋巴细胞活化和促炎性细胞因子干扰素 γ 的上调相关的基因的总表达显著增强(参见非限制性说明性实施例12和13,图25-31)。相比之下,与免疫抑制性氧物质代谢过程相关的基因被下调,表明肿瘤免疫浸润中的瞬时细胞周期停滞可导致基因表达的调节,从而产生有利于增加免疫检查点活性的促炎性肿瘤微环境(参见非限制性说明性实施例14,图32至37)。

[0023] 重要的是,选择性的、快速起效的短半衰期CDK4/6抑制剂的特定定时给药与化疗剂和免疫检查点抑制剂组合导致治疗反应的持久性增加。非限制性的说明性实施例在实施例11,图23和24中提供,其证实,在该说明性实施例中,当将CDK4/6抑制剂加入到化疗剂/免疫检查点抑制剂组合疗法中时,在肿瘤模型中观察到更高频率的肿瘤特异性记忆T-细胞,导致与没有CDK4/6抑制剂的化疗剂/免疫检查点抑制剂组合治疗相比,肿瘤特异性记忆T细胞群体两倍的增加。此外,与没有CDK4/6抑制剂的化疗剂和免疫检查点抑制剂的治疗相比或者与免疫检查点抑制剂组合的每天给药CDK4/6抑制剂的连续CDK4/6抑制相比,使用选择性的、快速起效的短半衰期CDK4/6抑制剂的特定定时给药与化疗剂和免疫检查点抑制剂组合显著提高了肿瘤进展延迟(参见实施例7和16,图14、15和38)。

[0024] 因此,在本发明的一个方面,本发明提供了一种改进的治疗患癌症的宿主(例如人)的方法,该方法包括向受试者提供选择性CDK4/6抑制剂的特定定时施用与化疗剂和免疫检查点抑制剂的治疗方案组合。在一个实施方案中,选择性CDK4/6抑制剂的给药在化疗剂施用之前或化疗剂施用是特定定时的。在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂仅在化疗剂施用之前或之时施用。在一个实施方案中,所述治疗包括多日的治疗周期,其包括诱导期和维持期,其中所述诱导期包括选择性CDK4/6抑制剂、化疗剂和检查点抑制剂的特定定时施用,其中选择性CDK4/6抑制剂仅在化疗剂施用的同时或之前施用,例如少于约8小时,少于约7小时,少于约6小时,少于约5小时,少于约4小时,少于约3小时,少于约2小时,少于约1小时或约30分钟;其中维持期包括施用单独的检查点抑制剂,并且其中维持期在一个或多个诱导期后发生。在一个实施方案中,维持期包括施用免疫检查点抑制剂一次或多次。在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂是选择性的、快速起效的短半衰期抑制剂,其提供免疫效应细胞的瞬时保护,从而允许在诱导期期间免疫效应细胞在化疗作用消除后快速重新进入细胞周期而允许激活和增殖。在一个实施方案中,化疗剂是对免疫效应细胞具有细胞毒性或细胞生长抑制性的药剂,例如但不限于,蛋白质合成抑制剂、DNA-损伤化疗剂、烷化剂、拓扑异构酶抑制剂、RNA合成抑制剂、DNA复合物结合剂(DNA complex binder)、硫醇盐烷化剂、鸟嘌呤烷化剂、微管蛋白结合剂、DNA聚合酶抑制剂、抗癌酶、RAC1抑制剂、胸苷酸合成酶抑制剂、

oxazophosphorine化合物、整联蛋白抑制剂如西仑吉肽、喜树碱或高喜树碱、抗叶酸剂或叶酸抗代谢物或其组合。

[0025] 在本发明的另一方面,本发明提供了一种在患有癌症或肿瘤的受试者的肿瘤内免疫细胞浸润群体中增加促炎性免疫效应细胞群体的方法,其包括本文所述的在化疗剂和免疫检查抑制剂的治療过程中对受试者(如人)特定定时施用有效量的选择性CDK4/6抑制剂。在一个实施方案中,与没有特定定时施用选择性CDK4/6抑制剂的肿瘤内免疫细胞浸润群体中的促炎性免疫效应细胞群体相比,促炎性免疫效应细胞群体增加高达10%、20%、30%、40%、50%或更多。在一个实施方案中,选择性CDK4/6抑制剂是快速起效的短半衰期CDK4/6抑制剂。

[0026] 在本发明的另一方面,本发明提供了一种增加患有癌症或肿瘤的受试者的肿瘤内免疫细胞浸润群体中T-细胞激活的方法,包括如本文所述的对受试者施用有效量的选择性CDK4/6抑制剂、化疗剂和免疫检查点抑制剂。在一个实施方案中,激活的T-细胞是CD4+T-细胞。在一个实施方案中,激活的T-细胞是CD8+T-细胞。在一个实施方案中,激活的T-细胞产生干扰素 γ 。在一个实施方案中,肿瘤内免疫细胞浸润群体中激活T细胞的百分比为约5%、10%、15%、20%或更多。在一个实施方案中,由于INFG基因的上调,干扰素 γ 的产生增加。在一个实施方案中,由于IL2基因的上调,干扰素 γ 的产生增加。在一个实施方案中,由于IL18基因的上调,干扰素 γ 的产生增加。在一个实施方案中,选择性CDK4/6抑制剂是一种快速起效的短半衰期CDK4/6抑制剂。

[0027] 在本发明的一个方面,本文提供了减少患有癌症的受试者的肿瘤内免疫细胞浸润群体中调节T-细胞(Tregs)群体的方法,包括如本文所述的对受试者施用有效量的CDK4/6抑制剂、化疗剂和免疫检查点抑制剂。在一个实施方案中,Treg是CD4+CD25+Treg。在一个实施方案中,与未接受如本文所述的治疗方案中的CDK4/6抑制剂、化疗剂和免疫检查点抑制剂的受试者的肿瘤内细胞浸润群体相比,肿瘤内细胞浸润群体中的调节T细胞群体减少约10%、20%、30%、40%或更多。在一个实施方案中,选择性CDK4/6抑制剂是快速起效的短半衰期CDK4/6抑制剂。

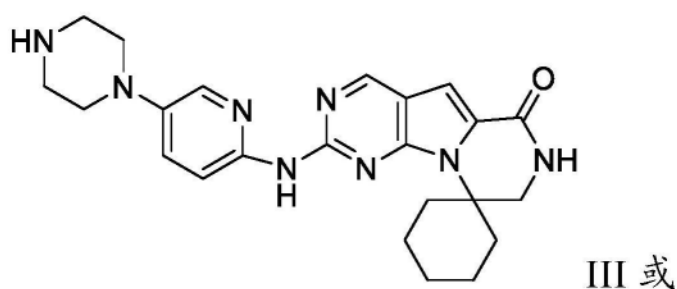
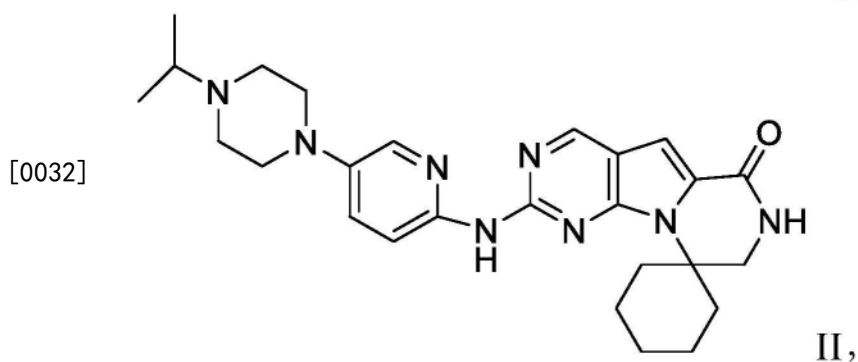
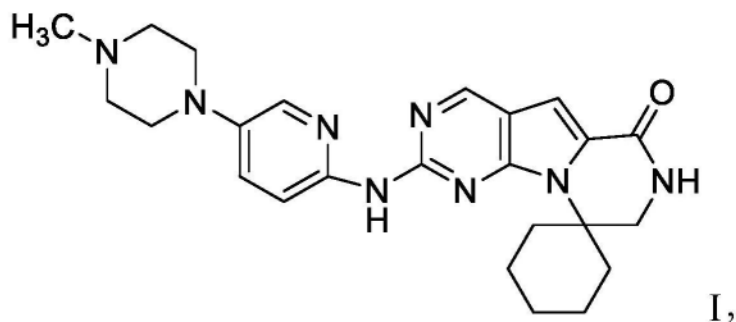
[0028] 在本发明的一个方面,本发明提供了一种在患有癌症或肿瘤的受试者的肿瘤内免疫细胞浸润群体中抑制调节T-细胞的免疫抑制功能的方法,包括如本文所述的对受试者施用有效量的选择性CDK4/6抑制剂、化疗剂和免疫检查点抑制剂。在一个实施方案中,Treg是CD4+CD25+Treg。在一个实施方案中,通过磷酸-Rb的减少来测量调节T细胞的降低的免疫抑制功能。在一个实施方案中,与未处理的调节T细胞相比,调节T细胞中的磷酸-Rb水平降低至少约5%、10%、15%、20%或更多。在一个实施方案中,与来自未接受如本文所述的治疗方案中的特定定时的选择性CDK4/6抑制剂、化疗剂和免疫检查点抑制剂的受试者的肿瘤细胞浸润群体相比,调节T细胞的免疫抑制功能降低导致CD8+T细胞的增殖增加例如至少10%、20%、30%、40%、50%或更多。在一个实施方案中,选择性CDK4/6抑制剂是快速起效的短半衰期CDK4/6抑制剂。

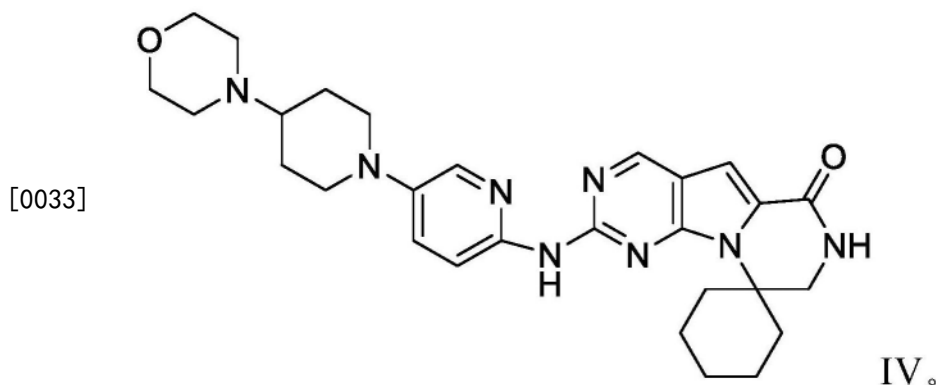
[0029] 在本发明的一个方面,本发明提供了一种在患有癌症或肿瘤的受试者中增强肿瘤特异性记忆T-细胞的产生的方法,包括如本文所述的对受试者施用有效量的特定定时的选择性CDK4/6抑制剂、化疗剂和免疫检查点抑制剂。在一个实施方案中,在受试者的脾中发现

的肿瘤特异性记忆T细胞的百分比在总T细胞群体中增加至少约0.25%、0.5%、0.75%、1%或更多。在一个实施方案中,在受试者的血液中发现的肿瘤特异性记忆T细胞的百分比在总T细胞群体中增加至少约0.5%、1%、1.5%或更多。在一个实施方案中,选择性CDK4/6抑制剂是快速起效的短半衰期CDK4/6抑制剂。

[0030] 在本发明的一个方面,本发明提供了一种在患有癌症或肿瘤的受试者中针对化疗保护肿瘤内免疫细胞的方法,包括如本文所述的对受试者施用有效量的特定定时的选择性CDK4/6抑制剂、化疗剂和免疫检查点抑制剂。针对化疗毒性保护肿瘤内免疫细胞可以导致增强的抗肿瘤免疫反应。在一个实施方案中,所保护的肿瘤内免疫细胞选自CD8⁺T细胞、CD4⁺T细胞、自然杀伤(NK)细胞、单核细胞性髓源抑制细胞(mMDSCs)和粒细胞性髓源抑制细胞(gMDSCs)。在一个实施方案中,肿瘤内免疫细胞的增殖百分比比在脾中发现的免疫细胞的增殖高至少约5%、10%、15%、20%、25%或30%。在一个实施方案中,选择性CDK4/6抑制剂是快速起效的短半衰期CDK4/6抑制剂。

[0031] 在该治疗方案中使用的CDK4/6抑制剂可以是实现所需目的的任何选择性CDK4/6抑制剂,例如但不限于trilaciclib(G1Therapeutics, Inc.)、ribociclib(Novartis)、palbociclib(Pfizer)或abemaciclib(Eli Lilly)。在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂是选择性的快速起效的短半衰期瞬时CDK4/6抑制剂,例如选自如本文所述的化合物I(trilaciclib)、II、III或IV,或其药学上可接受的组合物、盐、同位素类似物或前药:





[0034] 在一个实施方案中,选择性的、快速起效的短半衰期CDK4/6抑制剂是化合物I (trilaciclib)或其药学上可接受的组合物、盐、同位素类似物或前药。

[0035] 如本文所提供的,选择性CDK4/6抑制剂在包括化疗剂和免疫检查点抑制剂的特定定时的治疗方案中施用。化疗剂可以是治疗癌症、肿瘤或异常细胞增殖有效或有用的任何化疗剂。在一个实施方案中,选择性CDK4/6抑制剂在化疗剂施用之前或同时施用,使得免疫效应细胞在化疗剂的治疗窗口期间停滞,从而减少或消除化疗剂对免疫效应细胞的毒性作用。在一个实施方案中,选择性CDK4/6抑制剂在化疗剂处理前小于约24小时、约20小时、约16小时、约12小时、约8小时、约4小时、约2.5小时、约2小时、约1小时、约半小时或更短时间施用于受试者。在一个具体实施方案中,选择性CDK4/6抑制剂在化疗剂施用之前约半小时施用。通常,选择性CDK4/6抑制剂在化疗剂治疗之前施用于受试者,使得CDK4/6抑制剂在用化疗剂治疗之前或期间达到峰值血清水平,从而允许抑制免疫效应细胞的增殖,因此保护他们免受化疗的有害影响。在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂与化疗剂暴露同时或与其紧密接近地施用。或者,如果需要,可以在暴露于化疗剂后施用本文所述的CDK4/6抑制剂以减轻与化疗剂暴露相关的免疫效应细胞损伤。在一个实施方案中,选择性CDK4/6抑制剂是快速起效的短半衰期CDK4/6抑制剂。

[0036] 如本文所考虑的,可以将如本文所述的选择性的、快速起效的短半衰期CDK4/6抑制剂的特定定时施用添加到任何化疗剂/免疫检查点抑制剂组合治疗方案中。例如,可以施用选择性的、快速起效的短半衰期CDK4/6-抑制剂以使得CDK4/6-复制依赖性HSPC和免疫效应细胞在化疗剂暴露期间停滞在G1期,其中由于本文所述的选择性、快速起效的短半衰期CDK4/6抑制剂的G1阻滞效应的快速消散,在化疗剂诱导的癌细胞死亡和肿瘤抗原暴露最高时,大量免疫效应细胞在化疗剂暴露后不久重新进入细胞周期并且能够复制和激活。在某些实施方案中,选择性的、快速起效的短半衰期CDK4/6-抑制剂在化疗剂施用之前或同时施用,其中化疗剂如下施用:例如,在每21天的第1-3天;每28天的第1-3天;每3周的第1天;每28天的第1天、第8天和第15天;每28天的第1天和第8天;每21天的第1天和第8天;每21天的第1-5天;每周1天,持续6-8周;在第1天、第22天和第43天;每周第1天和第2天;第1-4天和第22-25天;1-4;22-25和43-46;及类似类型的化疗方案。在一个实施方案中,选择性的、快速起效的短半衰期CDK4/6抑制剂在化疗方案期间化疗剂的至少一次施用之前或同时施用。在一个实施方案中,选择性的、快速起效的短半衰期CDK4/6抑制剂在化疗方案期间在化疗剂的一次或多次施用之前或同时施用。在一个实施方案中,选择性的、快速起效的短半衰期CDK4/6在化疗方案期间在化疗剂的每次施用之前或同时施用。

[0037] 本发明包括施用免疫检查点抑制剂。免疫检查点抑制剂是本领域已知的,且包括,

例如但不限于,PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂和CTLA-4抑制剂,以及如本文所述的其它物质,且其中抑制剂可以是小分子、抗体、其他蛋白质或生物制剂。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂与CDK4/6抑制剂和化疗剂的施用同时施用。在一个实施方案中,该免疫检查点抑制剂与CDK4/6抑制剂和化疗剂的施用同时施用,和然后定期施用,例如,一周一次、一周两次、一周三次或更多,以维持免疫检查点抑制剂的效果。在其他实施方案中,免疫检查点抑制剂可以根据预定的治疗周期施用,例如在21-天周期的第1天,第21天的第1天、第8天和第15天,等等。

[0038] 在本发明的一个方面,提供了一种治疗受试者的癌症的方法,包括对受试者施用给药方案,该给药方案包括施用化疗剂与CDK4/6抑制剂和免疫检查点抑制剂的组合。CDK4/6抑制剂在化疗剂施用之前或同时以特定定时的方式施用。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂在化疗剂每次施用之前或同时施用。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂在化疗剂和CDK4/6抑制剂的至少一次施用之前或同时施用。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂在化疗剂每次施用之前或同时施用。在一个实施方案中,在初始诱导期期间,将免疫检查点抑制剂与化疗剂和CDK4/6抑制剂组合施用于受试者一次或多次。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂在诱导期期间与化疗剂和CDK4/6抑制剂组合施用于受试者一次或多次,并且在维持期期间单独(例如不同时施用化疗剂和CDK4/6抑制剂)施用一次或多次。在一个实施方案中,选择性CDK4/6抑制剂是快速起效的短半衰期CDK4/6抑制剂。

[0039] 在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂在每次施用化疗剂之前或同时施用,例如在标准化学治疗方案(例如,21-天周期)期间,并且检查点抑制剂在第1天施用。在标准化学治疗方案停止后,免疫检查点抑制剂进一步以维持剂量单独施用。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂进一步一周施用一次、两次、三次或更多,持续至少3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15或16周或更长时间。在一个实施方案中,检查点抑制剂每21天施用一次。在一个实施方案中,诱导期和维持期均重复至少2次、至少3次、至少4次或更多次。在一个实施方案中,诱导期重复至少四次,且维持期重复四次或更多次,例如,4、5、6、7、8、9、10、11、12或更多次。在一个实施方案中,选择性CDK4/6抑制剂是快速起效的短半衰期CDK4/6抑制剂。

[0040] 如本文所考虑的,如本文所述特定定时的CDK4/6抑制剂,例如快速起效的短半衰期CDK4/6抑制剂,与化疗剂和免疫检查点抑制剂组合施用。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是PD-L1抑制剂、PD-1抑制剂或CTLA-4抑制剂。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂与化疗剂的施用同时施用。在一个实施方案中,在施用CDK4/6抑制剂和化疗剂之后施用免疫检查点抑制剂。在一个实施方案中,在化疗周期期间施用免疫检查点抑制剂一次、两次、三次或更多次。在一个实施方案中,选择性CDK4/6抑制剂是快速起效的短半衰期CDK4/6抑制剂。

[0041] 本文还考虑了CDK4/6抑制剂的特定定时施用与免疫检查点抑制剂如PD-L1抑制剂、PD-1抑制剂或CTLA-4抑制剂的组合,其中在CDK4/6抑制剂/化疗剂/免疫检查点抑制剂治疗方案结束后,施用CDK4/6抑制剂/免疫检查点抑制剂组合以维持免疫效应细胞反应。例如,在完成CDK4/6抑制剂/化疗剂/免疫检查点抑制剂治疗方案(即,诱导期)后,可以定期对受试者施用CDK4/6抑制剂与免疫检查点抑制剂的组合以维持免疫效应细胞反应(即维持期)。在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂/免疫检查点抑制剂组合的维持方案在原始治疗方案停止后施用至少一次或多次。在一个实施方案中,维持方案施用一周一次、一月两次、一月一

次、每六周一次或根据需要不时施用。在一个实施方案中,选择性CDK4/6抑制剂是快速起效的短半衰期CDK4/6抑制剂。

[0042] 在某些方面,在完成CDK4/6抑制剂/化疗剂/免疫检查点抑制剂治疗方案(即,诱导期)后,可以定期将单独的免疫检查点抑制剂施用于受试者以维持免疫效应细胞反应(即维持期)。

[0043] 如本文所考虑的,受试者可具有任何类型的癌症、肿瘤或异常细胞增殖。在一个实施方案中,受试者具有非CDK4/6-复制依赖性癌症。非CDK4/6-复制依赖性癌症可以是小细胞肺癌、三阴性乳腺癌、HPV阳性头颈癌、视网膜母细胞瘤、Rb阴性膀胱癌、Rb阴性前列腺癌、骨肉瘤或宫颈癌中的一种,但不限于此。在一个实施方案中,受试者患有小细胞肺癌。

[0044] 在一个实施方案中,受试者具有CDK4/6-复制依赖性癌症。CDK4/6-复制依赖性癌症可以是非小细胞肺癌、Rb阳性乳腺癌、结肠癌、卵巢癌、非小细胞肺癌、前列腺癌和成胶质细胞瘤中的一种,但不限于此。在一个实施方案中,CDK4/6-复制依赖性癌症是Rb阳性乳腺癌。在一个实施方案中,CDK4/6-复制依赖性癌症是非小细胞肺癌。

[0045] 在一个实施方案中,受试者患有表达PD-L1的癌症。在一个实施方案中,PD-L1表达癌症选自小细胞肺癌、非小细胞肺癌、膀胱癌、肾细胞癌、胃癌、头颈癌、间皮瘤、Merkel细胞癌、卵巢癌、黑色素瘤或其他实体肿瘤。

[0046] 在一个实施方案中,受试者患有膀胱癌、胃食管癌、软组织肉瘤、胆管/胆囊癌、卵巢癌或宫颈癌。

[0047] 在一个实施方案中,受试者患有小细胞肺癌,并且与特定定时的CDK4/6抑制剂施用以及免疫检查点抑制剂组合施用选自卡铂、顺铂、依托泊苷和拓扑替康或其组合的化疗剂。在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂是化合物I和免疫检查点抑制剂选自PD-L1抑制剂、PD-1抑制剂或CTLA-4抑制剂。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是PD-L1抑制剂。在一个实施方案中,PD-L1抑制剂是阿特珠单抗。在一个实施方案中,化疗剂是依托泊苷。在一个实施方案中,化疗剂是卡铂。在一个实施方案中,化疗剂是包含卡铂和依托泊苷的组合治疗方案。在一个实施方案中,化疗剂是顺铂。在一个实施方案中,该化疗剂是拓扑替康。

[0048] 在一个实施方案中,受试者患有黑色素瘤,并且与CDK4/6抑制剂和免疫检查点抑制剂组合施用选自达卡巴嗪、替莫唑胺、nab-紫杉醇、紫杉醇、顺铂、奥沙利铂、卡铂、长春碱或其组合的化疗剂。在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂是化合物I。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是PD-L1抑制剂、PD-1抑制剂或CTLA-4抑制剂。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是PD-L1抑制剂。在一个实施方案中,PD-L1抑制剂是阿特珠单抗。在一个实施方案中,化疗剂是达卡巴嗪。在一个实施方案中,化疗剂是替莫唑胺。在一个实施方案中,化疗剂是nab-紫杉醇。在一个实施方案中,化疗剂是紫杉醇。在一个实施方案中,化疗剂是顺铂。在一个实施方案中,化疗剂是卡铂。在一个实施方案中,化疗剂是长春碱。在一个实施方案中,化疗剂是铂类药物。

[0049] 在一个实施方案中,受试者患有肾细胞癌,并与CDK4/6抑制剂和免疫检查点抑制剂组合施用选自长春碱、氟尿嘧啶、5-氟尿嘧啶(5-FU)、卡培他滨和吉西他滨或其组合的化疗剂。在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂是化合物I。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂选自PD-L1抑制剂、PD-1抑制剂和CTLA-4抑制剂。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是PD-L1抑制剂。在一个实施方案中,PD-L1抑制剂是阿特珠单抗。在一个实施方案中,化疗剂是长

春碱。在一个实施方案中,化疗剂是氟尿嘧啶。在一个实施方案中,化疗剂是5-氟尿嘧啶。在一个实施方案中,化疗剂是卡培他滨。在一个实施方案中,化疗剂是吉西他滨。

[0050] 在一个实施方案中,受试者患有膀胱癌,并且与CDK4/6抑制剂和免疫检查点抑制剂组合施用选自卡铂、奥沙利铂、顺铂、氟尿嘧啶、丝裂霉素、甲氨蝶呤、长春碱、多柔比星、吉西他滨、紫杉醇或其组合的化疗剂。在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂为化合物I。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂选自PD-L1、PD-1抑制剂和CTLA-4抑制剂。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是PD-L1抑制剂。在一个实施方案中,PD-L1抑制剂是阿特殊单抗。在一个实施方案中,化疗剂是顺铂。在一个实施方案中,化疗剂是包含顺铂和5-氟尿嘧啶的组合治疗方案。在一个实施方案中,化疗剂是包含丝裂霉素和5-氟尿嘧啶的组合治疗方案。在一个实施方案中,化疗剂是包含顺铂和吉西他滨的组合治疗方案。在一个实施方案中,化疗剂是包含顺铂、甲氨蝶呤、长春碱和多柔比星的组合治疗方案。在一个实施方案中,化疗剂是包含顺铂、甲氨蝶呤和长春碱的组合治疗方案。在一个实施方案中,化疗剂是包含卡铂和紫杉醇的组合治疗方案。在一个实施方案中,化疗剂是奥沙利铂。

[0051] 在一个实施方案中,受试者患有尿路上皮癌,并与CDK4/6抑制剂和免疫检查点抑制剂组合施用选自卡铂、顺铂、奥沙利铂、氟尿嘧啶、丝裂霉素、甲氨蝶呤、长春碱、多柔比星、吉西他滨、紫杉醇或其组合的化疗剂。在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂为化合物I。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂选自PD-L1抑制剂、PD-1抑制剂或CTLA-4抑制剂。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是PD-L1抑制剂。在一个实施方案中,PD-L1抑制剂是阿特殊单抗。在一个实施方案中,化疗剂是顺铂。在一个实施方案中,化疗剂是包含顺铂和5-氟尿嘧啶的组合治疗方案。在一个实施方案中,该化疗剂是包含丝裂霉素和5-氟尿嘧啶的组合治疗方案。在一个实施方案中,化疗剂是包含顺铂和吉西他滨的组合治疗方案。在一个实施方案中,化疗剂是包含顺铂、甲氨蝶呤、长春碱和多柔比星的组合治疗方案。在一个实施方案中,化疗剂是包含顺铂、甲氨蝶呤和长春碱的组合治疗方案。在一个实施方案中,化疗剂是包含卡铂和紫杉醇的组合治疗方案。在一个实施方案中,化疗剂是奥沙利铂。

[0052] 在一个实施方案中,受试者患有乳腺癌,并与CDK4/6抑制剂和检查点抑制剂组合施用选自卡铂、奥沙利铂、顺铂、多柔比星、5-氟尿嘧啶、紫杉醇、环磷酰胺、吉西他滨或其组合的化疗剂。在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂是化合物I。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是PD-L1抑制剂、PD-1抑制剂或CTLA-4抑制剂。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是PD-L1抑制剂。在一个实施方案中,PD-L1抑制剂是阿特殊单抗。在一个实施方案中,化疗剂是卡铂。在一个实施方案中,化疗剂是顺铂。在一个实施方案中,化疗剂是包含顺铂和5-氟尿嘧啶的组合治疗方案。在一个实施方案中,化疗剂是包含顺铂和吉西他滨的组合治疗方案。在一个实施方案中,化疗剂是多柔比星。在一个实施方案中,化疗剂是环磷酰胺。在一个实施方案中,化疗剂是紫杉醇。在一个实施方案中,化疗剂是奥沙利铂。

[0053] 在一个实施方案中,受试者具有结肠直肠癌,并且与CDK4/6抑制剂和免疫检查点抑制剂组合施用选自5-氟尿嘧啶、卡培他滨、伊立替康、奥沙利铂、trifluridinen和tipiracil或其组合的化疗剂。在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂是化合物I。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是PD-L1抑制剂、PD-1抑制剂或CTLA-4抑制剂。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是PD-L1抑制剂。在一个实施方案中,PD-L1抑制剂是阿特殊单抗。在一个实施方案中,化疗剂是5-氟尿嘧啶。在一个实施方案中,化疗剂是卡培他滨。在一个实施方

案中,化疗剂是包含trifluridinen和tipiracil的 combination 治疗方案。在一个实施方案中,化疗剂是伊立替康。在一个实施方案中,化疗剂是奥沙利铂。

[0054] 在一个实施方案中,受试者患有去势难治性前列腺癌,并且与CDK4/6抑制剂和免疫检查点抑制剂组合施用选自多西他赛、卡巴他赛、米托蒽醌和雌莫司汀或其组合的化疗剂。在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂是化合物I。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是PD-L1抑制剂、PD-1抑制剂或CTLA-4抑制剂。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是PD-L1抑制剂。在一个实施方案中,PD-L1抑制剂是阿特珠单抗。在一个实施方案中,化疗剂是多西他赛。在一个实施方案中,化疗剂是卡巴他赛。在一个实施方案中,化疗剂是米托蒽醌。在一个实施方案中,化疗剂是雌莫司汀。

[0055] 在一个实施方案中,受试者患有表达PD-L1的肿瘤并且与化合物I和阿特珠单抗组合施用选自卡铂、顺铂、吉西他滨、依托泊苷、5-氟尿嘧啶、紫杉醇、奥沙利铂和拓扑替康或其组合的化疗剂。在一个实施方案中,化疗剂是依托泊苷。在一个实施方案中,化疗剂是卡铂。在一个实施方案中,化疗剂是包含卡铂和依托泊苷的 combination 治疗方案。在一个实施方案中,化疗剂是顺铂。在一个实施方案中,化疗剂是拓扑替康。在一个实施方案中,化疗剂是奥沙利铂。在一个实施方案中,化疗剂是包含顺铂和5-氟尿嘧啶的 combination 治疗方案。在一个实施方案中,化疗剂是多柔比星。

[0056] 在本发明的一个方面,提供了一种治疗患癌症的受试者的方法,该方法包括对受试者施用包括诱导期和维持期的治疗方案,该诱导期包括:对受试者施用有效量的选择性CDK4/6抑制剂,对受试者施用有效量的化疗剂和对受试者施用有效量的免疫检查点抑制剂;其中CDK4/6抑制剂在化疗剂施用之前或同时施用;且其中化疗剂对免疫效应细胞具有细胞毒性;和维持期包括对受试者施用至少一个剂量的有效量的免疫检查点抑制剂,其中维持期在诱导期中止后施用。在一个实施方案中,选择性CDK4/6抑制剂是快速起效的短半衰期CDK4/6抑制剂。

[0057] 在一个实施方案中,提供了一种治疗患有小细胞肺癌的受试者的方法,包括对受试者施用包括21-天诱导期和21-天维持期的治疗方案,该诱导期包括:在21-天周期的第1天对受试者施用有效量的卡铂;在21-天周期的第1、2和3天对受试者施用有效量的依托泊苷;在21-天周期的第1、2和3天对受试者施用有效量的选择性CDK4/6抑制剂;和在21-天周期的第1天对受试者施用有效量的免疫检查点抑制剂;和维持期包括在21-天周期的第1天对受试者施用有效量的免疫检查点抑制剂,其中维持期在诱导期中止后施用。在一个实施方案中,选择性CDK4/6抑制剂是快速起效的短半衰期CDK4/6抑制剂。

[0058] 在一个实施方案中,提供了一种治疗患有小细胞肺癌的受试者的方法,包括对受试者施用包括21-天诱导期和21-天维持期的治疗方案,该诱导期包括:在21-天周期的第2天对受试者施用有效量的卡铂;在21-天周期的第2、3和4天对受试者施用有效量的依托泊苷;在21-天周期的第1-4天对受试者施用有效量的选择性CDK4/6抑制剂;和在21-天周期的第1天对受试者施用有效量的免疫检查点抑制剂;和维持期包括在21-天周期的第1天对受试者施用有效量的免疫检查点抑制剂,其中维持期在诱导期中止后施用。在一个实施方案中,选择性CDK4/6抑制剂是快速起效的短半衰期CDK4/6抑制剂。

[0059] 在一个实施方案中,提供了一种治疗患有小细胞肺癌的受试者的方法,包括对受试者施用包括21-天诱导期和21-天维持期的治疗方案,该诱导期包括:在21-天周期的第1-

5天对受试者施用有效量的拓扑替康;在21-天周期的第1-5天对受试者施用有效量的选择性CDK4/6抑制剂;和在21天周期的第1天对受试者施用有效量的免疫检查点抑制剂;维持期包括在21-天周期的第1天对受试者施用有效量的免疫检查点抑制剂,其中维持期在诱导期中止后施用。在一个实施方案中,选择性CDK4/6抑制剂是快速起效的短半衰期CDK4/6抑制剂。

[0060] 在一个实施方案中,提供了一种治疗患有小细胞肺癌的受试者的方法,包括对受试者施用包括21-天诱导期和21-天维持期的治疗方案,该诱导期包括:在21-天周期的第2-6天对受试者施用有效量的拓扑替康;在21-天周期的第1-6天对受试者施用有效量的CDK4/6抑制剂;和在21-天周期的第1天对受试者施用有效量的免疫检查点抑制剂;维持期包括在21-天周期的第1天对受试者施用有效量的免疫检查点抑制剂,其中维持期在诱导期中止后施用。在一个实施方案中,选择性CDK4/6抑制剂是快速起效的短半衰期CDK4/6抑制剂。在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂是化合物I。

[0061] 在一个实施方案中,提供了一种治疗患有IV期三阴性乳腺癌的受试者的方法,包括对受试者施用包括21-天诱导期和21-天维持期的治疗方案,所述诱导期包括:在21-天周期的第1天和第8天对受试者施用有效量的卡铂;在21-天周期的第1天和第8天对受试者施用有效量的吉西他滨;和在21-天周期的第1天和第8天对受试者施用有效量的选择性CDK4/6抑制剂;维持期包括在21-天周期的第1天对受试者施用有效量的免疫检查点抑制剂,其中维持期在诱导期中止后施用。在一个实施方案中,选择性CDK4/6抑制剂是快速起效的短半衰期CDK4/6抑制剂。

[0062] 在一个实施方案中,提供了一种治疗患有IV期三阴性乳腺癌的受试者的方法,包括对受试者施用包括21-天诱导期和21-天维持期的治疗方案,所述诱导期包括:在21-天周期的第2天和第9天对受试者施用有效量的卡铂;在21-天周期的第2天和第9天对受试者施用有效量的吉西他滨;和在21-天周期的第1天、第2天、第8天和第9天对受试者施用有效量的CDK4/6抑制剂;维持期包括在21-天周期的第1天对受试者施用有效量的免疫检查点抑制剂,其中维持期在诱导期中止后施用。在一个实施方案中,选择性CDK4/6抑制剂是快速起效的短半衰期CDK4/6抑制剂。

[0063] 在一个实施方案中,提供了一种治疗患有小细胞肺癌的受试者的方法,包括对受试者施用包括21-天诱导期和21-天维持期的治疗方案,其中诱导期可以重复最多4次,诱导期包括:在每个21-天周期的第1天对受试者施用有效量的卡铂;在每个21-天周期的第1、2和3天对受试者施用有效量的依托泊苷;在每个21-天周期的第1天施用阿特珠单抗;在每个21天周期的第1、2和3天施用CDK4/6抑制剂;和维持期包括在21-天周期的第1天施用阿特珠单抗,其中维持期在最终诱导期中止后施用。在一个实施方案中,选择性CDK4/6抑制剂是快速起效的短半衰期CDK4/6抑制剂。

[0064] 在一个实施方案中,提供了一种治疗患有小细胞肺癌的受试者的方法,包括对受试者施用包括21-天诱导期和21-天维持期的治疗方案,其中诱导期可以重复至多4次,诱导期包括:在每个21-天周期的第2天对受试者施用有效量的卡铂;对每个21-天周期的第2、3和4天对受试者施用有效量的依托泊苷;在每个21-天周期的第1天施用阿特珠单抗;和在每个21-天周期的第1-4天施用CDK4/6抑制剂;和维持期包括在21-天周期的第1天施用阿特珠单抗,其中维持期在最终诱导期中止后施用。在一个实施方案中,选择性CDK4/6抑制剂是快

速起效的短半衰期CDK4/6抑制剂。

[0065] 在一个实施方案中,提供了一种治疗患有晚期或转移性非鳞状非小细胞肺癌的受试者的方法,包括对受试者施用包括21-天诱导期和21-天维持期的治疗方案,其中诱导期可以重复多达4次,诱导期包括:在每个21-天周期第1天对受试者施用有效量的卡铂;在每个21-天周期的第一天对受试者施用有效量的培美曲塞;在每个21-天周期的第1天对受试者施用有效量的派姆单抗;在每个21-天周期的第1天,对受试者施用有效量的CDK4/6抑制剂;和维持期包括在每个21-天周期的第1天对受试者施用有效量的派姆单抗,其中维持期在最终诱导期中止后施用。在一个实施方案中,选择性CDK4/6抑制剂是快速起效的短半衰期CDK4/6抑制剂。

[0066] 在一个实施方案中,提供了一种治疗患有IIIB期或IV期非鳞状非小细胞肺癌且无可靶向的EGFR或ALK遗传异常的受试者的方法,包括对受试者施用包括21-天诱导期和21-天的维持期的治疗方案,其中诱导期可以重复多达4次,诱导期包括:在每个21-天周期第2天的对受试者施用有效量的卡铂;每个21-天周期的第2天对受试者施用有效量的培美曲塞;在每个21-天周期的第1天对受试者施用有效量的派姆单抗;和在每个21-天周期的第1和2天对受试者施用有效量的CDK4/6抑制剂;维持期包括在每个21-天周期的第1天对受试者施用有效量的派姆单抗,其中维持期在最终诱导期中止后施用。在一个实施方案中,选择性CDK4/6抑制剂是快速起效的短半衰期CDK4/6抑制剂。

[0067] 在一个实施方案中,提供了一种治疗患有转移的复发性或难治性结肠直肠癌的受试者的方法,包括对受试者施用包括21-天诱导期和21-天维持期的治疗方案,诱导期包括:在21-天周期的第1天对受试者施用有效量的伊立替康;在21-天周期的第1天对受试者施用有效量的CDK4/6抑制剂;和在21-天周期的第1天对受试者施用有效量的免疫检查点抑制剂;和维持期包括在21-天周期的第1天对受试者施用有效量的免疫检查点抑制剂,其中维持期在诱导期中止后施用。在一个实施方案中,选择性CDK4/6抑制剂是快速起效的短半衰期CDK4/6抑制剂。

[0068] 在一个实施方案中,提供了一种治疗患有转移的复发性或难治性结肠直肠癌的受试者的方法,包括对受试者施用包括21-天诱导期和21-天维持期的治疗方案,诱导期包括:在21-天周期的第2天对受试者施用有效量的伊立替康;在21-天周期的第1和2天对受试者施用有效量的CDK4/6抑制剂;和在21-天周期的第1天对受试者施用有效量的免疫检查点抑制剂;和维持期包括在21-天周期的第1天对受试者施用有效量的免疫检查点抑制剂,其中维持期在诱导期中止后施用。在一个实施方案中,选择性CDK4/6抑制剂是快速起效的短半衰期CDK4/6抑制剂。

[0069] 在一个实施方案中,提供了一种治疗患有转移的复发性或难治性结肠直肠癌的受试者的方法,包括对受试者施用包括6周诱导期和6周维持期的治疗方案,诱导期包括:在6周周期的第1、8、15和22天对受试者施用有效量的伊立替康;在6周周期的第1、8、15和22天对受试者施用有效量的CDK4/6抑制剂;和在6周周期的第1和22天施用免疫检查点抑制剂,和维持期包括在6周周期第1天和第22天施用有效量的检查点,其中维持期在诱导期中止后施用。在一个实施方案中,选择性CDK4/6抑制剂是快速起效的短半衰期CDK4/6抑制剂。

[0070] 在一个实施方案中,提供了一种治疗患有转移的复发性或难治性结肠直肠癌的受试者的方法,包括对受试者施用包括6周诱导期和6周维持期的治疗方案,诱导期包括:在6

周周期的第2天、第9天、第16天和第23天对受试者施用有效量的伊立替康；在6周周期的第1、2、8、9、15、16、22和23天对受试者施用有效量的CDK4/6抑制剂；和在6周周期的第1天和第22天施用免疫检查点抑制剂，和维持期包括在6周周期的第1天和第22天施用有效量的检查点，其中维持期在诱导期中止后施用。在一个实施方案中，选择性CDK4/6抑制剂是快速起效的短半衰期CDK4/6抑制剂。

[0071] 在一个实施方案中，提供了一种治疗患有复发性铂敏感性卵巢癌的受试者的方法，包括对受试者施用包括21-天诱导期和21-天维持期的治疗方案，其中诱导期可以重复最多6次，诱导期包括：在每个21-天周期第1天对受试者施用有效量的卡铂；在每个21-天周期的第1天对受试者施用有效量的多西他赛；在每个21-天周期的第1天对受试者施用有效量的CDK4/6抑制剂；和在每个21-天周期的第1天对受试者施用有效量的免疫检查点抑制剂；和维持期包括在21-天周期的第1天对受试者施用有效量的免疫检查点抑制剂，其中维持期在最终诱导期中止后施用。在一个实施方案中，选择性CDK4/6抑制剂是快速起效的短半衰期CDK4/6抑制剂。

[0072] 在一个实施方案中，提供了一种治疗患有复发性铂敏感性卵巢癌的受试者的方法，包括对受试者施用包括21-天诱导期和21-天维持期的治疗方案，其中所述诱导期可以重复最多6次，诱导期包括：在每个21-天周期的第2天对受试者施用有效量的卡铂；在每个21-天周期的第2天对受试者施用有效量的多西他赛；在每个21-天周期的第1天和第2天对受试者施用有效量的CDK4/6抑制剂；和在每个21-天周期的第1天对受试者施用有效量的免疫检查点抑制剂，和维持期包括在21-天周期的第1天对受试者施用有效量的免疫检查点抑制剂，其中维持期在最终诱导期中止后施用。在一个实施方案中，选择性CDK4/6抑制剂是快速起效的短半衰期CDK4/6抑制剂。

[0073] 在一个实施方案中，提供了一种治疗患有转移性胰腺癌的受试者的方法，包括对受试者施用包括14-天诱导期和14-天维持期的治疗方案，该诱导期包括：在14-天周期的第1天和第2天对受试者施用有效量的5-FU和甲酰四氢叶酸的组合；在14-天周期的第1天对受试者施用有效量的奥沙利铂；在14-天周期的第1天对受试者施用有效量的伊立替康；在14-天周期的第1天和第2天对受试者施用有效量的CDK4/6抑制剂；和在14-天周期的第1天对受试者施用有效量的免疫检查点抑制剂；和维持期包括在14-天周期的第1天对受试者施用有效量的免疫检查点抑制剂，其中维持期在诱导期中止后施用。在一个实施方案中，选择性CDK4/6抑制剂是快速起效的短半衰期CDK4/6抑制剂。

[0074] 在一个实施方案中，提供了一种治疗患有转移性胰腺癌的受试者的方法，包括对受试者施用包括14-天诱导期和14天维持期的治疗方案，该诱导期包括：在14-天周期的第2天和第3天对受试者施用有效量的5-FU和甲酰四氢叶酸的组合；在14-天周期的第2天对受试者施用有效量的奥沙利铂；在14-天周期的第2天对受试者施用有效量的伊立替康；在14-天周期的第1至3天对受试者施用有效量的CDK4/6抑制剂；和在14-天周期的第1天对受试者施用有效量的免疫检查点抑制剂；和维持期包括在14-天周期的第1天对受试者施用有效量的免疫检查点抑制剂，其中维持期在诱导期中止后施用。在一个实施方案中，选择性CDK4/6抑制剂是快速起效的短半衰期CDK4/6抑制剂。

[0075] 在一个实施方案中，提供了一种治疗患有转移性胰腺癌的受试者的方法，包括对受试者施用包括28-天诱导期和28-天维持期的治疗方案，该诱导期包括：在28-天周期的第

1、8和15天对受试施用有效量的吉西他滨；在28-天周期的第1、8和15天对受试者施用有效量的白蛋白结合型紫杉醇；在28天周期的第1、8和15天对受试者施用有效量的CDK4/6抑制剂；和在28天周期的第1天对受试者施用有效量的免疫检查点抑制剂；和维持期包括在28天周期的第1天对受试者施用有效量的免疫检查点抑制剂，其中维持期在诱导期中止后施用。在一个实施方案中，选择性CDK4/6抑制剂是快速起效的短半衰期CDK4/6抑制剂。

[0076] 在一个实施方案中，提供了一种治疗患有转移性胰腺癌的受试者的方法，包括对受试者施用包括28-天诱导期和28-天维持期的治疗方案，该诱导期包括：在28-天周期的第2天、第9天和第16天对受试者施用有效量的吉西他滨；在28-天周期的第2天、第9天和第16天对受试者施用有效量的白蛋白结合型紫杉醇；在28-天周期的第1、2、8、9、15和16天对受试者施用有效量的CDK4/6抑制剂；和在28-天周期的第1天对受试者施用有效量的免疫检查点抑制剂；和维持期包括在28-天周期的第1天对受试者施用有效量的免疫检查点抑制剂，其中维持期在诱导期中止后施用。在一个实施方案中，选择性CDK4/6抑制剂是快速起效的短半衰期CDK4/6抑制剂。

[0077] 在一个实施方案中，提供了一种治疗患有软组织肉瘤的受试者的方法，包括对受试者施用包括21-天诱导期和21-天维持期的治疗方案，诱导期包括：在21-天周期的第1天对受试者施用有效量的多柔比星；在21-天周期的第1至4天对受试者施用有效量的异环磷酸胺；在21-天周期的第1至4天对受试者施用有效量的CDK4/6抑制剂；和在21-天周期的第1天对受试者施用有效量的免疫检查点抑制剂；维持期包括在21-天周期的第1天对受试者施用有效量的免疫检查点抑制剂，其中维持期在诱导期中止后施用。在一个实施方案中，选择性CDK4/6抑制剂是快速起效的短半衰期CDK4/6抑制剂。

[0078] 在一个实施方案中，提供了一种治疗患有软组织肉瘤的受试者的方法，包括对受试者施用包括21-天诱导期和21-天维持期的治疗方案，诱导期包括：在21-天周期的第2天对受试者施用有效量的多柔比星；在21-天周期的第2至5天对受试者施用有效量的异环磷酸胺；在21-天周期的第1至5天对受试者施用有效量的CDK4/6抑制剂；和在21-天周期的第1天对受试者施用有效量的免疫检查点抑制剂；和维持期包括在21-天周期的第1天对受试者施用有效量的免疫检查点抑制剂，其中维持期在诱导期中止后施用。在一个实施方案中，选择性CDK4/6抑制剂是快速起效的短半衰期CDK4/6抑制剂。在一个实施方案中，CDK4/6抑制剂是化合物I。

[0079] 在一个实施方案中，如本文所述给药的选择性的、快速起效的短半衰期CDK4/6抑制剂在单一剂型中与免疫检查点抑制剂组合。在一个实施方案中，免疫检查点抑制剂是PD-L1抑制剂。在一个实施方案中，PD-L1抑制剂是阿特殊单抗。

[0080] 在一个实施方案中，选择性的、快速起效的短半衰期CDK4/6抑制剂在单一剂型中与CTLA-4抑制剂组合。在一个实施方案中，CTLA-4抑制剂是伊匹单抗(Yervoy®)。

[0081] 在一个实施方案中，选择性的、快速起效的短半衰期CDK4/6抑制剂在单一剂型中与PD-1抑制剂组合。在一个实施方案中，PD-1抑制剂是纳武单抗(Opdivo®)。在一个实施方案中，PD-1抑制剂是派姆单抗(Keytruda®)。

[0082] 在一个实施方案中，受试者或宿主是哺乳动物，包括人。

[0083] 特别地，本申请涉及以下各项：

[0084] 1.一种治疗患癌症的受试者的方法,包括对所述受试者施用包括a) 诱导期和b) 维持期的治疗方案,

[0085] 所述诱导期包括:

[0086] i) 施用有效量的选择性细胞周期蛋白依赖性激酶4/6 (CDK4/6) 抑制剂,

[0087] ii) 施用有效量的化疗剂,和

[0088] iii) 施用有效量的免疫检查点抑制剂,

[0089] 其中所述CDK4/6抑制剂仅在所述化疗剂的施用之前或与所述化疗剂的施用同时施用,和

[0090] 其中所述化疗剂对免疫效应细胞是细胞毒性的;

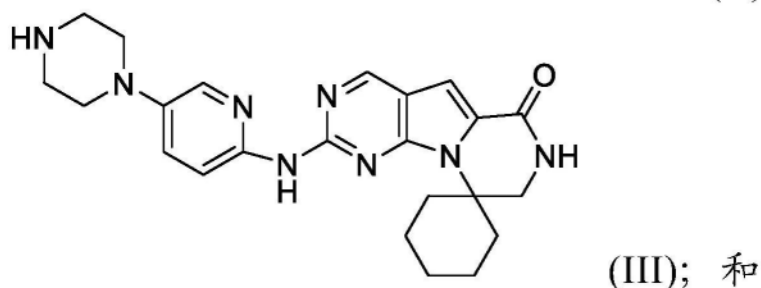
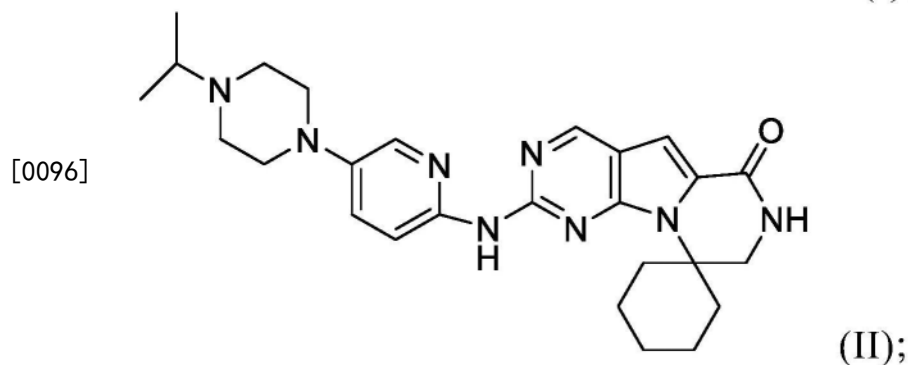
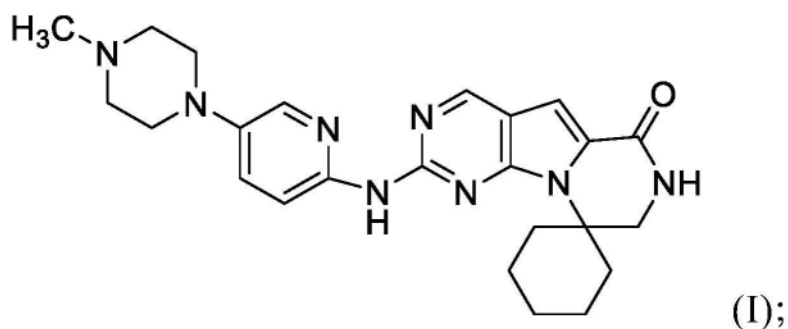
[0091] 所述维持期包括:

[0092] i) 施用至少一个剂量的有效量的所述免疫检查点抑制剂,和

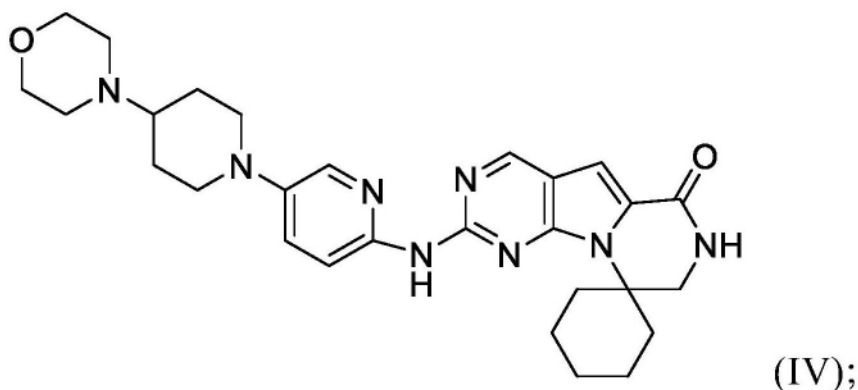
[0093] 其中所述维持期在所述诱导期中止之后施用。

[0094] 2.如第1项所述的方法,其中所述选择性CDK4/6抑制剂是快速起效的短半衰期CDK4/6抑制剂。

[0095] 3.如第2项所述的方法,其中所述选择性的、快速起效的短半衰期CDK4/6抑制剂选自:



[0097]



[0098] 或其药学上可接受的盐。

[0099] 4. 如第1-3项任一项所述的方法,其中所述免疫检查点抑制剂选自程序性细胞死亡-1 (PD-1) 抑制剂、程序性细胞死亡-配体1 (PD-L1) 抑制剂和细胞毒性T-淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 抑制剂。

[0100] 5. 如第4项所述的方法,其中所述免疫检查点抑制剂是PD-L1抑制剂。

[0101] 6. 如第5项所述的方法,其中所述D-L1抑制剂选自阿特殊单抗、阿维鲁单抗和度伐单抗。

[0102] 7. 如第4项所述的方法,其中所述免疫检查点抑制剂是PD-1抑制剂。

[0103] 8. 如第7项所述的方法,其中所述PD-1抑制剂选自纳武单抗、匹地利珠单抗 (pidilizumab) 和派姆单抗。

[0104] 9. 如第4项所述的方法,其中所述免疫检查点抑制剂是CTLA-4抑制剂。

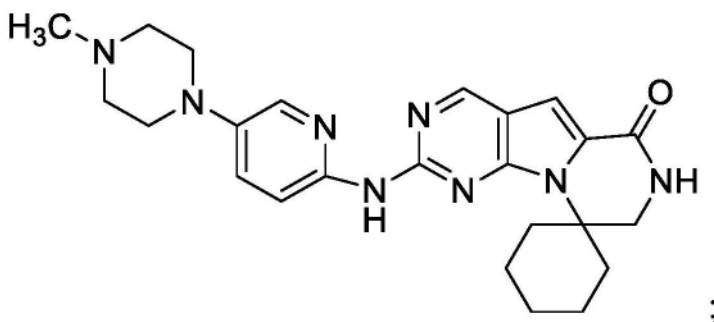
[0105] 10. 如第9项所述的方法,其中所述CTLA-4抑制剂选自伊匹单抗和tremelimumab。

[0106] 11. 如第1-10项任一项所述的方法,其中所述化疗剂选自蛋白质合成抑制剂、DNA-损伤化疗剂、烷化剂、拓扑异构酶抑制剂、RNA合成抑制剂、DNA复合结合剂、硫醇盐烷化剂、鸟嘌呤烷化剂、微管蛋白结合剂、DNA聚合酶抑制剂、抗癌酶、RAC1抑制剂、胸苷酸合成酶抑制剂、oxazophosphorine化合物、整联蛋白抑制剂如西仑吉肽、喜树碱或高喜树碱、抗叶酸剂和叶酸抗代谢物。

[0107] 12. 如第1-10项任一项所述的方法,其中所述化疗剂选自卡铂、顺铂、奥沙利铂、5-氟尿嘧啶、氟尿苷、卡培他滨、吉西他滨、丝裂霉素、环磷酰胺、达卡巴嗪、白蛋白结合型紫杉醇、异环磷酰胺、拓扑替康、伊立替康、多西他赛、替莫唑胺、紫杉醇和依托泊苷、培美曲塞或其组合。

[0108] 13. 如第1-12项任一项所述的方法,其中所述CDK4/6抑制剂是下式的化合物:

[0109]



[0110] 或其药学上可接受的盐。

[0111] 14. 如第1-13项任一项所述的方法,其中所述CDK4/6抑制剂在所述诱导期期间在所述化疗剂的施用之前约30分钟施用于所述受试者。

[0112] 15. 如第1-14项任一项所述的方法,其中所述免疫检查点抑制剂在所述诱导期和维持期期间每三周施用于所述受试者。

[0113] 16. 如第1-15项任一项所述的方法,其中所述免疫检查点抑制剂在所述诱导期和维持期期间施用于所述受试者仅一次。

[0114] 17. 如第1-15项任一项所述的方法,其中所述癌症是CDK4/6-复制依赖性癌症。

[0115] 18. 如第1-16项任一项所述的方法,其中所述癌症是非CDK4/6-复制依赖性癌症。

[0116] 19. 如第1-16项任一项所述的方法,其中所述癌症选自小细胞肺癌、非小细胞肺癌、三阴性乳腺癌、结肠直肠癌、卵巢癌、胰腺癌、膀胱癌、胃食管癌、胆管癌、宫颈癌和软组织肉瘤。

[0117] 20. 一种治疗患小细胞肺癌的受试者的方法,包括施用包括a) 诱导期和b) 维持期的治疗方案,

[0118] 所述诱导期包括:

[0119] i) 对所述受试者施用有效量的选择性CDK4/6抑制剂;

[0120] ii) 对所述受试者施用有效量的一种或多种化疗剂;和

[0121] iii) 对所述受试者施用有效量的免疫检查点抑制剂;

[0122] 其中所述CDK4/6抑制剂仅在所述一种或多种化疗剂的施用之前或与所述一种或多种化疗剂的施用同时施用,和

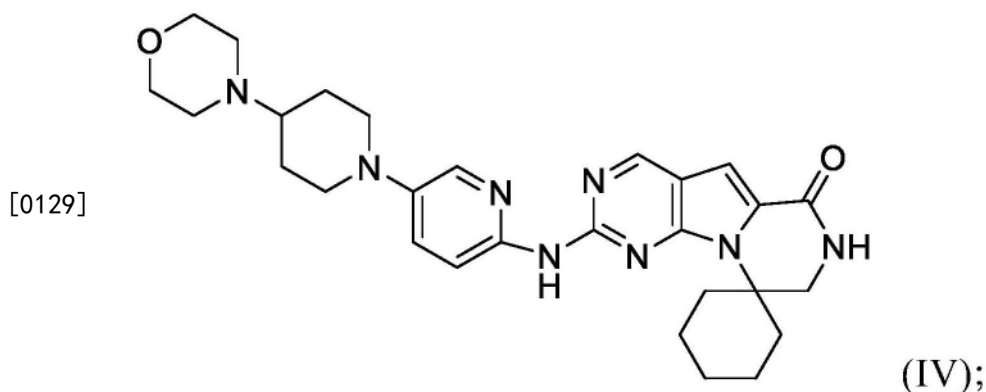
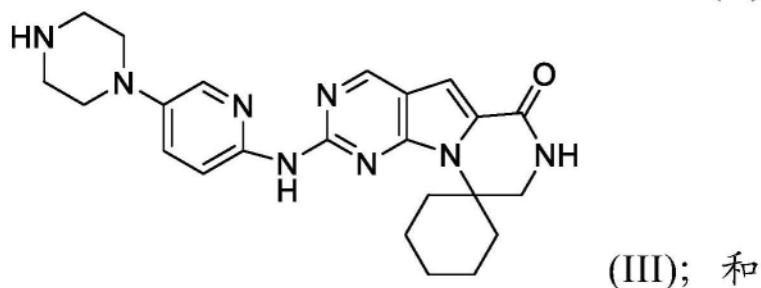
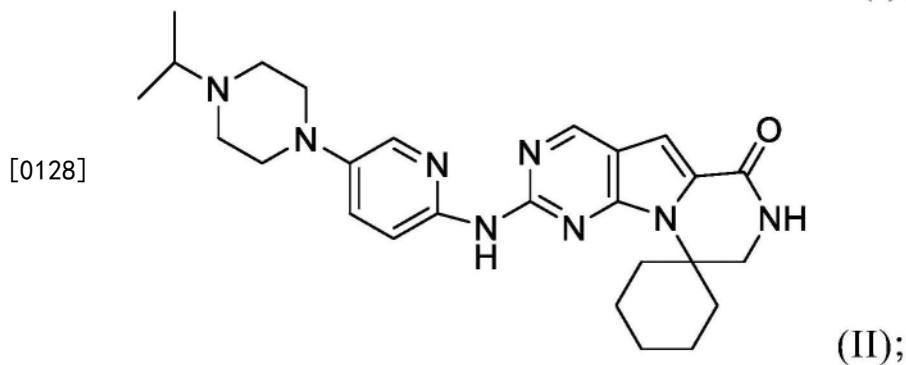
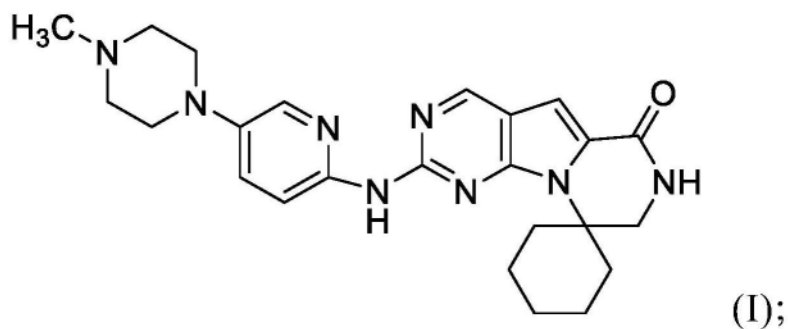
[0123] 其中所述化疗剂对免疫效应细胞是细胞毒性的;

[0124] 所述维持期包括:

[0125] i) 施用至少一个剂量的有效量的免疫检查点抑制剂;其中所述维持期在所述诱导期中止之后施用。

[0126] 21. 如第20项所述的方法,其中所述选择性CDK4/6抑制剂是快速起效的短半衰期CDK4/6抑制剂。

[0127] 22. 如第21项所述的方法,其中所述CDK4/6抑制剂选自:



[0130] 或其药学上可接受的盐。

[0131] 23. 如第20-22项任一项所述的方法, 其中所述免疫检查点抑制剂选自程序性细胞死亡-1 (PD-1) 抑制剂、程序性细胞死亡-配体1 (PD-L1) 抑制剂和细胞毒性T-淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 抑制剂。

[0132] 24. 如第23项所述的方法, 其中所述免疫检查点抑制剂是PD-L1抑制剂。

[0133] 25. 如第24项所述的方法, 其中所述PD-L1抑制剂选自阿特珠单抗、阿维鲁单抗和度伐单抗。

[0134] 26. 如第23项所述的方法, 其中所述免疫检查点抑制剂是PD-1抑制剂。

[0135] 27. 如第26项所述的方法, 其中所述PD-1抑制剂选自纳武单抗、匹地利珠单抗和派

姆单抗。

[0136] 28. 如第23项所述的方法, 其中所述免疫检查点抑制剂是CTLA-4抑制剂。

[0137] 29. 如第28项所述的方法, 其中所述CTLA-4抑制剂选自伊匹单抗和tremelimumab。

[0138] 30. 如第20-29项任一项所述的方法, 其中所述化疗剂选自卡铂、依托泊苷、顺铂和拓扑替康。

[0139] 31. 如第20-29项任一项所述的方法, 其中所述化疗剂是卡铂。

[0140] 32. 如第20-29项任一项所述的方法, 其中所述化疗剂是依托泊苷。

[0141] 33. 如第20-29项任一项所述的方法, 其中所述化疗剂是拓扑替康。

[0142] 34. 如第20-29项任一项所述的方法, 其中卡铂在所述诱导期期间在21-天治疗周期的第1天施用, 依托泊苷在所述诱导期期间在所述21-天治疗周期的第1天、第2天和第3天施用, 和所述CDK4/6抑制剂在所述诱导期期间在所述21-天治疗周期的第1天、第2天和第3天施用。

[0143] 35. 如第20-29项任一项所述的方法, 其中卡铂在所述诱导期期间在21-天治疗周期的第2天施用, 依托泊苷在所述诱导期期间在所述21-天治疗周期的第2天、第3天和第4天施用, 和所述CDK4/6抑制剂在所述21-天治疗周期的第1天、第2天、第3天和第4天施用。

[0144] 36. 如第20-29项任一项所述的方法, 其中拓扑替康在所述诱导期期间在21-天治疗周期的第1-5天施用, 和所述CDK4/6抑制剂在所述诱导期期间在所述21-天治疗周期的第1-5天施用。

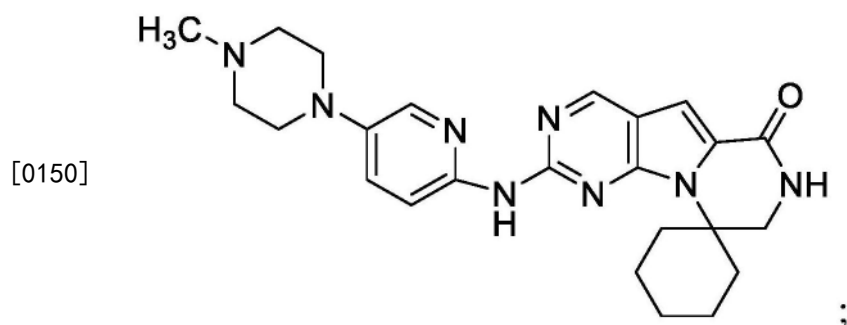
[0145] 37. 如第20-29项任一项所述的方法, 其中拓扑替康在所述诱导期期间在21-天治疗周期的第2-6天施用, 和所述CDK4/6抑制剂在所述诱导期期间在所述21-天治疗周期的第1-6天施用。

[0146] 38. 如第20-29项任一项所述的方法, 其中依托泊苷在所述诱导期期间在21-天治疗周期的第1天、第2天和第3天施用。

[0147] 39. 如第34-38项任一项所述的方法, 其中所述免疫检查点抑制剂在所述诱导期期间在所述21-天治疗周期的第1天施用。

[0148] 40. 如第39项所述的方法, 其中所述免疫检查点抑制剂在所述维持期期间在21-天治疗周期的第1天施用。

[0149] 41. 如第20-40项任一项所述的方法, 其中所述CDK4/6抑制剂是下式的化合物:



[0151] 或其药学上可接受的盐。

[0152] 42. 如第20-41项任一项所述的方法, 其中所述CDK4/6抑制剂在所述诱导期期间在所述化疗剂的施用之前约30分钟施用于所述受试者。

[0153] 43. 如第34-42项任一项所述的方法, 其中所述免疫检查点抑制剂是PD-L1抑制剂

阿特殊单抗。

[0154] 44. 如第1-43项任一项所述的方法,其中所述诱导期重复两次或更多次。

[0155] 45. 如第1-43项任一项所述的方法,其中所述诱导期重复三次或更多次。

[0156] 46. 如第1-43项任一项所述的方法,其中所述诱导期重复四次或更多次。

[0157] 47. 如第1-46项任一项所述的方法,其中所述维持期重复两次或更多次。

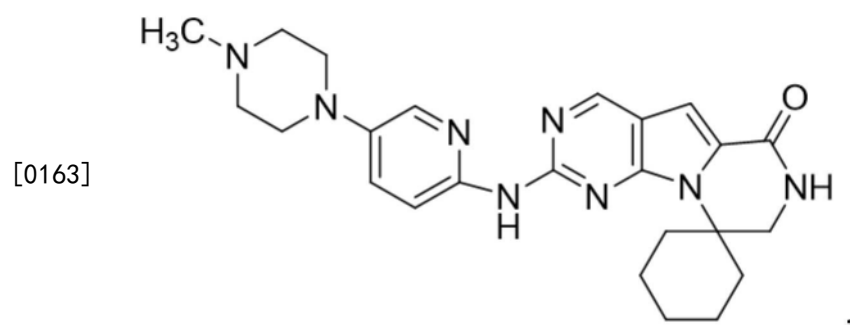
[0158] 48. 如第1-46项任一项所述的方法,其中所述维持期重复三次或更多次。

[0159] 49. 如第1-46项任一项所述的方法,其中所述维持期重复四次或更多次。

[0160] 50. 一种治疗患小细胞肺癌的受试者的方法,包括施用治疗方案,该治疗方案包括
a) 包括21-天周期的诱导期和b) 包括21-天周期的维持期,

[0161] 所述诱导期包括:

[0162] i) 在所述21-天周期的第1天、第2天和第3天对所述受试者施用有效量的下式的选择性CDK4/6抑制剂:



[0164] ii) 在所述21-天周期的第1天施用有效量的卡铂,

[0165] iii) 在所述21-天周期的第1天、第2天和第3天施用有效量的依托泊苷,和

[0166] 在所述21-天周期的第1天施用有效量的阿特殊单抗;

[0167] 其中所述CDK4/6抑制剂仅在卡铂和依托泊苷的施用之前或与其施用同时施用;

[0168] 所述维持期包括:

[0169] i) 在所述21-天周期的第1天施用有效量的阿特殊单抗,

[0170] 其中所述维持期在所述诱导期中止之后施用。

[0171] 51. 如第50项所述的方法,其中所述CDK4/6抑制剂在所述卡铂和/或依托泊苷的施用之前约4小时或更短时间施用。

[0172] 52. 如第55项所述的方法,其中所述CDK4/6抑制剂在所述卡铂和/或依托泊苷的施用之前约30分钟施用。

[0173] 53. 如第50-52项任一项所述的方法,其中所述CDK4/6抑制剂以约220-260mg/m²的剂量静脉内施用。

[0174] 54. 如第50-52项任一项所述的方法,其中所述CDK4/6抑制剂以约240mg/m²的剂量静脉内施用。

[0175] 55. 如第50-52项任一项所述的方法,其中所述卡铂以提供约5的AUC的剂量静脉内施用。

[0176] 56. 如第50-55项任一项所述的方法,其中所述依托泊苷以约100mg/m²的剂量静脉内施用。

[0177] 57. 如第50-56项任一项所述的方法,其中所述阿特殊单抗以约1200mg的剂量静脉

内施用。

[0178] 58. 如第50-57项任一项所述的方法, 其中所述诱导期重复至少2次。

[0179] 59. 如第50-57项任一项所述的方法, 其中所述诱导期重复至少3次。

[0180] 60. 如第50-57项任一项所述的方法, 其中所述诱导期重复至少4次。

[0181] 61. 如第50-60项任一项所述的方法, 其中所述维持期重复至少2次。

[0182] 62. 如第50-60项任一项所述的方法, 其中所述维持期重复至少3次。

[0183] 63. 如第50-60项任一项所述的方法, 其中所述维持期重复至少4次。

[0184] 64. 一种治疗患癌症的受试者的方法, 包括对所述受试者施用包括以下的治疗方案

[0185] i) 施用有效量的选择性细胞周期蛋白依赖性激酶4/6 (CDK4/6) 抑制剂,

[0186] ii) 施用有效量的化疗剂, 和

[0187] iii) 施用有效量的免疫检查点抑制剂,

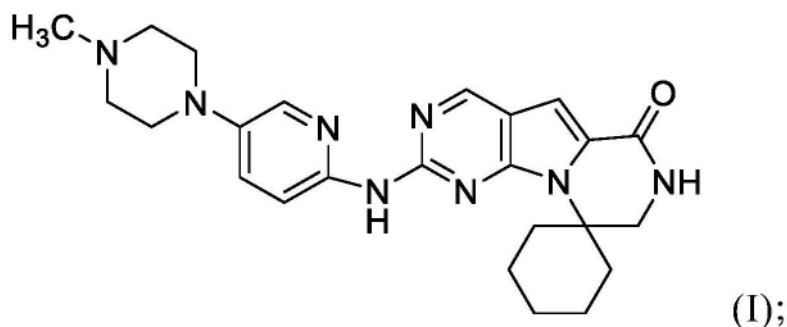
[0188] 其中所述CDK4/6抑制剂仅在所述化疗剂的施用之前或与所述化疗剂的施用同时施用, 和

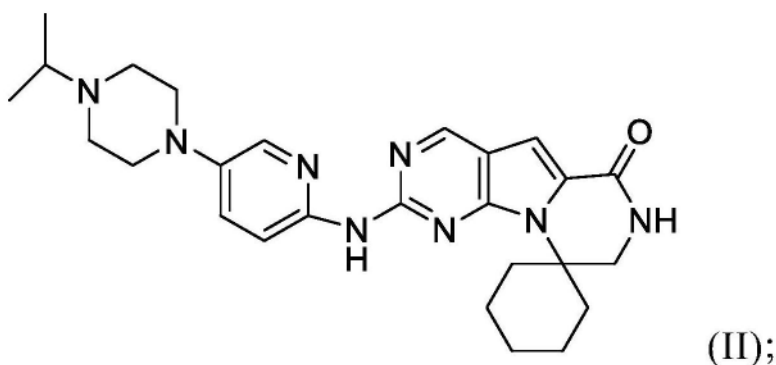
[0189] 其中所述化疗剂对免疫效应细胞是细胞毒性的。

[0190] 65. 如第64项所述的方法, 其中所述选择性CDK4/6抑制剂是快速起效的短半衰期CDK4/6抑制剂。

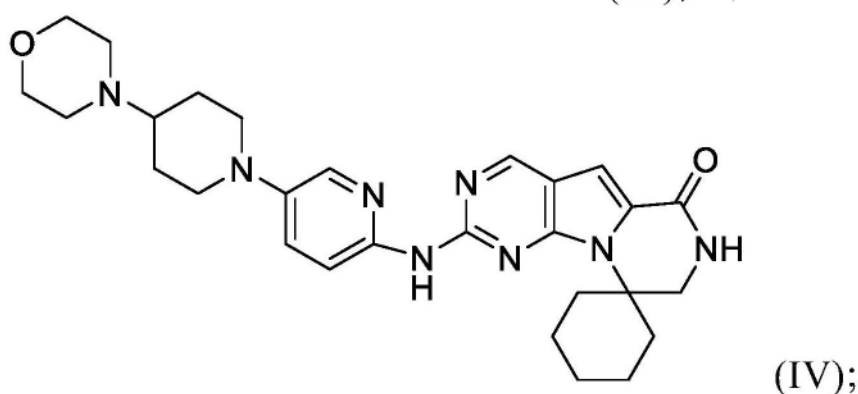
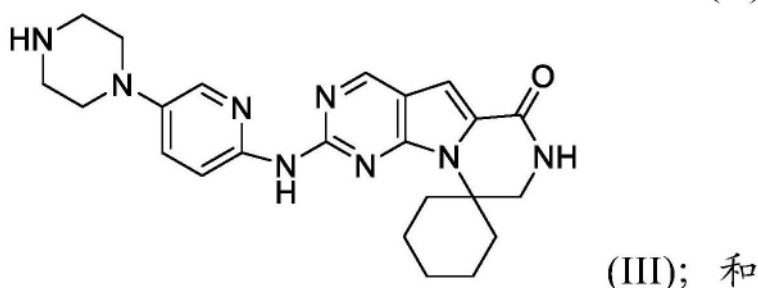
[0191] 66. 如第65项所述的方法, 其中所述选择性的、快速起效的短半衰期CDK4/6抑制剂选自:

[0192]





[0193]



[0194] 或其药学上可接受的盐。

[0195] 67. 如第64-66项任一项所述的方法, 其中所述免疫检查点抑制剂选自程序性细胞死亡-1 (PD-1) 抑制剂、程序性细胞死亡-配体1 (PD-L1) 抑制剂和细胞毒性T-淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 抑制剂。

[0196] 68. 如第67项所述的方法, 其中所述免疫检查点抑制剂是PD-L1抑制剂。

[0197] 69. 如第68项所述的方法, 其中所述PD-L1抑制剂选自阿特殊单抗、阿维鲁单抗和度伐单抗。

[0198] 70. 如第67项所述的方法, 其中所述免疫检查点抑制剂是PD-1抑制剂。

[0199] 71. 如第69项所述的方法, 其中所述PD-1抑制剂选自纳武单抗、匹地利珠单抗和派姆单抗。

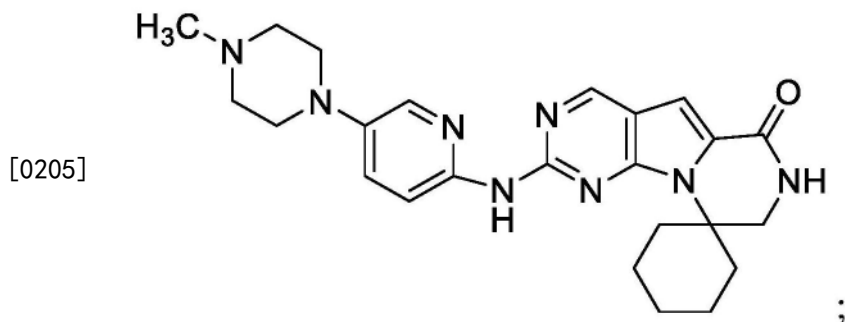
[0200] 72. 如第67项所述的方法, 其中所述免疫检查点抑制剂是CTLA-4抑制剂。

[0201] 73. 如第70项所述的方法, 其中所述CTLA-4抑制剂选自伊匹单抗和tremelimumab。

[0202] 74. 如第64-73项任一项所述的方法, 其中所述化疗剂选自蛋白质合成抑制剂、DNA-损伤化疗剂、烷化剂、拓扑异构酶抑制剂、RNA合成抑制剂、DNA复合结合剂、硫醇盐烷化剂、鸟嘌呤烷化剂、微管蛋白结合剂、DNA聚合酶抑制剂、抗癌酶、RAC1抑制剂、胸苷酸合成酶抑制剂、oxazophosphorine化合物、整联蛋白抑制剂如西仑吉肽、喜树碱或高喜树碱、抗叶酸剂和叶酸抗代谢物。

[0203] 75. 如第64-73项任一项所述的方法, 其中所述化疗剂选自卡铂、顺铂、奥沙利铂、5-氟尿嘧啶、氟尿苷、卡培他滨、吉西他滨、丝裂霉素、环磷酰胺、达卡巴嗪、白蛋白结合型紫杉醇、异环磷酰胺、拓扑替康、伊立替康、多西他赛、替莫唑胺、紫杉醇和依托泊苷、培美曲塞或其组合。

[0204] 76. 如第64-75项任一项所述的方法, 其中所述CDK4/6抑制剂是下式的化合物:



[0206] 或其药学上可接受的盐。

[0207] 77. 如第64-76项任一项所述的方法, 其中所述CDK4/6抑制剂在所述诱导期期间在所述化疗剂的施用之前约30分钟施用于所述受试者。

[0208] 78. 如第64-77项任一项所述的方法, 其中所述癌症选自小细胞肺癌、非小细胞肺癌、三阴性乳腺癌、结肠直肠癌、卵巢癌、胰腺癌、膀胱癌、胃食管癌、胆管癌、宫颈癌和软组织肉瘤。

[0209] 79. 一种增加患有癌症或肿瘤的受试者的肿瘤内免疫细胞浸润群体中的促炎性免疫效应细胞群体的方法, 包括对所述受试者施用治疗方案, 该治疗方案包括:

[0210] i) 施用有效量的选择性细胞周期蛋白依赖性激酶4/6 (CDK4/6) 抑制剂,

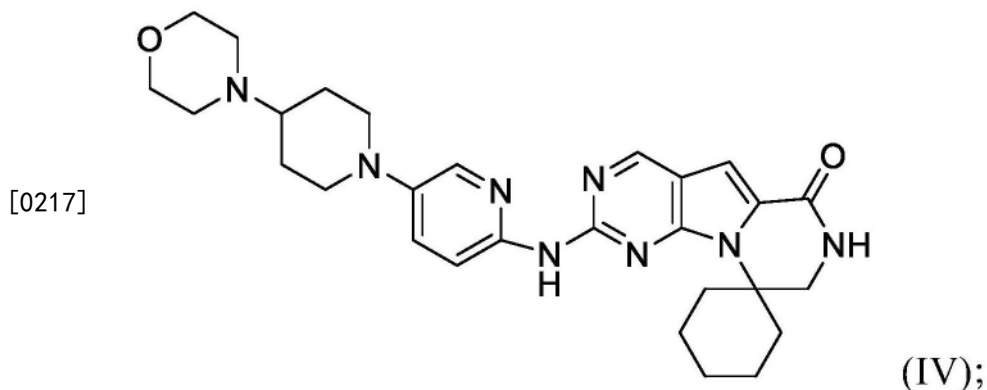
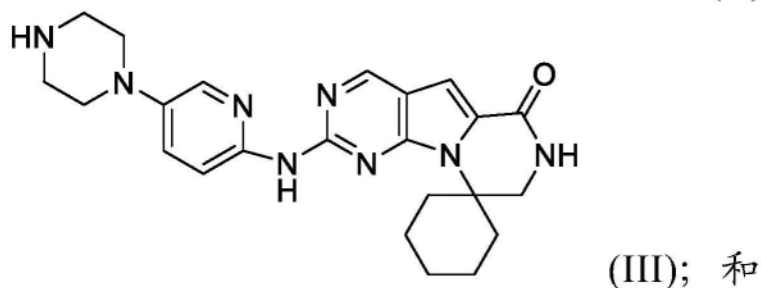
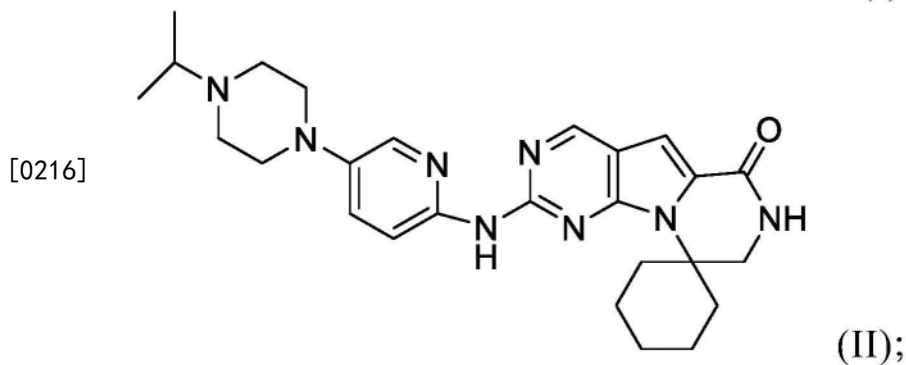
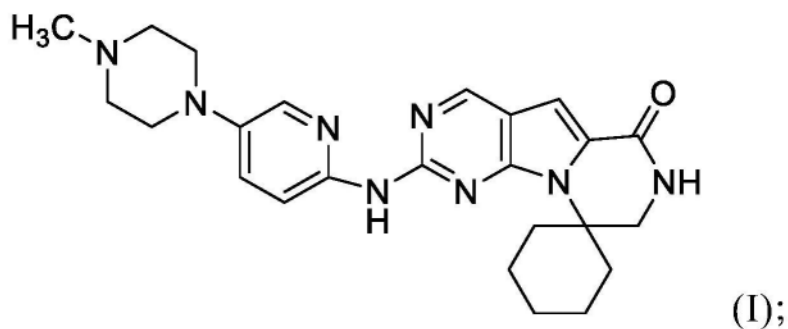
[0211] ii) 施用有效量的化疗剂, 和

[0212] iii) 施用有效量的免疫检查点抑制剂;

[0213] 其中与未接受所述治疗方案的受试者的肿瘤内免疫细胞浸润群体中的所述促炎性免疫效应细胞群体相比, 所述促炎性免疫效应细胞群体增加约10%、20%、30%、40%或50%多。

[0214] 80. 如第79项所述的方法, 其中所述选择性CDK4/6抑制剂是快速起效的短半衰期CDK4/6抑制剂。

[0215] 81. 如第80项所述的方法, 其中所述选择性的、快速起效的短半衰期CDK4/6抑制剂选自:



[0218] 或其药学上可接受的盐。

[0219] 82. 如第79项所述的方法, 进一步包括在所述治疗方案中止时施用另外的有效量的所述免疫检查点抑制剂。

[0220] 83. 一种增加患有癌症或肿瘤的受试者的肿瘤内免疫细胞浸润群体中的T-细胞激活水平的方法, 包括对所述受试者施用治疗方案, 该治疗方案包括:

[0221] i) 施用有效量的选择性细胞周期蛋白依赖性激酶4/6 (CDK4/6) 抑制剂,

[0222] ii) 施用有效量的化疗剂, 和

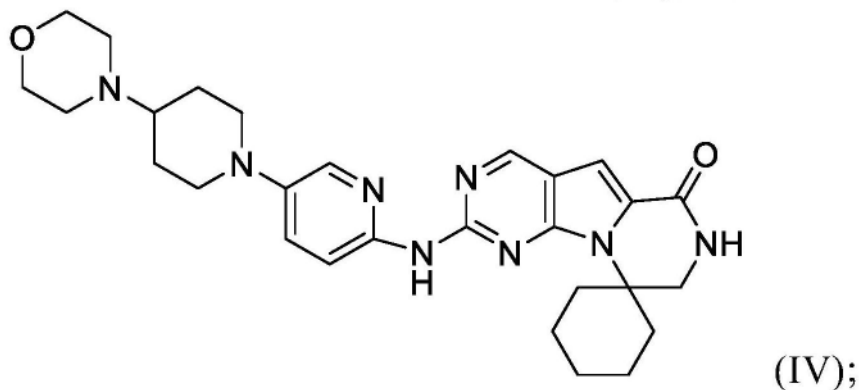
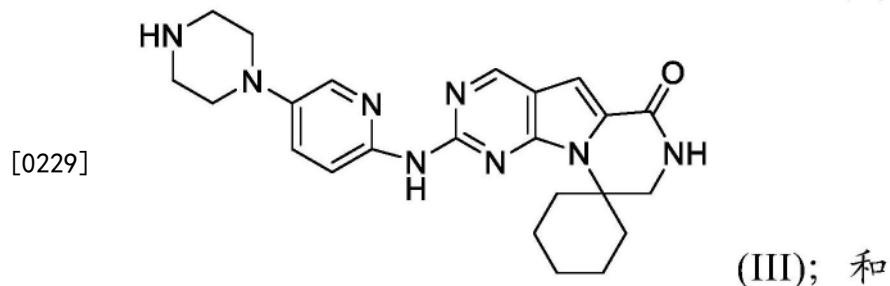
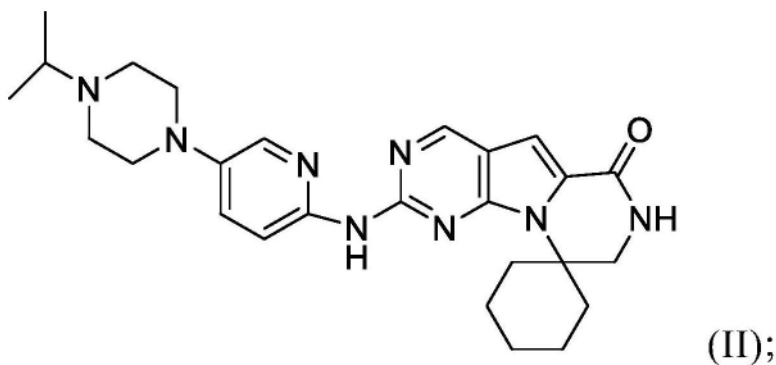
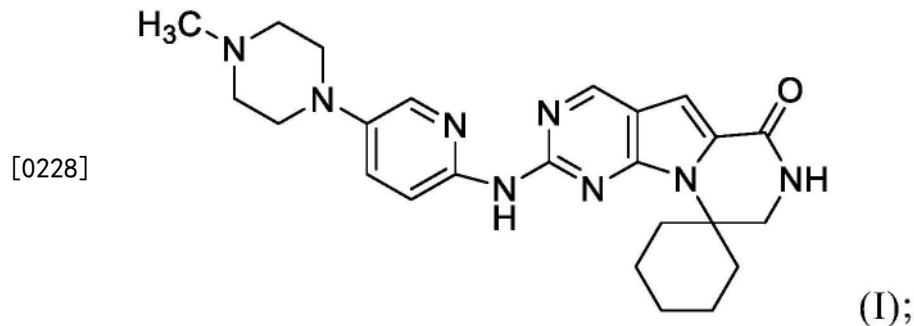
[0223] iii) 施用有效量的免疫检查点抑制剂;

[0224] 其中所述激活的T-细胞是CD4⁺T-细胞或CD8⁺T-细胞; 和

[0225] 其中肿瘤内免疫细胞浸润群体中激活的T-细胞的百分比提高约5%、10%、15%或20%。

[0226] 84. 如第83项所述的方法, 其中所述选择性CDK4/6抑制剂是快速起效的短半衰期CDK4/6抑制剂。

[0227] 85. 如第84项所述的方法, 其中所述选择性的、快速起效的短半衰期CDK4/6抑制剂选自:



[0230] 或其药学上可接受的盐。

[0231] 86. 如第83项所述的方法, 进一步包括在所述治疗方案中止时施用另外的有效量的所述免疫检查点抑制剂。

[0232] 87. 一种减少患有癌症或肿瘤的受试者的肿瘤内免疫细胞浸润群体中的调节T-细胞群体的方法, 包括对所述受试者施用治疗方案, 该治疗方案包括:

[0233] i) 施用有效量的选择性细胞周期蛋白依赖性激酶4/6 (CDK4/6) 抑制剂,

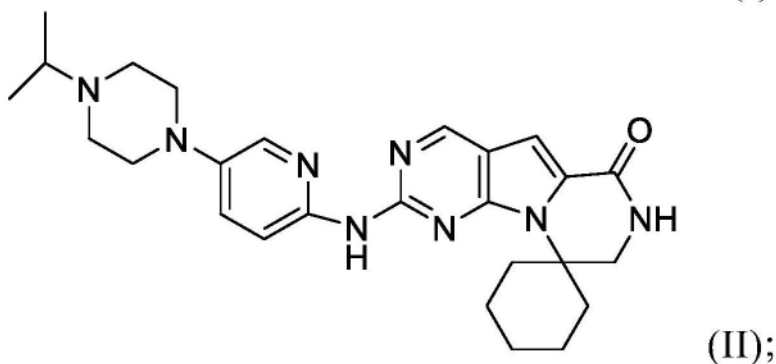
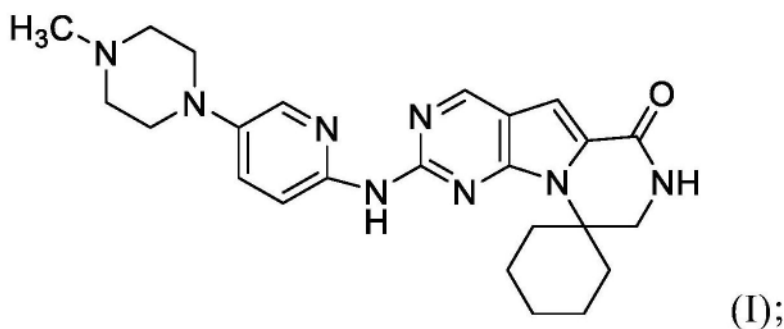
[0234] ii) 施用有效量的化疗剂, 和

[0235] iii) 施用有效量的免疫检查点抑制剂;

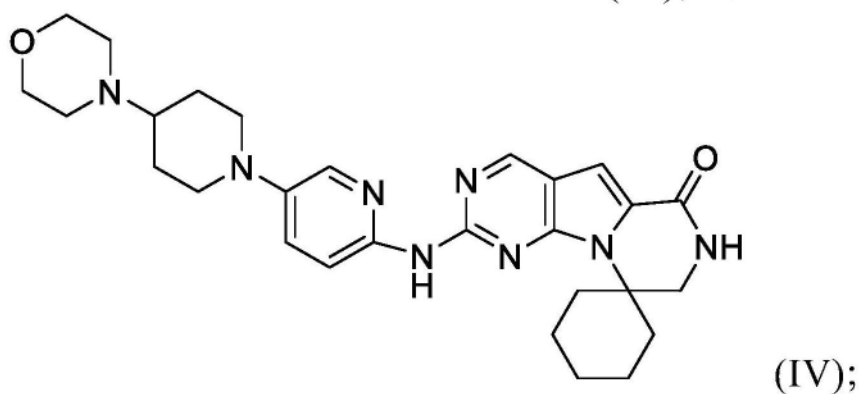
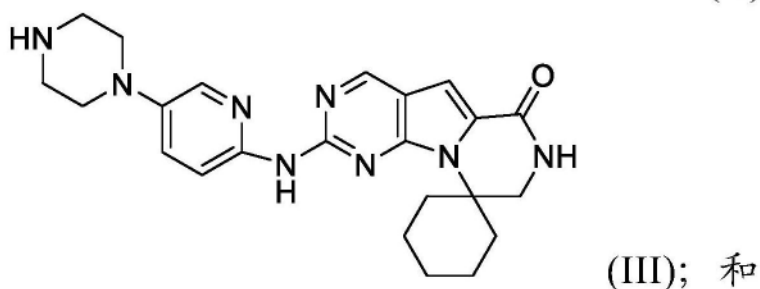
[0236] 其中与未接受所述治疗方案的受试者的肿瘤内免疫细胞浸润群体相比, 肿瘤内免疫细胞浸润群体中的所述调节T-细胞群体减少约10%、20%、30%或40%。

[0237] 88. 如第87项所述的方法, 其中所述选择性CDK4/6抑制剂是快速起效的短半衰期CDK4/6抑制剂。

[0238] 89. 如第88项所述的方法, 其中所述选择性的、快速起效的短半衰期CDK4/6抑制剂选自:



[0239]



[0240] 或其药学上可接受的盐。

[0241] 90. 如第87项所述的方法, 进一步包括在所述治疗方案中止时施用另外的有效量的所述免疫检查点抑制剂。

[0242] 91. 一种抑制患有癌症或肿瘤的受试者的肿瘤内免疫细胞浸润群体中的调节T-细胞的免疫抑制功能的方法, 包括对所述受试者施用治疗方案, 该治疗方案包括:

[0243] i) 施用有效量的选择性细胞周期蛋白依赖性激酶4/6 (CDK4/6) 抑制剂,

[0244] ii) 施用有效量的化疗剂, 和

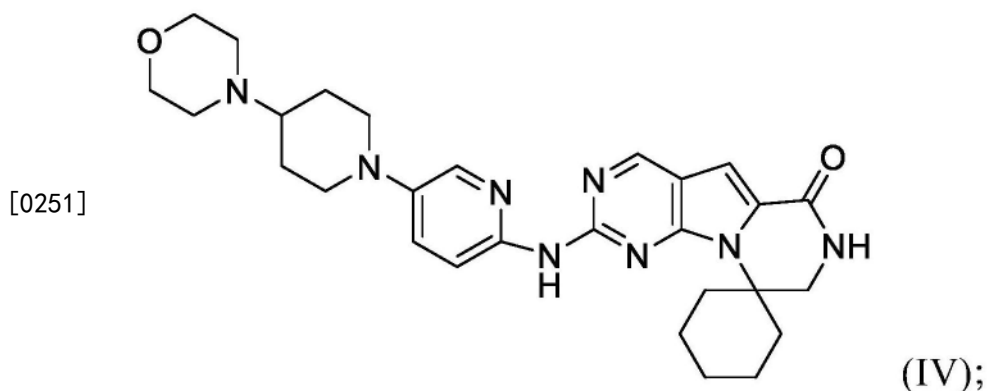
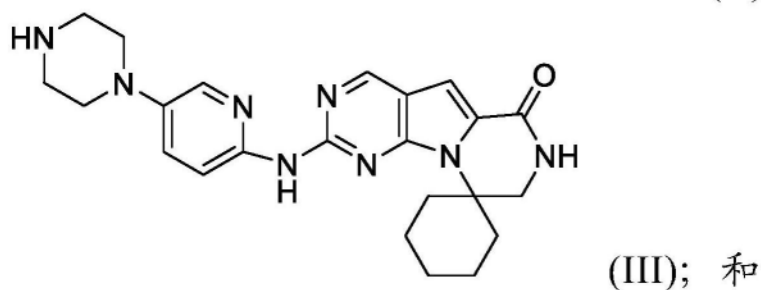
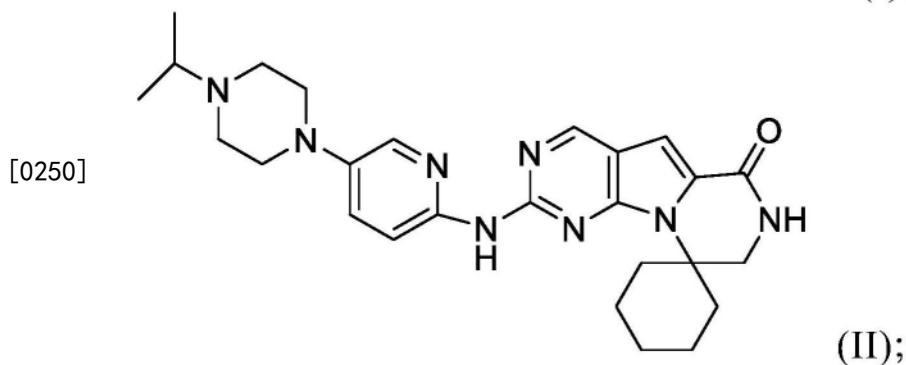
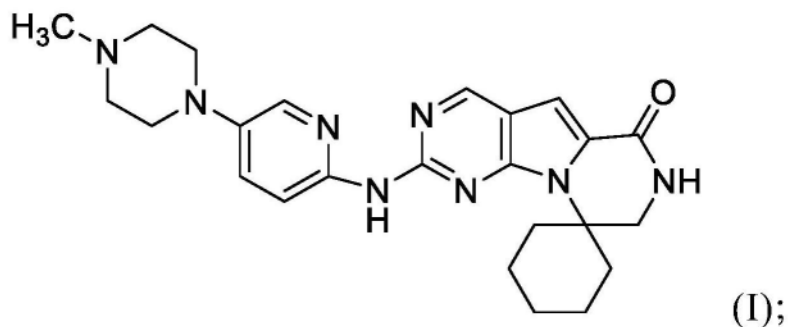
[0245] iii) 施用有效量的免疫检查点抑制剂;

[0246] 其中所述调节T-细胞中的磷酸化成视网膜细胞瘤 (Phospho-Rb) 水平降低约5%、10%、15%或20%; 和

[0247] 其中所述调节T-细胞的降低的免疫抑制功能导致CD8+T-细胞的增殖增加约10%、20%、30%、40%或50%。

[0248] 92. 如第91项所述的方法, 其中所述选择性CDK4/6抑制剂是快速起效的短半衰期CDK4/6抑制剂。

[0249] 93. 如第92项所述的方法, 其中所述选择性的、快速起效的短半衰期CDK4/6抑制剂选自:



[0252] 或其药学上可接受的盐。

[0253] 94. 如第91项所述的方法, 进一步包括在所述治疗方案中止时施用另外的有效量的所述免疫检查点抑制剂。

[0254] 95. 一种用于长期增强患有癌症或肿瘤的受试者中肿瘤特异性记忆T-细胞的产生的方法, 包括对所述受试者施用治疗方案, 该治疗方案包括:

[0255] i) 施用有效量的选择性细胞周期蛋白依赖性激酶4/6 (CDK4/6) 抑制剂,

[0256] ii) 施用有效量的化疗剂, 和

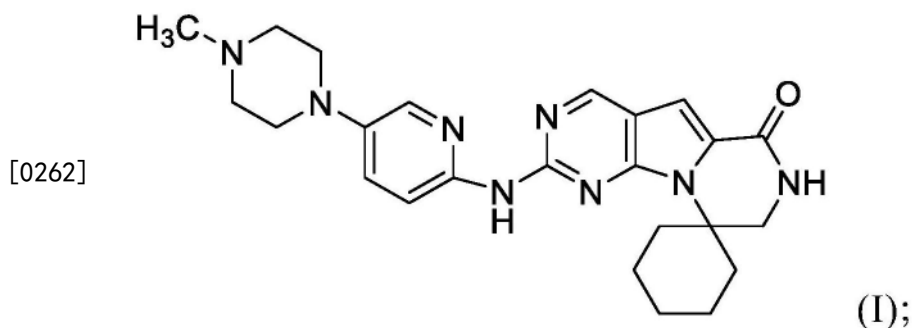
[0257] iii) 施用有效量的免疫检查点抑制剂;

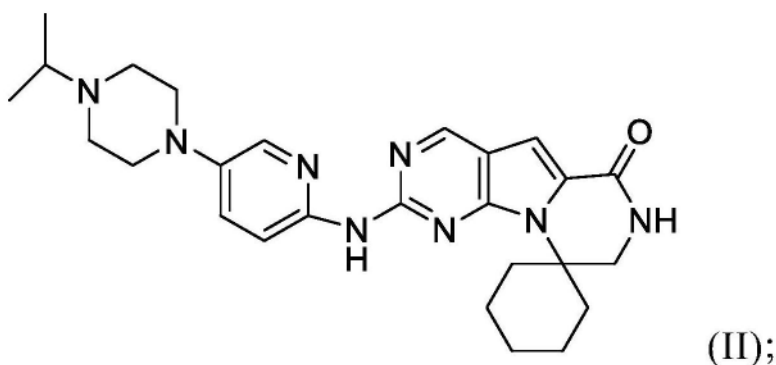
[0258] 其中所述受试者的脾中存在的肿瘤特异性记忆T-细胞的百分比提高约0.25%、0.5%、0.75%或1%; 和

[0259] 其中所述受试者的血液中存在的肿瘤特异性记忆T-细胞的百分比提高约0.5%、1%或1.5%。

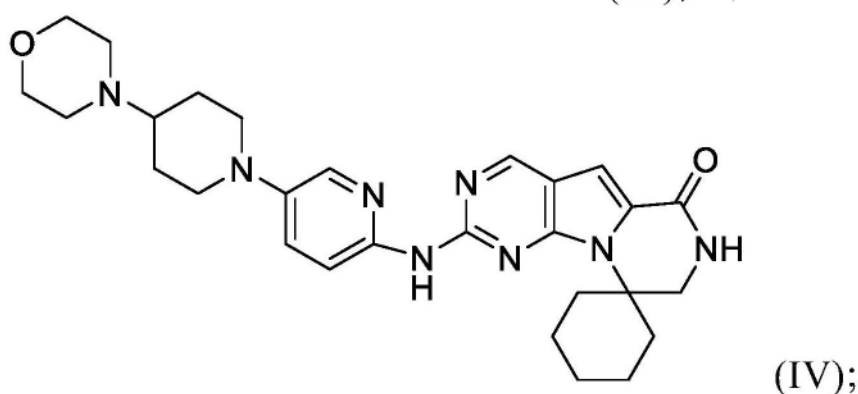
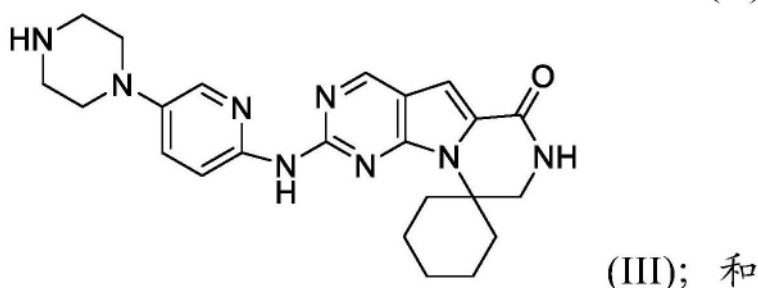
[0260] 96. 如第95项所述的方法, 其中所述选择性CDK4/6抑制剂是快速起效的短半衰期CDK4/6抑制剂。

[0261] 97. 如第96项所述的方法, 其中所述选择性的、快速起效的短半衰期CDK4/6抑制剂选自:





[0263]



[0264] 或其药学上可接受的盐。

[0265] 98. 如第95项所述的方法, 进一步包括在所述治疗方案中止时施用另外的有效量的所述免疫检查点抑制剂。

[0266] 99. 一种在患有癌症或肿瘤的受试者中针对化疗保护肿瘤内免疫细胞的方法, 包括对所述受试者施用治疗方案, 该治疗方案包括:

[0267] i) 施用有效量的选择性细胞周期蛋白依赖性激酶4/6 (CDK4/6) 抑制剂,

[0268] ii) 施用有效量的化疗剂, 和

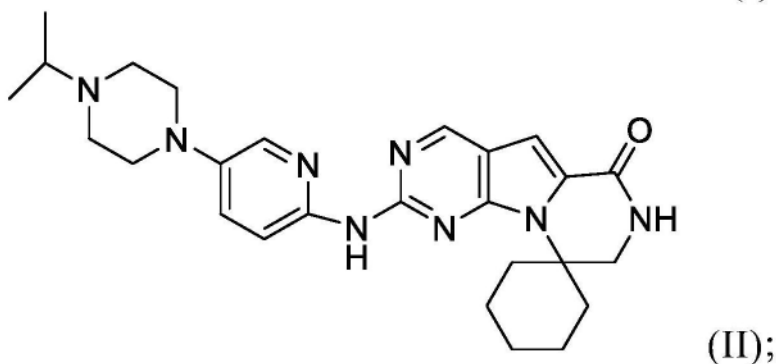
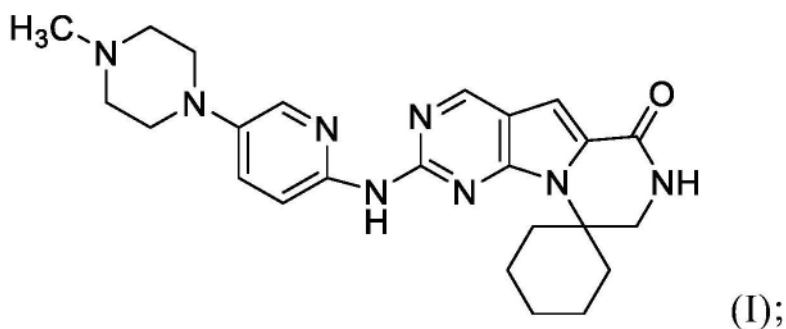
[0269] iii) 施用有效量的免疫检查点抑制剂;

[0270] 其中所述肿瘤内免疫细胞是CD8+T-细胞、CD4+T-细胞、自然杀伤 (NK) 细胞、单核细胞性髓源抑制细胞 (mMDSCs) 或粒细胞性髓源抑制细胞 (gMDSCs); 和

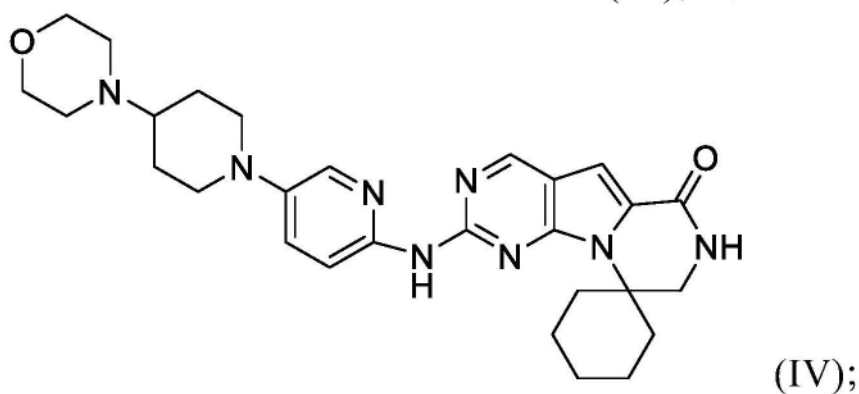
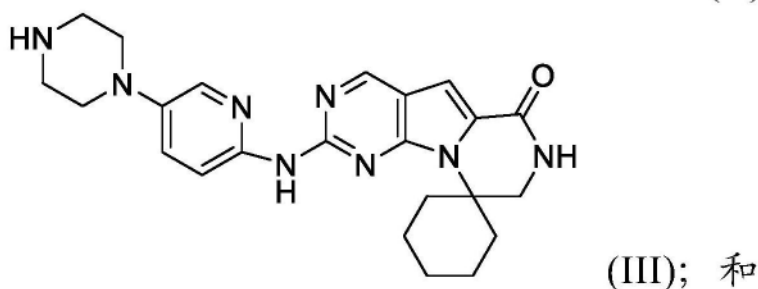
[0271] 其中所述肿瘤内免疫细胞的百分增殖比脾中发现的免疫细胞的增殖高约5%、10%、15%、20%、25%或30%。

[0272] 100. 如第99项所述的方法, 其中所述选择性CDK4/6抑制剂是快速起效的短半衰期CDK4/6抑制剂。

[0273] 101. 如第100项所述的方法, 其中所述选择性的、快速起效的短半衰期CDK4/6抑制剂选自:



[0274]



[0275] 或其药学上可接受的盐。

[0276] 102. 如第99项所述的方法, 进一步包括在所述治疗方案中止时施用另外的有效量的所述免疫检查点抑制剂。

[0277] 103. 如第1-102项任一项所述的方法, 其中所述受试者是人。

附图说明

[0278] 图1描绘了在用(1)溶媒、(2)化合物I (100mg/kg)、(3)奥沙利铂、(4)抗-小鼠PD-L1、(5)化合物I+奥沙利铂、(6)奥沙利铂(在第1、8和15天施用)和抗小鼠PD-L1(在第1、4、8和11天施用)及(7)化合物I+奥沙利铂(在第1、8和15天施用)+抗小鼠PD-L1(在第1、4、8和11天施用)治疗后同系MC38小鼠肿瘤模型中100天内的肿瘤生长速率。x轴表示以天测量的研

究长度, y轴表示以 mm^3 测量的肿瘤体积。

[0279] 图2描绘了用(1) 溶媒、(2) 化合物I (100mg/kg)、(3) 奥沙利铂、(4) 抗小鼠PD-L1、(5) 化合物I+奥沙利铂、(6) 奥沙利铂(在第1、8和15天施用) 和抗小鼠PD-L1(在第1、4、8和11天施用) 和(7) 化合物I+奥沙利铂(在第1、8和15天施用) +抗小鼠PD-L1(在第1、4、8和11天施用) 治疗后同系MC38小鼠肿瘤模型中100天内的总体存活率。x轴表示以天测量的研究长度, y轴表示百分存活率。

[0280] 图3描述了如实施例2和实施例3中所描述的异种移植研究的给药方案。小鼠给予有或没有化合物I的化疗/检查点抑制剂的给药方案之一。具体地, 检查点抑制剂仅在化疗处理期间给予(I)、仅在化疗处理之后给予(M) 或在化疗处理期间和之后给予(IM) 直至完全反应或动物终止。在实验群组中, 化合物I在化疗处理前30分钟给予。

[0281] 图4描绘了如实施例2中所述在(1) 溶媒、(2) 在(IM) 给药方案期间的奥沙利铂+小鼠抗-PD-LI、(3) 在(IM) 给药方案期间的化合物I+奥沙利铂+小鼠抗PD-LI、(4) 在(M) 给药方案期间的奥沙利铂+小鼠抗PD-LI、(5) 在(M) 给药方案期间的化合物I+奥沙利铂+小鼠抗PD-LI、(6) 在(I) 给药方案期间的奥沙利铂+小鼠抗PD-LI及(7) 在(I) 给药方案期间的化合物I+奥沙利铂+小鼠抗-PD-LI治疗后同系MC38小鼠肿瘤模型中100天内的肿瘤生长速率。x轴表示以天测量的研究长度, y轴表示以 mm^3 测量的肿瘤体积。

[0282] 图5描绘了如实施例2中所述的在(1) 溶媒、(2) 在(IM) 给药方案期间的奥沙利铂+小鼠抗PD-L1、(3) 在(IM) 给药方案期间的化合物I+奥沙利铂+小鼠抗PD-LI、(4) 在(M) 给药方案期间的奥沙利铂+小鼠抗PD-LI、(5) 在(M) 给药方案期间的化合物I+奥沙利铂+小鼠抗PD-LI、(6) 在(I) 给药方案期间奥沙利铂+小鼠抗PD-LI及(7) 在(I) 给药方案期间的化合物I+奥沙利铂+小鼠抗PD-L1治疗后同系MC38小鼠肿瘤模型中100天的总体存活率。x-轴代表以天测量的研究长度, y轴代表百分存活率。*等于 $p < 0.05$ 。

[0283] 图6描绘了如实施例3中所述的在(1) 溶媒、(2) 在(IM) 给药方案期间的奥沙利铂+小鼠抗-PD-I及(3) 在(IM) 给药方案期间的化合物I+奥沙利铂+小鼠抗PD-1治疗后同系MC38小鼠肿瘤模型中60天内的肿瘤生长速率。x轴代表以天测量的研究长度, y轴代表以 mm^3 测量的肿瘤体积。

[0284] 图7描绘了如实施例3中所述的在(1) 溶媒、(2) 在(IM) 给药方案期间的奥沙利铂+小鼠抗PD-1及(3) 在(IM) 给药方案期间的化合物I+奥沙利铂+小鼠抗PD-1治疗后同系MC38小鼠肿瘤模型中60天的总体存活率。x轴代表以天测量的研究长度, y轴代表百分存活率。

[0285] 图8描绘了如实施例4中所述的在(1) 溶媒、(2) 在(IM) 给药方案期间的5-FU+小鼠抗-PD-LI、(3) 在(IM) 给药方案期间的化合物I+5-FU+小鼠抗PD-LI、(4) 在(M) 给药方案期间的5-FU+小鼠抗PD-LI、(5) 在(M) 给药方案期间的化合物I+5-FU+小鼠抗PD-LI, (6) 在(I) 给药方案期间5-FU+小鼠抗PD-LI及(7) 在(I) 给药方案期间化合物I+5-FU+小鼠抗-PD-L1治疗后同系MC38小鼠肿瘤模型中30天内的肿瘤生长速率。x轴表示以天测量的研究长度, y轴表示以 mm^3 测量的肿瘤体积。

[0286] 图9描绘了如实施例4中所述的用(1) 溶媒、(2) 在(IM) 给药方案期间5-FU+小鼠抗PD-L1、(3) 在(IM) 给药方案期间的化合物I+5-FU+小鼠抗PD-LI、(4) 在(M) 给药方案期间的5-FU+小鼠抗-PD-LI、(5) 在(M) 给药方案期间的化合物I+5-FU+小鼠抗PD-LI、(6) 在(I) 给药方案期间5-FU+小鼠抗PD-LI及(7) 在(I) 给药方案期间的化合物I+5-FU+小鼠抗PD-LI治疗

后同系MC38小鼠肿瘤模型中30天的总体存活率。x轴表示以天测量的研究长度,y轴表示百分存活率。

[0287] 图10描绘了携带MC38肿瘤的小鼠用溶媒、奥沙利铂+抗PPD-L1或奥沙利铂+小鼠抗PD-L1+化合物I治疗时CD4+T细胞的百分比,如通过流式细胞分析来分析的。如实施例5中所述,在最终治疗后5天肿瘤在免疫细胞浸润中收获用于分析。误差条代表SEM(平均值的标准误差)并且统计学使用单因素ANOVA评估($**p<0.01$ 和 $***p<0.0001$)。x轴表示处理条件,和y轴表示以百分比测量的CD4+T细胞。

[0288] 图11描绘了携带MC38肿瘤的小鼠用溶媒、奥沙利铂+小鼠抗PPD-L1或奥沙利铂+小鼠抗PD-L1+化合物I治疗时CD4+T细胞的百分比,如通过流式细胞术分析的。如实施例5中所述,在最终治疗后9天在免疫细胞浸润中收获肿瘤用于分析。误差条表示SEM(平均值的标准误差)并且统计学使用单因素ANOVA评估($**p<0.01$, $***p<0.001$, $****p<0.0001$)。x轴表示处理条件,y轴表示以百分比测量的CD4+T细胞。

[0289] 图12描绘了如实施例6中所述在C57BL/6小鼠中离体脾细胞刺激后IL-2的浓度。小鼠施用3个每日IP剂量的溶媒、5-FU或5-FU+化合物I,且在最终治疗后2天和7天,处死小鼠并收获脾脏。误差棒表示SEM(平均值的标准误差),并且统计学使用双因素ANOVA评估($*p<0.05$)。x轴表示处理条件,y轴表示以pg/mL测量的IL-2浓度。

[0290] 图13描绘了如实施例6中所述在C57BL/6小鼠中离体脾细胞刺激后IFN γ 的浓度。小鼠施用3个每日IP剂量的溶媒、5-FU或5-FU+化合物I,且在最终处理后2天和7天,处死小鼠并收获脾脏。误差棒表示SEM(平均值的标准误差),并且统计学使用双因素ANOVA评估($*p<0.05$ 和 $**p<0.01$)。x轴表示处理条件,y轴表示以pg/mL测量的IFN γ 浓度。

[0291] 图14和图15描绘了如实施例7中所述的小鼠中CT26肿瘤的生长。小鼠用化合物I(IP,100mg/kg,每周 $\times 3$)、抗PD-L1(IP,5mg/动物,每两周至结束)和/或奥沙利铂(IP 10mg/kg,每周 $\times 3$)治疗,并评估肿瘤。x轴表示以天计的研究长度,y轴表示以 mm^3 计的肿瘤体积。

[0292] 图16描述了如实施例8中所述的携带MC38肿瘤的C5BL/6小鼠中CD4+T细胞的激活。小鼠在(1)有化合物I(100mg/kg,IP)(TOP)或(2)没有化合物I(OP)的情况下用奥沙利铂(10mg/kg,IP)和小鼠抗PD-L1(克隆10F.9G2,100 μg /小鼠,IP)治疗4天。在最后剂量24小时后,处死小鼠并收获其脾脏。误差棒代表SEM(平均值的标准误差)。x轴表示处理条件,y轴表示以百分比测量的激活CD4+T细胞。

[0293] 图17描述了如实施例8中所述的携带MC38肿瘤的C5BL/6小鼠中CD8+T细胞的激活。小鼠在(1)有化合物I(100mg/kg,IP)(TOP)或(2)没有化合物I(OP)的情况下用奥沙利铂(10mg/kg,IP)和抗PD-L1(克隆10F.9G2,100 μg /小鼠,IP)治疗4天。最后剂量24小时后,处死小鼠并收获其脾脏。误差棒代表SEM(平均值的标准误差)。x轴表示处理条件,y轴表示以百分比测量的激活CD8+T细胞。

[0294] 图18描述了如实施例8中所述在存在或不存在Treg的情况下CD8+T细胞的增殖百分比。小鼠在(1)有化合物I(100mg/kg,IP)(TOP)或(2)没有化合物I(OP)的情况下用奥沙利铂(10mg/kg,IP)和小鼠抗PD-L1(克隆10F.9G2,100 μg /小鼠,IP)治疗4天。最后剂量24小时后,处死小鼠并收获其脾脏。脾细胞用抗CD3/CD28抗体离体刺激72小时,然后用IL-2抗体染色用于流式细胞术分析。误差棒代表SEM(平均值的标准误差)。x轴表示处理条件,y轴表示以百分比测量的表达IL-2的细胞。

[0295] 图19描述了如实施例9中所述从C57BL/6小鼠分离的Treg中Rb的离体磷酸化。CD4+CD25+Tregs使用两步磁珠分离过程从脾纯化-耗尽所有非CD4+细胞然后正向选择CD25+细胞。纯化的Treg在具有0、250或1000nm的化合物I的情况下用抗CD3/CD8抗体和IL-2离体培养48小时。培养的Treg然后用CD4、Foxp3和磷酸-Rb抗体染色用于流式细胞分析。误差棒代表SEM(平均值的标准误差)。x轴表示化合物I的纳摩尔浓度,y轴表示以百分比测量的磷酸-Rb⁺细胞。

[0296] 图20表示如实施例9中所述在用化合物I处理的Treg存在下CD8+T细胞的离体增殖。小鼠在(1)有化合物I(100mg/kg, IP) (TOP) 或(2)没有化合物I(OP)的情况下用奥沙利铂(10mg/kg, IP)和小鼠抗PD-L1(克隆10F.9G2, 100μg/小鼠, IP)治疗4天。最后剂量24小时后,处死小鼠并收获其脾脏。细胞用抗CD4和CD8抗体染色,且T细胞增殖使用流式细胞分析通过在CD4-CD8+T细胞中CFSE的平均荧光强度的稀释来评估。误差棒代表SEM(平均值的标准误差)。x轴表示化合物I的纳摩尔浓度,y轴表示以百分比测量的CD8+T细胞的增殖。

[0297] 图21和图22描绘了如实施例10中所述携带MC38肿瘤的C57BL/6小鼠中肿瘤内免疫细胞增殖的瞬时抑制。小鼠用一剂化合物I(100mg/kg, IP)治疗,接着在用化合物I处理后EdU(200μg/小鼠, IP)掺入6至48小时。处死小鼠并收获肿瘤用于分析。免疫细胞对于下列免疫细胞群体进行抗体标记:(1)CD8+T细胞;(2)CD4+T细胞;(3)Treg;(4)NK;(5)单核细胞性髓源抑制细胞(mMDSCs);(6)粒细胞性髓源抑制细胞(gMDSCs);和(7)巨噬细胞。通过点击化学检测EdU掺入,然后进行流式细胞术分析。误差棒代表SEM(平均值的标准误差)。x轴表示以小时计的处理时间,y轴表示以百分比测量的EdU⁺细胞。

[0298] 图23和图24描绘了如实施例11中所述在携带MC38肿瘤的C57BL/6小鼠中增强的肿瘤特异性T细胞的产生。小鼠按照图3所示的IM方案在有化合物I(TOP)或没有化合物I(10mg/kg, IP) (OP)的情况下用奥沙利铂(10mg/kg, IP)和小鼠抗PD-L1(克隆10F.9G2, 100μg/小鼠, IP)治疗58天。处死小鼠并收集其脾脏(图23)和外周血(图24)用于分析。误差棒代表SEM(平均值的标准误差)。x轴表示治疗条件,y轴表示以百分比测量的肿瘤特异性T细胞。

[0299] 图25、图26和图27描绘了如实施例12中所述的在携带MC38肿瘤的C57BL/6小鼠中正调节干扰素-γ表达的基因的上调。小鼠用两个周剂量的化合物I(100mg/kg, IP)治疗。最后剂量一天后,处死小鼠并收获肿瘤用于分析。使用PanCancer Immune Profiling Panel对整个肿瘤进行I12(图25)、I118(图26)和Lta(图27)的基因表达分析。误差棒代表SEM(平均值的标准误差)。x轴表示处理条件,y轴表示所选基因的标准化和Log2转换的表达值。

[0300] 图28、图29、图30和图31描绘了如实施例13中所述的携带MC38肿瘤的C57BL/6小鼠中干扰素-γ基因表达的上调。小鼠用以下治疗八天:化合物I(100mg/kg, IP)(图28);有(TO)或没有(O)化合物I(100mg/kg, IP)的奥沙利铂(100mg/kg, IP)(图29);有(TP)或没有(P)化合物I(100mg/kg, IP)的抗PD-L1(克隆10F.9G2, 100μg/小鼠, IP)(图30);有(TOP)或没有(OP)化合物I(100mg/kg, IP)的奥沙利铂(100mg/kg, IP)和抗PD-L1(克隆10F.9G2, 100μg/小鼠, IP)两者(图31)。在最终剂量24小时后,处死小鼠并收获肿瘤用于分析。使用PanCancer Immune Profiling Panel对整个肿瘤进行基因表达分析。误差棒代表SEM(平均值的标准误差)。x轴表示处理条件,y轴表示Ifng的标准化和Log2转换的表达值。

[0301] 图32、图33、图34、图35、图36和图37描绘了如实施例14中所述的携带MC38肿瘤的C57BL/6小鼠中与活性氧物质代谢相关的基因的下调。小鼠用两个周剂量的化合物I

(100mg/kg, IP) 治疗。最后剂量一天后, 处死小鼠并收获肿瘤用于分析。使用PanCancer Immune Profiling Panel对整个肿瘤进行Cdkula (图32)、Cxc11 (图33)、Il6 (图34)、Il10 (图35)、Il19 (图36) 和Ptgs2 (图37) 的基因表达分析。误差棒代表SEM (平均值的标准误差)。x轴表示处理条件, y轴表示所选基因的标准化和Log2转换的表达值。

[0302] 图38描绘了有或没有抗-PD-L1 (每两周x 2) 的情况下用化合物I连续治疗 (每日x 28) 的小鼠中MC38肿瘤的生长。x轴表示以天计的研究长度, y轴表示以mm³计的肿瘤体积。

[0303] 图39和图40描绘了如实施例15中所述的用化合物I治疗的携带MC38肿瘤的C57BL/6小鼠中的肿瘤内免疫细胞增殖。误差条代表SEM (平均值的标准误差)。x轴表示肿瘤内免疫细胞类型, y轴表示以百分比测量的增殖。

[0304] 图41描绘了概括实施例17中概述的临床研究的组织结构的流程图。临床试验分为两个阶段: 可以重复多达四次的诱导期及维持期。在诱导期期间, 将化合物I或安慰剂与依托泊苷/卡铂/阿特珠单抗 (E/P/A) 疗法组合。在维持期期间只给药阿特珠单抗。

具体实施方式

[0305] 令人惊讶和出乎意料地发现, 以非常特定的剂量方案向化疗和检查点抑制剂的组合中加入CDK 4/6抑制剂在肿瘤或癌症的治疗中提供了优异的结果。出人意料的发现是在施用三联组合疗法的化疗部分期间特定定时施用选择性CDK 4/6抑制剂对癌症微环境中的免疫细胞具有深远的影响。结果是显著的, 因为选择性的、快速起效的短半衰期CDK 4/6抑制剂的非常特定的定时施用提供了以下一种或多种: 保护免疫肿瘤细胞浸润免受损害, 通过较高频率的肿瘤特异性记忆T-细胞增加免疫反应的持久性, 免疫抑制肿瘤内Treg细胞的更多减少, 和/或促炎性剂的基因表达的变化。对于淋巴细胞激活和促炎性细胞因子干扰素- γ 上调功能上富集的基因的表达显著增强。同时, 涉及免疫抑制性的活性氧物质代谢过程的几个基因被下调。这些发现表明, CDK 4/6抑制剂 (例如快速起效的短半衰期CDK4/6抑制剂) 的特定定时施用导致基因表达的调节, 从而产生有利于增加检查点抑制剂活性的促炎性肿瘤微环境。这种改进提供了现有技术癌症治疗领域的显著进步。

[0306] 预期用于本文的CDK4/6抑制剂的非限制性实例是, 例如但不限于, 化合物I、II、III和IV, 其是高效的和选择性的、可逆的、细胞周期蛋白依赖性激酶 (CDK) 4/6抑制剂, 其瞬时产生HSPC和免疫效应细胞的G0/G1细胞周期停滞。这些细胞依赖于CDK4/6来增殖, 并且在暴露于例如化合物I时在细胞周期的G0/G1期停滞。当HSPCs和其他免疫效应细胞在G0/G1中瞬时停滞时, 它们更能抵抗化疗的DNA破坏作用, 因此减少随后的免疫细胞毒性。此外, 已发现CDK4/6抑制剂与化疗剂和免疫检查点抑制剂组合用于治疗癌症增加了抗癌免疫反应。通过CDK4/6抑制剂的特定定时施用, 免疫效应细胞受到对于化疗剂损伤的保护, 并且允许在化疗剂的DNA损伤作用消失后不久重新进入细胞复制, 从而当与使用以日常方式施用的CDK4/6抑制剂的策略 (其导致CDK4/6的完全和持久的抑制) 相比时, 提供提高的免疫反应性。

[0307] 最初的免疫疗法尝试集中在细胞因子与化疗组合的使用, 即所谓的“化学免疫疗法”。然而, 这种方法受到高毒性率的影响而没有生存率结果的显著改善 (Atzpodien, J.; Kirchner, H.; Rebmann, U.; Soder, M.; Gertenbach, U.; Siebels, M.; Roigas, J.; Raschke, R.; Salm, S.; Schwindi, B. 等 Interleukin-2/interferon-alpha2a/13-retinoic acid-

based chemoimmunotherapy in advanced renal cell carcinoma:Results of a prospectively randomised trial of the German Cooperative Renal Carcinoma Chemoimmunotherapy Group (DGCIN).Br.J.Cancer 2006,95,463-469)。有趣的是,细胞因子疗法仅在部分患者中提供了稳定的益处,主要是产生自身免疫的临床或血清学证据的那些患者(Gogas,H.;Ioannovich,J.;Dafni,U.;Stavropoulou-Giokas,C.;Frangia,K.;Tsoutsos,D.;Panagiotou,P.;Polyzos,A.;Papadopoulos,O.;Stratigios,A.等Prognostic significance of autoimmunity during treatment of melanoma with interferon.N.Engl.J.Med.2006,354,709-718)。已经施用的其他免疫调节剂具有混合结果。例如,左旋咪唑,一种驱虫药,被发现具有免疫增强作用,并在结肠直肠癌中被批准作为5-氟尿嘧啶(5-FU)的辅助药物,但后来的研究似乎没有显示出任何益处(Wolmark,N.;Rockette,H.;Mamounas,E.;Jones,J.;Wieand,S.;Wickerham,D.L.;Bear,H.D.;Atkins,J.N.;Dimitrov,N.V.;Glass,A.G.等Clinical trial to assess the relative efficacy of fluorouracil and leucovorin,fluorouracil and levamisole,and fluorouracil, leucovorin,and levamisole in patients with Dukes' B and C Carcinoma of the colon:Results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project C-04.J.Clin.Oncol.1999,17,3553-3559)。卡介苗(BCG)开发作为针对结核病的疫苗,但在膀胱癌中膀胱内给予时提供了强有力的抗癌反应,并且自1990年首次批准用于这一适应症以来一直是浅表侵袭性膀胱癌的标准治疗方法(Mungan,N.A.;Witjes,J.A.Bacille Calmette-Guérin in superficial transitional cell carcinoma.Br.J.Urol.1998,82,213-223;Sylvester,R.J.;van der Meijden,A.P.;Witjes,J.A.;Kurth,K.Bacillus calmette-guerin versus chemotherapy for the intravesical treatment of patients with carcinoma in situ of the bladder:A meta-analysis of the published results of randomized clinical trials.J.Urol.2005,174,86-91)。

[0308] 最近的方法聚焦于阻断某些蛋白质(称为免疫检查点蛋白)限制免疫反应的强度和持续时间的能力。这些蛋白质通常通过防止可能损害正常细胞以及异常细胞的过度强烈的反应来控制免疫反应。然而,表达这些蛋白质的癌症能够抑制免疫反应(参见Menon,S.;Shin,S.;Dy,G.;Advances in Cancer Immunotherapy in Solid Tumors,Cancers 2016,8(12),106)。阻断免疫检查点蛋白的活性增加了免疫效应细胞破坏癌细胞的能力。

[0309] 术语

[0310] 化合物使用标准命名法描述。除非另外定义,否则本文使用的所有技术和科学术语具有与本发明所属领域的技术人员通常理解的含义相同的含义。

[0311] 术语“一”和“一个”不表示量的限制,而是表示存在至少一个所引述的项目。术语“或”表示“和/或”。除非本文另有说明,否则对数值范围的描述仅旨在用作单独提及落入该范围内的每个单独值的简写方法,并且每个单独的值并入本说明书中,如同其在本文中单独引用一样。所有范围的端点都包括在该范围内并且可独立组合。除非本文另有说明或上下文明显矛盾,否则本文所述的所有方法均可以合适的顺序进行。除非另外声明,否则示例或示例性语言(例如,“诸如”)的使用仅旨在更好地说明本发明,而不是对本发明的范围进行限制。除非另外定义,否则本文使用的技术和科学术语具有与本发明所属领域的技术人员通常理解的含义相同的含义。

[0312] 在非限制性实施方案中,CDK4/6抑制剂(例如但不限于化合物I、化合物II、化合物III或化合物IV)、化疗或检查点抑制剂可以以具有至少一种高于同位素的天然丰度的量(即富集的)所需的原子同位素取代的形式使用。同位素是具有相同原子序数但质量数不同的原子,即具有相同数量的质子但具有不同数量的中子。

[0313] 可以掺入用于本发明的CDK4/6抑制剂、化疗或检查点抑制剂中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、氟、氯和碘的同位素,例如分别 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}F 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 和 ^{125}I 。在一个非限制性实施方案中,同位素标记的化合物可用于代谢研究(使用 ^{14}C)、反应动力学研究(使用,例如, ^2H 或 ^3H)、检测或成像技术(如正电子发射断层扫描(PET)或单光子发射计算机断层扫描(SPECT),包括药物或底物组织分布测定)或患者的放射性治疗中。特别地, ^{18}F 标记的化合物对于PET或SPECT研究可能是特别理想的。同位素标记的本发明化合物及其前药通常可以通过用容易获得的同位素标记的试剂取代非同位素标记的试剂完成如下所述的方案中或实施例和制备中公开的方法来制备。

[0314] 作为一般实例而非限制,氢的同位素,例如氘(^2H)和氚(^3H)可以在实现期望的结果的所描述的结构中的任何地方使用。可选地或另外,可以使用碳的同位素,例如 ^{13}C 和 ^{14}C 。

[0315] 同位素取代,例如氘取代,可以是部分或完全的。部分氘取代是指至少一个氢被氘取代。在某些实施方案中,同位素在任何感兴趣的位置是90、95或99%或更多同位素富集的。在一个非限制性实施方案中,氘在所需位置处是90%、95%或99%富集的。

[0316] 用于本发明的CDK4/6抑制剂可与溶剂(包括水)形成溶剂化物。因此,在一个非限制性实施方案中,本发明包括化合物的溶剂化形式。术语“溶剂化物”是指本发明化合物(包括其盐)与一个或多个溶剂分子的分子复合物。溶剂的非限制性实例是水、乙醇、二甲基亚砜、丙酮和其他常见的有机溶剂。术语“水合物”是指包含本发明化合物和水的分子复合物。根据本发明的药学上可接受的溶剂化物包括其中溶剂可以被同位素取代的那些,例如, D_2O 、 d_6 -丙酮、 d_6 -DMSO。溶剂化物可以是液体或固体形式。

[0317] 如本文通常所考虑的,术语造血干细胞和祖细胞(HSPC)包括但不限于长期造血干细胞(LT-HSC)、短期造血干细胞(ST-HSC)、造血祖细胞(HPC)、多能祖细胞(MPP)、少突胶质细胞前祖细胞(OPPs)、单核细胞祖细胞、粒细胞祖细胞、常见骨髓祖细胞(CMPs)、常见淋巴祖细胞(CLPs)、粒细胞-单核细胞祖细胞(GMPs)、粒细胞祖细胞、单核细胞祖细胞和巨核细胞-红细胞祖细胞(MEPs)、巨核细胞祖细胞、红细胞祖细胞、HSC/MPPs(CD45dim/CD34+/CD38-)、OPPs(CD45dim/CD34+/CD38+)、单核细胞祖细胞(CD45+/CD14+/CD11b+)、粒细胞祖细胞(CD45+)/CD14-/CD11b+)、红系祖细胞(CD45-/CD71+)和巨核细胞祖细胞(CD45+/CD61+)。

[0318] 术语“免疫效应细胞”通常是指执行一种或多种特定功能的免疫细胞。免疫效应细胞是本领域已知的并且包括例如但不限于T-细胞,包括幼稚T-细胞、记忆T-细胞、激活的T-细胞(T辅助(CD4+)和细胞毒性T细胞(CD8+)、TH1激活的T-细胞、TH2激活的T-细胞、TH17激活的T-细胞,幼稚B细胞,记忆B细胞,浆母细胞,树突细胞,单核细胞,髓源抑制细胞(MDSCs)和自然杀伤(NK)细胞。

[0319] 在本文所述化合物的上下文中使用的术语“选择性CDK4/6抑制剂”包括以比在标准磷酸化测定中抑制相同程度的CDK2活性所需的 IC_{50} 摩尔浓度小至少约50、100、200、300、400、500、1000、1500、1800、2000、5000或10,000倍的 IC_{50} 摩尔浓度抑制CDK4活性、CDK6活性

或CDK4和CDK6两者的活性的化合物。

[0320] 术语“速效CDK4/6抑制剂”是指在施用化合物时生物活性的快速开始和达到 C_{\max} 的短时间。例如,速效CDK4/6抑制剂在开始施用后可具有小于约2小时、约1小时、约30分钟或约15分钟或更短的 T_{\max} 。

[0321] 术语“短半衰期CDK4/6抑制剂”是指半衰期小于例如约16小时、15小时、14小时、13小时、12小时、11小时、10小时、9小时或约小于8小时的化合物。在医学术语中,药物的半衰期是药物的血浆浓度达到其原始浓度的一半所花费的时间。

[0322] 所治疗的受试者通常是人受试者,但应理解本文所述的方法对于其他动物如哺乳动物和脊椎动物物种是有效的。更具体地,术语受试者可包括用于分析的动物,例如用于临床前测试的那些,包括但不限于小鼠、大鼠、猴子、狗、猪和兔子;以及驯养的猪科动物(猪(pigs)和阉猪(hogs))、反刍动物、马、家禽、猫科动物、牛科动物、鼠、犬科动物等。

[0323] 在一些实施方案中,术语“非CDK4/6-复制依赖性癌症”是指不显著需要CDK4/6活性进行复制的癌症。这种类型的癌症通常(但并非总是)特征在于CDK2活性水平升高(例如,具有表现出CDK2活性水平升高的细胞)或者成视网膜细胞瘤抑制蛋白或成视网膜细胞瘤家族成员蛋白表达降低,例如但不限于p107和p130。例如,与正常细胞相比,CDK2活性水平升高或者成视网膜细胞瘤抑制蛋白或成视网膜细胞瘤家族成员蛋白的表达的降低或缺乏可以增加或减少。在一些实施方案中,增加的CDK2活性水平可以与MYC原癌基因扩增或过表达相关(例如,可以由MYC原癌基因扩增或过表达引起或与其一起观察到)。在一些实施方案中,CDK2活性水平的增加可与细胞周期蛋白E1、细胞周期蛋白E2或细胞周期蛋白A的过表达相关。

[0324] 在一些实施方案中,术语“CDK4/6-复制依赖性癌症”是指需要CDK4/6活性用于复制或增殖的癌症,或者其可通过选择性CDK4/6抑制剂的活性抑制生长的癌症。这种类型的癌症和障碍特征可在于存在功能性成视网膜细胞瘤(Rb)蛋白质(例如,具有表现出功能性成视网膜细胞瘤(Rb)蛋白质的细胞)。这些癌症和障碍被分类为Rb阳性的。Rb阳性的异常细胞增殖障碍和本文所用的这一术语的变型是指由不受控制或异常细胞分裂引起的病症或障碍(其特征存在于存在功能性成视网膜细胞瘤蛋白),其可包括癌症。

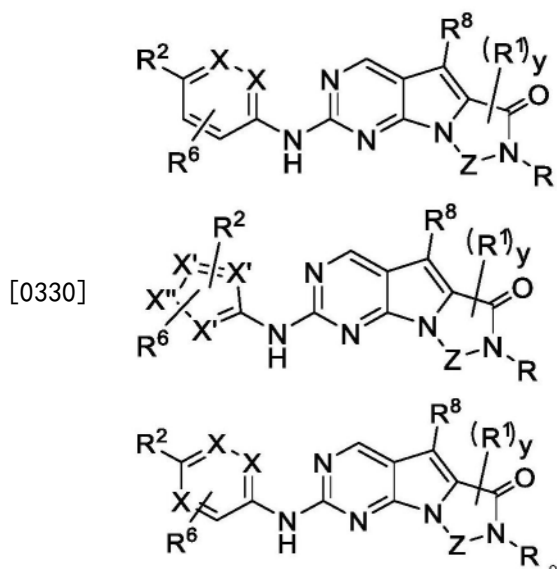
[0325] CDK4/6抑制剂

[0326] 本发明涉及与化疗剂和免疫检查点抑制剂(例如PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂或CTLA-4抑制剂)组合使用CDK4/6特异性抑制剂的特定定时施用以治疗患有癌症的受试者的用途。

[0327] 细胞周期的调节由特定蛋白质支配和控制,所述特定蛋白质主要通过磷酸化/去磷酸化过程以精确定时的方式激活和灭活。协调细胞周期程序的起动、进展和完成的关键蛋白质是细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)。细胞周期蛋白依赖性激酶属于丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶家族。它们是由催化激酶亚基和调节细胞周期蛋白亚基组成的异二聚体复合物。CDK活性通过与其相应的调节亚基(细胞周期蛋白)和CDK抑制蛋白(Cip和Kip蛋白,INK4s)的关联,通过其磷酸化状态和通过泛素介导的蛋白水解降解来控制(参见D.G. Johnson, C.L. Walker, Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 39 (1999) 295-312; D.O. Morgan, Annu. Rev. Cell Dev. Biol. 13 (1997) 261-291; C.J. Sherr, Science 274 (1996) 1672-1677; T. Shimamura等, Bioorg. Med. Chem. Lett. 16 (2006) 3751-3754)。

[0328] 有四种CDK明显参与细胞增殖:CDK1,其主要调节从G2到M期的转变,CDK2、CDK4和CDK6,其调节从G1期到S期的转变(Malumbres M,Barbacid M.Cell cycle,CDKs and cancer:a changing paradigm.Nat.Rev.Cancer 2009;9(3):153-166)。在G1期早期至中期,当细胞对促有丝分裂刺激有反应时,CDK4-细胞周期蛋白D和CDK6-细胞周期蛋白D的激活诱导成视网膜细胞瘤蛋白(pRb)的磷酸化。pRb的磷酸化释放转录因子E2F,其进入细胞核以激活其他细胞周期蛋白的转录,这促进细胞周期的进一步进展(参见J.A.Diehl,Cancer Biol.Ther.1(2002)226-231;C.J.Sherr,Cell 73(1993)1059-1065)。CDK4和CDK6是具有基本上无法区分的生物化学特性的密切相关的蛋白质(参见M.Malumbres,M.Barbacid,Trends Biochem.Sci.30(2005)630-641)。

[0329] 已经开发了各种基于嘧啶的药剂用于治疗过度增殖性疾病。美国专利号8,822,683;8,598,197;8,598,186,8,691,830,8,829,102,9,102,683和9,260,442以及由Tavares和Strum提交并转让给G1Therapeutics的相应的W02012/061156描述了一类N-(杂芳基)-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-胺细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂,包括下式的那些(具有其中定义的变量):

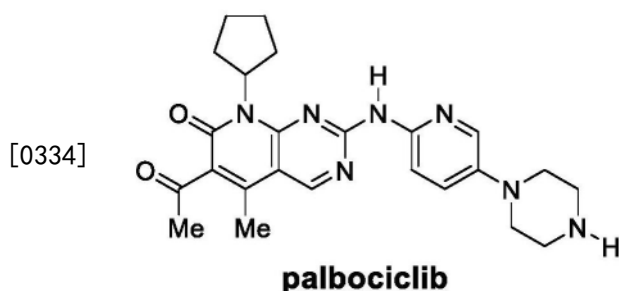


[0331] 标题为“Lactam Kinase Inhibitors”的W02013/148748(U.S.S.N.61/617,657)、名称为“Synthesis of Lactams”的W0 2013/163239(U.S.S.N.61/638,491)和由Tavares提交并且转让给G1Therapeutics的W0 2015/061407描述了N-(杂芳基)-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-胺的合成及其作为内酰胺激酶抑制剂的用途。

[0332] 其他公开出版物包括以下:Strum等人提交并且转让给G1Therapeutics的W02014/144326描述了使用基于嘧啶的CDK4/6抑制剂在化疗期间保护正常细胞的化合物和方法;Strum等人提交并且转让给G1Therapeutics的W0 2014/144596描述了使用基于嘧啶的CDK4/6抑制剂保护造血干细胞和祖细胞免受电离辐射作用的化合物和方法;Strum等人提交并转让给G1Therapeutics的W02014/144847描述了使用基于嘧啶的CDK4/6抑制剂对异常细胞增殖的HSPC保留的治疗;Strum等人提交并转让给G1Therapeutics的W02014/144740描述了高活性抗肿瘤和抗增殖的基于嘧啶的CDK 4/6抑制剂;Strum等人提交并转让给G1Therapeutics的W0 2015/161285描述了用于辐射防护的基于三环嘧啶的CDK抑制剂;Strum等人提交并转让给G1Therapeutics的W0 2015/161287描述了类似的基于三环嘧啶的

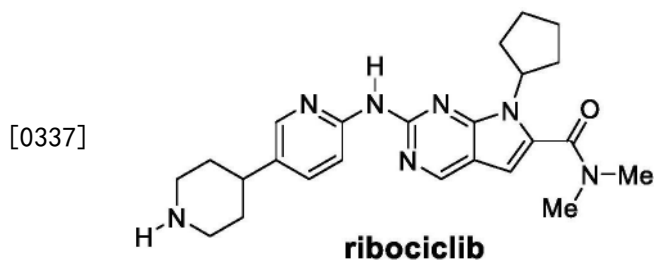
CDK抑制剂用于化疗期间细胞的保护;Strum等人提交并转让给G1Therapeutics的WO 2015/161283描述了类似的基于三环嘧啶的CDK抑制剂用于RB阳性异常细胞增殖的HSPC保留的治疗;Strum等人提交并转让给G1Therapeutics的WO 2015/161288描述了类似的基于基于三环嘧啶的CDK抑制剂用作抗肿瘤和抗增殖剂;Strum等人提交并转让给G1Therapeutics的WO 2016/040858描述了基于嘧啶的CDK4/6抑制剂与其他抗肿瘤剂的组合的用途;由Strum等人提交并且转让给G1Therapeutics的WO 2016/040848描述了用CDK4/6抑制剂和拓扑异构酶抑制剂治疗某些Rb阴性癌症的化合物和方法;Strum等人提交并转让给G1Therapeutics的WO 2016/126889描述了用CDK4/6抑制剂治疗癌症的具体剂量配方。

[0333] WO 2003/062236鉴定了一系列用于治疗Rb阳性癌症的显示出对CDK4/6的选择性的2-(吡啶-2-基氨基-吡啶并[2,3]嘧啶-7-酮,包括6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基氨基)-8H-吡啶并-[2,3-d]-嘧啶-7-酮(PD0332991),其获得FDA的快速通道批准,且目前由辉瑞公司作为**Ibrance®** (Palbociclib) 出售用于治疗转移性乳腺癌。

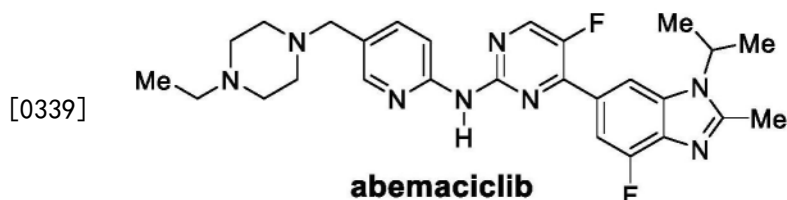


[0335] VanderWel等描述了含碘的吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(CKIA)作为强效和选择性的CDK4抑制剂(参见VanderWel等,J.Med.Chem.48(2005)2371-2387)。

[0336] Novartis AG提交的WO2010/020675描述了吡咯并嘧啶化合物作为CDK抑制剂。也是由Novartis提交的WO2011/101409描述了具有CDK4/6抑制剂活性的吡咯并嘧啶。由Novartis AG和Astex Therapeutics Limited提交的美国专利号8,324,225;8,415,355;8,685,980;9,962,630;9,193,732和9,416,136描述了吡咯并嘧啶化合物作为CDK抑制剂,包括7-环戊基-N,N-二甲基-2-((5-(哌啶-4-基)吡啶-2-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺,其经FDA批准用于治疗转移性乳腺癌,且目前以**Kisqali®** (ribociclib) 出售。



[0338] 美国专利号7,855,211描述了可用作CDK4/6抑制剂的苯并咪唑化合物,包括N-(5-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(4-氟-1-异丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)嘧啶-2-胺,其经FDA批准用于治疗某些类型的乳腺癌,且目前由Eli Lilly and Company作为**Verzenio®** (abemaciclib) 销售。



[0340] Johnson等人报道了使用在CDK4/6依赖性细胞系中表现出IR保护特征的CDK4/6抑制剂6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基氨合)-8H-吡啶基-[2,3-d]-嘧啶-7-酮(PD0332991)和2-溴-12,13-二氢-5H-吡咯并[2,3-a]吡咯并[3,4]吡唑-5,6-二酮(2BrIC)对CDK4/6的药理学抑制作用(Johnson等,Mitigation of hematological radiation toxicity in mice through pharmacological quiescence induced by CDK4/6inhibition.J Clin.Invest.2010;120(7):2528-2536)。

[0341] 化合物I、II、III和IV可如先前在W02014/144326中所述制备,其全部内容并入本文。

[0342] 在特定的实施方案中,如本文所考虑的,CDK4/6抑制剂选自任何已知的CDK4/6抑制剂,例如trilaciclib、palbociclib、abemaciclib和ribociclib。在一个实施方案中,选择性CDK4/6抑制剂是快速起效的短半衰期CDK4/6抑制剂。在一个实施方案中,快速起效的短半衰期CDK4/6抑制剂选自化合物I(trilaciclib)、化合物II、化合物III或化合物IV或其药学上可接受的组合物、盐、同位素类似物或前药。在某些实施方案中,CDK4/6抑制剂是化合物I。在某些实施方案中,CDK4/6抑制剂是化合物II。在某些实施方案中,CDK4/6抑制剂是化合物III。在某些实施方案中,CDK4/6抑制剂是化合物IV。

[0343] 免疫检查点抑制剂

[0344] 用于本文所述方法的免疫检查点抑制剂包括但不限于PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂、PD-L2抑制剂、CTLA-4抑制剂、LAG-3抑制剂、TIM-3抑制剂和T-细胞激活(VISTA)抑制剂的V-结构域Ig抑制剂物或其组合。

[0345] 在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是PD-1抑制剂,其通过与PD-1受体结合而阻断PD-1和PD-L1的相互作用,并进而抑制免疫抑制。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是选自纳武单抗(Opdivo®)、派姆单抗(Keytruda®)、匹地利珠单抗、AMP-224(AstraZeneca and MedImmune)、PF-06801591(Pfizer)、MEDI0680(AstraZeneca)、PDR001(Novartis)、REGN2810(Regeneron)、MGA012(MacroGenics)、BGB-A317(BeiGene) SHR-12-1(Jiangsu Hengrui Medicine Company和Incyte Corporation)、TSR-042(Tesaro)和PD-L1/VISTA抑制剂CA-170(Curis Inc.)。在一个实施方案中,PD-1抑制剂与选自化合物I或化合物II的CDK4/6抑制剂组合使用。在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂是化合物I。

[0346] 在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是用于治疗霍奇金淋巴瘤、黑色素瘤、非小细胞肺癌、肝细胞癌或卵巢癌的以有效量施用的PD-1免疫检查点抑制剂纳武单抗(Opdivo®)。纳武单抗已被FDA批准用于转移性黑色素瘤、非小细胞肺癌和肾细胞癌。在该实施方案的另一方面,免疫检查点抑制剂是用于治疗黑色素瘤、非小细胞肺癌、小细胞肺癌、头颈癌或尿路上皮癌的以有效量施用的PD-1免疫检查点抑制剂派姆单抗(Keytruda®)。在该实施方案的另外的方面,免疫检查点抑制剂是用于难治性弥漫性大B细胞淋巴瘤

(DLBCL) 或转移性黑素瘤的以有效量施用的PD-1免疫检查点抑制剂匹地利珠单抗(Medivation)。

[0347] 在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂通过与PD-L1受体结合来阻断PD-1和PD-L1的相互作用,并进而抑制免疫抑制的PD-L1抑制剂。PD-L1抑制剂包括但不限于阿特殊单抗、度伐单抗、KN035CA-170(Curis Inc.)和LY3300054(Eli Lilly)。在一个实施方案中,PD-L1抑制剂与选自化合物I或化合物II的CDK4/6抑制剂组合使用。在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂为化合物I。在一个实施方案中,PD-L1抑制剂为阿特殊单抗。在一个实施方案中,PD-L1抑制剂阻断PD-L1和CD80之间的相互作用以抑制免疫抑制(immune suppression)。

[0348] 在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是用于治疗转移性膀胱癌、转移性黑素瘤、转移性非小细胞肺癌或转移性肾细胞癌的以有效量施用的PD-L1免疫检查点抑制剂阿特殊单抗(**Tecentriq®**)。在该实施方案的另一方面,免疫检查点抑制剂是用于治疗非小细胞肺癌或膀胱癌的以有效量施用的度伐单抗(AstraZeneca和MedImmune)。在该实施方案的再另一个方面,免疫检查点抑制剂是用于治疗PD-L1阳性实体肿瘤的以有效量施用的KN035(Alphamab)。PD-L1免疫检查点抑制剂的另外的例子是BMS-936559(Bristol-Myers Squibb),尽管该抑制剂的临床试验已于2015年暂停。

[0349] 在该实施方案的一个方面,免疫检查点抑制剂是结合CTLA-4并抑制免疫抑制的CTLA-4免疫检查点抑制剂。CTLA-4抑制剂包括但不限于,伊匹单抗、tremelimumab(AstraZeneca和MedImmune)、AGEN1884和AGEN2041(Agenus)。在一个实施方案中,CTLA-4抑制剂与选自化合物I或化合物II的CDK4/6抑制剂组合使用。在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂是化合物I。

[0350] 在一个实施方案中,CTLA-4免疫检查点抑制剂是用于治疗转移性黑素瘤、辅助黑色素瘤或非小细胞肺癌的以有效量施用的伊匹单抗(**Yervoy®**)。在一个实施方案中,CTLA-4抑制剂与选自化合物I或化合物II的CDK4/6抑制剂组合使用。在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂是化合物I。

[0351] 在另一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是LAG-3免疫检查点抑制剂。LAG-3免疫检查点抑制剂的实例包括但不限于BMS-986016(Bristol-Myers Squibb)、GSK2831781(GlaxoSmithKline)、IMP321(Prima BioMed)、LAG525(Novartis)和双重PD-1和LAG-3抑制剂MGD013(MacroGenics)。在该实施方案的再另一方面,免疫检查点抑制剂是TIM-3免疫检查点抑制剂。特异性TIM-3抑制剂包括但不限于TSR-022(Tesaro)。

[0352] 本文所述的用于本发明的其它免疫检查点抑制剂包括但不限于B7-H3/CD276免疫检查点抑制剂如MGA217、吡哆胺2,3-双加氧酶(IDO)免疫检查点抑制如吡哆莫德(Indoximod)和INCB024360、杀伤免疫球蛋白样受体(KIRs)免疫检查点抑制如Lirilumab(BMS-986015)、癌胚抗原细胞粘附分子(CEACAM)抑制剂(例如,CEACAM-1、-3和/或-5)。示例性的抗CEACAM-1抗体描述于W02010/125571、W02013/082366和W02014/022332中,例如单克隆抗体34B1、26H7和5F4;或其重组形式,如例如US2004/0047858、美国专利号7,132,255和WO 99/052552中所述。在其他实施方案中,抗CEACAM抗体结合CEACAM-5,如Zheng等PLoS One.2010September 2;5(9).pii:e12529(DOI:10.1371/journal.pone.0021146)所述,或与CEACAM-1和CEACAM-5交叉反应,如例如W02013/054331和US2014/0271618中所述。其他检

查点抑制剂还可以是针对B和T淋巴细胞衰减剂分子(BTLA)的分子,例如如Zhang等, Monoclonal antibodies to B and T lymphocyte attenuator(BTLA) have no effect on in vitro B cell proliferation and act to inhibit in vitro T cell proliferation when presented in a cis, but not trans, format relative to the activating stimulus, Clin Exp Immunol. 2011 Jan; 163(1): 77-87中所述。

[0353] 化疗剂

[0354] 如本文所考虑的,选择性的、快速起效的短半衰期CDK4/6抑制剂的特定定时施用可以与任何标准化疗剂治疗方式组合,进一步与免疫检查点抑制剂组合。

[0355] 在一个实施方案中,化疗剂对免疫效应细胞是毒性的。在一个实施方案中,化疗剂抑制细胞生长。在一个实施方案中,所施用的细胞毒性化疗剂是DNA损伤的化疗剂。在一个实施方案中,化疗剂是蛋白质合成抑制剂、DNA-损伤化疗剂、烷化剂、拓扑异构酶抑制剂、RNA合成抑制剂、DNA复合结合剂、硫醇盐烷化剂、鸟嘌呤烷化剂、微管蛋白结合剂、DNA聚合酶抑制剂、抗癌酶、RAC1抑制剂、胸苷酸合成酶抑制剂、oxazophosphorine化合物、整联蛋白抑制剂如西仑吉肽、喜树碱或高喜树碱、抗叶酸剂或叶酸抗代谢物。

[0356] 细胞毒性化疗剂

[0357] 细胞毒性的、DNA损伤的化疗剂往往是非特异性的,且特别是在高剂量下,对正常的、快速分裂的细胞如HSPC和免疫效应细胞是毒性的。如本文所用,术语“DNA损伤”化疗剂是指用细胞生长抑制剂或细胞毒性剂(即化合物)治疗以减少或消除不需要的细胞(例如癌细胞)的生长或增殖,其中该药剂的细胞毒性作用可以是核酸插入或结合、DNA或RNA烷基化、RNA或DNA合成的抑制、另一种核酸相关活性(例如,蛋白质合成)的抑制或任何其他细胞毒性作用中的一种或多种的结果。这些化合物包括但不限于可以杀死细胞的DNA损伤化合物。“DNA损伤”化疗剂包括但不限于烷化剂、DNA嵌入剂、蛋白质合成抑制剂、DNA或RNA合成的抑制剂、DNA碱基类似物、拓扑异构酶抑制剂、端粒酶抑制剂和端粒DNA结合化合物。例如,烷化剂包括烷基磺酸盐如白消安、英丙舒凡和哌泊舒凡;氮丙啶类如benzodizopa、卡波醌、美妥替哌(meturedopa)和乌瑞替派;乙烯亚胺类和甲基三聚氰胺类如六甲蜜胺、三亚乙基蜜胺、三亚乙基磷酰胺、三亚乙基硫代磷酰胺和三羟甲基三聚氰胺;氮芥类如苯丁酸氮芥、氮芥、环磷酰胺、雌莫司汀、二氯甲基二乙胺、盐酸甲氧氮芥、美法仑、新氮芥(novembichine)、phenesterine、泼尼莫司汀、曲洛磷胺和尿嘧啶芥末;和亚硝基脲类,如卡莫司汀、氯脲霉素、福莫司汀、洛莫司汀、尼莫司汀和雷莫司汀。其他DNA破坏化疗剂包括柔红霉素、多柔比星、伊达比星、表柔比星、丝裂霉素和链脲佐菌素。化疗抗代谢药包括吉西他滨、巯基嘌呤、硫鸟嘌呤、克拉屈滨、磷酸氟达拉滨、氟尿嘧啶(5-FU)、氟尿苷、阿糖胞苷、喷司他丁、甲氨蝶呤、硫唑嘌呤、阿昔洛韦、腺嘌呤 β -1-D-阿拉伯糖苷、氨甲蝶呤、氨蝶呤、2-氨基嘌呤、阿非迪霉素、8-氮杂鸟嘌呤、重氮丝氨酸、6-氮尿嘧啶、2'-叠氮基-2'-脱氧核苷、5-溴脱氧胞苷、胞嘧啶 β -1-D-阿拉伯糖苷、重氮氧正亮氨酸、双脱氧核苷、5-氟脱氧胞苷、5-氟脱氧尿苷和羟基脲。

[0358] 化疗蛋白质合成抑制剂包括相思豆毒素、金精三羧酸、氯霉素、大肠杆菌素E3、环己酰亚胺、白喉毒素、伊短菌素A、吐根碱、红霉素、乙硫氨酸、氟化物、5-氟色氨酸、夫西地酸、鸟苷酰亚甲基二膦酸盐和鸟苷酰亚氨基二膦酸盐、卡那霉素、春日霉素、黄色霉素和O-甲基苏氨酸。另外的蛋白质合成抑制剂包括modeccin、新霉素、正缬氨酸、密旋霉素、

paromomycine、嘌呤霉素、蓖麻毒素、志贺毒素、焦土霉素、稀疏霉素、壮观霉素、链霉素、四环素、硫链丝菌素和甲氧苄啶。

[0359] DNA合成抑制剂包括烷化剂如硫酸二甲酯、氮芥和硫芥；嵌入剂如吡啶染料、放线菌素、蒽类、苯并芘、溴化乙锭、二碘化丙锭-交织；和其他药剂，如偏端霉素和纺锤菌素。拓扑异构酶抑制剂如伊立替康、替尼泊苷、香豆霉素、茶啶酸、新生霉素和恶喹酸；细胞分裂抑制剂，包括秋水仙胺、米托蒽醌、秋水仙素、长春花碱和长春新碱；和RNA合成抑制剂，包括放线菌素D、 α -鹅膏蕈环肽和其它鹅膏蕈毒素、虫草素(3'-脱氧腺苷)、二氯呋喃核糖基苯并咪唑、利福平、曲张链菌素和利迪链菌素也可用作DNA损伤化合物。

[0360] 在一个实施方案中，化疗剂是DNA复合结合剂，例如喜树碱或依托泊苷；硫醇盐烷化剂，如亚硝基脲、BCNU、CCNU、ACNU或fotesmustine；鸟嘌呤烷化剂例如替莫唑胺，微管蛋白结合剂如长春花碱、长春新碱、长春瑞滨、长春氟宁、念珠藻素52、软海绵素如软海绵素B、海兔毒素如海兔毒素10和海兔毒素15、hemiasterlins如hemiasterlin A和hemiasterlin B、秋水仙碱、combrestatins、2-甲氧基雌二醇、E7010、紫杉醇、多西他赛、埃坡霉素、圆皮海绵内酯；DNA聚合酶抑制剂，如阿糖胞苷；抗癌酶，如天冬酰胺酶；RAC1抑制剂，如6-巯鸟嘌呤；胸苷酸合成酶抑制剂，如卡培他滨或5-FU；oxazophosphorine化合物，如癌得星；整联蛋白抑制剂，如西仑吉肽；抗叶酸剂，如普拉曲沙；叶酸抗代谢物，如培美曲塞；或喜树碱或高喜树碱，如二氟替康。

[0361] 在一个实施方案中，拓扑异构酶抑制剂是I型抑制剂。在另一个实施方案中，拓扑异构酶抑制剂是II型抑制剂。

[0362] 本发明公开的选择性CDK4/6抑制剂可以减轻其毒性作用的其他DNA损伤化疗剂包括但不限于顺铂、过氧化氢、卡铂、丙卡巴肼、异环磷酰胺、博来霉素、普卡霉素、紫杉醇、transplatinum、噻替派、奥沙利铂等，以及类似作用类型的药剂。在一个实施方案中，DNA损伤化疗剂选自顺铂、卡铂、喜树碱和依托泊苷。

[0363] 其他合适的化疗剂包括但不限于放射性分子、毒素，也称为细胞毒素或细胞毒性剂，其包括对细胞的生存力有害的任何药剂、药剂和脂质体或含有化学治疗化合物的其他囊泡。一般抗癌药物包括：长春新碱(**Oncovin®**)、脂质体长春新碱(**Marqibo®**)、多柔比星(**Adriamycin®**)、阿糖胞苷(胞嘧啶阿糖糖苷, ara-C或**Cytosar®**)、L-天冬酰胺酶(**Elspar®**)或PEG-L-天冬酰胺酶(培门冬酶或**Oncaspar®**)、依托泊苷(VP-16)、替尼泊苷(**Vumon®**)、6-巯基嘌呤(6-MP或**Purinethol®**)、泼尼松和地塞米松(Decadron)。其他合适的化疗剂的实例包括但不限于5-氟尿嘧啶、达卡巴嗪、烷化剂、氨基霉素(AMC)、抗有丝分裂剂、顺式-二氯二胺铂(II)(DDP)(顺铂)、二氨基二氯铂、蒽环类、抗生素、抗代谢物、天冬酰胺酶、活BCG(膀胱内)、硫酸博来霉素、加利霉素、细胞松弛素B、更生霉素(原放线菌素)、盐酸柔红霉素、柠檬酸柔红霉素、地尼白介素、二羟基蒽二酮、多西他赛、多柔比星HC1、大肠杆菌L-天冬酰胺酶、欧文氏菌L-天冬酰胺酶、依托泊苷嗜橙菌因子、磷酸依托泊苷、盐酸吉西他滨、盐酸伊达比星、干扰素 α -2b、伊立替康HC1、美登木素生物碱、盐酸氮芥、盐酸美法仑、光神霉素、丝裂霉素C、米托坦、紫杉醇、聚苯丙生20与卡莫司汀植入、盐酸丙卡巴肼、链脲佐菌素、替尼泊苷、噻替派、拓扑替康HC1、戊柔比星、硫酸长春碱、硫酸长春新碱和酒石酸长春瑞滨。

[0364] 用于本发明的另外的细胞毒性化疗剂包括：表柔比星、白蛋白结合型紫杉醇、泰索帝、埃坡霉素、tafluposide、vismodegib、氮杂胞苷、多西氟尿苷、长春地辛和长春瑞滨。

[0365] 在一个实施方案中，化疗剂不是芳香酶抑制剂。在一个实施方案中，化疗剂不是类固醇。在一个实施方案中，化疗剂不是BCR-ABL抑制剂。

[0366] 在一个实施方案中，化疗剂是DNA复合结合剂。在一个实施方案中，化疗剂是微管蛋白结合剂。在一个实施方案中，化疗剂是烷化剂。在一个实施方案中，化疗剂是硫醇盐烷化剂。

[0367] 另外的化疗剂

[0368] 可以如本文所述使用的另外的化疗剂可以包括2-甲氧基雌二醇或2ME2、finasunate、etaracizumab (MEDI-522)、HLL1、huN901-DM1、atiprimod、沙奎那韦甲磺酸盐、利托那韦、奈非那韦甲磺酸盐、茚地那韦硫酸盐、plitidepsin、P276-00、替比法尼、来那度胺、沙利度胺、泊马度胺、辛伐他汀和塞来昔布。可用于本发明的化疗剂包括但不限于曲妥珠单抗(**Herceptin®**)、帕妥珠单抗(Perjeta™)、拉帕替尼(**Tykerb®**)、吉非替尼(**Iressa®**)、厄洛替尼(**Tarceva®**)、西妥昔单抗(**Erbitux®**)、帕尼单抗

(**Vectibix®**)、凡德他尼(**Caprelsa®**)、维莫非尼(**Zelboraf®**)、伏立诺他(**Zolinza®**)、罗米地辛(**Istodax®**)、蓓萨罗丁(**Targretin®**)、阿利维A酸(**Panretin®**)、维甲酸(**Vesanoid®**)、卡非佐米(Kyprolis™)、普拉曲沙(**Folotyn®**)、贝伐单抗(**Avastin®**)、阿柏西普(**Zaltrap®**)、索拉非尼(**Nexavar®**)、舒尼替尼(**Sutent®**)、帕唑帕尼(**Votrient®**)、瑞戈非尼(**Stivarga®**)和卡博替尼(Cometriq™)。

[0369] 预期的其他化疗剂包括但不限于钙调神经磷酸酶抑制剂，例如环孢菌素或子囊霉素。例如环孢菌素A(**Neoral®**)、FK506(他克莫司)、吡美莫司，mTOR抑制剂，例如雷帕霉素或其衍生物，例如，西罗莫司(**Rapamune®**)、依维莫司(**Certican®**)、替西罗莫司、佐他莫司、biolimus-7、biolimus-9、rapalog，例如，地磷莫司、campath 1H、S1P受体调节剂、双重mTORC1和mTORC2抑制剂，例如Vistusertib(AZD2014)，例如芬戈莫德或其类似物，抗IL-8抗体，霉酚酸或其盐，例如，钠盐，或其前药，例如，吗替麦考酚酯(**CellCept®**)、OKT3(**OrthocloneOKT3®**)、泼尼松、ATGAM®、Thymoglobulin®、布喹那钠、OKT4、T10B9.A-3A、33B3.1、15-脱氧精脒菌素、曲培莫司、Leflunomide **Arava®**、抗CD25、抗IL2R、巴利昔单抗(**Simulect®**)、达利珠单抗(**Zenapax®**)、咪唑立宾、地塞米松、ISAtx-247、SDZ ASM 981(吡美莫司，**Elidel®**)、阿巴西普、贝拉西普、LFA31g、依那西普(由ImmuneXcite以**Enbrel®**出售)、阿达木单抗(**Humira®**)、英夫利昔单抗(**Remicade®**)、抗LFA-1抗体、那他珠单抗(**Antegren®**)、恩莫单抗、gavilimomab、戈利木单抗、抗胸腺细胞免疫球蛋白、siplizumab、阿法西普、依法利珠单抗、Pentasa、美沙拉嗪、asacol、磷酸可待因、benorylate、贝诺酯、萘普生、双氯芬酸、依托度酸、吡哆美辛、达沙替尼(**Sprycel®**)、尼罗替尼(**Tasigna®**)、博舒替尼(**Bosulif®**)、甲磺酸伊马替尼

(Gleevec®)和帕纳替尼(Iclusig™)、氨磷汀、甲磺酸多拉司琼、屈大麻酚、依泊亭- α 、依替膦酸盐、非格司亭、氟康唑、醋酸戈舍瑞林、短杆菌肽D、格拉司琼、甲酰四氢叶酸钙、利多卡因、美司钠、盐酸恩丹西酮、盐酸毛果芸香碱、吡非尔钠、瓦他拉尼、1-脱氢睾酮、别嘌呤醇钠、倍他米松、磷酸钠和醋酸倍他米松、甲酰四氢叶酸钙、结合雌激素、右雷佐生、二溴甘露醇、酯化雌激素、雌二醇、雌莫司汀磷酸钠、乙炔雌二醇、氟他胺、亚叶酸、糖皮质激素、醋酸亮丙瑞林、盐酸左旋咪唑、醋酸甲羟孕酮、醋酸甲地孕酮、甲基睾酮、尼鲁米特、醋酸奥曲肽、帕米膦酸二钠、普鲁卡因、普萘洛尔、睾酮内酯、丁卡因、柠檬酸托瑞米芬和沙格司亭。

[0370] 在一个实施方案中,化疗剂是雌激素受体配体,例如他莫昔芬、雷洛昔芬、氟维司群、双炔失碳酯、巴多昔芬、broparestriol、氯烯雌醚、克罗米芬柠檬酸盐、环芬尼、拉索昔芬、奥美昔芬或托瑞米芬;雄激素受体配体如比卡鲁胺、恩杂鲁胺、apalutamide、醋酸环丙孕酮、醋酸氯地孕酮、螺内酯、坎利酮、屈螺酮、酮康唑、托瑞米胺、醋酸阿比特龙或西咪替丁;芳香酶抑制剂,如来曲唑、阿那曲唑或依西美坦;抗炎药如泼尼松;氧化酶抑制剂如别嘌呤醇;抗癌抗体;抗癌单克隆抗体;抗CD40抗体如lucatumumab或dacetuzumab;抗CD20的抗体,例如利妥昔单抗;结合CD52的抗体,如阿仑单抗;结合整联蛋白的抗体,如volociximab或那他珠单抗;抗白介素-6受体的抗体,如托珠单抗;白介素-2模拟物,如阿地白介素;靶向IGF1的抗体,如figitumumab;靶向DR4的抗体,例如mapatumumab;靶向TRAIL-R2的抗体,例如来沙木单抗或杜拉乐明;融合蛋白,如阿塞西普;B细胞抑制剂如阿塞西普;蛋白酶体抑制剂,如卡非佐米、硼替佐米或marizomib;HSP90抑制剂如tanespimycin;HDAC抑制剂如伏立诺他、贝利司他或帕比司他;MAPK配体,如他匹莫德;PKC抑制剂,如enzastaurin;HER2受体配体,如曲妥珠单抗、拉帕替尼或帕妥珠单抗;EGFR抑制剂,如吉非替尼、厄洛替尼、西妥昔单抗、帕尼单抗或凡德他尼;天然产物,如罗米地辛;类维生素A,如蓓萨罗丁、维甲酸或维甲酸;受体酪氨酸激酶(RTK)抑制剂,如舒尼替尼、瑞戈非尼或帕唑帕尼;或VEGF抑制剂如阿柏西普、贝伐单抗或多韦替尼。

[0371] 在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂、化疗剂和免疫检查点抑制剂的组合进一步与造血生长因子的使用相结合,所述造血生长因子包括但不限于粒细胞集落刺激因子(G-CSF,例如,以Neupogen®(非格司亭)、Neulasta®(peg-非格司亭)或来格司亭出售)、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF,例如以莫拉司亭和沙格司亭(Leukine®)出售)、M-CSF(巨噬细胞集落刺激因子)、血小板生成素(巨核细胞生长发育因子(MGDF),例如以Romiplostim®和Eltrombopag®出售)白介素(IL)-12、白细胞-3、白细胞-11(脂肪生成抑制因子或奥普瑞白介素)、SCF(干细胞因子、steel因子、kit-配体或KL)和促红细胞生成素(EPO)及其衍生物(例如作为Darbepoetin、Epocept、Nanokine、Epofit、Epogen、Eprex和Procrit出售的依泊亭- α ;例如作为NeoRecormon、Recormon和Micera出售的依泊亭- β 、依泊亭- δ (以Dynepo出售)、依泊亭- ω (以Epomax出售)、依泊亭- ζ (以Silapo和Retacrit出售)以及例如Epocept、Epotrust、Erypro Safe、Repoitin、Vintor、Epofit、Erykine、Wepox、Espogen、Relipoietin、Shanpoietin、Zyrop和EPIAO)。在一个实施方案中,化合物I、化合物II、化合物III或化合物IV在施用造血生长因子之前施用。在一个实施方案中,定时施用造血生长因子以使得CDK4/6抑制剂对HSPC的作用消散。在一个实施方案中,在施用CDK4/6抑制剂后至少20小时施用生长因子。

[0372] 本文考虑的其他化疗剂,特别是在治疗女性生殖系统的异常组织如乳腺癌、卵巢癌、子宫内膜癌或子宫癌中包括雌激素抑制剂,包括但不限于SERM(选择性雌激素受体调节剂)、SERD(选择性雌激素受体降解剂)、完全雌激素受体降解剂或另一种形式的部分或完全雌激素拮抗剂。部分抗-雌激素如雷洛昔芬和他莫昔芬保留了一些雌激素样作用,包括雌激素样子宫生长刺激,以及在某些情况下,乳腺癌进展过程中的雌激素样作用,其实际刺激了肿瘤的生长。相比之下,氟维司群,一种完全抗-雌激素,对子宫没有雌激素样作用,且对他莫昔芬耐药性肿瘤有效。抗雌激素化合物的非限制性实例在转让给Astra Zeneca的W02014/19176,转让给Olema Pharmaceuticals的W02013/090921、W02014/203129、W02014/203132和US2013/0178445以及美国专利号9,078,871、8,853,423和8,703,810,以及US2015/0005286、W0 2014/205136和W0 2014/205138中提供。抗雌激素化合物的其他非限制性实例包括:SERMS,例如双炔失碳酯、巴多昔芬、broparestriol、克罗米芬柠檬酸盐、环芬尼、拉索昔芬、奥美昔芬、雷洛昔芬、他莫昔芬、托瑞米芬和氟维司群;芳香酶抑制剂如氨鲁米特、睾酮内酯、阿那曲唑、依西美坦、法倔唑、福美坦和来曲唑;和抗促性腺激素,如亮丙瑞林、西曲瑞克、烯丙雌醇、醋酸氯化孕酮、醋酸地马孕酮、地屈孕酮、醋酸甲羟孕酮、醋酸甲地孕酮、醋酸诺美孕酮、醋酸炔诺酮、孕酮和螺内酯。

[0373] 本文考虑的其他化疗剂,特别是在男性生殖系统的异常组织的治疗中,如前列腺或睾丸癌,包括但不限于雄激素(如睾酮)抑制剂,包括但不限于选择性雄激素受体调节剂、选择性雄激素受体降解剂、完全雄激素受体降解剂或另一形式的部分或完全雄激素拮抗剂。在一个实施方案中,前列腺或睾丸癌是雄激素抗性的。抗雄激素化合物的非限制性实例提供于W02011/156518和美国专利号8,455,534和8,299,112中。抗雄激素化合物的其他非限制性实例包括:醋酸氯地孕酮、螺内酯、坎利酮、屈螺酮、酮康唑、topilutamide、醋酸阿比特龙和西咪替丁。

[0374] 化疗剂可包括激酶抑制剂,包括但不限于磷酸肌醇3-激酶(PI3K)抑制剂、布鲁顿酪氨酸激酶(BTK)抑制剂或脾酪氨酸激酶(Syk)抑制剂或其组合。

[0375] PI3k抑制剂是众所周知的。PI3激酶抑制剂的实例包括但不限于渥曼青霉素、脱甲绿胶酶素、哌立福辛、艾代拉里斯、pictilisib、Palomid529、ZSTK474、PWT33597、CUDC-907和AEZS-136、duvelisib、GS-9820、GDC-0032(2-[4-[2-(2-异丙基-5-甲基-1,2,4-三唑-3-基)-5,6-二氢咪唑并[1,2-d][1,4]苯并氧氮杂环庚烷-9-基]吡唑-1-基]-2-甲基丙酰胺)、MLN-1117((2R)-1-苯氧基-2-丁基氢(S)-甲基膦酸酯;或甲基(氧代){[(2R)-1-苯氧基-2-丁基]氧基}磷)、BYL-719((2S)-N1-[4-甲基-5-[2-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-4-吡啶基]-2-噻唑基]-1,2-吡咯烷二甲酰胺)、GSK2126458(2,4-二氟-N-{2-(甲氧基)-5-[4-(4-哒嗪基)-6-喹啉基]-3-吡啶基}苯磺酰胺)、TGX-221((±)-7-甲基-2-(吗啉-4-基)-9-(1-苯基氨基乙基)-吡啶并[1,2-a]-嘧啶-4-酮)、GSK2636771(2-甲基-1-(2-甲基-3-(三氟甲基)苄基)-6-吗啉代-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸二盐酸盐)、KIN-193((R)-2-((1-(7-甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-9-基)乙基)氨基)苯甲酸)、TGR-1202/RP5264、GS-9820((S)-1-(4-((2-(2-氨基嘧啶-5-基))-7-甲基-4-吗啉基丙-1-酮)、GS-1101(5-氟-3-苯基-2-([S])-1-[9H-嘌呤-6-基氨基]-丙基)-3H-喹唑啉-4-酮)、AMG-319、GSK-2269557、SAR245409(N-(4-(N-(3-((3,5-二甲氧基苯基)氨基)喹喔啉-2-基)氨基磺酰基)苯基)-3-甲氧基-4-甲基苯甲酰胺)、BAY80-6946(2-氨基-N-(7-甲氧基-8-(3-吗啉代丙氧

基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]quinaz)、AS252424(5-[1-[5-(4-氟-2-羟基-苯基)-呋喃-2-基]-甲-(Z)-亚基]-噻唑烷-2,4-二酮)、CZ 24832(5-(2-氨基-8-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-叔丁基吡啶-3-磺酰胺)、buparlisib(5-[2,6]-二(4-吗啉基)-4-嘧啶基]-4-(三氟甲基)-2-吡啶胺)、GDC-0941(2-(1H-吡唑-4-基)-6-[[4-(甲基磺酰基)-1-哌嗪基]甲基]-4-(4-吗啉基)噻吩并[3,2-d]嘧啶)、GDC-0980((S)-1-(4-((2-(2-氨基嘧啶-5-基))-7-甲基-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-6基)甲基)哌嗪-1-基)-2-羟基丙-1-酮(也称为RG7422)、SF1126((8S,14S,17S)-14-(羧甲基)-8-(3-胍基丙基)-17-(羟甲基)-3,6,9,12,15-五氧代-1-(4-(4-氧代-8-苯基-4H-色烯-2-基)吗啉-4-鎗)-2-氧杂-7,10,13,16-四氮杂十八烷-18-酸酯)、PF-05212384(N-[4-[[4-(二甲基氨基)-1-哌啶基]羰基]苯基]-N'-[4-(4,6-二-4-吗啉基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲)、LY3023414、BEZ235(2-甲基-2-{4-[3-甲基-2-氧代-8-(喹啉-3-基)-2,3-二氢]-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]苯基}丙腈)、XL-765(N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-3-甲氧基-4-甲基苯甲酰胺)和GSK1059615(5-[[4-(4-吡啶基)-6-喹啉基]亚甲基]-2,4-噻唑烷二酮)、PX886([(3aR,6E,9S,9aR,10R,11aS)-6-[[双(丙-2-烯基)氨基]亚甲基]-5-羟基-9-(甲氧基甲基)-9a,11a-二甲基-1,4,7-三氧代-2,3,3a,9,10,11-六氢茚并[4,5h]异色烯-10-基]乙酸酯(也称为sonolisib)),和W02014/071109中描述的具有下式的结构:

[0376] BTK抑制剂是众所周知的。BTK抑制剂的实例包括依鲁替尼(也称为PCI-32765)(ImbruvicaTM)(1-[(3R)-3-[4-氨基-3-(4-苯氧基-苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-基]丙-2-烯-1-酮)、基于二苯胺并嘧啶的抑制剂如AVL-101和AVL-291/292(N-(3-((5-氟)-2-((4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺(Avila Therapeutics)(参见美国专利公开号2011/0117073,其全部内容并入本文)、达沙替尼([N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-(6-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基氨基)噻唑-5-甲酰胺]、LFM-A13(α -氰基- β -羟基- β -甲基-N-(2,5-二溴苯基)丙烯酰胺)、GDC-0834([R-N-(3-(6-(4-(1,4-二甲基-3-氧代哌嗪-2-基)苯基氨基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢吡嗪-2-基)-2-甲基苯基)-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-2-甲酰胺]、CGI-560 4-(叔丁基)-N-(3-(8-(苯基氨基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯基)苯甲酰胺、CGI-1746(4-(叔丁基)-N-(2-甲基-3-(4-甲基-6-((4-(吗啉-4-羰基)苯基)氨基)-5-氧代-4,5-二氢吡嗪-2-基)苯基)苯甲酰胺)、CNX-774(4-(4-((4-((3-丙烯酰胺基苯基)氨基))-5-氟嘧啶-2-基)氨基)苯氧基)-N-甲基吡啶酰胺)、CTA056(7-苄基-1-(3-(哌啶-1-基)丙基)-2-(4-(吡啶-4-基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-g]喹喔啉-6(5H)-酮)、GDC-0834((R)-N-(3-(6-((4-(1,4-二甲基-3-氧代哌嗪-2-基)苯基)氨基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢吡嗪-2-基)-2-甲基苯基)-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-2-甲酰胺)、GDC-0837((R)-N-(3-(6-((4-(1,4-二甲基-3-氧代哌嗪-2-基)苯基)氨基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢吡嗪-2-基)-2-甲基苯基)-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-2-甲酰胺)、HM-71224、ACP-196、ONO-4059(Ono Pharmaceuticals)、PRT062607(4-((3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)氨基)-2-(((1R,2S)-2-氨基环己基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺盐酸盐)、QL-47(1-(1-丙烯酰基二氢吡啶-6-基)-9-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯并[h][1,6]萘啶-2(1H)-酮)和RN486(6-环丙基-8-氟-2-(2-羟甲基-3-{1-甲基-5-[5-(4-甲基-哌嗪-1-基)-吡啶-2-基氨基]-6-氧代-1,6-二氢-吡啶-3-基}-苯基)-2H-异喹啉-1-酮)和其他能够抑制BTK活性的分子,例如Akinleye等,Journal of Hematology&Oncology,2013,6:59中公

开的那些BTK抑制剂,其全部内容通过引用并入本文。

[0377] Syk抑制剂是众所周知的,包括例如Cerdulatinib(4-(环丙基氨基)-2-((4-(4-(乙基磺酰基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺)、entospletinib(6-(1H-吡唑-6-基)-N-(4-吗啉代苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺)、fostamatinib([6-((5-氟-2-[(3,4,5-三甲氧基苯基)氨基]-4-嘧啶基)氨基)-2,2-二甲基-3-氧代-2,3-二氢-4H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-4-基]甲基磷酸二氢盐)、fostamatinib二钠盐((6-((5-氟-2-[(3,4,5-三甲氧基苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2,2-二甲基-3-氧代-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)甲基磷酸钠盐)、BAY 61-3606(2-(7-(3,4-二甲氧基苯基)-咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基氨基)-烟酰胺盐酸盐)、R09021(6-[(1R,2S)-2-氨基-环己基氨基]-4-(5,6-二甲基-吡啶-2-基氨基)-吡嗪-3-羧酸酰胺)、伊马替尼(格列卫;4-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]-N-(4-甲基-3-[[4-(吡啶)-3-基]嘧啶-2-基]氨基)苯基)苯甲酰胺)、星孢菌素、GSK143(2-(((3R,4R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-4-(对甲苯基氨基)嘧啶-5-甲酰胺)、PP2(1-(叔丁基)-3-(4-氯苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺)、PRT-060318(2-(((1R,2S)-2-氨基环己基)氨基)-4-(间-甲苯基氨基)嘧啶-5-甲酰胺)、PRT-062607(4-((3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)氨基)-2-(((1R,2S)-2-氨基环己基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺盐酸盐)、R112(3,3'-((5-氟嘧啶-2,4-二基)双(氮烷二基))二酚)、R348(3-乙基-4-甲基吡啶)、R406(6-((5-氟-2-((3,4,5-三甲氧基苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2,2-二甲基-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮)、YM193306(参见Singh等Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase(SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643)、7-氮杂吡啶、白皮杉醇、ER-27319(参见Singh等, Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase(SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643, 整体合并在本文中)、化合物D(参见Singh等, Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase(SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643, 其全部内容并入本文)、PRT060318(参见Singh等, Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase(SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643, 其全部内容并入本文)、木犀草素(参见Singh等, Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase(SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643, 其整体并入本文)、芹菜素(参见Singh等, Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase(SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643, 其全部内容并入本文)、槲皮素(参见Singh等, Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase(SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643, 其全部内容并入本文)、非瑟酮(参见Singh等, Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase(SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643, 其全部内容并入本文)、杨梅素(参见Singh等, Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase(SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643, 其全部内容并入本文)、桑色素(参见Singh等, Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase(SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643, 其全部内容并入本文)。

[0378] 化疗剂也可以是B细胞淋巴瘤2(Bcl-2)蛋白抑制剂。BCL-2抑制剂是本领域已知的,且包括例如ABT-199(4-[4-[[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基]哌嗪-1-基]-N-[[3-硝基-4-[[四氢-2H-吡喃-4-基]甲基]氨基]苯基]磺酰基)-2-[(1H-吡咯并

[2,3-b]吡啶-5-基)氧基]苯甲酰胺)、ABT-737(4-[4-[[2-(4-氯苯基)苯基]甲基]哌嗪-1-基]-N-[4-[(2R)-4-(二甲基氨基)-1-苯基硫烷基丁-2-基]氨基]-3-硝基苯基]磺酰基苯甲酰胺)、ABT-263((R)-4-(4-((4'-氯-4,4-二甲基-3,4,5,6-四氢-[1,1'-联苯基]-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((4-吗啉代-1)-(苯硫基)丁-2-基)氨基)-3((三氟甲基)磺酰基)苯基)磺酰基)苯甲酰胺)、GX15-070(obatoclox甲磺酸盐,(2Z)-2-[(5Z)-5-[(3,5-二甲基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-4-甲氧基吡咯-2-亚基]吡啶;甲磺酸)))、2-甲氧基-抗霉素A3、YC137(4-(4,9-二氧代-4,9-二氢萘并[2,3-d]噻唑-2-基氨基)-苯基酯)、pogodin、2-氨基-6-溴-4-(1-氰基-2-乙氧基-2-氧代乙基)-4H-色烯-3-羧酸乙基酯、尼罗替尼-d3、TW-37(N-[4-[[2-(1,1-二甲基乙基)苯基]磺酰基]苯基]-2,3,4-三羟基-5-[[2-(1-甲基乙基)苯基]甲基]苯甲酰胺)、Apogossypolone(ApoG2)或G3139(Oblimersen)。

[0379] 用于本文考虑的方法的其他化疗剂包括但不限于咪达唑仑、MEK抑制剂、RAS抑制剂、ERK抑制剂、ALK抑制剂、HSP抑制剂(例如,HSP70和HSP90抑制剂,或其组合)、RAF抑制剂、凋亡化合物、拓扑异构酶抑制剂、AKT抑制剂,包括但不限于MK-2206、GSK690693、哌立福辛、(KRX-0401)、GDC-0068、曲西立滨、AZD5363、和厚朴酚、PF-04691502和米替福新,或FLT-3抑制剂,包括但不限于P406、多韦替尼、奎扎替尼(AC220)、Amuvatinib(MP-470)、坦度替尼(MLN518)、ENMD-2076和KW-2449或其组合。MEK抑制剂的实例包括但不限于曲美替尼/GSK1120212(N-(3-{3-环丙基-5-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-6,8-二甲基-2,4,7-三氧代-3,4,6,7-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-1(2H-基)苯基}乙酰胺)、selumetinib(6-(4-溴-2-氯苯胺基)-7-氟-N-(2-羟基乙氧基)-3-甲基苯并咪唑-5-甲酰胺)、pimasertib/AS703026/MSK1935369((S)-N-(2,3-二羟基丙基)-3-((2-氟-4-碘苯基)氨基)异烟酰胺)、XL-518/GDC-0973(1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]苯基}羰基)-3-[(2S)-哌啶-2-基]氮杂环丁烷-3-醇)、refametinib/BAY869766/RDEA199(N-(3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯基氨基)-6-甲氧基苯基)-1-(2,3-二羟基丙基)环丙烷-1-磺酰胺)、PD-0325901(N-[(2R)-2,3-二羟基丙氧基]-3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-苯甲酰胺)、TAK733((R)-3-(2,3-二羟基丙基)-6-氟-5-(2-氟-4-碘苯基氨基)-8-甲基吡啶并[2,3d]嘧啶-4,7(3H,8H)-二酮)、MEK162/ARRY438162(5-[(4-溴-2-氟苯基)氨基]-4-氟-N-(2-羟基乙氧基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-6-甲酰胺)、R05126766(3-[[3-氟-2-(甲基氨磺酰基氨基)-4-吡啶基]甲基]-4-甲基-7-嘧啶-2-基氧基色烯-2-酮)、WX-554、R04987655/CH4987655(3,4-二氟-2-((2-氟-4-碘苯基)氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-5-((3-氧代-1,2-噁嗪烷-2-基)甲基)苯甲酰胺)或AZD8330(2-((2-氟-4-碘苯基)氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺)。RAS抑制剂的实例包括但不限于Reolysin和siG12D LODER。ALK抑制剂的实例包括但不限于克唑替尼、AP26113和LDK378。HSP抑制剂包括但不限于格尔德霉素或17-N-烯丙基氨基-17-去甲氧基格尔德霉素(17AAG)和根赤壳菌素。

[0380] 已知的ERK抑制剂包括SCH772984(Merck/Schering-Plough)、VTX-11e(Vertex)、DEL-22379、Ulixertinib(BVD-523,VRT752271)、GDC-0994、FR 180204、XMD8-92和ERK5-IN-1。

[0381] Raf抑制剂是众所周知的,且包括例如Vemurafinib(N-[3-[[5-(4-氯苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]羰基]-2,4-二氟苯基]-1-丙磺酰胺)、甲苯磺酸索拉非尼(4-[4-[[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基氨基]苯氧基]-N-甲基吡啶-2-甲酰胺;4-甲基苯磺

酸盐)、AZ628(3-(2-氰基丙-2-基)-N-(4-甲基-3-(3-甲基-4-氧代-3,4-二氢喹啉-6-基氨基)苯基)苯甲酰胺)、NVP-BHG712(4-甲基-3-(1-甲基-6-(吡啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氨基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺)、RAF-265(1-甲基-5-[2-[5-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基]吡啶-4-基]氧基-N-[4-(三氟甲基)苯基]苯并咪唑-2-胺)、2-Bromoaldisine(2-溴-6,7-二氢-1H,5H-吡咯并[2,3-c]氮杂萘-4,8-二酮)、Raf激酶抑制剂IV(2-氯-5-酮)(2-苯基-5-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-4-基)苯酚)和索拉非尼N-氧化物(4-[4-[[[4-氯-3(三氟甲基)苯基]氨基]羰基]氨基]苯氧基)-N-甲基-2-吡啶甲酰胺1-氧化物)。

[0382] 可用于本发明的已知拓扑异构酶I抑制剂包括(S)-10-[(二甲基氨基)甲基]-4-乙基-4,9-二羟基-1H-吡喃并[3',4':6,7]吡啶并[1,2-b]喹啉-3,14(4H,12H)-二酮一盐酸盐(拓扑替康)、(S)-4-乙基-4-羟基-1H-吡喃[3',4':6,7]吡啶并[1,2-b]喹啉-3,14-(4H,12H)-二酮(喜树碱)、(1S,9S)-1-氨基-9-乙基-5-氟-1,2,3,9,12,15-六氢-9-羟基-4-甲基-10H,13H-苯并(de)吡喃并(3',4':6,7)吡啶并(1,2-b)喹啉-10,13-二酮(依喜替康)、(7-(4-甲基哌嗪亚甲基)-10,11-亚乙二氧基-20(S)-喜树碱(勒托替康)或(S)-4,11-二乙基-3,4,12,14-四氢-4-羟基-3,14-二氧化1H-吡喃并[3',4':6,7]吡啶并[1,2-b]喹啉-9-基-[1,4'联哌啶]-1'-羧酸酯(伊立替康)、(R)-5-乙基-9,10-二氟-5-羟基-4,5-二氢噁庚因并[3',4':6,7]吡啶并[1,2-b]喹啉-3,15(1H,13H)-二酮(二氟替康)、(4S)-11-((E)-((1,1-二甲基乙氧基)亚氨基)甲基)-4-乙基-4-羟基-1,12-二氢-14H-吡喃并(3',4':6,7)吡啶并(1,2-b)喹啉-3,14(4H)-二酮(吉马替康)、(S)-8-乙基-8-羟基-15-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-11,14-二氢-2H-[1,4]二噁英并[2,3-g]吡喃并[3',4':6,7]吡啶并[1,2-b]喹啉-9,12(3H,8H)-二酮(勒托替康)、(4S)-4-乙基-4-羟基-11-[2-[(1-甲基乙基)氨基]乙基]-1H-吡喃并[3',4':6,7]吡啶并[1,2-b]喹啉-3,14(4H,12H)-二酮(贝洛替康)、6-((1,3-二羟基丙烷-2-基)氨基)-2,10-二羟基-12-((2R,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)-12,13-二氢-5H-吡啶并[2,3-a]吡咯并[3,4-c]吡唑-5,7(6H)-二酮(edotecarin)、8,9-二甲氧基-5-(2-N,N-二甲基氨基乙基)-2,3-亚甲二氧基-5H-二苯并(c,h)(1,6)萘啶-6-酮(topovale)、苯并[6,7]吡啶并[1,2-b]喹啉-11(13H)-酮(rosettacin)、(S)-4-乙基-4-羟基-11-(2-(三甲基甲硅烷基)乙基)-1H-吡喃并[3',4':6,7]吡啶并[1,2-b]喹啉-3,14(4H,12H)-二酮(cositecan)、四({4S)-9-[(1,4'-联哌啶基)-1'-羰基]氧基}-4,11-二乙基-3,14-二氧化-3,4,12,14-四氢-1H-吡喃并[3',4':6,7]吡啶并[1,2-b]喹啉-4-基}N,N',N'',N''-{甲烷四基四[亚甲基聚(氧乙烯)氧基(1-氧代乙烯)]}四甘氨酸四盐酸盐(etirinotecan pegol)、10-羟基-喜树碱(HOCPT)、9-硝基喜树碱(鲁比替康)、SN38(7-乙基-10-羟基喜树碱)和10-羟基-9-硝基喜树碱(CPT109)、(R)-9-氯-5-乙基-5-羟基-10-甲基-12-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-4,5-二氢噁庚因并(oxepino)[3',4':6,7]吡啶并[1,2-b]喹啉-3,15(1H,13H)-二酮(elmotecan)。

[0383] 在一个实施方案中,化疗剂不是芳香酶抑制剂。在一个实施方案中,化疗剂不是雌激素或雄激素受体激动剂或拮抗剂。

[0384] 生长因子

[0385] 在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂,化疗剂和检查点抑制剂的组合进一步与造血生长因子的组合相结合,包括但不限于粒细胞集落刺激因子(G-CSF,例如,以Neupogen(非格司亭)、Neulasta(peg-filgrastim)或lenograstim出售)、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因

子(GM-CSF,例如以molgramostim和sargramostim(Leukine)出售)、M-CSF(巨噬细胞集落刺激因子)、血小板生成素(巨核细胞生长发育因子(MGDF),例如以Romiplostim和Eltrombopag出售)、白介素(IL)-12、白介素-3、白介素-11(脂肪形成抑制因子或oprelvekin)、SCF(干细胞因子,steel因子,kit-配体或KL)和促红细胞生成素(EPO)及其衍生物(例如以Darbepoetin、Epocept、Nanokine、Epoft、Epogen、Eprex和Procrit出售的依泊亭- α ;以例如NeoRecormon、Recormon和Micera出售的依泊亭- β)、依泊亭- δ (以例如Dynepo商品名销售)、依泊亭- ω (以例如Epomax出售)、依泊亭- ζ (以Silapo和Retacrit出售)以及例如Epocept、Epotrust、Erypro Safe、Repoitin、Vintor、Epoft、Erykine、Wepox、Espogen、Relipoietin、Shanpoiectin、Zyrop和EPIAO)。在一个实施方案中,化合物I、化合物II、化合物III或化合物IV在施用造血生长因子之前施用。在一个实施方案中,定时施用造血生长因子以使CDK4/6抑制剂对HSPC的作用消散。在一个实施方案中,在施用CDK4/6抑制剂后至少20小时施用生长因子。

[0386] 癌症或肿瘤类型

[0387] 如本文所考虑的,CDK4/6抑制剂的特定定时使用与化疗剂和免疫检查点抑制剂组合可用于治疗患有癌症或肿瘤的受试者。在一个实施方案中,癌症或肿瘤是CDK4/6-复制依赖性癌症或肿瘤。在一个实施方案中,癌症或肿瘤是非CDK4/6-复制依赖性癌症或肿瘤。在一个实施方案中,癌症是实体癌症或肿瘤。在一个实施方案中,癌症或肿瘤是非实体癌症或肿瘤。在一个实施方案中,实体肿瘤表达PD-L1。在一个实施方案中,癌症是血液癌症。在某些方面,癌症是白血病、淋巴瘤或多发性骨髓瘤。

[0388] 特别地,本文描述的方法可用于治疗患有Rb阳性癌症或其他Rb阳性异常细胞增殖性疾病的受试者。在一些实施方案中,癌症或细胞增殖病症是CDK4/6-复制依赖性癌症或细胞增殖病症,其是指需要CDK4/6的活性用于复制或增殖或可能是通过CDK4/6抑制剂的活性抑制生长的癌症或细胞增殖病症。这种类型的癌症和病症的特征在于(例如,具有表现出该特征的细胞)存在功能性成视网膜细胞瘤蛋白。这些癌症和病症被归类为Rb阳性的。Rb阳性异常细胞增殖病症和本文所用该术语的变型是指由不受控制或异常的细胞分裂引起的病症或疾病,其特征存在于存在功能性成视网膜细胞瘤蛋白,其可包括癌症。在本发明的一个方面,CDK4/6抑制剂的使用与本文所述的其他治疗剂和方法的组合可用于治疗非癌性Rb阳性异常细胞增殖病症。此类病症的实例可包括非恶性淋巴组织增生、非恶性乳腺肿瘤、牛皮癣、关节炎、皮炎、癌前结肠病变或髓、血管生成障碍、免疫介导和非免疫介导的炎症性疾病、关节炎、与年龄相关的黄斑变性、糖尿病和其他非癌性或良性细胞增殖疾病。

[0389] 适合于施用本文所述化合物的靶向癌症可包括Rb阳性的:雌激素受体阳性癌、HER2阴性晚期乳腺癌、晚期转移性乳腺癌、脂肪肉瘤、非小细胞肺癌、肝癌、卵巢癌、成胶质细胞瘤、难治性实体肿瘤、成视网膜细胞瘤阳性乳腺癌以及成视网膜细胞瘤阳性子宫内膜、阴道和卵巢癌以及肺和支气管癌、结肠腺癌、直肠腺癌、中枢神经系统生殖细胞肿瘤、畸胎瘤、雌激素受体阴性乳腺癌、雌激素受体阳性乳腺癌、家族性睾丸生殖细胞肿瘤、HER2阴性乳腺癌、HER2阳性乳腺癌、男性乳腺癌、卵巢未成熟畸胎瘤、卵巢成熟畸胎瘤、卵巢单胚层和高度特化畸胎瘤、孕酮受体阴性乳腺癌、孕激素受体阳性乳腺癌、复发性乳腺癌、复发结肠癌、复发性性腺外生殖细胞肿瘤、复发性性腺外非精原细胞生殖细胞肿瘤、复发性性腺外精原细胞瘤、复发性恶性睾丸生殖细胞肿瘤、复发性黑色素瘤、复发性卵巢生殖细胞肿瘤、复

发性直肠癌、III期性腺外非精原细胞性生殖细胞肿瘤、III期性腺外精原细胞瘤、III期恶性睾丸生殖细胞肿瘤、III期卵巢生殖细胞肿瘤、IV期乳腺癌、IV期结肠癌、IV期性腺外非精原细胞生殖细胞肿瘤、IV期性腺外精原细胞瘤、IV期黑色素瘤、IV期卵巢生殖细胞肿瘤、IV期直肠癌、睾丸未成熟畸胎瘤、睾丸成熟畸胎瘤。在特定实施方案中,靶向癌症包括雌激素受体阳性、HER2阴性晚期乳腺癌、晚期转移性乳腺癌、脂肪肉瘤、非小细胞肺癌、肝癌、卵巢癌、成胶质细胞瘤、难治性实体肿瘤、成视网膜细胞瘤阳性乳腺癌以及成视网膜细胞瘤阳性子宫内膜、阴道和卵巢癌以及肺和支气管癌、转移性结肠直肠癌、伴CDK4突变或扩增的转移性黑色素瘤或顺铂耐药性不可切除的生殖细胞肿瘤。

[0390] 在一个实施方案中,该受试者具有膀胱癌、胃食管癌、软组织肉瘤、胆管癌/胆囊癌、卵巢癌或宫颈癌。

[0391] 在一个实施方案中,Rb阳性癌选自Rb阳性癌瘤、肉瘤,包括但不限于肺癌、骨癌、胰腺癌、皮肤癌、头颈癌、皮肤或眼内黑色素瘤、子宫癌、卵巢癌、直肠癌、肛门癌、胃癌、结肠癌、乳腺癌、子宫癌、输卵管癌、子宫内膜癌、子宫颈癌、阴道癌、外阴癌、食道癌、小肠癌、内分泌系统癌、甲状腺癌、甲状旁腺癌、肾上腺癌、软组织肉瘤、尿道癌、阴茎癌、前列腺癌、膀胱癌、肾癌或输尿管癌、肾细胞癌、肾盂癌、中枢神经系统(CNS)肿瘤、原发性中枢神经系统淋巴瘤、脊髓轴肿瘤、脑干胶质瘤、垂体腺瘤或一种或多种上述癌症的组合。

[0392] 在一个实施方案中,Rb阳性癌选自Rb阳性:纤维肉瘤、粘液肉瘤、软骨肉瘤、骨肉瘤、脊索瘤、恶性纤维组织细胞瘤、血管肉瘤、血管肉瘤、淋巴管肉瘤、间皮瘤、平滑肌肉瘤、横纹肌肉瘤、鳞状细胞癌;表皮样癌、恶性皮肤附件瘤、腺癌、肝细胞瘤、肝细胞癌、肾细胞癌、肾上腺肿瘤、胆管癌、移行细胞癌、绒毛膜癌、精原细胞瘤、胚胎细胞瘤、间变性胶质瘤;多形性成胶质细胞瘤、神经母细胞瘤、成神经管细胞瘤、恶性脑膜瘤、恶性神经鞘瘤、神经纤维肉瘤、甲状旁腺癌、甲状腺髓样癌、支气管类癌、嗜铬细胞瘤、胰岛细胞癌、恶性类癌、恶性副神经节瘤、黑色素瘤、Merkel细胞瘤、叶状囊性肉瘤、唾液腺癌、胸腺癌、膀胱癌和肾母细胞瘤。

[0393] 在更多实施方案中,Rb阳性癌症或病症包括血液病症或血液恶性肿瘤,包括但不限于髓样病症、淋巴样病症、白血病、淋巴瘤、骨髓增生异常综合征(MDS)、骨髓增殖性疾病(MPD)、肥大细胞障碍和骨髓瘤(例如,多发性骨髓瘤)等。T-细胞、B-细胞和/或NK-细胞的异常增殖可导致多种疾病,例如癌症、增殖性疾病和炎性/免疫疾病。患有这些疾病的宿主,例如人,可以用有效量的如本文所述的组合进行治疗,以实现症状减轻(姑息剂)或基础疾病减少(疾病改善剂)。

[0394] 实例包括T细胞或NK细胞淋巴瘤,例如但不限于:外周T细胞淋巴瘤;间变性大细胞淋巴瘤,例如间变性淋巴瘤激酶(ALK)阳性、ALK阴性间变性大细胞淋巴瘤或原发性皮肤间变性大细胞淋巴瘤;血管免疫母细胞淋巴瘤;皮肤T细胞淋巴瘤,例如蕈样真菌病、Sézary综合征、原发性皮肤间变性大细胞淋巴瘤、原发性皮肤CD30+T细胞淋巴瘤增殖性疾病;原发性皮肤侵袭性表皮性CD8+细胞毒性T细胞淋巴瘤;原发性皮肤 γ - δ T细胞淋巴瘤;原发性皮肤小/中CD4+T细胞淋巴瘤和淋巴瘤样丘疹病;成人T细胞白血病/淋巴瘤(ATLL);爆发性NK细胞淋巴瘤;肠病型T细胞淋巴瘤;血红素 γ - δ T-细胞淋巴瘤;淋巴母细胞淋巴瘤;鼻NK/T-细胞淋巴瘤;治疗相关的T细胞淋巴瘤;例如在实体器官或骨髓移植后出现的淋巴瘤;T-细胞幼淋巴细胞性白血病;T-细胞大颗粒淋巴细胞白血病;NK细胞的慢性淋巴组织增生性疾病;侵袭

性NK细胞白血病；儿童期全身性EBV+T-细胞淋巴增殖性疾病（与慢性活动性EBV感染有关）；种痘样水疱病-样淋巴瘤；成人T细胞白血病/淋巴瘤；肠病相关T细胞淋巴瘤；肝脾T细胞淋巴瘤；或皮下脂膜炎样T细胞淋巴瘤。

[0395] 在一个实施方案中，本文描述的方法可用于治疗具有淋巴瘤或者淋巴细胞或髓细胞增殖病症或异常的宿主，例如人。例如，本文所述的方法可以施用具有霍奇金淋巴瘤或非霍奇金淋巴瘤的宿主。例如，宿主可以具有非霍奇金淋巴瘤，例如但不限于：AIDS相关淋巴瘤；间变性大细胞淋巴瘤；血管免疫母细胞性淋巴瘤；爆发性NK细胞淋巴瘤；伯基特氏淋巴瘤；伯基特样淋巴瘤（小型非切割细胞淋巴瘤）；慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤；皮肤T细胞淋巴瘤；弥漫性大B细胞淋巴瘤；肠病型T细胞淋巴瘤；滤泡性淋巴瘤；肝脾 γ - δ T 细胞淋巴瘤；淋巴母细胞淋巴瘤；套细胞淋巴瘤；边缘区淋巴瘤；鼻T细胞淋巴瘤；小儿淋巴瘤；外周T细胞淋巴瘤；原发性中枢神经系统淋巴瘤；T-细胞白血病；转化淋巴瘤；治疗相关的T-细胞淋巴瘤；或瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症。

[0396] 或者，本文所述的方法可用于治疗患有霍奇金淋巴瘤的受试者，例如人，例如但不限于：结节性硬化症经典霍奇金淋巴瘤（CHL）；混合细胞CHL；淋巴细胞耗竭CHL；淋巴细胞富集的CHL；淋巴细胞主要霍奇金淋巴瘤；或结节性淋巴细胞优势HL。

[0397] 或者，本文所述的方法可用于治疗特定的B细胞淋巴瘤或增殖性疾病，例如但不限于：多发性骨髓瘤；弥漫性大B细胞淋巴瘤；滤泡性淋巴瘤；粘膜相关淋巴组织淋巴瘤（MALT）；小细胞淋巴细胞性淋巴瘤；纵隔大B细胞淋巴瘤；淋巴结边缘区B细胞淋巴瘤（NMZL）；脾边缘区淋巴瘤（SMZL）；血管内大B细胞淋巴瘤；原发性积液淋巴瘤；或淋巴瘤样肉芽肿；B细胞幼淋巴细胞白血病；毛细胞白血病；脾淋巴瘤/白血病，无法分类的；脾弥漫性红髓小B细胞淋巴瘤；毛细胞白血病-变型；淋巴浆细胞性淋巴瘤；重链病，例如， α 重链病、 γ 重链病、 μ 重链病；浆细胞骨髓瘤；骨的孤立性浆细胞瘤；骨外浆细胞瘤；原发性皮肤毛囊中心淋巴瘤；T细胞/组织细胞富集的大B细胞淋巴瘤；与慢性炎症有关的DLBCL；爱泼斯坦-巴尔病毒（EBV）+老年人DLBCL；原发性纵隔（胸腺）大B细胞淋巴瘤；原发性皮肤DLBCL，腿型；ALK+大B细胞淋巴瘤；浆细胞性淋巴瘤；HHV8相关多中心引起的大B细胞淋巴瘤；Castleman病；B细胞淋巴瘤，无法分类，具有弥漫性大B细胞淋巴瘤之间的特征；或B细胞淋巴瘤，无法分类，具有弥漫性大B细胞淋巴瘤和经典霍奇金淋巴瘤之间的特征。

[0398] 在一个实施方案中，本文所述的方法可用于治疗白血病。例如，受试者可能患有淋巴细胞或骨髓源的急性或慢性白血病，例如但不限于：急性淋巴细胞白血病（ALL）；急性髓性白血病（AML）；慢性淋巴细胞白血病（CLL）；慢性粒细胞白血病（CML）；幼年髓单核细胞白血病（JMML）；毛细胞白血病（HCL）；急性早幼粒细胞白血病（AML亚型）；大颗粒淋巴细胞白血病；或成人T-细胞慢性白血病。在一个实施方案中，患者患有急性髓性白血病，例如未分化的AML（M0）；成髓细胞白血病（M1；有/无最小细胞成熟）；成髓细胞白血病（M2；细胞成熟）；早幼粒细胞白血病（M3或M3变体[M3V]）；髓单核细胞白血病（M4或M4变体，伴随嗜酸粒细胞增多[M4E]）；单核细胞白血病（M5）；红白血病（M6）；或巨核母细胞性白血病（M7）。

[0399] 在一些实施方案中，待治疗的癌症选自雌激素受体阳性、HER2阴性晚期乳腺癌、晚期（late-line）转移性乳腺癌、脂肪肉瘤、非小细胞肺癌、肝癌、卵巢癌、成胶质细胞瘤、难治性实体肿瘤、成视网膜细胞瘤阳性乳腺癌以及成视网膜细胞瘤阳性子宫内膜、阴道和卵巢癌以及肺和支气管癌。

[0400] 非CDK4/6-复制依赖性细胞增殖疾病,例如在某些类型的癌症中可见,可以通过细胞周期蛋白依赖性激酶1 (CDK1) 活性增加,细胞周期蛋白依赖性激酶2 (CDK2) 活性增加,成视网膜细胞瘤肿瘤抑制蛋白 (Rb) 的缺失、缺陷或缺乏 (Rb-null),高水平的MYC表达,细胞周期蛋白E1、E2增加和细胞周期蛋白A增加的一种或组合来表征。癌症的特征可以是成视网膜细胞瘤肿瘤抑制蛋白或一种或多种成视网膜细胞瘤家族成员蛋白 (例如但不限于p107和p130) 的表达减少。在一个实施方案中,受试者具有Rb-null或Rb缺陷的癌症,包括但不限于小细胞肺癌、三阴性乳腺癌、HPV阳性头颈癌、视网膜母细胞瘤、Rb阴性膀胱癌、Rb阴性前列腺癌、骨肉瘤或宫颈癌。

[0401] CDK4/6-复制依赖性癌症可以使用标准技术基于肿瘤类型和分子遗传学推断,并且可以通过包括但不限于以下的一种或多种来表征:CDK1或CDK2的活性增加,成视网膜细胞瘤肿瘤抑制蛋白 (Rb) 的损失、缺陷或缺乏,高水平的MYC表达,细胞周期蛋白E (例如E1或E2) 增加和细胞周期蛋白A增加,或者Rb灭活蛋白表达 (如HPV编码的E7)。此类癌症可包括但不限于小细胞肺癌、视网膜母细胞瘤、HPV阳性恶性肿瘤如宫颈癌和某些头颈癌、MYC扩增的肿瘤如Burkitts'淋巴瘤和三阴性乳腺癌;某些类的肉瘤、某些类的非小细胞肺癌、某些类的黑色素瘤、某些类的胰腺癌、某些类的白血病、某些类的淋巴瘤、某些类的脑癌、某些类的结肠癌、某些类的前列腺癌、某些类的卵巢癌、某些类的子宫癌、某些类的甲状腺和其他内分泌组织癌、某些类的唾液腺癌、某些类的胸腺癌、某些类的肾癌、某些类的膀胱癌和某些类的睾丸癌。

[0402] 在一些实施方案中,癌症选自小细胞肺癌、视网膜母细胞瘤和三阴性 (ER/PR/Her2 阴性) 或“基底样”乳腺癌,其几乎总是具有灭活的成视网膜细胞瘤肿瘤抑制蛋白 (Rb),且因此不要求CDK4/6活性以增殖。三阴性 (基底样) 乳腺癌也几乎总是在遗传上或功能上Rb-null的。此外,某些病毒诱导的癌症 (例如宫颈癌和头颈癌的子集) 表达病毒蛋白 (E7),其使Rb失活而使得这些肿瘤功能性上为Rb-null。一些肺癌也被认为是由HPV引起的。在一个特定的实施方案中,癌症是小细胞肺癌,并且患者用选自依托泊苷、卡铂和顺铂或其组合的DNA损伤剂治疗。

[0403] 成视网膜细胞瘤 (Rb) 肿瘤抑制蛋白 (Rb阳性) 的存在或不存在可以通过本领域普通技术人员已知的任何标准测定来确定,包括但不限于Western印迹、ELISA (酶联免疫吸附试验)、IHC (免疫组织化学) 和FACS (荧光激活细胞分选)。测定的选择将取决于所利用的组织、细胞系或替代组织样品,例如,蛋白质印迹和ELISA可以用于任何或所有类型的组织、细胞系或替代组织,而IHC方法在本发明的方法中使用的组织是肿瘤活组织检查的情况中将是更合适的。FAC分析最适用于单细胞悬液的样品,如细胞系和分离的外周血单核细胞。参见例如,US20070212736“Functional Immunohistochemical Cell Cycle Analysis as a Prognostic Indicator for Cancer”。或者,分子遗传学测试可用于确定成视网膜细胞瘤基因状态。成视网膜细胞瘤的分子遗传学测试包括以下如Lohmann和Gallie “Retinoblastoma.Gene Reviews” (2010):“A comprehensive,sensitive and economical approach for the detection of mutations in the RB1gene in retinoblastoma” Journal of Genetics,88(4),517-527 (2009) 中所述的内容。

[0404] 在一个实施方案中,受试者患有表达PD-L1的癌症。PD-L1表达可以通过本领域已知的方法确定。例如,PD-L1表达可以使用PD-L1 IHC 22C3 pharmDx,由Dako和Bristol-

Meyers Squibb开发的FDA批准的体外诊断免疫组织化学 (IHC) 测试,作为派姆单抗治疗的伴随测试来检测。这是使用Autostainer Lin 48上的单克隆小鼠抗PD-L1,克隆22C3PD-L1和EnVision FLEX可视化系统的定性测定,以检测福尔马林固定、石蜡包埋 (FFPE) 人非小细胞肺癌组织的PD-L1。可以使用肿瘤比例评分 (TPS) 测量表达水平,TPS测量显示部分或完全膜染色的活肿瘤细胞的百分比。染色可显示1%至100%的PD-L1表达。

[0405] PD-L1表达也可以使用PD-L1 IHC 28-8 pharmDx,由Dako和Merck开发的FDA批准的体外诊断免疫组织化学 (IHC) 测试,作为纳武单抗治疗的伴随测试来检测。该定性测定使用Autostainer Lin 48上的单克隆兔抗PD-L1,克隆28-8和EnVision FLEX可视化系统来检测福尔马林固定的、石蜡包埋的 (FFPE) 人非小细胞肺癌组织中的PD-L1。

[0406] 用于PD-L1检测的其他商业测试包括Ventana SP263测定 (由Ventana与AstraZeneca合作开发) (其利用单克隆兔抗PD-L1,克隆SP263) 和Ventana SP142测定 (由Ventana与Genentech/Roche合作开发) (其使用兔单克隆抗PD-L1克隆SP142)。

[0407] 在一个实施方案中,PD-L1表达癌症选自小细胞肺癌、非小细胞肺癌、膀胱癌、肾细胞癌、胃癌、头颈癌、间皮瘤、Merkel细胞癌、卵巢癌、黑色素瘤、胰腺癌或其他实体肿瘤。

[0408] 治疗方案

[0409] 如本文所考虑的,CDK4/6抑制剂与化疗剂 (例如DNA损伤化疗剂) 和免疫检查点抑制剂组合以本文所述的剂量特定定时施用,使得由CDK4/6抑制剂诱导的G0/G1阻滞性质上是短期和短暂的。在细胞周期G1期内静息的细胞比增殖细胞更能抵抗化疗剂的损伤作用。

[0410] 如本文所述,CDK4/6抑制剂可在用化疗剂治疗之前、在用化疗剂治疗期间、在暴露于化疗剂后或以其组合施用于受试者。如本文所考虑的,CDK4/6抑制剂通常以允许药物容易进入血流的方式施用,例如通过静脉内 (IV) 注射。在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂在用化疗剂治疗之前少于约24小时、20小时、16小时、12小时、8小时或4小时、2.5小时、2小时、1小时、半小时或更少时间内施用。在可选的实施方案中,化合物在用化疗剂治疗之前少于约48小时、40小时、36小时或32小时或更短时间施用于受试者。在一个实施方案中,选择性CDK4/6抑制剂是快速起效的短半衰期CDK4/6抑制剂。在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂是化合物I。

[0411] 通常,在化疗剂治疗之前将CDK4/6抑制剂施用于受试者,使得化合物在用化疗剂治疗之前或期间达到峰值血清水平。在一个实施方案中,在施用化疗剂之前约30分钟将CDK4/6抑制剂施用于受试者。在一个实施方案中,将CDK4/6抑制剂在约30分钟的时间内施用受试者,和然后化疗剂施用于受试者。在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂与化疗剂暴露同时或紧密接近地施用。如果需要,化合物可以在化疗剂治疗期间多次施用以使抑制作用最大化,特别是当化疗药物长期施用或具有长半衰期时。在替代实施方案中,CDK4/6抑制剂可以在化疗剂暴露后施用 (如果需要),以减轻与化疗剂暴露相关的健康细胞损伤。在某些实施方案中,CDK4/6抑制剂在化疗剂暴露后至多约半小时、至多约1小时、至多约2小时、至多约4小时、至多约8小时、至多约10小时、至多约12小时、至多约14小时、至多约16小时或至多约20小时或更长时间施用。在具体实施方案中,CDK4/6抑制剂在暴露于化疗剂后至多约12小时至20小时施用。在一个实施方案中,选择性CDK4/6抑制剂是快速起效的短半衰期CDK4/6抑制剂。在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂是化合物I。

[0412] 在一个方面,CDK4/6抑制剂的使用可以在标准化疗剂量时间表或方案与多天周期

的免疫检查点抑制剂组合的诱导给药方案中施用。在一个实施方案中,多天周期为21天。在进一步的实施方案中,21-天周期重复1、2、3、4或5次或更多次。例如,可施用CDK4/6抑制剂使得CDK4/6-复制依赖性HSPC和免疫效应细胞在化疗剂暴露期间在G1期停滞,其中,由于化合物的G1-阻滞效应的快速消散,在化合物暴露后不久,大量健康细胞重新进入细胞周期并且能够变成激活的和/或复制,例如,在少于约24、30、40或约48小时内。在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂与化疗剂和免疫检查点抑制剂组合施用,其包括但不限于其中施用化疗剂的治疗方案:每21天的第1-3天;每28天的第1-3天;每3周的第1天;每28天的第1天、第8天和第15天;每28天的第1天和第8天;每21天的第1天和第8天;每21天的第1-5天;每周的第1天,持续6-8周;第1天、第22天和第43天;每周的第1天和第2天;第1-4天和第22-25天;第1-4天、第22-25天和第43-46天;和类似类型的方案,其中CDK4/6-复制依赖性细胞在化疗剂暴露期间在G1期停滞。在另一个实施方案中,每天、隔天、每三天、每周一次或每周两次施用免疫检查点抑制剂。在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂是化合物I,免疫检查点抑制剂是PD-1、PD-L1或CTLA-4抑制剂。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是PD-L1抑制剂。在一个实施方案中,PD-L1抑制剂是阿特殊单抗。在一个实施方案中,化疗剂是卡铂和依托泊苷。在一个实施方案中,化疗剂是拓扑替康。

[0413] 在一个方面,CDK4/6抑制剂的使用可以在标准化疗剂量时间表或方案和免疫检查点抑制剂维持给药方案中施用,其中CDK4/6抑制剂和化疗剂是单独施用多天周期,且一旦多天周期完成,则施用免疫检查点抑制剂。在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂和化疗剂施用21天周期并在第22天开始,免疫检查点抑制剂施用至少21天、至少42天、至少63天、至少84天或至少105天。在一个实施方案中,在施用免疫检查点抑制剂之前,CDK4/6抑制剂和化疗剂施用的21天周期重复1、2、3、4或5次。在一个实施方案中,每日一次施用免疫检查点抑制剂。在一个实施方案中,每隔一天施用免疫检查点抑制剂。在一个实施方案中,每三天施用免疫检查点抑制剂。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂每周施用一次。在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂是化合物I,免疫检查点抑制剂是PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂或CTLA-4抑制剂。在一个实施方案中,检查点抑制剂是PD-L1抑制剂。在一个实施方案中,PD-L1抑制剂是阿特殊单抗,化疗剂是卡铂和依托泊苷。在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂为化合物I,免疫检查点抑制剂为阿特殊单抗,和化疗剂为拓扑替康。

[0414] 在一个方面,CDK4/6抑制剂的使用可以在诱导和维持给药方案中与标准化疗给药时间表或方案和免疫检查点抑制剂一起施用,其中CDK4/6抑制剂、化疗剂和免疫检查点抑制剂在诱导期中施用多天周期,并且一旦多天周期完成,则在维持期中进一步施用免疫检查点抑制剂。在一个实施方案中,诱导期是21天周期。在进一步的实施方案中,21-天诱导期重复至多1、2、3、4或5次。在一个实施方案中,维持期至少为21天、至少42天、至少63天、至少84天或至少105天。在一个实施方案中,每日一次施用免疫检查点抑制剂。在一个实施方案中,每隔一天施用免疫检查点抑制剂。在一个实施方案中,每三天施用免疫检查点抑制剂。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂每周施用一次。在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂是化合物I,免疫检查点抑制剂选自PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂或CTLA-4抑制剂。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是PD-L1抑制剂。在一个实施方案中,PD-L1抑制剂是阿特殊单抗,和化疗剂是卡铂和依托泊苷。在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂为化合物I,免疫检查点抑制剂为阿特殊单抗,和化疗剂为拓扑替康。

[0415] 在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂与免疫检查点抑制剂和化疗剂组合可用于增加患有癌症或肿瘤的受试者的肿瘤内免疫浸润群体中的促炎性免疫效应细胞群体。在一个实施方案中,与没有特定定时施用CDK4/6抑制剂的肿瘤内促炎性免疫效应细胞群体中的促炎性免疫效应细胞群体相比,促炎性免疫效应细胞群体增加10%、20%、30%、40%、50%或更多。在一个实施方案中,与没有特定定时施用CDK4/6抑制剂的肿瘤内促炎性免疫效应细胞群体中的促炎性免疫效应细胞群体相比,肿瘤内免疫细胞浸润群体体中的促炎性免疫效应细胞群体增加约10%。在一个实施方案中,与没有特定定时施用CDK4/6抑制剂的肿瘤内促炎性免疫效应细胞群体中的促炎性免疫效应细胞群体相比,肿瘤内免疫细胞浸润群体体中的促炎性免疫效应细胞群体增加约20%。在一个实施方案中,与没有特定定时施用CDK4/6抑制剂的肿瘤内促炎性免疫效应细胞群体中的促炎性免疫效应细胞群体相比,肿瘤内免疫细胞浸润群体体中的促炎性免疫效应细胞群体增加约30%。在一个实施方案中,与没有特定定时施用CDK4/6抑制剂的肿瘤内促炎性免疫效应细胞群体中的促炎性免疫效应细胞群体相比,肿瘤内免疫细胞浸润群体体中的促炎性免疫效应细胞群体增加约40%。在一个实施方案中,与没有特定定时施用CDK4/6抑制剂的肿瘤内促炎性免疫效应细胞群体中的促炎性免疫效应细胞群体相比,肿瘤内免疫细胞浸润群体体中的促炎性免疫效应细胞群体增加约50%。在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂为化合物I。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂为CTLA-4抑制剂、PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂。在一个实施方案中,PD-L1抑制剂是阿特殊单抗。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是CTLA-4抑制剂,其选自伊匹单抗(Yervoy®)、tremelimumab、AGEN1884和AGEN2041。在一个实施方案中,该免疫检查点抑制剂是选自纳武单抗(Opdivo®)、派姆单抗(Keytruda®)和匹地利珠单抗的PD-1抑制剂。

[0416] 在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂与免疫检查点抑制剂和化疗剂组合可用于增加患有癌症或肿瘤的受试者的肿瘤内免疫细胞浸润群体中的T-细胞激活。在一个实施方案中,激活的T-细胞是CD4+T-细胞。在一个实施方案中,激活的T-细胞是CD8+T-细胞。在一个实施方案中,激活的T-细胞产生干扰素 γ 。在一个实施方案中,肿瘤内免疫细胞浸润群体中激活的T-细胞的百分比为约5%、10%、15%、20%或更多。在一个实施方案中,肿瘤内免疫细胞浸润群体中激活的T-细胞百分比为约5%。在一个实施方案中,肿瘤内免疫细胞浸润群体中激活的T-细胞百分比为约10%。在一个实施方案中,肿瘤内免疫细胞浸润群体中激活的T-细胞百分比约为15%。在一个实施方案中,肿瘤内免疫细胞浸润群体中激活的T-细胞的百分比为约20%。在一个实施方案中,由于IL2基因、IL18基因或LTA基因的上调,干扰素 γ 的产生增加。在一个实施方案中,由于IL2基因的上调,干扰素 γ 的产生增加。在一个实施方案中,由于IL18基因的上调,干扰素 γ 的产生增加。在一个实施方案中,由于LTA基因的上调,干扰素 γ 的产生增加。在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂为化合物I。在一个实施方案中,该免疫检查点抑制剂为CTLA-4抑制剂、PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂。在一个实施方案中,PD-L1抑制剂是阿特殊单抗。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是CTLA-4抑制剂,其选自伊匹单抗(Yervoy®)、tremelimumab、AGEN1884和AGEN2041。在一个实施方案中,该免疫检查点抑制剂是选自纳武单抗(Opdivo®)、派姆单抗(Keytruda®)和匹地利珠单抗的PD-1抑制剂。

[0417] 在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂与免疫检查点抑制剂和化疗剂组合可用于减少患有癌症或肿瘤的受试者中肿瘤内免疫细胞浸润群体中调节T-细胞(Treg)的数量。在。在一个实施方案中,Treg是CD4+CD25+Treg。在一个实施方案中,与来自未接受CDK4/6抑制剂的受试者的肿瘤内细胞浸润群体相比,肿瘤内细胞浸润群体中调节T-细胞群体减少了约10%、20%、30%、40%或更多。在一个实施方案中,与来自未接受CDK4/6抑制剂的受试者的肿瘤内细胞浸润群体相比,肿瘤内细胞浸润群体中的调节T-细胞群减少了约10%。在一个实施方案中,与来自未接受CDK4/6抑制剂的受试者的肿瘤内细胞浸润群相比,肿瘤内细胞浸润群中的调节T-细胞群减少了约20%。在一个实施方案中,与来自未接受CDK4/6抑制剂的受试者的肿瘤内细胞浸润群相比,肿瘤内细胞浸润群中的调节T-细胞群减少了约30%。在一个实施方案中,与来自未接受CDK4/6抑制剂的受试者的肿瘤内细胞浸润群相比,肿瘤内细胞浸润群中的调节T-细胞群减少了约40%。在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂为化合物I。在一个实施方案中,该免疫检查点抑制剂为CTLA-4抑制剂、PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂。在一个实施方案中,PD-L1抑制剂是阿特殊单抗。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是CTLA-4抑制剂,其选自伊匹单抗(Yervoy®)、tremelimumab、AGEN1884和AGEN2041。在一个实施方案中,该免疫检查点抑制剂是选自纳武单抗(Opdivo®)、派姆单抗(Keytruda®)和匹地利珠单抗的PD-1抑制剂。在一个实施方案中,选择性CDK4/6抑制剂是快速起效的短半衰期CDK4/6抑制剂。在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂是化合物I。

[0418] 在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂与免疫检查点抑制剂和化疗剂组合可用于抑制患有癌症或肿瘤的受试者的肿瘤内细胞浸润细胞群中调节T-细胞的免疫抑制功能。在一个实施方案中,Treg是CD4+CD25+Treg。在一个实施方案中,与单独的化疗剂/检查点抑制剂相比,CD4+T细胞群中肿瘤内Treg的比例在处理至少7、8、9、10或15天或更长时间后至少降低10%、20%、25%、30%、35%、40%或50%。在一个实施方案中,通过磷酸-Rb的减少来测量调节性T细胞的免疫抑制功能。在一个实施方案中,与来自未接受CDK4/6抑制剂的受试者的肿瘤内的免疫细胞浸润细胞群体相比,调节T细胞中磷酸化Rb的水平降低至少10%、20%、30%、40%、50%或更多。在一个实施方案中,与来自未接受CDK4/6抑制剂的受试者的肿瘤内免疫细胞浸润群体相比,调节T-细胞中的磷酸-Rb水平降低约10%。在一个实施方案中,与来自未接受CDK4/6抑制剂的受试者的肿瘤内免疫细胞浸润群体相比,调节T-细胞中的磷酸-Rb水平降低约20%。在一个实施方案中,与来自未接受CDK4/6抑制剂的受试者的肿瘤内免疫细胞浸润群体相比,调节T-细胞中的磷酸-Rb水平降低约30%。在一个实施方案中,与来自未接受CDK4/6抑制剂的受试者的肿瘤内免疫细胞浸润群体相比,调节T-细胞中的磷酸-Rb水平降低约40%。在一个实施方案中,与来自未接受CDK4/6抑制剂的受试者的肿瘤内免疫细胞浸润群体相比,调节T-细胞中的磷酸-Rb水平降低约50%。在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂为化合物I。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂为CTLA-4抑制剂、PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂。在一个实施方案中,PD-L1抑制剂是阿特殊单抗。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是CTLA-4抑制剂,其选自伊匹单抗(Yervoy®)、tremelimumab、AGEN1884和AGEN2041。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是选自纳武单抗(Opdivo®)、派姆单抗(Keytruda®)和匹地利珠单抗的PD-1抑制剂。在一个实施方案中,选择性CDK4/6抑制剂

是快速起效的短半衰期CDK4/6抑制剂。在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂是化合物I。

[0419] 在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂与免疫检查点抑制剂和化疗剂组合可用于增强患有癌症或肿瘤的受试者中肿瘤特异性记忆T-细胞的产生。在一个实施方案中,在受试者的脾脏中发现的肿瘤特异性记忆T细胞的百分比增加总T细胞群体的至少约0.25%、0.5%、0.75%、1%或更多。在一个实施方案中,在受试者的脾脏中发现的肿瘤特异性记忆T细胞的百分比增加总T细胞群体的约0.25%。在一个实施方案中,在受试者的脾脏中发现的肿瘤特异性记忆T细胞的百分比增加总T细胞群体的约0.5%。在一个实施方案中,在受试者的脾脏中发现的肿瘤特异性记忆T细胞的百分比在总T细胞群体中增加约0.75%。在一个实施方案中,在受试者的脾脏中发现的肿瘤特异性记忆T细胞的百分比在总T细胞群体中增加约1%。在一个实施方案中,在受试者的血液中发现的肿瘤特异性记忆T细胞的百分比增加总T细胞群体的至少约0.5%、1%、1.5%或更多。在一个实施方案中,在受试者的血液中发现的肿瘤特异性记忆T细胞的百分比增加总T细胞群体的约0.5%。在一个实施方案中,在受试者的血液中发现的肿瘤特异性记忆T细胞的百分比增加总T细胞群体的约1%。在一个实施方案中,在受试者的血液中发现的肿瘤特异性记忆T细胞的百分比增加总T细胞群体的约1.5%。在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂为化合物I。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂为CTLA-4抑制剂、PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂。在一个实施方案中,PD-L1抑制剂是阿特殊单抗。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是CTLA-4抑制剂,其选自伊匹单抗(Yervoy®)、tremelimumab、AGEN1884和AGEN2041。在一个实施方案中,该免疫检查点抑制剂是选自纳武单抗(Opdivo®)、派姆单抗(Keytruda®)和匹地利珠单抗的PD-1抑制剂。在一个实施方案中,选择性CDK4/6抑制剂是快速起效的短半衰期CDK4/6抑制剂。在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂是化合物I。

[0420] 在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂与免疫检查点抑制剂和化疗剂组合可用于在患有癌症或肿瘤的受试者中保护肿瘤免疫细胞免于化疗的影响。在一个实施方案中,保护肿瘤内免疫细胞免受化疗的毒性的影响导致抗肿瘤免疫反应增强。在一个实施方案中,受保护的肿瘤内免疫细胞选自CD8+T细胞、CD4+T细胞、自然杀伤细胞、单核细胞性髓源抑制细胞(mMDSC)和粒细胞性髓源抑制细胞(gMDSCs)。在一个实施方案中,受保护的肿瘤内免疫细胞是CD8+T细胞。在一个实施方案中,受保护的肿瘤内免疫细胞是CD4+T细胞。在一个实施方案中,受保护的肿瘤内免疫细胞是自然杀伤细胞。在一个实施方案中,受保护的肿瘤内免疫细胞是mMDSC。在一个实施方案中,受保护的肿瘤内免疫细胞是gMDSCs。在一个实施方案中,肿瘤内免疫细胞的增殖百分比比脾脏中发现的免疫细胞的增殖高至少约5%、10%、15%、20%、25%或30%。在一个实施方案中,肿瘤内免疫细胞的增殖百分比比在脾中发现的免疫细胞的增殖高约5%。在一个实施方案中,肿瘤内免疫细胞的增殖百分比比在脾中发现的免疫细胞的增殖高约10%。在一个实施方案中,肿瘤内免疫细胞的增殖百分比比在脾中发现的免疫细胞的增殖高约15%。在一个实施方案中,肿瘤内免疫细胞的增殖百分比比在脾中发现的免疫细胞的增殖高约20%。在一个实施方案中,肿瘤内免疫细胞的增殖百分比比在脾中发现的免疫细胞的增殖高约25%。在一个实施方案中,肿瘤内免疫细胞的增殖百分比比在脾中发现的免疫细胞的增殖高约30%。在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂为化合物I。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂为CTLA-4抑制剂、PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂。在一

个实施方案中,PD-L1抑制剂是阿特珠单抗。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是CTLA-4抑制剂,其选自伊匹单抗(Yervoy®)、tremelimumab、AGEN1884和AGEN2041。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是选自纳武单抗(Opdivo®)、派姆单抗(Keytruda®)和匹地利珠单抗的PD-1抑制剂。在一个实施方案中,肿瘤内免疫细胞的增殖可在约6-24小时内被抑制高达约50%、60%、70%、75%、80%或更多。在一个实施方案中,肿瘤内免疫细胞的增殖可在约6至24小时内被抑制约50%。在一个实施方案中,肿瘤内免疫细胞的增殖可在约6至24小时内被抑制约60%。在一个实施方案中,肿瘤内免疫细胞的增殖可在约6至24小时内被抑制约70%。在一个实施方案中,肿瘤内免疫细胞的增殖可在约6至24小时内被抑制约75%。在一个实施方案中,肿瘤内免疫细胞的增殖可在约6至24小时内被抑制约80%。在一个实施方案中,肿瘤内免疫细胞可以在大约等于或小于30、40、45、48、50或60小时内恢复。在一个实施方案中,肿瘤内免疫细胞在约30小时内恢复。在一个实施方案中,肿瘤内免疫细胞在约40小时内恢复。在一个实施方案中,肿瘤内免疫细胞在约45小时内恢复。在一个实施方案中,肿瘤内免疫细胞在约48小时内恢复。在一个实施方案中,肿瘤内免疫细胞在约50小时内恢复。在一个实施方案中,肿瘤内免疫细胞在约60小时内恢复。在一个实施方案中,选择性CDK4/6抑制剂是快速起效的短半衰期CDK4/6抑制剂。在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂是化合物I。

[0421] 在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂与免疫检查点抑制剂和化疗剂组合可用于增加患有癌症或肿瘤的受试者的肿瘤内免疫浸润群体中的促炎性免疫效应细胞群体。在一个实施方案中,与没有特别定时施用选择性的快速起效的短半衰期CDK4/6抑制剂的肿瘤内免疫细胞浸润群体中的促炎性免疫效应细胞群体相比,肿瘤内免疫细胞浸润群体中的促炎性免疫效应细胞群体增加高达10%、20%、30%、40%、50%或更多。在一个实施方案中,与没有特别定时施用选择性的快速起效的短半衰期CDK4/6抑制剂的肿瘤内免疫细胞浸润群体中的促炎性免疫效应细胞群体相比,肿瘤内免疫细胞浸润群体中的促炎性免疫效应细胞群体增加约10%。在一个实施方案中,与没有特别定时施用选择性的快速起效的短半衰期CDK4/6抑制剂的肿瘤内免疫细胞浸润群体中的促炎性免疫效应细胞群体相比,肿瘤内免疫细胞浸润群体中的促炎性免疫效应细胞群体增加约20%。在一个实施方案中,与没有特别定时施用选择性的快速起效的短半衰期CDK4/6抑制剂的肿瘤内免疫细胞浸润群体中的促炎性免疫效应细胞群体相比,肿瘤内免疫细胞浸润群体中的促炎性免疫效应细胞群体增加约30%。在一个实施方案中,与没有特别定时施用选择性的快速起效的短半衰期CDK4/6抑制剂的肿瘤内免疫细胞浸润群体中的促炎性免疫效应细胞群体相比,肿瘤内免疫细胞浸润群体中的促炎性免疫效应细胞群体增加约40%。在一个实施方案中,与没有特别定时施用选择性的快速起效的短半衰期CDK4/6抑制剂的肿瘤内免疫细胞浸润群体中的促炎性免疫效应细胞群体相比,肿瘤内免疫细胞浸润群体中的促炎性免疫效应细胞群体增加约50%。在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂为化合物I。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂为CTLA-4抑制剂、PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂。在一个实施方案中,PD-L1抑制剂是阿特珠单抗。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是CTLA-4抑制剂,其选自伊匹单抗(Yervoy®)、tremelimumab、AGEN1884和AGEN2041。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是选自纳武单抗(Opdivo®)、派姆单抗(Keytruda®)和匹地利珠单抗的PD-1抑制剂。在一个实施方案

中,选择性CDK4/6抑制剂是快速起效的短半衰期CDK4/6抑制剂。在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂是化合物I。

[0422] 在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂与免疫检查点抑制剂和化疗剂组合可用于增加患有癌症或肿瘤的受试者的肿瘤内免疫细胞浸润群体中的T-细胞激活。在一个实施方案中,激活的T-细胞是CD4+T-细胞。在一个实施方案中,激活的T-细胞是CD8+T-细胞。在一个实施方案中,激活的T-细胞产生干扰素 γ 。在一个实施方案中,肿瘤内免疫细胞浸润群体中激活的T-细胞的百分比为约5%、10%、15%、20%或更多。在一个实施方案中,肿瘤内免疫细胞浸润群体中激活的T-细胞百分比为约5%。在一个实施方案中,肿瘤内免疫细胞浸润群体中激活的T-细胞百分比为约10%。在一个实施方案中,肿瘤内免疫细胞浸润群体中激活的T-细胞百分比约为15%。在一个实施方案中,肿瘤内免疫细胞浸润群体中激活的T-细胞的百分比为约20%。在一个实施方案中,由于IL2基因、IL18基因或LTA基因的上调干扰素 γ 的产生增加。在一个实施方案中,由于IL2基因的上调,干扰素 γ 的产生增加。在一个实施方案中,由于IL18基因的上调,干扰素 γ 的产生增加。在一个实施方案中,由于LTA基因的上调,干扰素 γ 的产生增加。在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂为化合物I。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂为CTLA-4抑制剂、PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂。在一个实施方案中,PD-L1抑制剂是阿特殊单抗。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是CTLA-4抑制剂,其选自伊匹单抗(**Yervoy®**)、tremelimumab、AGEN1884和AGEN2041。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是选自纳武单抗(**Opdivo®**)、派姆单抗(**Keytruda®**)和匹地利珠单抗的PD-1抑制剂。

[0423] 在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂与免疫检查点抑制剂和化疗剂组合可用于减少患有癌症或肿瘤的受试者的肿瘤内免疫细胞浸润群体中调节T-细胞(Treg)群体。在一个实施方案中,Treg是CD4+CD25+Treg。在一个实施方案中,与来自未接受选择性的快速起效的短半衰期CDK4/6抑制剂的受试者的肿瘤内细胞浸润群体相比,肿瘤内细胞浸润群体中调节T-细胞群体减少了约10%、20%、30%、40%或更多。在一个实施方案中,与未接受选择性的短半衰期CDK4/6抑制剂的受试者的肿瘤内细胞浸润群体相比,肿瘤内细胞浸润群体中的调节T-细胞群减少了约10%。在一个实施方案中,与未接受选择性的短半衰期CDK4/6抑制剂的受试者的肿瘤内细胞浸润群体相比,肿瘤内细胞浸润群体中的调节T-细胞群减少了约20%。在一个实施方案中,与未接受选择性的短半衰期CDK4/6抑制剂的受试者的肿瘤内细胞浸润群体相比,肿瘤内细胞浸润群体中的调节T-细胞群减少了约30%。在一个实施方案中,与未接受选择性的短半衰期CDK4/6抑制剂的受试者的肿瘤内细胞浸润群体相比,肿瘤内细胞浸润群体中的调节T-细胞群减少了约40%。在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂为化合物I。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂为CTLA-4抑制剂、PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂。在一个实施方案中,PD-L1抑制剂是阿特殊单抗。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是CTLA-4抑制剂,其选自伊匹单抗(**Yervoy®**)、tremelimumab、AGEN1884和AGEN2041。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是选自纳武单抗(**Opdivo®**)、派姆单抗(**Keytruda®**)和匹地利珠单抗的PD-1抑制剂。

[0424] 在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂与免疫检查点抑制剂和化疗剂组合可用于抑制

患有癌症或肿瘤的受试者的肿瘤内细胞浸润细胞群体中调节T-细胞的免疫抑制功能。在一个实施方案中,Treg是CD4+CD25+Treg。在一个实施方案中,与单独的化疗剂/检查点抑制剂相比,CD4+T细胞群体中肿瘤内Treg的比例在处理至少7、8、9、10或15天或更长时间后低至多10%、20%、25%、30%、35%、40%或50%。在一个实施方案中,通过磷酸-Rb的减少来测量调节性T细胞的免疫抑制功能。在一个实施方案中,与来自未接受CDK4/6抑制剂的受试者的肿瘤内的免疫细胞浸润细胞群体相比,调节T细胞中磷酸化Rb的水平降低至少10%、20%、30%、40%、50%或更多。在一个实施方案中,与来自未接受CDK4/6抑制剂的受试者的肿瘤内免疫细胞浸润群体相比,调节T-细胞中的磷酸-Rb水平降低约10%。在一个实施方案中,与来自未接受CDK4/6抑制剂的受试者的肿瘤内免疫细胞浸润群体相比,调节T-细胞中的磷酸-Rb水平降低约20%。在一个实施方案中,与来自未接受CDK4/6抑制剂的受试者的肿瘤内免疫细胞浸润群体相比,调节T-细胞中的磷酸-Rb水平降低约30%。在一个实施方案中,与来自未接受CDK4/6抑制剂的受试者的肿瘤内免疫细胞浸润群体相比,调节T-细胞中的磷酸-Rb水平降低约40%。在一个实施方案中,与来自未接受CDK4/6抑制剂的受试者的肿瘤内免疫细胞浸润群体相比,调节T-细胞中的磷酸-Rb水平降低约50%。在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂为化合物I。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂为CTLA-4抑制剂、PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂。在一个实施方案中,PD-L1抑制剂是阿特珠单抗。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是CTLA-4抑制剂,其选自伊匹单抗(Yervoy®)、tremelimumab、AGEN1884和AGEN2041。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是选自纳武单抗(Opdivo®)、派姆单抗(Keytruda®)和匹地利珠单抗的PD-1抑制剂。

[0425] 在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂与免疫检查点抑制剂和化疗剂组合可用于增强患有癌症或肿瘤的受试者中肿瘤特异性记忆T-细胞的产生。在一个实施方案中,在受试者的脾脏中发现的肿瘤特异性记忆T细胞的百分比增加总T细胞群体的至少约0.25%、0.5%、0.75%、1%或更多。在一个实施方案中,在受试者的脾脏中发现的肿瘤特异性记忆T细胞的百分比增加总T细胞群体的约0.25%。在一个实施方案中,在受试者的脾脏中发现的肿瘤特异性记忆T细胞的百分比增加总T细胞群体的约0.5%。在一个实施方案中,在受试者的脾脏中发现的肿瘤特异性记忆T细胞的百分比在总T细胞群体中增加约0.75%。在一个实施方案中,在受试者的脾脏中发现的肿瘤特异性记忆T细胞的百分比在总T细胞群体中增加约1%。在一个实施方案中,在受试者的血液中发现的肿瘤特异性记忆T细胞的百分比增加总T细胞群体的至少约0.5%、1%、1.5%或更多。在一个实施方案中,在受试者的血液中发现的肿瘤特异性记忆T细胞的百分比增加总T细胞群体的约0.5%。在一个实施方案中,在受试者的血液中发现的肿瘤特异性记忆T细胞的百分比增加总T细胞群体的约1%。在一个实施方案中,在受试者的血液中发现的肿瘤特异性记忆T细胞的百分比增加总T细胞群体的约1.5%。在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂为化合物I。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂为CTLA-4抑制剂、PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂。在一个实施方案中,PD-L1抑制剂是阿特珠单抗。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是CTLA-4抑制剂,其选自伊匹单抗(Yervoy®)、tremelimumab、AGEN1884和AGEN2041。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是选自纳武单抗(Opdivo®)、派姆单抗(Keytruda®)和匹地利珠单抗的PD-1抑制剂。

[0426] 在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂与免疫检查点抑制剂和化疗剂组合可用于在患

有癌症或肿瘤的受试者中保护肿瘤免疫细胞免于化疗的影响。在一个实施方案中,保护肿瘤内免疫细胞免受化疗毒性的影响导致抗肿瘤免疫反应增强。在一个实施方案中,受保护的肿瘤内免疫细胞选自CD8⁺T细胞、CD4⁺T细胞、自然杀伤细胞、单核细胞性髓源抑制细胞(mMDSC)和粒细胞性髓源抑制细胞(gMDSCs)。在一个实施方案中,受保护的肿瘤内免疫细胞是CD8⁺T细胞。在一个实施方案中,受保护的肿瘤内免疫细胞是CD4⁺T细胞。在一个实施方案中,受保护的肿瘤内免疫细胞是自然杀伤细胞。在一个实施方案中,受保护的肿瘤内免疫细胞是mMDSC。在一个实施方案中,受保护的肿瘤内免疫细胞是gMDSCs。在一个实施方案中,肿瘤内免疫细胞的增殖百分比比脾脏中发现的免疫细胞的增殖高至少约5%、10%、15%、20%、25%或30%。在一个实施方案中,肿瘤内免疫细胞的增殖百分比比在脾中发现的免疫细胞的增殖高约5%。在一个实施方案中,肿瘤内免疫细胞的增殖百分比比在脾中发现的免疫细胞的增殖高约10%。在一个实施方案中,肿瘤内免疫细胞的增殖百分比比在脾中发现的免疫细胞的增殖高约15%。在一个实施方案中,肿瘤内免疫细胞的增殖百分比比在脾中发现的免疫细胞的增殖高约20%。在一个实施方案中,肿瘤内免疫细胞的增殖百分比比在脾中发现的免疫细胞的增殖高约25%。在一个实施方案中,肿瘤内免疫细胞的增殖百分比比在脾中发现的免疫细胞的增殖高约30%。在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂为化合物I。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂为CTLA-4抑制剂、PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂。在一个实施方案中,PD-L1抑制剂是阿特珠单抗。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是CTLA-4抑制剂,其选自伊匹单抗(Yervoy®)、tremelimumab、AGEN1884和AGEN2041。在一个实施方案中,该免疫检查点抑制剂是选自纳武单抗(Opdivo®)、派姆单抗(Keytruda®)和匹地利珠单抗的PD-1抑制剂。在一个实施方案中,肿瘤内免疫细胞的增殖在约6-24小时内可抑制高达约50%、60%、70%、75%、80%或更多。在一个实施方案中,肿瘤内免疫细胞的增殖在约6至24小时内可抑制约50%。在一个实施方案中,肿瘤内免疫细胞的增殖在约6至24小时内可抑制约60%。在一个实施方案中,肿瘤内免疫细胞的增殖在约6至24小时内可抑制约70%。在一个实施方案中,肿瘤内免疫细胞的增殖在约6至24小时内可抑制约75%。在一个实施方案中,肿瘤内免疫细胞的增殖在约6至24小时内可抑制约80%。在一个实施方案中,肿瘤内免疫细胞可在大约等于或小于30、40、45、48、50或60小时内恢复。在一个实施方案中,肿瘤内免疫细胞在约30小时内恢复。在一个实施方案中,肿瘤内免疫细胞在约40小时内恢复。在一个实施方案中,肿瘤内免疫细胞在约45小时内恢复。在一个实施方案中,肿瘤内免疫细胞在约48小时内恢复。在一个实施方案中,肿瘤内免疫细胞在约50小时内恢复。在一个实施方案中,肿瘤内免疫细胞在约60小时内恢复。

[0427] 在一个实施方案中,受试者患有小细胞肺癌,并且CDK4/6抑制剂化合物I在21天治疗周期中在第1天的依托泊苷或卡铂及第2天和第3天的依托泊苷施用之前约30分钟在约30分钟时间内静脉内施用,其中受试者在21天周期一线治疗方案期间的第1天施用依托泊苷和卡铂,并且在第2天和第3天施用依托泊苷,其中受试者进一步施用免疫检查点抑制剂。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是PD-1、CTLA-4抑制剂或PD-L1抑制剂。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是PD-L1抑制剂,例如阿特珠单抗。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是CTLA-4抑制剂,其选自伊匹单抗(Yervoy®)、tremelimumab、AGEN1884和AGEN2041。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是选自纳武单抗(Opdivo®)、派姆单抗

(Keytruda®)和匹地利珠单抗的PD-1抑制剂。

[0428] 在一个实施方案中,受试者患有小细胞肺癌,并且CDK4/6抑制剂化合物I在21天治疗周期期间拓扑替康施用之前约30分钟在约30分钟时间内静脉内施用,其中受试者在21天周期二线或三线治疗方案期间,在第1、2、3、4和5天施用拓扑替康,其中受试者进一步施用免疫检查点抑制剂。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是CTLA-4抑制剂、PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是PD-L1抑制剂,例如阿特珠单抗。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是CTLA-4抑制剂,其选自伊匹单抗(Yervoy®)、tremelimumab、AGEN1884和AGEN2041。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是选自纳武单抗(Opdivo®)、派姆单抗(Keytruda®)和匹地利珠单抗的PD-1抑制剂。

[0429] 在一个实施方案中,受试者患有小细胞肺癌,并且CDK4/6抑制剂化合物I在21天治疗周期期间拓扑替康施用之前约30分钟在约30分钟时间内静脉内施用,其中受试者在21天周期二线或三线治疗方案期间,在第1、2和3天施用拓扑替康,其中受试者进一步施用免疫检查点抑制剂。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是CTLA-4抑制剂、PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是PD-L1抑制剂,例如阿特珠单抗。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是CTLA-4抑制剂,其选自伊匹单抗(Yervoy®)、tremelimumab、AGEN1884和AGEN2041。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是选自纳武单抗(Opdivo®)、派姆单抗(Keytruda®)和匹地利珠单抗的PD-1抑制剂。

[0430] 在一个实施方案中,受试者患有小细胞肺癌,且CDK4/6抑制剂化合物I在诱导和维持给药方案中施用,其中化合物I在卡铂、依托泊苷和免疫检查点抑制剂施用前约30分钟在约30分钟时间内静脉内施用,其中卡铂在在21-天诱导期化疗周期的第1天施用和依托泊苷在第1天、第2天和第3天施用和21天周期重复1、2、3、4或5次,其中受试者还在诱导期完成时开始的维持期中仅施用免疫检查点抑制剂。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂在维持期中进一步施用至少21天、至少42天、至少63天、至少84天或至少105天。在一个实施方案中,每日一次施用免疫检查点抑制剂。在一个实施方案中,每隔一天施用免疫检查点抑制剂。在一个实施方案中,每三天施用免疫检查点抑制剂。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂每周施用一次。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是阿特珠单抗。

[0431] 在一个实施方案中,受试者患有小细胞肺癌,并且CDK4/6抑制剂化合物I以诱导和维持给药方案施用,其中化合物I在在21-天诱导期化疗周期的第1天、第2天、第3天、第4天和第5天的每一天拓扑替康和免疫检查点抑制剂施用前约30分钟在约30分钟时间内静脉内施用,和21-天周期重复四次,其中受试者进一步在诱导期完成时开始的维持期中仅施用免疫检查点抑制剂。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂在维持期中进一步施用至少21天、至少42天、至少63天、至少84天或至少105天。在一个实施方案中,每日一次施用免疫检查点抑制剂。在一个实施方案中,每隔一天施用免疫检查点抑制剂。在一个实施方案中,每三天施用免疫检查点抑制剂。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂每周施用一次。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是阿特珠单抗。

[0432] 如本文所考虑的,CDK4/6抑制剂与免疫检查点抑制剂的组合可以与许多标准的化疗治疗方案结合使用,例如但不限于小细胞肺癌治疗方案,例如但不限于:每21天第1天顺

铂60mg/m²IV加第1-3天依托泊苷120mg/m²IV,4个周期;每28天第1天顺铂80mg/m²IV加第1-3天依托泊苷100mg/m²IV,4个周期;每21-28d第1天顺铂60-80mg/m²IV加第1-3天依托泊苷80-120mg/m²IV(最多4个周期);每28天第1天卡铂AUC 5-6min*mg/mL IV加第1-3天依托泊苷80-100mg/m²IV(最多4个周期);每21-28天第1天顺铂60-80mg/m²IV加第1-3天依托泊苷80-120mg/m²IV;每28天第1天卡铂AUC 5-6min*mg/mL IV加第1-3天依托泊苷80-100mg/m²IV(最多6个周期);每28天第1天顺铂60mg/m²IV加第1天、第8天和第15天伊立替康60mg/m²IV(最多6个周期);每21天第1天和第8天顺铂30mg/m²IV或80mg/m²IV加第1天和第8天伊立替康65mg/m²IV(最多6个周期);每28天第1天卡铂AUC 5min*mg/mL IV加第1、8和15天伊立替康50mg/m²IV(最多6个周期);每21天第1天卡铂AUC 4-5IV加第1天伊立替康150-200mg/m²IV(最多6个周期);每21-28d第1天环磷酰胺800-1000mg/m²IV加第1天多柔比星40-50mg/m²IV加第1天长春新碱1-1.4mg/m²IV(最多6个周期);每4wk每日依托泊苷50mg/m²P0,共3wk;每21天第1-5天拓扑替康2.3mg/m²P0;每21天第1-5天拓扑替康1.5mg/m²IV;每28天第1天卡铂AUC 5min*mg/mL IV加第1天、第8天和第15天伊立替康50mg/m²IV;每21天第1天卡铂AUC 4-5IV加第1天伊立替康150-200mg/m²IV;每28天第1、8和15天顺铂30mg/m²IV加第1、8和15天伊立替康60mg/m²IV;每28天第1天顺铂60mg/m²IV加第1、8和15天伊立替康60mg/m²IV;每21天第1天和第8天顺铂30mg/m²IV或第1天80mg/m²IV加第1天和第8天伊立替康65mg/m²IV;每8周每周紫杉醇80mg/m²IV,共6wk;每3周第1天紫杉醇175mg/m²IV;每4wk每日依托泊苷50mg/m²P0,共3wk;每21天第1-5天拓扑替康2.3mg/m²P0;每21天第1-5天拓扑替康1.5mg/m²IV;每28天第1天卡铂AUC 5min*mg/mL IV加第1天、第8天和第15天伊立替康50mg/m²IV;每21d第1天卡铂AUC 4-5IV加第1天伊立替康150-200mg/m²IV;每28天第1、8和15天顺铂30mg/m²IV加第1、8和15天伊立替康60mg/m²IV;每28天第1天顺铂60mg/m²IV加第1、8和15天伊立替康60mg/m²IV;每21天第1天和第8天顺铂30mg/m²IV或第1天80mg/m²IV加第1天和第8天伊立替康65mg/m²IV;每8周每周紫杉醇80mg/m²IV,共6wk;和每3wk第1天紫杉醇175mg/m²IV。在替代实施方案中,施用化合物I以在小细胞肺癌治疗方案中提供化学保护,例如但不限于:每21天第1-5天拓扑替康2.0mg/m²P0;每21天第1-5天拓扑替康1.5-2.3mg/m²P0;第1天至第3天依托泊苷100mg/m²静脉注射(IV)加第1天和第2天顺铂50mg/m²IV(每3周施用的治疗周期,最多6个周期);第1天至第3天依托泊苷100mg/m²静脉注射(IV)加第1天卡铂300mg/m²IV(每3周施用的治疗周期,最多6个周期);卡铂(第1天300mg/m²IV)和第1-4天递增剂量的依托泊苷,开始于80mg/m²IV;卡铂125mg/m²/天,与依托泊苷200mg/m²/天组合,施用3天;第1天至第3天依托泊苷80-200mg/m²静脉注射(IV)加第1天卡铂125-450mg/m²IV(每21-28天施用的治疗周期);每28天第1天卡铂AUC 4-6min*mg/mL IV加第1-3天依托泊苷80-200mg/m²IV(最多4个周期)。在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂为化合物I。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂为CTLA-4抑制剂、PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂。在一个实施方案中,PD-L1抑制剂是阿特珠单抗。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是CTLA-4抑制剂,其选自伊匹单抗(Yervoy®)、tremelimumab、AGEN1884和AGEN2041。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是选自纳武单抗(Opdivo®)、派姆单抗(Keytruda®)和匹地利珠单抗的PD-1抑制剂。

[0433] 在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂与免疫检查点抑制剂组合可以与许多标准的化疗治疗方案结合使用,例如但不限于非CDK4/6-复制依赖性头颈癌治疗方案,例如但不限

于:第1、22和43天顺铂 $100\text{mg}/\text{m}^2\text{IV}$ 或每周 $40\text{--}50\text{mg}/\text{m}^2\text{IV}$,共6-7wk;在放射治疗开始前1周西妥昔单抗 $400\text{mg}/\text{m}^2\text{IV}$ 负荷剂量,然后每周 $250\text{mg}/\text{m}^2$ (用地塞米松、苯海拉明和雷尼替丁预先用药);每周第2天顺铂 $20\text{mg}/\text{m}^2\text{IV}$,至多7周加每周第1天紫杉醇 $30\text{mg}/\text{m}^2\text{IV}$,至多7wk;第1-4天和第22-25天顺铂 $20\text{mg}/\text{m}^2/\text{天IV}$ 加第1-4天和第22-25天通过连续IV输注5-FU $1000\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$;在辐射日给予的第1-5天通过连续IV输注5-FU $800\text{mg}/\text{m}^2$ 加羟基脲 1g PO q12h (每个周期11个剂量);每隔一周给予的化疗和放疗,总共13周;在第1-4天、第22-25天和第43-46天卡铂 $70\text{mg}/\text{m}^2/\text{天IV}$ 加第1-4、22-25和43-46天通过连续静脉输注5-FU $600\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$;每周第1天卡铂AUC 1.5IV加每周第1天紫杉醇 $45\text{mg}/\text{m}^2\text{IV}$;第1、2和43天顺铂 $100\text{mg}/\text{m}^2\text{IV}$ 或每周 $40\text{--}50\text{mg}/\text{m}^2\text{IV}$,共6-7wk;每3周第1天多西他赛 $75\text{mg}/\text{m}^2\text{IV}$ 加第1天顺铂 $100\text{mg}/\text{m}^2\text{IV}$ 加第1-4天连续静脉输注5-FU $100\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$,3上周期,然后3-8wk后,放疗期间每周卡铂AUC 1.5IV,最多7周;每3周第1天多西他赛 $75\text{mg}/\text{m}^2\text{IV}$ 加第1天顺铂 $75\text{mg}/\text{m}^2\text{IV}$ 加第1-4天连续静脉输注5-FU $750\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$,共4个周期;每3wk第1天顺铂 $100\text{mg}/\text{m}^2\text{IV}$ 进行6个周期加每3wk第1-4天连续静脉输注5-FU $1000\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 进行6个周期加第1天西妥昔单抗 $400\text{mg}/\text{m}^2\text{IV}$ 负荷剂量,然后每周 $250\text{mg}/\text{m}^2\text{IV}$ 直至疾病进展(地塞米松、苯海拉明和雷尼替丁预先用药);每3周第1天卡铂AUC $5\text{min}\cdot\text{mg}/\text{mL IV}$,6个周期加每3周第1-4天连续静脉输注5-FU $1000\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$,6个周期加第1天西妥昔单抗 $400\text{mg}/\text{m}^2\text{IV}$ 负荷剂量,然后每周 $250\text{mg}/\text{m}^2\text{IV}$ 直至疾病进展(地塞米松、苯海拉明和雷尼替丁预先用药);每3周第1天顺铂 $75\text{mg}/\text{m}^2\text{IV}$ 加第1天多西他赛 $75\text{mg}/\text{m}^2\text{IV}$;每3wk第1天顺铂 $75\text{mg}/\text{m}^2\text{IV}$ 加第1天紫杉醇 $175\text{mg}/\text{m}^2\text{IV}$;每3周第1天卡铂AUC 6IV加第1天多西他赛 $65\text{mg}/\text{m}^2\text{IV}$;每3周第1天卡铂AUC 6IV加第1天紫杉醇 $200\text{mg}/\text{m}^2\text{IV}$;每3-4wk顺铂第1天 $75\text{--}100\text{mg}/\text{m}^2\text{IV}$ 加第1天西妥昔单抗 $400\text{mg}/\text{m}^2\text{IV}$ 负荷剂量,然后每周 $250\text{mg}/\text{m}^2\text{IV}$ (地塞米松、苯海拉明和雷尼替丁预先用药);每3周第1天顺铂 $100\text{mg}/\text{m}^2\text{IV}$ 加第1-4天连续静脉输注5-FU $1000\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$;甲氨蝶呤每周 $40\text{mg}/\text{m}^2\text{IV}$ (3周等于1个周期);每3周紫杉醇 $200\text{mg}/\text{m}^2\text{IV}$;每3周多西他赛 $75\text{mg}/\text{m}^2\text{IV}$;第1天西妥昔单抗 $400\text{mg}/\text{m}^2\text{IV}$ 负荷剂量,然后每周 $250\text{mg}/\text{m}^2\text{IV}$ 直至疾病进展(地塞米松、苯海拉明和雷尼替丁预先用药);每3wk第1天顺铂 $100\text{mg}/\text{m}^2\text{IV}$ 进行6个周期加每3wk第1-4天连续静脉输注5-FU $1000\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 进行6个周期加第1天西妥昔单抗 $400\text{mg}/\text{m}^2\text{IV}$ 负荷剂量,然后每周 $250\text{mg}/\text{m}^2\text{IV}$ (地塞米松、苯海拉明和雷尼替丁预先用药);每3周第1天卡铂AUC $5\text{min}\cdot\text{mg}/\text{mL IV}$ 共6个周期加每3周第1-4天连续静脉输注5-FU $1000\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$ 共6个周期加第1天西妥昔单抗 $400\text{mg}/\text{m}^2\text{IV}$ 负荷剂量,然后每周 $250\text{mg}/\text{m}^2$ (地塞米松、苯海拉明和雷尼替丁预先用药);每3周第1天顺铂 $75\text{mg}/\text{m}^2\text{IV}$ 加第1天多西他赛 $75\text{mg}/\text{m}^2\text{IV}$;每3wk第1天顺铂 $75\text{mg}/\text{m}^2\text{IV}$ 加第1天紫杉醇 $175\text{mg}/\text{m}^2\text{IV}$;每3周第1天卡铂AUC 6IV加第1天多西他赛 $65\text{mg}/\text{m}^2\text{IV}$;每3周第1天卡铂AUC 6IV在第1天加上紫杉醇 $200\text{mg}/\text{m}^2\text{IV}$;每3-4wk第1天顺铂 $75\text{--}100\text{mg}/\text{m}^2\text{IV}$ 加第1天西妥昔单抗 $400\text{mg}/\text{m}^2\text{IV}$ 负荷剂量,然后每周 $250\text{mg}/\text{m}^2\text{IV}$ (地塞米松、苯海拉明和雷尼替丁预先用药);每3周第1天顺铂 $100\text{mg}/\text{m}^2\text{IV}$ 加第1-4天连续静脉输注5-FU $1000\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$;每周甲氨蝶呤 $40\text{mg}/\text{m}^2\text{IV}$ (3周等于1个周期);每3周紫杉醇 $200\text{mg}/\text{m}^2\text{IV}$;每3周多西他赛 $75\text{mg}/\text{m}^2\text{IV}$;第1天西妥昔单抗 $400\text{mg}/\text{m}^2\text{IV}$ 负荷剂量,然后每周 $250\text{mg}/\text{m}^2\text{IV}$ 直至疾病进展(地塞米松、苯海拉明和雷尼替丁预先用药);第1、22和43天伴随放射的顺铂 $100\text{mg}/\text{m}^2\text{IV}$,然后每4周第1天顺铂 $80\text{mg}/\text{m}^2\text{IV}$ 加第1-4天连续静脉输注5-FU $1000\text{mg}/\text{m}^2/\text{天}$,共3个周期;每3周第1天顺铂 $75\text{mg}/\text{m}^2\text{IV}$ 加第1天多西他赛 $75\text{mg}/\text{m}^2\text{IV}$;每3wk第1天顺铂 $75\text{mg}/\text{m}^2\text{IV}$ 加第1天紫杉醇 $175\text{mg}/\text{m}^2\text{IV}$;每3周第1天卡铂AUC 6IV加第1天多西他赛 $65\text{mg}/\text{m}^2\text{IV}$;每3周第1天卡

铂AUC 6IV加第1天紫杉醇200mg/m²IV;每3周第1天顺铂100mg/m²IV加第1-4天连续静脉输5-FU 1000mg/m²/天;每4周第1天顺铂50-70mg/m²IV加第1、8和15天吉西他滨1000mg/m²IV;每4wk第1天、第8天和第15天吉西他滨1000mg/m²IV或每3周第1天和第8天吉西他滨1250mg/m²IV;每周甲氨蝶呤40mg/m²IV(3周等于1个周期);每3周紫杉醇200mg/m²IV;每3周多西他赛75mg/m²IV;每3周第1天顺铂75mg/m²IV加第1天多西他赛75mg/m²IV;每3wk第1天顺铂75mg/m²IV加第1天紫杉醇175mg/m²IV;每3周第1天卡铂AUC 6IV加第1天多西他赛65mg/m²IV;每3周第1天卡铂AUC 6IV加第1天紫杉醇200mg/m²IV;每3周第1天顺铂100mg/m²IV加第1-4天连续静脉输注5-FU 1000mg/m²/天;每4周第1天顺铂50-70mg/m²IV加第1天、第8天和第15天吉西他滨1000mg/m²IV;每4wk第1天、第8天和第15天吉西他滨1000mg/m²IV或每3周第1天和第8天吉西他滨1250mg/m²IV;每周甲氨蝶呤40mg/m²IV(3周等于1个周期);每3周紫杉醇200mg/m²IV;和每3wk多西他赛75mg/m²。在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂为化合物I。在一个实施方案中,该免疫检查点抑制剂为CTLA-4抑制剂、PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂。在一个实施方案中,PD-L1抑制剂是阿特殊单抗。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是CTLA-4抑制剂,其选自伊匹单抗(**Yervoy®**)、tremelimumab、AGEN1884和AGEN2041。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是选自纳武单抗(**Opdivo®**)、派姆单抗(**Keytruda®**)和匹地利珠单抗的PD-1抑制剂。

[0434] 在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂与免疫检查点抑制剂的组合可以与许多标准化疗治疗方案结合使用,例如但不限于非CDK4/6-复制依赖性三阴性乳腺癌治疗方案,例如但不限于:剂量密集的多柔比星(阿霉素)和环磷酰胺(Cytosan),每两周,进行四个周期,然后每两周施用剂量密集的紫杉醇(**Taxol®**)四个周期;每三周阿霉素/紫杉醇/环磷酰胺,共4个周期;每两周阿霉素/紫杉醇/环磷酰胺,共四个周期;每三周阿霉素/环磷酰胺,然后是紫杉醇(**Taxol®**),每个四个周期;和阿霉素/环磷酰胺,然后每两周紫杉醇(**Taxol®**),每个4个周期。在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂为化合物I。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂为CTLA-4抑制剂、PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂。在一个实施方案中,PD-L1抑制剂是阿特殊单抗。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是CTLA-4抑制剂,其选自伊匹单抗(**Yervoy®**)、tremelimumab、AGEN1884和AGEN2041。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是选自纳武单抗(**Opdivo®**)、派姆单抗(**Keytruda®**)和匹地利珠单抗的PD-1抑制剂。

[0435] 在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂与免疫检查点抑制剂组合可以与许多标准化疗治疗方案结合使用,例如但不限于非CDK4/6-复制依赖性膀胱癌治疗方案,例如但不限于:用于非肌肉浸润性膀胱癌的术后辅助膀胱内灌注化疗、用于肌肉浸润性膀胱癌的一线化疗和用于肌肉浸润性膀胱癌的二线化疗。膀胱癌术后化疗的非限制性实例包括一剂丝裂霉素(40mg)、表柔比星(80mg)、噻替派(30mg)或多柔比星(50mg)。用于膀胱癌的一线化疗的非限制性实例包括:每28天重复周期第1天、第8天和第15天的吉西他滨1000mg/m²加第1天或第2天的顺铂70mg/m²,总共4个周期;在第1天、第15天和第22天给药甲氨蝶呤30mg/m²IV加第2天、第15天和第22天长春花碱3mg/m²IV加第2天的阿霉素30mg/m²IV加第2天顺铂70mg/m²IV,每28d重复周期,共3个周期;以及上述施用的剂量密集方案以及生长因子刺激剂的剂量。在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂为化合物I。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂为CTLA-

4抑制剂、PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂。在一个实施方案中,PD-L1抑制剂是阿特殊单抗。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是CTLA-4抑制剂,其选自伊匹单抗(Yervoy®)、tremelimumab、AGEN1884和AGEN2041。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是选自纳武单抗(Opdivo®)、派姆单抗(Keytruda®)和匹地利珠单抗的PD-1抑制剂。

[0436] 在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂与免疫检查点抑制剂组合可以与许多标准化疗治疗方案结合使用,例如但不限于非CDK4/6-复制依赖性成视网膜细胞瘤治疗方案如,例但不限于联合手术、放疗、冷冻疗法、热疗或其他局部治疗技术施用卡铂、长春新碱或依托泊苷。在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂为化合物I。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂为CTLA-4抑制剂、PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂。在一个实施方案中,PD-L1抑制剂是阿特殊单抗。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是CTLA-4抑制剂,其选自伊匹单抗(Yervoy®)、tremelimumab、AGEN1884和AGEN2041。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是选自纳武单抗(Opdivo®)、派姆单抗(Keytruda®)和匹地利珠单抗的PD-1抑制剂。

[0437] 在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂与免疫检查点抑制剂组合可以与许多标准的化疗治疗方案结合使用,例如但不限于非CDK4/6-复制依赖性宫颈癌治疗方案,例如但不限于施用每周一次顺铂40mg/m² IV,第1天顺铂50-75mg/m² IV加第2-5天和第30-33天连续静脉输注5-氟尿嘧啶(5-FU) 1000mg/m²,每3周第1天顺铂50-75mg/m² IV加第1-4天静脉输注5-FU 1000mg/m² 24小时,3-4周期,每3周30-90分钟内贝伐单抗15mg/kg IV加第1天或第2天顺铂加第1天紫杉醇,每3周贝伐单抗加第1天紫杉醇加第1-3天拓扑替康,每3周第1天紫杉醇接着顺铂,每3周第1-3天拓扑替康然后第1天顺铂,和每3周第1天紫杉醇。在另一个实施方案中,除了放射、手术或另一过程之外,宫颈癌治疗方案如上所述。在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂为化合物I。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂为CTLA-4抑制剂、PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂。在一个实施方案中,PD-L1抑制剂是阿特殊单抗。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是CTLA-4抑制剂,其选自伊匹单抗(Yervoy®)、tremelimumab、AGEN1884和AGEN2041。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是选自纳武单抗(Opdivo®)、派姆单抗(Keytruda®)和匹地利珠单抗的PD-1抑制剂。

[0438] 在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂与免疫检查点抑制剂的组合可以与三阴性乳腺癌(TNBC)的许多标准化疗治疗方案结合使用。TNBC定义为没有雌激素受体、孕酮受体和HER2/neu的染色。TNBC对一些可用于乳腺癌治疗的最有效疗法不敏感,包括HER2定向疗法如曲妥珠单抗和内分泌疗法如他莫昔芬或芳香酶抑制剂。以剂量密集或节拍方案(metronomic schedule)施用的组合细胞毒性化疗仍然是早期TNBC的标准疗法。铂类药剂最近表现为治疗TNBC的感兴趣的药物,其中在新辅助治疗中卡铂加入紫杉醇和阿霉素加环磷酰胺化疗中。聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)抑制剂,包括尼拉帕利(Tesaro),正在成为治疗TNBC的有希望的治疗剂。PARP是参与多种细胞过程(包括DNA修复)的酶家族。在一个实施方案中,TNBC疗法与CDK4/6抑制剂和免疫检查点抑制剂组合。在一个实施方案中,TNBC疗法是PARP抑制剂尼拉帕利。在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂为化合物I。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂为CTLA-4抑制剂、PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂。在一个实施方案中,PD-L1抑制剂是阿特殊单抗。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是CTLA-4抑制剂,其选自伊匹单

抗(**Yervoy®**)、tremelimumab、AGEN1884和AGEN2041。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是选自纳武单抗(**Opdivo®**)、派姆单抗(**Keytruda®**)和匹地利珠单抗的PD-1抑制剂。

[0439] 在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂与免疫检查点抑制剂的组合可以与许多AML的标准化疗治疗方案结合使用。AML治疗包括阿糖胞苷(胞嘧啶阿拉伯糖苷或ara-C)和蒽环类药物(如柔红霉素/道诺霉素、伊达比星和米托蒽醌)。可用于治疗AML的其他化学药物包括:克拉屈滨(**Leustatin®**, 2-CdA)、氟达拉滨(**Fludara®**)、拓扑替康、依托泊苷(VP-16)、6-硫鸟嘌呤(6-TG)、羟基脲(**Hydrea®**)、皮质类固醇药物泼尼松或地塞米松(**Decadron®**)、甲氨蝶呤(MTX)、6-巯基嘌呤(6-MP)、阿扎胞苷(**Vidaza®**)、地西他滨(**Dacogen®**)。在一个实施方案中,AML疗法与CDK4/6抑制剂和免疫检查点抑制剂组合。在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂为化合物I。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂为CTLA-4抑制剂、PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂。在一个实施方案中,PD-L1抑制剂是阿特殊单抗。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是CTLA-4抑制剂,其选自伊匹单抗(**Yervoy®**)、tremelimumab、AGEN1884和AGEN2041。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是选自纳武单抗(**Opdivo®**)、派姆单抗(**Keytruda®**)和匹地利珠单抗的PD-1抑制剂。

[0440] 在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂与免疫检查点抑制剂的组合可以与CLL和其他淋巴瘤的许多标准化疗治疗方案联合使用。CLL治疗包括:嘌呤类似物如氟达拉滨(**Fludara®**)、喷司他丁(**Nipent®**)和克拉屈滨(2-CdA, **Leustatin®**)及烷化剂,包括苯丁酸氮芥(**Leukeran®**)和环磷酰胺(**Cytosan®**)和苯达莫司汀(**Treanda®**)。有时用于CLL的其他药物包括多柔比星(Adriamycin)、甲氨蝶呤、奥沙利铂、长春新碱(**Oncovin®**)、依托泊苷(VP-16)和阿糖胞苷(ara-C)。其他药物包括利妥昔单抗(**Rituxan®**)、Obinutuzumab (Gazyva™)、奥法木单抗(**Arzerra®**)、阿仑单抗(**Campath®**)和依鲁替尼(Imbruvica™)。在一个实施方案中,CLL疗法与CDK4/6抑制剂和免疫检查点抑制剂组合。在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂为化合物I。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂为CTLA-4抑制剂、PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂。在一个实施方案中,PD-L1抑制剂是阿特殊单抗。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是CTLA-4抑制剂,其选自伊匹单抗(**Yervoy®**)、tremelimumab、AGEN1884和AGEN2041。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是选自纳武单抗(**Opdivo®**)、派姆单抗(**Keytruda®**)和匹地利珠单抗的PD-1抑制剂。

[0441] 在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂与免疫检查点抑制剂的组合可以与许多CML标准化疗治疗方案联合使用。CML治疗包括:干扰素、伊马替尼(**Gleevec®**)、化学药物羟基脲(**Hydrea®**)、阿糖胞苷(Ara-C)、白消安、环磷酰胺(**Cytosan®**)和长春新碱(**Oncovin®**)。高三尖杉酯碱(**Synribo®**)是被批准用于治疗对现在使用的某些TKI抵抗

的CML的化疗药物。在一个实施方案中,CML疗法与CDK4/6抑制剂和免疫检查点抑制剂组合。在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂为化合物I。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂为CTLA-4抑制剂、PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂。在一个实施方案中,PD-L1抑制剂是阿特殊单抗。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是CTLA-4抑制剂,其选自伊匹单抗(**Yervoy®**)、tremelimumab、AGEN1884和AGEN2041。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是选自纳武单抗(**Opdivo®**)、派姆单抗(**Keytruda®**)和匹地利珠单抗的PD-1抑制剂。

[0442] 在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂与免疫检查点抑制剂的组合可以与CMML的许多标准化疗治疗方案联合使用。CMML治疗包括地拉罗司(**Exjade®**)、阿糖胞苷与伊达比星、阿糖胞苷与拓扑替康、阿糖胞苷与氟达拉滨、羟基脲(羟基氨基甲酸酯, **Hydrea®**)、氮杂胞苷(**Vidaza®**)和地西他滨(**Dacogen®**)。在一个实施方案中,CMML疗法与CDK4/6抑制剂和免疫检查点抑制剂组合。在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂为化合物I。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂为CTLA-4抑制剂、PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂。在一个实施方案中,PD-L1抑制剂是阿特殊单抗。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是CTLA-4抑制剂,其选自伊匹单抗(**Yervoy®**)、tremelimumab、AGEN1884和AGEN2041。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是选自纳武单抗(**Opdivo®**)、派姆单抗(**Keytruda®**)和匹地利珠单抗的PD-1抑制剂。

[0443] 在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂与免疫检查点抑制剂组合可以与多发性骨髓瘤的许多标准化疗治疗方案结合使用。多发性骨髓瘤治疗包括泊马度胺(**Pomalyst®**)、卡非佐米(Kyprolis™)、依维莫司(**Afinitor®**)、地塞米松(**Decadron®**)、泼尼松和甲基强的松龙(**Solu-medrol®**)和氢化可的松。在一个实施方案中,多发性骨髓瘤治疗与CDK4/6抑制剂和免疫检查点抑制剂组合。在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂为化合物I。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂为CTLA-4抑制剂、PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂。在一个实施方案中,PD-L1抑制剂是阿特殊单抗。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是CTLA-4抑制剂,其选自伊匹单抗(**Yervoy®**)、tremelimumab、AGEN1884和AGEN2041。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是选自纳武单抗(**Opdivo®**)、派姆单抗(**Keytruda®**)和匹地利珠单抗的PD-1抑制剂。

[0444] 在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂与免疫检查点抑制剂组合可以与霍奇金病的许多标准化疗治疗方案结合使用。霍奇金病治疗包括本妥昔单抗(Adcetris™):抗CD-30、利妥昔单抗、**Adriamycin®**(阿霉素)、博来霉素、长春花碱、达卡巴嗪(DTIC)。在一个实施方案中,霍奇金病治疗与CDK4/6抑制剂和免疫检查点抑制剂组合。在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂为化合物I。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂为CTLA-4抑制剂、PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂。在一个实施方案中,PD-L1抑制剂是阿特殊单抗。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是CTLA-4抑制剂,其选自伊匹单抗(**Yervoy®**)、tremelimumab、AGEN1884和AGEN2041。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是选自纳武单抗(**Opdivo®**)、派姆单抗

(**Keytruda®**)和匹地利珠单抗的PD-1抑制剂。

[0445] 在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂与免疫检查点抑制剂组合可以与许多用于非霍奇金病的标准化疗治疗方案结合使用。非霍奇金病治疗包括利妥昔单抗(**Rituxan®**)、替伊莫单抗(**Zevalin®**)、托西莫单抗(**Bexxar®**)、阿仑单抗(**Campath®**) (CD52抗原)、奥法木单抗(**Arzerra®**)、本妥昔单抗(**Adcetris®**)和来那度胺(**Revlimid®**)。在一个实施方案中,非霍奇金病治疗与CDK4/6抑制剂和免疫检查点抑制剂组合。在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂为化合物I。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂为CTLA-4抑制剂、PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂。在一个实施方案中,PD-L1抑制剂是阿特珠单抗。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是CTLA-4抑制剂,其选自伊匹单抗(**Yervoy®**)、tremelimumab、AGEN1884和AGEN2041。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是选自纳武单抗(**Opdivo®**)、派姆单抗(**Keytruda®**)和匹地利珠单抗的PD-1抑制剂。

[0446] 在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂与免疫检查点抑制剂组合可以与用于弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的许多标准化疗治疗方案结合使用。DLBCL治疗包括CHOP(环磷酰胺、多柔比星、长春新碱和泼尼松),加单克隆抗体利妥昔单抗(**Rituxan®**)。这种方案称为R-CHOP,通常给予约6个月。在一个实施方案中,DLBCL疗法与CDK4/6抑制剂和免疫检查点抑制剂组合。在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂为化合物I。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂为CTLA-4抑制剂、PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂。在一个实施方案中,PD-L1抑制剂是阿特珠单抗。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是CTLA-4抑制剂,其选自伊匹单抗(**Yervoy®**)、tremelimumab、AGEN1884和AGEN2041。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是选自纳武单抗(**Opdivo®**)、派姆单抗(**Keytruda®**)和匹地利珠单抗的PD-1抑制剂。

[0447] 在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂与免疫检查点抑制剂组合可以与用于原发性纵隔B细胞淋巴瘤的许多标准化疗治疗方案结合使用。原发性纵隔B细胞淋巴瘤治疗包括R-CHOP。在一个实施方案中,原发性纵隔B细胞淋巴瘤治疗与CDK4/6抑制剂和免疫检查点抑制剂组合。在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂为化合物I。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂为CTLA-4抑制剂、PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂。在一个实施方案中,PD-L1抑制剂是阿特珠单抗。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是CTLA-4抑制剂,其选自伊匹单抗(**Yervoy®**)、tremelimumab、AGEN1884和AGEN2041。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是选自纳武单抗(**Opdivo®**)、派姆单抗(**Keytruda®**)和匹地利珠单抗的PD-1抑制剂。

[0448] 在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂与免疫检查点抑制剂组合可以与用于滤泡性淋巴瘤的许多标准化疗治疗方案结合使用。滤泡性淋巴瘤治疗包括与化疗联合的利妥昔单抗(**Rituxan®**),其使用单一化疗药物(如苯达莫司汀或氟达拉滨)或药物的组合,如CHOP或CVP(环磷酰胺、长春新碱、泼尼松方案)。放射性单克隆抗体,替伊莫单抗(**Zevalin®**)和托

西莫单抗(**Bexxar®**)也是可能的治疗选择。对于可能无法耐受更强化疗方案的患者,单用利妥昔单抗,较温和的化疗药物(如苯丁酸氮芥或环磷酰胺)。在一个实施方案中,滤泡性淋巴瘤治疗与CDK4/6抑制剂和免疫检查点抑制剂组合。在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂为化合物I。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是CTLA-4抑制剂、PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂。在一个实施方案中,PD-L1抑制剂是阿特珠单抗。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是选自伊匹单抗(**Yervoy®**)、tremelimumab、AGEN1884和AGEN2041组成的CTLA-4抑制剂。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是选自纳武单抗(**Opdivo®**)、派姆单抗(**Keytruda®**)和匹地利珠单抗的PD-1抑制剂。

[0449] 在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂与免疫检查点抑制剂组合可以与慢性淋巴细胞性白血病/小淋巴细胞淋巴瘤的许多标准化疗方案结合使用。慢性淋巴细胞性白血病/小淋巴细胞淋巴瘤治疗包括R-CHOP。在一个实施方案中,慢性淋巴细胞性白血病/小淋巴细胞淋巴瘤治疗与CDK4/6抑制剂和免疫检查点抑制剂组合。在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂为化合物I。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂为CTLA-4抑制剂、PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂。在一个实施方案中,PD-L1抑制剂是阿特珠单抗。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是CTLA-4抑制剂,其选自伊匹单抗(**Yervoy®**)、tremelimumab、AGEN1884和AGEN2041。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是选自纳武单抗(**Opdivo®**)、派姆单抗(**Keytruda®**)和匹地利珠单抗的PD-1抑制剂。

[0450] 在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂与免疫检查点抑制剂组合可以与用于套细胞淋巴瘤的许多标准化疗治疗方案结合使用。套细胞淋巴瘤治疗包括:氟达拉滨、克拉屈滨或喷司他丁;硼替佐米(**Velcade®**)和来那度胺(**Revlimid®**)和依鲁替尼(**Imbruvica®**)。在一个实施方案中,套细胞淋巴瘤治疗与CDK4/6抑制剂和免疫检查点抑制剂组合。在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂为化合物I。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂为CTLA-4抑制剂、PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂。在一个实施方案中,PD-L1抑制剂是阿特珠单抗。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是CTLA-4抑制剂,其选自伊匹单抗(**Yervoy®**)、tremelimumab、AGEN1884和AGEN2041。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是选自纳武单抗(**Opdivo®**)、派姆单抗(**Keytruda®**)和匹地利珠单抗的PD-1抑制剂。

[0451] 在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂与免疫检查点抑制剂组合可以与用于淋巴结外边缘区B细胞淋巴瘤-粘膜相关淋巴组织(MALT)淋巴瘤的许多标准化疗治疗方案结合使用。结外边缘区B细胞淋巴瘤-粘膜相关淋巴组织(MALT)淋巴瘤治疗包括利妥昔单抗;苯丁酸氮芥或氟达拉滨或组合如CVP,通常与利妥昔单抗一起使用。在一个实施方案中,结外边缘区B细胞淋巴瘤-粘膜相关淋巴组织(MALT)淋巴瘤治疗与CDK4/6抑制剂和免疫检查点抑制剂组合。在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂为化合物I。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂为CTLA-4抑制剂、PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂。在一个实施方案中,PD-L1抑制剂是阿特珠单抗。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是CTLA-4抑制剂,其选自伊匹单抗(**Yervoy®**)、tremelimumab、AGEN1884和AGEN2041。在一个实施方案中,免疫检查点抑制

剂是选自纳武单抗(**Opdivo®**)、派姆单抗(**Keytruda®**)和匹地利珠单抗的PD-1抑制剂。

[0452] 在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂与免疫检查点抑制剂组合可以与用于淋巴结边缘区B细胞淋巴瘤的许多标准化疗治疗方案结合用。淋巴结边缘区B细胞淋巴瘤治疗包括与使用单一化疗药物(如苯达莫司汀或氟达拉滨)或药物组合的化疗联合的利妥昔单抗(**Rituxan®**),如CHOP或CVP(环磷酰胺、长春新碱、泼尼松方案)。放射性单克隆抗体,替伊莫单抗(**Zevalin®**)和托西莫单抗(**Bexxar®**)也是可能的治疗方案。对于可能无法耐受更强化疗方案的患者,单用利妥昔单抗,较温和的化疗药物(如苯丁酸氮芥或环磷酰胺)。在一个实施方案中,淋巴结边缘区B细胞淋巴瘤治疗与CDK4/6抑制剂和免疫检查点抑制剂组合。在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂是化合物I。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是CTLA-4抑制剂、PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂。在一个实施方案中,PD-L1抑制剂是阿特珠单抗。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是CTLA-4抑制剂,其选自伊匹单抗(**Yervoy®**)、tremelimumab、AGEN1884和AGEN2041。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是选自纳武单抗(**Opdivo®**)、派姆单抗(**Keytruda®**)和匹地利珠单抗的PD-1抑制剂。

[0453] 在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂与免疫检查点抑制剂组合可以与用于脾边缘区B细胞淋巴瘤的许多标准化疗治疗方案结合使用。脾边缘区B细胞淋巴瘤治疗包括利妥昔单抗。在一个实施方案中,脾边缘区B细胞淋巴瘤治疗与CDK4/6抑制剂和免疫检查点抑制剂组合。在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂为化合物I。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂为CTLA-4抑制剂、PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂。在一个实施方案中,PD-L1抑制剂是阿特珠单抗。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是CTLA-4抑制剂,其选自伊匹单抗(**Yervoy®**)、tremelimumab、AGEN1884和AGEN2041。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是选自纳武单抗(**Opdivo®**)、派姆单抗(**Keytruda®**)和匹地利珠单抗的PD-1抑制剂。

[0454] 在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂与免疫检查点抑制剂组合可以与伯基特淋巴瘤的许多标准化疗治疗方案结合使用。伯基特淋巴瘤治疗包括甲氨蝶呤;hyper-CVAD-环磷酰胺、长春新碱、多柔比星(也称为**Adriamycin®**)和地塞米松。疗程B由甲氨蝶呤和阿糖胞苷;CODOX-M-环磷酰胺、多柔比星、大剂量甲氨蝶呤/异环磷酰胺、依托泊苷和大剂量阿糖胞苷;依托泊苷、长春新碱、多柔比星、环磷酰胺和泼尼松(EPOCH)组成。在一个实施方案中,伯基特淋巴瘤治疗与CDK4/6抑制剂和免疫检查点抑制剂组合。在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂为化合物I。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂为CTLA-4抑制剂、PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂。在一个实施方案中,PD-L1抑制剂是阿特珠单抗。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是CTLA-4抑制剂,其选自伊匹单抗(**Yervoy®**)、tremelimumab、AGEN1884和AGEN2041。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是选自纳武单抗(**Opdivo®**)、派姆单抗(**Keytruda®**)和匹地利珠单抗的PD-1抑制剂。

[0455] 在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂与免疫检查点抑制剂组合可以与用于淋巴浆细胞淋巴瘤的许多标准化学治疗方案结合使用。淋巴浆细胞淋巴瘤治疗包括利妥昔单抗。在

一个实施方案中,淋巴浆细胞淋巴瘤治疗与CDK4/6抑制剂和免疫检查点抑制剂组合。在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂为化合物I。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂为CTLA-4抑制剂、PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂。在一个实施方案中,PD-L1抑制剂是阿特殊单抗。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是CTLA-4抑制剂,其选自伊匹单抗(**Yervoy®**)、tremelimumab、AGEN1884和AGEN2041。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是选自纳武单抗(**Opdivo®**)、派姆单抗(**Keytruda®**)和匹地利珠单抗的PD-1抑制剂。

[0456] 在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂与免疫检查点抑制剂组合可以与用于毛细胞白血病的许多标准化学治疗方案结合使用。毛细胞白血病治疗包括克拉屈滨(2-CdA)或喷司他丁;利妥昔单抗;干扰素- α 。在一个实施方案中,毛细胞白血病疗法与CDK4/6抑制剂和免疫检查点抑制剂组合。在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂为化合物I。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂为CTLA-4抑制剂、PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂。在一个实施方案中,PD-L1抑制剂是阿特殊单抗。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是CTLA-4抑制剂,其选自伊匹单抗(**Yervoy®**)、tremelimumab、AGEN1884和AGEN2041。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是选自纳武单抗(**Opdivo®**)、派姆单抗(**Keytruda®**)和匹地利珠单抗的PD-1抑制剂。

[0457] 在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂与免疫检查点抑制剂组合可以与用于前体T淋巴瘤母细胞淋巴瘤/白血病的许多标准化疗治疗方案结合使用。前体T淋巴瘤母细胞淋巴瘤/白血病治疗包括环磷酰胺、多柔比星(**Adriamycin®**)、长春新碱、L-天冬酰胺酶、甲氨蝶呤、泼尼松以及有时阿糖胞苷(ara-C)。由于存在扩散到脑和脊髓的风险,化疗药物如甲氨蝶呤还给予到脊髓液中。在一个实施方案中,前体T淋巴瘤母细胞淋巴瘤/白血病治疗与CDK4/6抑制剂和免疫检查点抑制剂组合。在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂为化合物I。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂为CTLA-4抑制剂、PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂。在一个实施方案中,PD-L1抑制剂是阿特殊单抗。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是CTLA-4抑制剂,其选自伊匹单抗(**Yervoy®**)、tremelimumab、AGEN1884和AGEN2041。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是选自纳武单抗(**Opdivo®**)、派姆单抗(**Keytruda®**)和匹地利珠单抗的PD-1抑制剂。

[0458] 在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂与免疫检查点抑制剂组合可以与皮肤淋巴瘤的许多标准化疗治疗方案结合使用。皮肤淋巴瘤治疗包括吉西他滨脂质体多柔比星(**Doxil®**);甲氨蝶呤;苯丁酸氮芥;环磷酰胺;喷司他丁;依托泊苷;替莫唑胺;普拉曲沙;R-CHOP。在一个实施方案中,皮肤淋巴瘤治疗与CDK4/6抑制剂和免疫检查点抑制剂组合。在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂为化合物I。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂为CTLA-4抑制剂、PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂。在一个实施方案中,PD-L1抑制剂是阿特殊单抗。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是CTLA-4抑制剂,其选自伊匹单抗(**Yervoy®**)、tremelimumab、AGEN1884和AGEN2041。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是选自纳武单抗(**Opdivo®**)、派姆单抗(**Keytruda®**)和匹地利珠单抗的PD-1抑制剂。

[0459] 在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂与免疫检查点抑制剂组合可以与用于血管免疫

母细胞性T细胞淋巴瘤的许多标准化疗治疗方案结合使用。血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤治疗包括泼尼松或地塞米松。在一个实施方案中,血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤治疗与CDK4/6抑制剂和免疫检查点抑制剂组合。在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂为化合物I。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂为CTLA-4抑制剂、PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂。在一个实施方案中,PD-L1抑制剂是阿特殊单抗。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是CTLA-4抑制剂,其选自伊匹单抗(**Yervoy®**)、tremelimumab、AGEN1884和AGEN2041。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是选自纳武单抗(**Opdivo®**)、派姆单抗(**Keytruda®**)和匹地利珠单抗的PD-1抑制剂。

[0460] 在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂与免疫检查点抑制剂组合,可与用于鼻型结外自然杀伤/T细胞淋巴瘤的许多标准化疗治疗方案结合使用。鼻型结外自然杀伤/T细胞淋巴瘤治疗包括CHOP。在一个实施方案中,鼻型结外自然杀伤/T细胞淋巴瘤治疗与CDK4/6抑制剂和免疫检查点抑制剂组合。在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂为化合物I。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂为CTLA-4抑制剂、PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂。在一个实施方案中,PD-L1抑制剂是阿特殊单抗。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是CTLA-4抑制剂,其选自伊匹单抗(**Yervoy®**)、tremelimumab、AGEN1884和AGEN2041。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是选自纳武单抗(**Opdivo®**)、派姆单抗(**Keytruda®**)和匹地利珠单抗的PD-1抑制剂。

[0461] 在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂与免疫检查点抑制剂组合可以与用于间变性大细胞淋巴瘤的许多标准化学治疗方案结合使用。间变性大细胞淋巴瘤治疗包括CHOP;普拉曲沙(**Folotyn®**)、靶向药物如硼替佐米(**Velcade®**)或罗米地辛(Istodax)或者免疫治疗药物如阿仑单抗(**Campath®**)和地尼白介素(**Ontak®**)。在一个实施方案中,间变性大细胞淋巴瘤治疗与CDK4/6抑制剂和免疫检查点抑制剂组合。在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂为化合物I。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂为CTLA-4抑制剂、PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂。在一个实施方案中,PD-L1抑制剂是阿特殊单抗。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是CTLA-4抑制剂,其选自伊匹单抗(**Yervoy®**)、tremelimumab、AGEN1884和AGEN2041。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是选自纳武单抗(**Opdivo®**)、派姆单抗(**Keytruda®**)和匹地利珠单抗的PD-1抑制剂。

[0462] 在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂与免疫检查点抑制剂组合可以与用于原发性中枢神经系统(CNS)淋巴瘤的许多标准化疗治疗方案结合使用。原发性中枢神经系统(CNS)淋巴瘤治疗包括甲氨蝶呤;利妥昔单抗。在一个实施方案中,原发性中枢神经系统(CNS)淋巴瘤治疗与CDK4/6抑制剂和免疫检查点抑制剂组合。在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂为化合物I。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂为CTLA-4抑制剂、PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂。在一个实施方案中,PD-L1抑制剂是阿特殊单抗。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是CTLA-4抑制剂,其选自伊匹单抗(**Yervoy®**)、tremelimumab、AGEN1884和AGEN2041。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是选自纳武单抗(**Opdivo®**)、派姆单抗

(Keytruda®)和匹地利珠单抗的PD-1抑制剂。

[0463] 在一个实施方案中,受试者患有小细胞肺癌,并且与CDK4/6抑制剂和免疫检查点抑制剂组合施用选自卡铂、顺铂、奥沙利铂、依托泊苷和拓扑替康或其组合的化疗剂。在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂是化合物I或化合物II。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是CTLA-4抑制剂、PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是选自度伐单抗、阿维鲁单抗和阿特殊单抗的PD-L1抑制剂。在一个实施方案中,PD-L1抑制剂是阿特殊单抗。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是CTLA-4抑制剂,其选自伊匹单抗(Yervoy®)、tremelimumab、AGEN1884和AGEN2041。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是选自纳武单抗(Opdivo®)、派姆单抗(Keytruda®)和匹地利珠单抗的PD-1抑制剂。

[0464] 在一个实施方案中,化疗剂是依托泊苷,CDK4/6抑制剂是化合物I,和PD-L1抑制剂是阿特殊单抗。在一个实施方案中,化疗剂是卡铂,CDK4/6抑制剂是化合物I,和PD-L1抑制剂是阿特殊单抗。在一个实施方案中,化疗剂是包含卡铂和依托泊苷的组合治疗方案,CDK4/6抑制剂是化合物I,和PD-L1抑制剂是阿特殊单抗。在一个实施方案中,化疗剂为顺铂,CDK4/6抑制剂为化合物I,和PD-L1抑制剂为阿特殊单抗。在一个实施方案中,化疗剂是拓扑替康,CDK4/6抑制剂是化合物I,和PD-L1抑制剂是阿特殊单抗。在一个实施方案中,化疗剂是奥沙利铂,CDK4/6抑制剂是化合物I,和PD-L1抑制剂是阿特殊单抗。

[0465] 在一个实施方案中,受试者患有黑素瘤,并且CDK4/6抑制剂和免疫检查点抑制剂组合施用选自达卡巴嗪、替莫唑胺、nab-紫杉醇、紫杉醇、顺铂、奥沙利铂、卡铂、长春花碱或其组合的化疗剂。在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂是化合物I或化合物II。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是CTLA-4抑制剂、PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是选自度伐单抗、阿维鲁单抗和阿特殊单抗的PD-L1抑制剂。在一个实施方案中,PD-L1抑制剂是阿特殊单抗。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是CTLA-4抑制剂,其选自伊匹单抗(Yervoy®)、tremelimumab、AGEN1884和AGEN2041。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是选自纳武单抗(Opdivo®)、派姆单抗(Keytruda®)和匹地利珠单抗的PD-1抑制剂。在一个实施方案中,化疗剂是达卡巴嗪,CDK4/6抑制剂是化合物I,和PD-L1抑制剂是阿特殊单抗。在一个实施方案中,化疗剂是替莫唑胺,CDK4/6抑制剂是化合物I,和PD-L1抑制剂是阿特殊单抗。在一个实施方案中,化疗剂为nab-紫杉醇,CDK4/6抑制剂为化合物I,和PD-L1抑制剂为阿特殊单抗。在一个实施方案中,化疗剂是紫杉醇,CDK4/6抑制剂是化合物I,和PD-L1抑制剂是阿特殊单抗。在一个实施方案中,化疗剂为顺铂,CDK4/6抑制剂为化合物I,和PD-L1抑制剂为阿特殊单抗。在一个实施方案中,化疗剂是卡铂,CDK4/6抑制剂是化合物I,和PD-L1抑制剂是阿特殊单抗。在一个实施方案中,化疗剂为长春花碱,CDK4/6抑制剂为化合物I,和PD-L1抑制剂为阿特殊单抗。在一个实施方案中,化疗剂是奥沙利铂,CDK4/6抑制剂是化合物I,和PD-L1抑制剂是阿特殊单抗。

[0466] 在一个实施方案中,受试者患有肾细胞癌,并且与CDK4/6抑制剂和免疫检查点抑制剂组合施用选自长春花碱、氟尿嘧啶、5-氟尿嘧啶、卡培他滨和吉西他滨,或其组合的化疗剂。在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂是化合物I或化合物II。在一个实施方案中,免疫检

查点抑制剂是CTLA-4抑制剂、PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是选自度伐单抗、阿维鲁单抗和阿特珠单抗的PD-L1抑制剂。在一个实施方案中,PD-L1抑制剂是阿特珠单抗。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是CTLA-4抑制剂,其选自伊匹单抗(**Yervoy®**)、tremelimumab、AGEN1884和AGEN2041。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是选自纳武单抗(**Opdivo®**)、派姆单抗(**Keytruda®**)和匹地利珠单抗的PD-1抑制剂。在一个实施方案中,化疗剂为长春花碱,CDK4/6抑制剂为化合物I,和PD-L1抑制剂为阿特珠单抗。在一个实施方案中,化疗剂为氟尿嘧啶,CDK4/6抑制剂为化合物I,和PD-L1抑制剂为阿特珠单抗。在一个实施方案中,化疗剂为5-氟尿嘧啶,CDK4/6抑制剂为化合物I,和PD-L1抑制剂为阿特珠单抗。在一个实施方案中,化疗剂是卡培他滨,CDK4/6抑制剂是化合物I,和PD-L1抑制剂是阿特珠单抗。在一个实施方案中,化疗剂是吉西他滨,CDK4/6抑制剂是化合物I,和PD-L1抑制剂是阿特珠单抗。

[0467] 在一个实施方案中,受试者患有膀胱癌,并且与CDK4/6抑制剂和免疫检查点抑制剂组合施用选自卡铂、奥沙利铂、顺铂、氟尿嘧啶、丝裂霉素、甲氨蝶呤、长春化碱、多柔比星、吉西他滨、紫杉醇或其组合的化疗剂。在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂是化合物I或化合物II。在一个实施方案中,该免疫检查点抑制剂是CTLA-4抑制剂、PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是选自度伐单抗、阿维鲁单抗和阿特珠单抗的PD-L1抑制剂。在一个实施方案中,PD-L1抑制剂是阿特珠单抗。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是CTLA-4抑制剂,其选自伊匹单抗(**Yervoy®**)、tremelimumab、AGEN1884和AGEN2041。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是选自纳武单抗(**Opdivo®**)、派姆单抗(**Keytruda®**)和匹地利珠单抗的PD-1抑制剂。在一个实施方案中,化疗剂为顺铂,CDK4/6抑制剂为化合物I,和PD-L1抑制剂为阿特珠单抗。在一个实施方案中,该化疗剂是包含顺铂和5-氟尿嘧啶的组合治疗方案,CDK4/6抑制剂是化合物I,PD-L1抑制剂是阿特珠单抗。在一个实施方案中,化疗剂是包含丝裂霉素和5-氟尿嘧啶的组合治疗方案,CDK4/6抑制剂是化合物I,和PD-L1抑制剂是阿特珠单抗。在一个实施方案中,该化疗剂是包含顺铂和吉西他滨的组合治疗方案,CDK4/6抑制剂是化合物I,并且PD-L1抑制剂是阿特珠单抗。在一个实施方案中,化疗剂是包含顺铂、甲氨蝶呤、长春花碱和多柔比星的组合治疗方案,CDK4/6抑制剂是化合物I,和PD-L1抑制剂是阿特珠单抗。在一个实施方案中,化疗剂是包含顺铂、甲氨蝶呤和长春花碱的组合治疗方案,CDK4/6抑制剂是化合物I,和PD-L1抑制剂是阿特珠单抗。在一个实施方案中,化疗剂是包含卡铂和紫杉醇的组合治疗方案,CDK4/6抑制剂是化合物I,和PD-L1抑制剂是阿特珠单抗。在一个实施方案中,化疗剂是奥沙利铂,CDK4/6抑制剂是化合物I,和PD-L1抑制剂是阿特珠单抗。

[0468] 在一个实施方案中,受试者患有尿路上皮癌,并且与CDK4/6抑制剂和免疫检查点抑制剂组合施用选自卡铂、顺铂、奥沙利铂、氟尿嘧啶、丝裂霉素、甲氨蝶呤、长春花碱、多柔比星、吉西他滨、紫杉醇、或其组合的化疗剂。在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂是化合物I或化合物II。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是CTLA-4抑制剂、PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是选自度伐单抗、阿维鲁单抗和阿特珠单抗的PD-L1抑制剂。在一个实施方案中,PD-L1抑制剂是阿特珠单抗。在一个实施方案中,免疫

检查点抑制剂是CTLA-4抑制剂,其选自伊匹单抗(**Yervoy®**)、tremelimumab、AGEN1884和AGEN2041。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是选自纳武单抗(**Opdivo®**)、派姆单抗(**Keytruda®**)和匹地利珠单抗的PD-1抑制剂。在一个实施方案中,化疗剂为顺铂,CDK4/6抑制剂为化合物I,和PD-L1抑制剂为阿特殊单抗。在一个实施方案中,化疗剂是包含顺铂和5-氟尿嘧啶的组合治疗方案,CDK4/6抑制剂是化合物I,和PD-L1抑制剂是阿特殊单抗。在一个实施方案中,化疗剂是包含丝裂霉素和5-氟尿嘧啶的组合治疗方案,CDK4/6抑制剂是化合物I,和PD-L1抑制剂是阿特殊单抗。在一个实施方案中,化疗剂是包含顺铂和吉西他滨的组合治疗方案,CDK4/6抑制剂是化合物I,并且PD-L1抑制剂是阿特殊单抗。在一个实施方案中,化疗剂是包含顺铂、甲氨蝶呤、长春花碱和多柔比星的组合治疗方案,CDK4/6抑制剂是化合物I,和PD-L1抑制剂是阿特殊单抗。在一个实施方案中,化疗剂是包含顺铂、甲氨蝶呤和长春花碱的组合治疗方案,CDK4/6抑制剂是化合物I,和PD-L1抑制剂是阿特殊单抗。在一个实施方案中,化疗剂是包含卡铂和紫杉醇的组合治疗方案,CDK4/6抑制剂是化合物I,和PD-L1抑制剂是阿特殊单抗。在一个实施方案中,化疗剂是奥沙利铂,CDK4/6抑制剂是化合物I,和PD-L1抑制剂是阿特殊单抗。

[0469] 在一个实施方案中,受试者患有乳腺癌并且与CDK4/6抑制剂和免疫检查点抑制剂组合施用选自卡铂、奥沙利铂、顺铂、多柔比星、5-氟尿嘧啶、紫杉醇、环磷酰胺、吉西他滨或其组合的化疗剂。在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂是化合物I或化合物II。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是CTLA-4抑制剂、PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是选自度伐单抗、阿维鲁单抗和阿特殊单抗的PD-L1抑制剂。在一个实施方案中,PD-L1抑制剂是阿特殊单抗。在一个实施方案中,化疗剂是卡铂、CDK4/6抑制剂是化合物I,和PD-L1抑制剂是阿特殊单抗。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是CTLA-4抑制剂,其选自伊匹单抗(**Yervoy®**)、tremelimumab、AGEN1884和AGEN2041。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是选自纳武单抗(**Opdivo®**)、派姆单抗(**Keytruda®**)和匹地利珠单抗的PD-1抑制剂。在一个实施方案中,化疗剂为顺铂、CDK4/6抑制剂为化合物I,和PD-L1抑制剂为阿特殊单抗。在一个实施方案中,化疗剂是包含顺铂和5-氟尿嘧啶的组合治疗方案,CDK4/6抑制剂是化合物I,和PD-L1抑制剂是阿特殊单抗。在一个实施方案中,化疗剂是包含顺铂和吉西他滨的组合治疗方案,CDK4/6抑制剂是化合物I,并且PD-L1抑制剂是阿特殊单抗。在一个实施方案中,化疗剂是多柔比星,CDK4/6抑制剂是化合物I,和PD-L1抑制剂是阿特殊单抗。在一个实施方案中,化疗剂是环磷酰胺,CDK4/6抑制剂是化合物I,和PD-L1抑制剂是阿特殊单抗。在一个实施方案中,化疗剂是紫杉醇,CDK4/6抑制剂是化合物I,和PD-L1抑制剂是阿特殊单抗。在一个实施方案中,化疗剂是奥沙利铂,CDK4/6抑制剂是化合物I,和PD-L1抑制剂是阿特殊单抗。

[0470] 在一个实施方案中,受试者患有结肠直肠癌并且与CDK4/6抑制剂和免疫检查点抑制剂组合施用选自5-氟尿嘧啶、卡培他滨、伊立替康、奥沙利铂、trifluridinen、奥沙利铂和tipiracil或其组合的化疗剂。在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂是化合物I或化合物II。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是CTLA-4抑制剂、PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是选自度伐单抗、阿维鲁单抗和阿特殊单抗的PD-L1抑制

剂。在一个实施方案中,PD-L1抑制剂是阿特殊单抗。在一个实施方案中,化疗剂为5-氟尿嘧啶,CDK4/6抑制剂为化合物I,和PD-L1抑制剂为阿特殊单抗。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是CTLA-4抑制剂,其选自伊匹单抗(**Yervoy®**)、tremelimumab、AGEN1884和AGEN2041。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是选自纳武单抗(**Opdivo®**)、派姆单抗(**Keytruda®**)和匹地利珠单抗的PD-1抑制剂。在一个实施方案中,化疗剂是卡培他滨,CDK4/6抑制剂是化合物I,和PD-L1抑制剂是阿特殊单抗。在一个实施方案中,化疗剂是包含trifluridinen和tipiracil的联合治疗方案,CDK4/6抑制剂是化合物I,和PD-L1抑制剂是阿特殊单抗。在一个实施方案中,化疗剂是伊立替康,CDK4/6抑制剂是化合物I,和PD-L1抑制剂是阿特殊单抗。在一个实施方案中,化疗剂是奥沙利铂,CDK4/6抑制剂是化合物I,和PD-L1抑制剂是阿特殊单抗。

[0471] 在一个实施方案中,受试者具有去势难治性前列腺癌,并且与化合物I和阿特殊单组合施用选自多西他赛、卡巴他赛、米托蒽醌和雌莫司汀或其组合的化疗剂。在一个实施方案中,化疗剂是多西他赛。在一个实施方案中,化疗剂是卡巴他赛。在一个实施方案中,化疗剂是米托蒽醌。在一个实施方案中,化疗剂是雌莫司汀。在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂是化合物I或化合物II。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是CTLA-4抑制剂、PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是选自度伐单抗、阿维鲁单抗和阿特殊单抗的PD-L1抑制剂。在一个实施方案中,PD-L1抑制剂是阿特殊单抗。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是CTLA-4抑制剂,其选自伊匹单抗(**Yervoy®**)、tremelimumab、AGEN1884和AGEN2041。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是选自纳武单抗(**Opdivo®**)、派姆单抗(**Keytruda®**)和匹地利珠单抗的PD-1抑制剂。在一个实施方案中,化疗剂是多西他赛,CDK4/6抑制剂是化合物I,和PD-L1抑制剂是阿特殊单抗。在一个实施方案中,化疗剂是卡巴他赛,CDK4/6抑制剂是化合物I,和PD-L1抑制剂是阿特殊单抗。在一个实施方案中,化疗剂是米托蒽醌,CDK4/6抑制剂是化合物I,和PD-L1抑制剂是阿特殊单抗。在一个实施方案中,化疗剂是雌莫司汀,CDK4/6抑制剂是化合物I,和PD-L1抑制剂是阿特殊单抗。

[0472] 在一个实施方案中,受试者患有表达PD-L1的肿瘤,并且与CDK4/6抑制剂和免疫检查点抑制剂组合施用选自卡铂、顺铂、吉西他滨、依托泊苷、5-氟尿嘧啶、紫杉醇、奥沙利铂和拓扑替康,或其组合的化疗剂。在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂是化合物I或化合物II。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是CTLA-4抑制剂、PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是选自度伐单抗、阿维鲁单抗和阿特殊单抗的PD-L1抑制剂。在一个实施方案中,PD-L1抑制剂是阿特殊单抗。在一个实施方案中,化疗剂是依托泊苷,CDK4/6抑制剂是化合物I,和PD-L1抑制剂是阿特殊单抗。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是CTLA-4抑制剂,其选自伊匹单抗(**Yervoy®**)、tremelimumab、AGEN1884和AGEN2041。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是选自纳武单抗(**Opdivo®**)、派姆单抗(**Keytruda®**)和匹地利珠单抗的PD-1抑制剂。在一个实施方案中,化疗剂是卡铂,CDK4/6抑制剂是化合物I,和PD-L1抑制剂是阿特殊单抗。在一个实施方案中,化疗剂是包含卡铂和

依托泊苷的组合治疗方案,CDK4/6抑制剂是化合物I,和PD-L1抑制剂是阿特殊单抗。在一个实施方案中,化疗剂为顺铂,CDK4/6抑制剂为化合物I,和PD-L1抑制剂为阿特殊单抗。在一个实施方案中,化疗剂是拓扑替康,CDK4/6抑制剂是化合物I,和PD-L1抑制剂是阿特殊单抗。在一个实施方案中,化疗剂是奥沙利铂,CDK4/6抑制剂是化合物I,和PD-L1抑制剂是阿特殊单抗。在一个实施方案中,化疗剂是包含顺铂和5-氟尿嘧啶的组合治疗方案,CDK4/6抑制剂是化合物I,和PD-L1抑制剂是阿特殊单抗。在一个实施方案中,化疗剂是多柔比星,CDK4/6抑制剂是化合物I,和PD-L1抑制剂是阿特殊单抗。

[0473] 在一个实施方案中,受试者患有胃癌并且与CDK4/6抑制剂和免疫检查点抑制剂组合施用选自5-氟尿嘧啶、卡培他滨、卡铂、顺铂、多西他赛、表柔比星、伊立替康、奥沙利铂、紫杉醇或其组合的化疗剂。在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂是化合物I或化合物II。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是CTLA-4抑制剂、PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是选自度伐单抗、阿维鲁单抗和阿特殊单抗的PD-L1抑制剂。在一个实施方案中,PD-L1抑制剂是阿特殊单抗。在一个实施方案中,化疗剂为5-氟尿嘧啶,CDK4/6抑制剂为化合物I,和PD-L1抑制剂为阿特殊单抗。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是CTLA-4抑制剂,其选自伊匹单抗(**Yervoy®**)、tremelimumab、AGEN1884和AGEN2041。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是选自纳武单抗(**Opdivo®**)、派姆单抗(**Keytruda®**)和匹地利珠单抗的PD-1抑制剂。在一个实施方案中,化疗剂是卡培他滨,CDK4/6抑制剂是化合物I,和PD-L1抑制剂是阿特殊单抗。在一个实施方案中,该化疗剂是包含表柔比星、顺铂和5-氟尿嘧啶的组合治疗方案,CDK4/6抑制剂是化合物I,和PD-L1抑制剂是阿特殊单抗。在一个实施方案中,化疗剂是卡铂,CDK4/6抑制剂是化合物I,和PD-L1抑制剂是阿特殊单抗。在一个实施方案中,化疗剂为顺铂,CDK4/6抑制剂为化合物I,和PD-L1抑制剂为阿特殊单抗。在一个实施方案中,化疗剂是多西他赛,CDK4/6抑制剂是化合物I,和PD-L1抑制剂是阿特殊单抗。在一个实施方案中,化疗剂为表柔比星,CDK4/6抑制剂为化合物I,和PD-L1抑制剂为阿特殊单抗。在一个实施方案中,化疗剂是包含卡铂和紫杉醇的组合治疗方案,CDK4/6抑制剂是化合物I,和PD-L1抑制剂是阿特殊单抗。在一个实施方案中,化疗剂是伊立替康,CDK4/6抑制剂是化合物I,和PD-L1抑制剂是阿特殊单抗。在一个实施方案中,化疗剂是奥沙利铂,CDK4/6抑制剂是化合物I,和PD-L1抑制剂是阿特殊单抗。在一个实施方案中,化疗剂是紫杉醇,CDK4/6抑制剂是化合物I,和PD-L1抑制剂是阿特殊单抗。

[0474] 在一个实施方案中,受试者患有间皮瘤并且与CDK4/6抑制剂和免疫检查点抑制剂组合施用选自卡铂、顺铂、奥沙利铂、吉西他滨、爱宁达(alimta)、onconase和诺维本(navelbine)或其组合的化疗剂。在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂是化合物I或化合物II。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是CTLA-4抑制剂、PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是选自度伐单抗、阿维鲁单抗和阿特殊单抗的PD-L1抑制剂。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是CTLA-4抑制剂,其选自伊匹单抗(**Yervoy®**)、tremelimumab、AGEN1884和AGEN2041。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是选自纳武单抗(**Opdivo®**)、派姆单抗(**Keytruda®**)和匹地利珠单抗的PD-1抑制剂。在一个实施方案中,PD-L1抑制剂是阿特殊单抗。在一个实施方案中,化疗剂是卡铂,CDK4/6

抑制剂是化合物I,和PD-L1抑制剂是阿特殊单抗。在一个实施方案中,化疗剂为顺铂,CDK4/6抑制剂为化合物I,和PD-L1抑制剂为阿特殊单抗。在一个实施方案中,化疗剂是吉西他滨,CDK4/6抑制剂是化合物I,和PD-L1抑制剂是阿特殊单抗。在一个实施方案中,化疗剂是爱宁达,CDK4/6抑制剂是化合物I,和PD-L1抑制剂是阿特殊单抗。在一个实施方案中,该化疗剂是包含顺铂和爱宁达的组合治疗方案,CDK4/6抑制剂是化合物I,并且PD-L1抑制剂是阿特殊单抗。在一个实施方案中,化疗剂为onconase,CDK4/6抑制剂为化合物I,和PD-L1抑制剂为阿特殊单抗。在一个实施方案中,化疗剂是诺维本,CDK4/6抑制剂是化合物I,和PD-L1抑制剂是阿特殊单抗。在一个实施方案中,化疗剂是奥沙利铂,CDK4/6抑制剂是化合物I,和PD-L1抑制剂是阿特殊单抗。

[0475] 在一个实施方案中,受试者患有卵巢癌,并且与CDK4/6抑制剂和免疫检查点抑制剂组合施用选自卡铂、奥沙利铂、顺铂、多柔比星、5-氟尿嘧啶、紫杉醇、环磷酰胺、吉西他滨或其组合的化疗剂。在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂是化合物I或化合物II。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是CTLA-4抑制剂、PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是选自度伐单抗、阿维鲁单抗和阿特殊单抗的PD-L1抑制剂。在一个实施方案中,PD-L1抑制剂是阿特殊单抗。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是CTLA-4抑制剂,其选自伊匹单抗(**Yervoy®**)、tremelimumab、AGEN1884和AGEN2041。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是选自纳武单抗(**Opdivo®**)、派姆单抗(**Keytruda®**)和匹地利珠单抗的PD-1抑制剂。在一个实施方案中,化疗剂是卡铂,CDK4/6抑制剂是化合物I,和PD-L1抑制剂是阿特殊单抗。在一个实施方案中,化疗剂为顺铂,CDK4/6抑制剂为化合物I,和PD-L1抑制剂为阿特殊单抗。在一个实施方案中,化疗剂是包含顺铂和5-氟尿嘧啶的组合治疗方案,CDK4/6抑制剂是化合物I,和PD-L1抑制剂是阿特殊单抗。在一个实施方案中,化疗剂是包含顺铂和吉西他滨的组合治疗方案,CDK4/6抑制剂是化合物I,并且PD-L1抑制剂是阿特殊单抗。在一个实施方案中,化疗剂是多柔比星,CDK4/6抑制剂是化合物I,和PD-L1抑制剂是阿特殊单抗。在一个实施方案中,化疗剂是环磷酰胺,CDK4/6抑制剂是化合物I,和PD-L1抑制剂是阿特殊单抗。在一个实施方案中,化疗剂是紫杉醇,CDK4/6抑制剂是化合物I,和PD-L1抑制剂是阿特殊单抗。在一个实施方案中,化疗剂是奥沙利铂,CDK4/6抑制剂是化合物I,和PD-L1抑制剂是阿特殊单抗。

[0476] 在一个实施方案中,受试者患有头颈癌,并且与CDK4/6抑制剂和免疫检查点抑制剂组合施用选自卡铂、奥沙利铂、顺铂、5-氟尿嘧啶、吉西他滨和多西他赛,或其组合的化疗剂。在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂是化合物I或化合物II。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是CTLA-4抑制剂、PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是选自度伐单抗、阿维鲁单抗和阿特殊单抗的PD-L1抑制剂。在一个实施方案中,PD-L1抑制剂是阿特殊单抗。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是CTLA-4抑制剂,其选自伊匹单抗(**Yervoy®**)、tremelimumab、AGEN1884和AGEN2041。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是选自纳武单抗(**Opdivo®**)、派姆单抗(**Keytruda®**)和匹地利珠单抗的PD-1抑制剂。在一个实施方案中,化疗剂是卡铂,CDK4/6抑制剂是化合物I,和PD-L1抑制剂是阿特殊单抗。在一个实施方案中,化疗剂为顺铂,CDK4/6抑制剂为化合物I,和PD-L1抑制剂为阿特殊单抗。在一个实施方案中,化疗剂为5-氟尿嘧啶,CDK4/6抑制剂为化合物I,和PD-L1抑

制剂为阿特殊单抗。在一个实施方案中,化疗剂是吉西他滨,CDK4/6抑制剂是化合物I,和PD-L1抑制剂是阿特殊单抗。在一个实施方案中,化疗剂是奥沙利铂,CDK4/6抑制剂是化合物I,和PD-L1抑制剂是阿特殊单抗。在一个实施方案中,化疗剂是多西他赛,CDK4/6抑制剂是化合物I,和PD-L1抑制剂是阿特殊单抗。

[0477] 本文还考虑将CDK4/6抑制剂与免疫检查点抑制剂组合施用,例如CTLA-4抑制剂、PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂,其中施用CDK4/6抑制剂/检查点抑制剂组合以在CDK4/6抑制剂/化疗剂/免疫检查点抑制剂治疗方案结束后维持免疫效应细胞反应。例如,在完成CDK4/6抑制剂/化疗剂/免疫检查点抑制剂治疗方案后,可以定期向受试者施用CDK4/6抑制剂与免疫检查点抑制剂的组合以维持免疫效应细胞反应。在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂/免疫检查点抑制剂的维持方案在原始治疗方案中止后至少施用一次或多次。在一个实施方案中,维持方案每周施用一次、每月施用两次、每月施用一次、每六周施用一次或根据需要在需要不时施用。在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂是化合物I,且免疫检查点抑制剂是选自度伐单抗、阿维鲁单抗和阿特殊单抗的PD-L1抑制剂。在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂是化合物I,和PD-L1抑制剂是阿特殊单抗。在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂是化合物I,和免疫检查点抑制剂是CTLA-4抑制剂。在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂是化合物I,和免疫检查点抑制剂是PD-1抑制剂。

[0478] 本文进一步考虑施用免疫检查点抑制剂,例如PD-L1抑制剂,其中施用免疫检查点抑制剂以在CDK4/6抑制剂/化疗剂/免疫检查点抑制剂治疗方案结束后维持免疫效应细胞反应。例如,在完成CDK4/6抑制剂/化疗剂/免疫检查点抑制剂治疗方案后,可以定期向受试者施用免疫检查点抑制剂以维持免疫效应细胞反应。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂的维持方案在原始治疗方案中止后至少施用一次或多次。在一个实施方案中,维持方案每周施用一次、每月施用两次、每月施用一次、每六周施用一次或不时施用。在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是选自度伐单抗、阿维鲁单抗和阿特殊单抗的PD-L1抑制剂。在一个实施方案中,PD-L1抑制剂是阿特殊单抗。在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂是化合物I,和免疫检查点抑制剂是CTLA-4抑制剂。在一个实施方案中,CDK4/6抑制剂是化合物I,和免疫检查点抑制剂是PD-1抑制剂。

[0479] 药物组合物和剂型

[0480] 本文所述的用于本文所述方法的活性化合物或其盐、同位素类似物或前药可以使用实现所需治疗结果的任何合适方法以有效量施用于受试者。当然,施用的活性化合物的量和时间取决于所治疗的受试者、监督医学专家的指示、暴露的时间过程、施用方式、特定活性化合物的药物动力学性质以及处方医师的判断。因此,由于宿主与宿主的变异性,下面给出的剂量是指导,并且医生可以确定实现医生认为适合宿主的治疗的活性化合物剂量。在考虑所需的治疗程度时,医生可以平衡多种因素,例如宿主的年龄和体重、先前疾病的存在以及其他疾病的存在。CDK4/6抑制剂例如化合物I的一般施用剂量先前已在WO 2016/126889中描述,其全部内容并入本文。

[0481] 药物组合物可以配制成任何药学上有用的形式,例如气溶胶、乳膏、凝胶、丸剂、注射或输注溶液、胶囊、片剂、糖浆、透皮贴剂、皮下贴剂、干粉、吸入制剂、医疗器械、栓剂、口腔或舌下制剂、肠胃外制剂或眼用溶液。一些剂型,例如片剂和胶囊,被细分为适当大小的单位剂量,其含有适量的活性成分,例如达到所需目的的有效量。

[0482] 本文所述的任何活性化合物的治疗有效剂量将由保健医生根据患者的状况、大小和年龄以及递送途径来确定。在一个非限制性实施方案中,约0.1至约200mg/kg的剂量具有治疗功效,所有重量基于活性化合物的重量计算,包括其中使用盐的情况。在一些实施方案中,剂量可以是提供高达约10nM、50nM、100nM、200nM、300nM、400nM、500nM、600nM、700nM、800nM、900nM、1 μ M、5 μ M、10 μ M、20 μ M、30 μ M或40 μ M的活性化合物血清浓度所需的化合物的量。

[0483] 在某些实施方案中,药物组合物是单位剂型中含有约0.1mg至约2000mg、约10mg至约1000mg、约100mg至约800mg或约200mg至约600mg的活性化合物和任选的约0.1mg至约2000mg、约10mg至约1000mg、约100mg至约800mg或约200mg至约600mg的另外的活性剂的单位剂型。具有至少5、10、15、20、25、50、100、200、250、300、400、500、600、700或750mg活性化合物或其盐的剂型的实例。药物组合物还可以包括达到所需的结果的比率的活性化合物和另外的活性剂的摩尔比。

[0484] 在一个实施方案中,施用的CDK4/6抑制剂是化合物I,其以约180mg/m²至约280mg/m²的剂量施用。在一个实施方案中,化合物I以约180、185、190、195、200、205、210、215、220、225、230、235、240、245、250、255、260、265、270、275或约280mg/m²施用。在一个实施方案中,化合物I以约200mg/m²的剂量施用。在一个实施方案中,化合物I以约240mg/m²的剂量施用。

[0485] 在一个实施方案中,施用的CDK4/6抑制剂是化合物II,其以约180mg/m²至约280mg/m²的剂量施用。在一个实施方案中,化合物II以约180、185、190、195、200、205、210、215、220、225、230、235、240、245、250、255、260、265、270、275或约280mg/m²施用。在一个实施方案中,化合物II以约200mg/m²的剂量施用。在一个实施方案中,化合物II以约240mg/m²的剂量施用。

[0486] 在一个实施方案中,施用的CDK4/6抑制剂是化合物III,其以约180mg/m²至约280mg/m²的剂量施用。在一个实施方案中,化合物III以约180、185、190、195、200、205、210、215、220、225、230、235、240、245、250、255、260、265、270、275或约280mg/m²施用。在一个实施方案中,化合物III以约200mg/m²的剂量施用。在一个实施方案中,化合物III以约240mg/m²的剂量施用。

[0487] 在一个实施方案中,施用的CDK4/6抑制剂是化合物IV,其以约180mg/m²至约280mg/m²的剂量施用。在一个实施方案中,化合物IV以约180、185、190、195、200、205、210、215、220、225、230、235、240、245、250、255、260、265、270、275或约280mg/m²施用。在一个实施方案中,化合物IV以约200mg/m²的剂量施用。在一个实施方案中,化合物IV以约240mg/m²的剂量施用。

[0488] 本文公开的或如本文所述使用的化合物可以口服、局部、肠胃外、通过吸入或喷雾、舌下、通过植入包括眼部植入、透皮、通过口腔施用、直肠、作为眼用溶液、注射包括眼部注射、静脉内、肌肉内、吸入、主动脉内、颅内、皮下、腹膜内、皮下、经鼻、舌下或直肠或其他方式,在含有常规的药学上可接受的载体的剂量单位制剂中施用。对于眼部递送,可以根据需要施用化合物,例如,通过玻璃体内、基质内、前房内、筋膜下、视网膜下、眼球后、眼球周、脉络膜上、结膜、结膜下、巩膜外、眼周、经巩膜、球后、后巩膜旁、角膜周或泪管注射,或通过粘液、粘蛋白或粘膜屏障,以立释或控释方式或通过眼部装置。

[0489] 根据目前公开的方法,口服施用可以是任何所需的形式,例如固体、凝胶或液体,包括溶液、悬浮液或乳液。在一些实施方案中,化合物或盐作为脂质体混悬液通过吸入、静

脉内或肌肉内施用。当通过吸入施用时,活性化合物或盐可以是具有任何所需粒度的多个固体颗粒或液滴的形式,例如,约0.01、0.1或0.5至约5、10、20或更多微米,且任选约1至约2微米。本发明公开的化合物已证明具有良好的药代动力学和药效学特性,例如当通过口服或静脉内途径施用时。

[0490] 药物制剂可以在任何药学上可接受的载体中包含本文所述的活性化合物或其药学上可接受的盐。如果溶液是需要的,水有时可能是水溶性化合物或盐的选择载体。关于水溶性化合物或盐,有机溶媒如甘油、丙二醇、聚乙二醇或其混合物可以是合适的。在后一种情况下,有机溶媒可含有大量的水。任一情况中的溶液然后可以以本领域技术人员已知的合适方式进行灭菌,并举例来说,通过0.22微米过滤器过滤。灭菌后,可将溶液分配到合适的容器中,例如去热原的玻璃小瓶。分配任选地通过无菌方法完成。然后可以将灭菌的封闭物放置在小瓶上,并且如果需要,可以将小瓶内容物冻干。

[0491] 载体包括赋形剂和稀释剂,并且必须具有足够高的纯度和足够低的毒性以使它们适合于对待治疗的患者施用。载体可以是惰性的,或者它可以具有其自身的药物益处。与化合物结合使用的载体的量足以提供每单位剂量化合物施用的实际量的材料。

[0492] 载体的类别包括但不限于粘合剂、缓冲剂、着色剂、稀释剂、崩解剂、乳化剂、矫味剂、助溶剂、润滑剂、防腐剂、稳定剂、表面活性剂、压片剂和润湿剂。一些载体可以列在超过一个类别中,例如植物油可以在一些制剂中用作润滑剂而在其它制剂中可以用作稀释剂。示例性的药学上可接受的载体包括糖、淀粉、纤维素、粉末黄蓍胶、麦芽、明胶;滑石粉和植物油。任选的活性剂可以包括在药物组合物中,其基本上不会干扰本发明化合物的活性。

[0493] 除活性化合物或其盐外,药物制剂可含有其他添加剂,例如pH调节添加剂。特别地,有用的pH调节剂包括酸如盐酸、碱或缓冲剂如乳酸钠、乙酸钠、磷酸钠、柠檬酸钠、硼酸钠或葡萄糖酸钠。此外,制剂可含有抗微生物防腐剂。有用的抗微生物防腐剂包括对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯和苯甲醇。当将制剂置于设计用于多剂量使用的小瓶中时,通常使用抗微生物防腐剂。可以使用本领域熟知的技术冻干本文所述的药物制剂。

[0494] 对于口服施用,药物组合物可以采取溶液、悬浮液、片剂、丸剂、胶囊、粉末等形式。含有各种赋形剂如柠檬酸钠、碳酸钙和磷酸钙的片剂可以与各种崩解剂一起使用,例如淀粉(例如马铃薯或木薯淀粉)和某些复合硅酸盐,以及粘合剂如聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖、明胶和阿拉伯胶。另外,润滑剂如硬脂酸镁、十二烷基硫酸钠和滑石通常非常适用于压片目的。类似类型的固体组合物可用作软和硬填充明胶胶囊中的填充剂。在这方面,材料还包括乳糖或牛奶糖以及高分子量聚乙二醇。当需要水性悬浮液和/或酞剂用于口服施用时,本公开的主题的化合物可与各种甜味剂、调味剂、着色剂、乳化剂和/或悬浮剂以及诸如水、乙醇、丙二醇、甘油及其各种类似的组合的稀释剂组合。

[0495] 在本文所述的主题的另一个实施方案中,提供了可注射的、稳定的、无菌的制剂,其包含在密封容器中的单位剂型的如本文所述的活性化合物或其盐。化合物或盐以冻干物的形式提供,其能够用合适的药学上可接受的载体重构以形成适于将其注射到宿主中的液体制剂。当化合物或盐基本上不溶于水时,可以足够量使用生理学上可接受的足够量的乳化剂以使化合物或盐在水性载体中乳化。特别有用的乳化剂包括磷脂酰胆碱和卵磷脂。

[0496] 本文提供的另外的实施方案包括本文公开的活性化合物的脂质体制剂。用于形成脂质体混悬液的技术在本领域中是公知的。当化合物是水溶性盐时,使用常规脂质体技术,

可以将其掺入脂质囊泡中。在这种情况下,由于活性化合物的水溶性,活性化合物可基本上夹带在脂质体的亲水中心或核心内。所用的脂质层可以是任何常规组合物,并且可以含有胆固醇或可以不含胆固醇。当目标活性化合物是非水溶性的时,再次采用常规脂质体形成技术,盐可以基本上夹带在形成脂质体结构的疏水脂质双层内。在任何一种情况下,通过使用标准超声处理和均质化技术,可以产生尺寸减小的脂质体。可以将包含本文公开的活性化合物的脂质体制剂冻干以产生冻干物,其可以用药学上可接受的载体(例如水)重构以再生脂质体混悬液。

[0497] 还提供了药物制剂,其适于通过吸入作为气雾剂施用。这些制剂包含所需的本文所述化合物或其盐或该化合物或盐的多个固体颗粒的溶液或悬浮液。可以将所需的制剂置于小室中并雾化。雾化可以通过压缩空气或超声能量来完成以形成包含化合物或盐的多个液滴或固体颗粒。液滴或固体颗粒可以例如具有约0.5至约10微米和任选约0.5至约5微米的粒度。在一个实施方案中,固体颗粒通过使用可降解聚合物提供控制释放。固体颗粒可以通过以本领域已知的任何适当方式处理固体化合物或其盐,例如通过微粉化来获得。任选地,固体颗粒或液滴的尺寸可为约1至约2微米。在这方面,商业喷雾器可用于实现该目的。化合物可以通过可吸入颗粒的气溶胶悬浮液以美国专利号5,628,984中所述的方式施用,其公开内容通过引用整体并入本文。

[0498] 还提供了药物制剂,其提供本文所述化合物的控制释放,包括通过使用本领域已知的可降解聚合物。

[0499] 当适合作为气雾剂施用的药物制剂是液体形式时,制剂可以包含在包含水的载体中的水溶性活性化合物。可以存在表面活性剂,其充分降低制剂的表面张力以在导致雾化时导致形成在所需尺寸范围内的液滴。

[0500] 如本文所用的术语“药学上可接受的盐”是指在合理的医学判断范围内适合用于与宿主(例如人宿主)接触而没有与合理的益处/风险比相称的过度毒性、刺激、过敏反应等,并且对于它们的预期用途有效的那些盐,以及在可能的情况下,本发明公开主题的化合物的两性离子形式。

[0501] 因此,术语“盐”是指本发明公开的化合物的相对无毒的无机和有机酸加成盐。这些盐可以在化合物的最终分离和纯化过程中制备,或者通过分别使游离碱形式的纯化的化合物与合适的有机或无机酸反应并分离由此形成的盐来制备。碱性化合物能够与各种无机和有机酸形成多种多样不同的盐。通过使游离碱形式与足量的所需酸接触以产生常规方式的盐来制备碱性化合物的酸加成盐。游离碱形式可以通过使盐形式与碱接触并以常规方式分离游离碱而再生。游离碱形式可以在某些物理性质(例如在极性溶剂中的溶解度)上与它们相应的盐形式不同。药学上可接受的碱加成盐可以与金属或胺形成,例如碱金属和碱土金属氢氧化物或有机胺。用作阳离子的金属的实例包括但不限于钠、钾、镁、钙等。合适的胺的实例包括但不限于N,N'-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、N-甲基葡萄糖胺和普鲁卡因。酸性化合物的碱加成盐通过使游离酸形式与足量的所需碱接触以产生常规方式的盐来制备。游离酸形式可以通过使盐形式与酸接触并以常规方式分离游离酸而再生。游离酸形式可以在某些物理性质(例如在极性溶剂中的溶解度)方面与它们相应的盐形式有所不同。

[0502] 盐可由无机酸制备,硫酸盐、焦硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、硝酸盐、

磷酸盐、磷酸氢盐、磷酸二氢盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、氯化物、溴化物、碘化物如盐酸、硝酸、磷酸、硫酸、氢溴酸、氢碘酸、磷等等。代表性的盐包括氢溴酸盐、盐酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、硝酸盐、乙酸盐、草酸盐、戊酸盐、油酸盐、棕榈酸盐、硬脂酸盐、月桂酸盐、硼酸盐、苯甲酸盐、乳酸盐、磷酸盐、甲苯磺酸盐、柠檬酸盐、马来酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、naphthylate、甲磺酸盐、葡庚糖酸盐、乳糖醛酸盐、十二烷基磺酸盐和羟乙基磺酸盐等。盐也可以由有机酸制备,例如脂族单-和二-羧酸、苯基-取代的链烷酸、羟基链烷酸、链烷二酸、芳族酸、脂族和芳族磺酸等等。代表性的盐包括乙酸盐、丙酸盐、辛酸盐、异丁酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、富马酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、苯甲酸盐、氯苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、邻苯二甲酸盐、苯磺酸盐、甲苯磺酸盐、苯乙酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、马来酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐等。药学上可接受的盐可包括基于碱金属和碱土金属的阳离子,例如钠、锂、钾、钙、镁等,以及非毒性的铵、季铵和胺阳离子,包括但不限于,铵、四甲基铵、四乙基铵、甲胺、二甲胺、三甲胺、三乙胺、乙胺等。还考虑了氨基酸的盐如精氨酸盐、葡萄糖酸盐、半乳糖醛酸盐等。参见,例如,Berge等,J.Pharm.Sci.,1977,66,1-19,其通过引用并入本文。

[0503] 实施例

[0504] 实施例1.CDK4/6抑制剂的使用与奥沙利铂和抗-PD-L1化合物组合提高抗-肿瘤反应的功效。

[0505] 在同系MC38小鼠肿瘤模型中研究了使用CDK4/6抑制剂(化合物I)与化疗剂奥沙利铂和抗小鼠PD-L1克隆10F.9G2(BioXcell Cat#BE0101)的组合作用。在100天的过程中进行的该研究测量了小鼠的肿瘤生长和总体存活率。肿瘤生长如图1所示,且总体生存率如图2所描绘。研究的分组包括以下:

[0506] 1) 溶媒

[0507] 2) 化合物I (100mg/kg)

[0508] 3) 奥沙利铂

[0509] 4) 抗小鼠PD-L1 (克隆10F.9G2)

[0510] 5) 化合物I+奥沙利铂

[0511] 6) 奥沙利铂(在第1、8和15天施用)和抗小鼠PD-L1 (克隆10F.9G2) (在第1、4、8和11天施用)

[0512] 7) 化合物I+奥沙利铂(在第1、8、15天施用)+抗小鼠PD-L1 (在第1、4、8和11天施用),其中化合物I在奥沙利铂之前30分钟施用

[0513] 在用奥沙利铂和抗小鼠PD-L1治疗的小鼠(第6组)中,报道了30%的完全反应率,且在用化合物I、奥沙利铂和抗小鼠PD-L1治疗的小鼠中(第7组)报告了60%的完全反应率。

[0514] 用化合物I、奥沙利铂和抗小鼠PD-L1治疗的小鼠(第7组)的中位总体生存期为98天,并且用奥沙利铂和抗小鼠PD-L1治疗的小鼠(第6组)的中位总体生存期为61天。

[0515] 这些结果表明,向化疗/PD-L1抑制剂组合治疗中加入CDK4/6抑制剂(在这种情况下为化合物I)显著改善了抗肿瘤活性。具体地,与化疗剂/PD-L1处理相比时,两倍多的CDK4/6抑制剂/化疗剂/PD-L1抑制剂治疗方案治疗的小鼠具有完全应答(CR);分别6/10CR vs 3/10CR。此外,CR持久且100天时没有任何复发的证据。此外,与用化疗剂/PD-L1抑制剂处理的小鼠相比,CDK4/6抑制剂/化疗剂/PD-L1抑制剂治疗方案导致总体生存期(OS)增加

60% ;CDK4/6抑制剂/化疗剂/PD-L1抑制剂治疗组的中位OS为98天,与化疗剂/PD-L1抑制剂治疗组的61天(HR,0.53)相比。

[0516] 总之,这表明使用短效CDK4/6抑制剂在化疗期间保持免疫功能并增强化疗/检查点抑制剂联合治疗的抗肿瘤活性。

[0517] 实施例2.化合物I与奥沙利铂和PD-L1组合提高抗-肿瘤反应的功效。

[0518] 在MC38同源鼠结肠癌模型中评估化合物I与PD-L1(克隆10F.9G2)和奥沙利铂组合的抗肿瘤活性。对于所有异种移植研究,将9周龄雌性C57BL/6小鼠(C57BL/6NCr1)植入MC38肿瘤细胞,并且当平均肿瘤体积为约100mm³时开始治疗。治疗组合和时间表的总结如图3所示。

[0519] 简而言之,化合物I(100mg/kg)和奥沙利铂(10mg/kg)每周一次腹膜内(IP)施用三个剂量,并且根据给药方案改变检查点抑制剂的施用。在诱导(I)给药方案中,从第1天开始到第15天结束,每周两次给予小鼠抗-PD-L1(100μg/动物,IP),持续两周。在维持(M)给药方案中,从第15天开始每周两次给予小鼠抗-PD-L1(100μg/动物,IP)并持续至研究结束。在诱导+维持(IM)给药方案中,在第1天开始并持续至研究结束,每周两次给予小鼠抗PD-L1(100μg/动物,IP)。

[0520] 测试单一、两种和三种药物组合,并在化疗治疗前30分钟施用化合物I。使用标准Charles River Laboratories(CRL;RTP,NC)标准计算完全反应(CR)和部分反应(PR)。监测体重(BW)和健康状况,且每周测量肿瘤体积两次。个体肿瘤体积终点为1000mm³或第100天,以先到者为准。研究的分组包括以下:

[0521] 1) 溶媒

[0522] 2) 化合物I+抗-PD-L1(克隆10F.9G2),IM给药方案

[0523] 3) 化合物I+奥沙利铂+抗-PD-L1(克隆10F.9G2),IM给药方案

[0524] 4) 奥沙利铂+抗小鼠PD-L1(克隆10F.9G2),M给药方案

[0525] 5) 化合物I+奥沙利铂+抗小鼠PD-L1(克隆10F.9G2),M给药方案

[0526] 6) 奥沙利铂+抗小鼠PD-L1(克隆10F.9G2),I给药方案

[0527] 7) 化合物I+奥沙利铂+抗小鼠PD-L1(克隆10F.9G2),I给药方案

[0528] 用化合物I与奥沙利铂和小鼠抗PD-L1组合治疗的小鼠的肿瘤生长如图4所示。化合物I、奥沙利铂和小鼠抗PD-L1的组合在治疗肿瘤生长方面对该研究的所有给药方案比仅施用奥沙利铂和小鼠抗PD-L1时更有效。如图5所示,用化合物I与奥沙利铂和小鼠抗PD-L1组合治疗的小鼠的总体存活率导致提高的存活率。用化合物I、奥沙利铂和小鼠抗PD-L1治疗的小鼠的存活百分率对于所有三个给药方案显著高于仅用奥沙利铂和小鼠抗PD-L1治疗的小鼠的相应百分存活率。另外,联合疗法耐受良好,并且在治疗期间和治疗后没有引起显著的体重减轻。

[0529] 表1总结了化合物I与奥沙利铂和小鼠抗PD-L1组合在小鼠中肿瘤生长的研究中的作用。对于研究的所有给药方案,显示了化合物I与奥沙利铂和小鼠抗PD-L1的组合。

[0530] 表1.化合物I当加入奥沙利铂和抗-PD-L1组合疗法中时增强完全反应(CR)和总体存活率(OS)。

治疗	部分反应%	完全反应%	客观反应率%	总体存活率(OS)
溶媒(n=20)	0	5	5	19
化合物 I (n=9)	0	0	0	19
小鼠抗-PD-L1 (n=9)	0	11	11	33
奥沙利铂 (n=9)	0	22	22	36
化合物 I + 奥沙利铂 (n=10)	10	10	20	37
奥沙利铂 + 小鼠抗-PD-L1 (IM) (n=14)	7	36	43	52
化合物 I + 奥沙利铂 + 小鼠抗-PD-L1 (IM) (n=14)*	7	79	86	未达到
奥沙利铂 + 小鼠抗-PD-L1 (I) (n=24)	13	33	46	59
化合物 I + 奥沙利铂 + 小鼠抗-PD-L1 (I) (n=24)*	8	67	75	未达到
奥沙利铂 + 小鼠抗-PD-L1 (M) (n=13)	0	15	15	44
化合物 I + 奥沙利铂 + 小鼠抗-PD-L1 (M) (n=13)*	8	62	70	未达到

[0532] 缩写:I=诱导给药方案;M=维持给药方案;IM=诱导+维持给药方案

[0533] *使用Fisher精确检验测量的, $p \leq 0.05$ 。

[0534] 实施例3. 化合物I与奥沙利铂和PD-1组合提高抗-肿瘤反应的功效。

[0535] 在MC38同系鼠结肠癌模型中评估化合物I与PD-1 (克隆RMP1-14 (大鼠IgG), BioXcell cat#BE0146) 和奥沙利铂的組合的抗肿瘤活性。对于所有异种移植研究, 将9周龄雌性C57BL/6小鼠 (C57BL/6NCr1) 植入MC38肿瘤细胞, 并且当平均肿瘤体积为约 100mm^3 时开始治疗。化合物I根据诱导和维持 (IM) 给药方案与奥沙利铂和抗PD-1联合施用, 如图3所示。

[0536] 简言之, 化合物I (100mg/kg) 和奥沙利铂 (10mg/kg) 每周一次腹膜内 (IP) 施用三个剂量, 并从第1天开始持续到研究结束每周两次给予小鼠抗-PD-1 (5mg/kg, IP)。

[0537] 测试单一、两种和三种药物组合, 并在化疗治疗前30分钟施用化合物I。使用标准Charles River Laboratories (CRL; RTP, NC) 标准计算完全响应 (CR) 和部分响应 (PR)。监测体重 (BW) 和健康状况, 且每周两次测量肿瘤体积。个体肿瘤体积终点为 1000mm^3 或第100天, 以先到者为准。研究的分组包括以下:

[0538] 1) 溶媒

[0539] 2) 奥沙利铂+抗小鼠PD-1 (克隆RMP1-14 (大鼠IgG), BioXcell cat#BE0146), IM给药方案

[0540] 3) 化合物I+奥沙利铂+抗小鼠PD-1 (克隆RMP1-14 (大鼠IgG), BioXcell cat#BE0146), IM给药方案

[0541] 用化合物I与奥沙利铂和小鼠抗-PD-1组合治疗的小鼠的肿瘤生长如图6所示。化合物I、奥沙利铂和小鼠抗-PD-1的组合对于研究的IM给药方案与仅施用奥沙利铂和小鼠抗-PD-1时相比在处理肿瘤生长方面更有效。如图7所示, 与用奥沙利铂和小鼠抗-PD-1治疗的小鼠相比, 用化合物I与奥沙利铂和小鼠抗-PD-1组合治疗的小鼠的总体存活率导致存活

率提高。另外,联合疗法耐受良好,并且在治疗期间和治疗后没有引起显著的体重减轻。

[0542] 表2总结了化合物I与奥沙利铂和抗PD-1组合在小鼠的肿瘤生长研究中的作用。

[0543] 表2.化合物I当加入奥沙利铂和抗-PD-1组合疗法中时增强完全反应(CR)和总体存活率(OS)。

[0544]	治疗	部分反应%	完全反应%	客观反应率%	总体存活率(OS)
	溶媒(n=10)	0	0	0	18
	化合物 I (n=10)	10	10	20	22
	小鼠抗-PD-1 (n=10)	0	0	0	22
	奥沙利铂 (n=10)	0	10	10	31
	化合物 I + 奥沙利铂 (n=10)	0	20	20	44.5
	化合物 I + 小鼠抗-PD-1 (n=10)	10	0	10	31
	奥沙利铂 + 小鼠抗-PD-1 (IM) (n=15)	7	33	40	未达到
	化合物 I + 奥沙利铂 + 小鼠抗-PD-1 (IM) (n=15)	7	53	60	未达到

[0545] 缩写:I=诱导给药方案;M=维持给药方案;IM=诱导+维持给药方案

[0546] 实施例4.化合物I与5-氟尿嘧啶(5-FU)和小鼠抗-PD-L1组合提高抗-肿瘤反应的功效。

[0547] 在MC38同源鼠结肠癌模型中评估化合物I与小鼠抗-PD-L1(克隆10F.9G2)和5-氟尿嘧啶(5-FU)组合的抗肿瘤活性。对于所有异种移植研究,将9周龄雌性C57BL/6小鼠(C57BL/6NCr1)植入MC38肿瘤细胞,并且当平均肿瘤体积为约100mm³时开始治疗。治疗组合和时间表的总结如图3所示。

[0548] 简言之,每周一次腹膜内(IP)施用化合物I(100mg/kg)和5-FU(75mg/kg)三个剂量。如图3所示,检查点抑制剂施用的给药方案是变化的。在诱导(I)给药方案中,从第1天开始到第15天结束,小鼠抗-PD-L1(100μg/动物,IP)每周两次给予,持续两周。在维持(M)给药方案中,从第15天开始并持续至研究结束每周两次给药小鼠抗-PD-L1(100μg/动物,IP)。在诱导+维持(IM)给药方案中,从第1天开始并持续至研究结束每周两次施用给予小鼠抗-PD-L1(100μg/动物,IP)。

[0549] 测试单一、两种和三种药物组合,并在化疗治疗前30分钟施用化合物I。使用标准Charles River Laboratories(CRL;RTP,NC)标准计算完全响应反应(CR)和部分反应(PR)。监测体重(BW)和健康状况,且每周两次测量肿瘤体积。个体肿瘤体积终点为1000mm³或第100天,以先到者为准。研究的分组包括以下:

[0550] 1) 溶媒

[0551] 2) 5-FU+抗PD-L1(克隆10F.9G2),IM给药方案

[0552] 3) 化合物I+5-FU+抗-PD-L1(克隆10F.9G2),IM给药方案

[0553] 4) 5-FU+抗小鼠PD-L1(克隆10F.9G2),M给药方案

[0554] 5) 化合物I+5-FU+抗小鼠PD-L1(克隆10F.9G2),M给药方案

[0555] 6) 5-FU+抗小鼠PD-L1(克隆10F.9G2),I给药方案

[0556] 7) 化合物I+5-FU+抗小鼠PD-L1(克隆10F.9G2),I给药方案

[0557] 用化合物I与5-FU和小鼠抗-PD-L1组合治疗的小鼠的肿瘤生长如图8所示。化合物I、奥沙利铂和小鼠抗-PD-L1的组合对于研究的所有给药方案与仅施用5-FU和小鼠抗-PD-L1相比在治疗肿瘤生长方面更有效。如图9所示,与仅用5-FU和抗PD-L1处理的小鼠相比,用化合物I与5-FU和小鼠抗-PD-L1组合治疗的小鼠的总体存活率导致存活率的提高。另外,联合治疗耐受良好,并且在治疗期间和治疗后没有引起显著的体重减轻。

[0558] 表3总结了化合物I与5-FU和小鼠抗-PD-L1组合在小鼠的肿瘤生长研究中的作用。对于研究的所有给药方案,显示了化合物I与5-FU和抗PD-L1的组合。

[0559] 表3.描述化合物I在加入5-FU和抗-PD-L1组合疗法时的效果的临时数据。

治疗	部分 反应 %	完全 反应 %	客观反 应率%	疾病进 展%	总体存活率 @ D29 %
[0560] 溶媒(n=10)	0	0	0	100	0
小鼠抗-PD-L1 (n=10)	0	0	0	90	40
5-FU (n=10)	0	0	0	100	30
化合物 I + 5-FU (n=10)	0	0	0	90	50
化合物 I + 小鼠抗-PD-L1	0	0	0	93	43
(IM) (n=14)					
5-FU + 小鼠抗-PD-L1 (IM) (n=14)	14	14	28	71	93
化合物 I + 5-FU + 小鼠抗-PD-L1 (IM) (n=14)	29	14	43	36	93
[0561] 5-FU + 小鼠抗-PD-L1 (I) (n=14)	36	0	36	50	79
化合物 I + 5-FU + 小鼠抗-PD-L1 (I) (n=14)	36	7	43	21	86
5-FU + 小鼠抗-PD-L1 (M) (n=14)	0	0	0	93	29
化合物 I + 5-FU + 小鼠抗-PD-L1 (M) (n=14)	0	0	0	71	64

[0562] 缩写:I=诱导给药方案;M=维持给药方案;IM=诱导+维持给药方案

[0563] 进行性疾病定义为到第29天时尺寸翻倍的肿瘤的百分比。

[0564] 实施例5.将化合物I添加到奥沙利铂和小鼠抗-PD-L1组合疗法进一步减少肿瘤内 T_{REG} 群体。

[0565] 用奥沙利铂(10mg/kg, IP)和小鼠抗-PD-L1(克隆10F.9G2, 100 μ g/小鼠, IP) \pm 化合物I(100mg/kg, IP)治疗携带MC38肿瘤的C57BL/6小鼠四天或八天。最终剂量后24小时,处死小鼠,并在5天和9天后在免疫细胞浸润中收获肿瘤。然后处理肿瘤并进行CD45、CD3、CD4、CD25和FOXP3染色。通过流式细胞术分析测量CD45+CD3+CD4+群体内的CD25+FOXP3+群体。最终处理后5天和9天收获的CD4+细胞群体分别显示在图10和图11中。与溶媒和用奥沙利铂和小鼠抗-PD-L1治疗的小鼠相比,在用化合物I与奥沙利铂和小鼠抗-PD-L1组合治疗的小鼠中CD4+T细胞部分内的肿瘤内 T_{reg} 细胞群体显著减少。

[0566] 实施例6.化合物I在加入5-FU治疗中时保持淋巴细胞功能。

[0567] 用3个50mg/kg 5-FU±100mg/kg化合物I的每日IP剂量处理C57BL/6小鼠。最后处理后两天和七天,处死小鼠并收获脾脏。用抗CD3/CD28抗体离体刺激脾细胞72小时,并通过ELISA(R&D系统)测量干扰素 γ (IFN γ)或白介素-2(IL-2)水平。在C57BL/6小鼠中离体脾细胞刺激后,化合物I在5-FU处理后增强IL-2产生(图12)并保持IFN γ 产生(图13)。化合物I增强抗肿瘤活性的潜在机制包括从化疗保持T淋巴细胞功能。

[0568] 实施例7. 化合物I在添加到组合抗-PD-L1/奥沙利铂治疗时增强抗肿瘤功效。

[0569] 携带CT26的小鼠用化合物I(IP, 100mg/kg, 每周×3)、抗PD-L1(IP, 5mg/动物, 每两周至结束)和/或奥沙利铂(IP, 10mg/kg, 每周×3)处理, 且评估肿瘤。化合物I添加到抗-PD-L1/奥沙利铂方案中始终增强CT26模型中的抗肿瘤功效。

[0570] 如图14和15所示, 与抗-PD-L1和奥沙利铂组合的化合物I显示出比单独的任何化合物或成对组合增强的抗肿瘤功效。

[0571] 实施例8. 将化合物I添加到奥沙利铂和抗-PD-L1组合疗法增强T细胞激活。

[0572] 携带MC38肿瘤的C5BL/6小鼠用奥沙利铂(10mg/kg, IP)和小鼠抗-PD-L1(克隆10F.9G2, 100 μ g/小鼠, IP)在有或没有化合物I(100mg/kg, IP)的情况下处理4天。在最终剂量后24小时,处死小鼠并收获脾脏并加工成单细胞悬浮液用于T-细胞分析。脾细胞用抗-CD4、CD8和CD69抗体染色用于流式细胞分析。激活的CD4+T细胞的百分比定义为CD8-CD4+T细胞部分中CD69+细胞的比例,而激活的CD8+T细胞的百分比定义为CD8+CD4-T细胞部分内CD69+细胞的比例,其结果如图16和17所示。另外,脾细胞也用抗CD3/CD28抗体离体刺激72小时,并用抗-CD4、CD8和IL-2抗体染色用于流式细胞分析。IL-2+细胞的百分比定义为CDK4+CD8-T细胞部分中IL-2+细胞的比例,其结果显示在图18中。

[0573] 与奥沙利铂和抗PD-L1(OP)处理的动物相比,化合物I、奥沙利铂和抗PD-L1(TOP)处理的小鼠具有激活的CD4+和CD8+T细胞的比例和增强的CD4+T细胞在离体激活时产生IL-2细胞因子的能力。

[0574] 实施例9. 调节T细胞(Tregs)中CDK4/6-Rb途径的直接抑制导致免疫抑制性功能的丧失和CD8+T细胞增殖的增强。

[0575] CD4+CD25+Treg使用两步磁珠分离法-所有非CD4+细胞的耗尽,然后CD25+细胞的正向选择-从C57BL/6小鼠的脾纯化。纯化的Treg用抗CD3/CD8抗体和IL-2离体培养48小时,具有0、250或1000nM trilaciclib。如图X所示,培养的Treg用CD4、Foxp3和磷酸-Rb抗体染色用于流式细胞分析。磷酸-Rb+Treg的百分比定义为CD4+Foxp3+群体中的磷酸-Rb+细胞。在用化合物I处理后,在Treg中观察到磷酸-Rb水平的剂量依赖性下调,表明CDK4/6-Rb途径的抑制。在存在或不存在用化合物I处理的Treg的情况下,用抗CD3/CD28抗体离体刺激CFSE标记的脾细胞72小时。细胞用抗CD4和CD8抗体染色,且T细胞增殖使用流式细胞术分析通过CD4-CD8+T细胞中CFSE的平均荧光强度的稀释来评估。增殖百分比计算为(在没有Treg的情况下刺激的CD8+T细胞的平均CFSE强度)/(在Treg存在下刺激的CD8+T细胞的平均CFSE强度)×100,其结果显示在图19和图20中。

[0576] 在用化合物I处理的Treg存在下,在CD8+T细胞中观察到增殖的剂量依赖性增加,表明CDK4/6-Rb途径的直接抑制可导致Treg中抑制T细胞增殖的抑制功能的损失。

[0577] 实施例10. 化合物I处理后肿瘤内免疫细胞群体增殖的瞬时和可逆的抑制。

[0578] 携带MC38肿瘤的C57BL/6小鼠用一剂化学物质I(100mg/kg, IP)处理,然后在化合

物I处理后用6至48小时体内EdU(5-乙炔基-2'-脱氧尿苷,200 μ g/小鼠,IP)掺入。EdU给药后18小时,处死小鼠并收获肿瘤用于分析。将肿瘤加工成单细胞悬浮液,然后耗尽死细胞并富集CD45+免疫细胞,之后抗体标记定义如下的各种淋巴和骨髓免疫细胞群体之前:CD8+T细胞(CD4-CD8+)、CD4+T细胞(CD4+CD8-Foxp3⁻)、Treg(CD4+CD8-Foxp3⁺)、NK(CD3-NK1.1⁺)、单核细胞性髓源抑制细胞(mMDSCs,CD11b+Ly6C+Ly6G⁻)、粒细胞性髓源抑制细胞(gMDSC,CD11b+Ly6C+Ly6G⁺)和巨噬细胞(CD11b+Ly6C-Ly6G⁻)。细胞表面染色后,细胞样品固定,并通过点击化学检测EdU掺入,然后进行流式细胞术分析。增殖的抑制表示为每个时间点的每个细胞群体的(化合物I处理组的%EdU+)/(溶媒处理组的%EdU+) \times 100。如图21和22中可见的,分析的所有淋巴和骨髓免疫细胞群体对CDK4/6抑制高度敏感,导致细胞增殖的瞬时和可逆抑制。这些结果表明,向化疗方案添加化合物I具有保护肿瘤内免疫细胞免于化学毒性影响的潜力,从而导致抗肿瘤反应增强。

[0579] 实施例11.将化合物I(T)添加到奥沙利铂(O)和抗-PD-L1(P)组合疗法增强肿瘤特异性记忆T细胞的产生。

[0580] 携带MC38肿瘤的C57BL/6小鼠用奥沙利铂(10mg/kg,IP)和小鼠抗-PD-L1(克隆10F.9G2,100 μ g/小鼠,IP)在有或没有化合物I(100mg/kg,IP)的情况下在IM方案后治疗58天,如图3所示。在第58天从奥沙利铂和抗PD-L1(OP)治疗的小鼠及化合物I、奥沙利铂和抗PD-L1(TOP)治疗的小鼠收集脾脏和外周血用于分析。在第28天达到肿瘤生长终点(肿瘤体积>1000mm³)时对溶媒处理的小鼠实施安乐死用于分析。脾细胞和红细胞裂解的外周血样品用CD4、CD8和MC38特异性dextramer(H-2Db/ASMTNMELM)染色。肿瘤特异性T细胞的百分比被鉴定为CD4-CD8+T细胞部分内dextramer+细胞的比例。如图23和24所示,与OP治疗组相比,大多数TOP治疗的小鼠在脾脏和血液中肿瘤特异性T细胞的比例更高,表明化疗/检查点抑制剂治疗期间化合物I保持肿瘤内T细胞可导致更多数量的肿瘤特异性记忆T细胞的产生。

[0581] 实施例12.化合物I的脉冲给药导致正调节干扰素- γ (一种促炎性细胞因子和T细胞抗-肿瘤反应的关键组分)表达的上调。

[0582] 携带MC38肿瘤的C57BL/6小鼠用两个周剂量的化合物I(100mg/kg,IP)治疗。最后剂量后一天,处死小鼠并收获肿瘤用于分析。使用PanCancer Immune Profiling Panel对整个肿瘤进行基因表达分析。标准化和Log2转换的表达值用于鉴定差异表达的基因,使用p-值截止值<0.05和绝对倍数变化>1.3来定义。上调的基因对于GO项如“干扰素- γ 产生的正调节”和“激活T细胞增殖的正调节”富集,其包括基因I12、I118和Lta,如图25、26和27所示。这些结果表明,化合物I的短暂暴露可导致基因表达变化,其促进有利于对免疫检查点阻断的反应的促炎性肿瘤微环境。

[0583] 实施例13.在添加到奥沙利铂或奥沙利铂/抗-PD-L1组合时化合物I的脉冲给药导致干扰素- γ 基因表达的上调。

[0584] 携带MC38肿瘤的C57BL/6小鼠用化合物I(100mg/kg,IP)、奥沙利铂(10mg/kg,IP) \pm 化合物I(100mg/kg,IP)、抗PD-L1(克隆10F.9G2,100 μ g/小鼠,IP) \pm 化合物I(100mg/kg,IP)、奥沙利铂(10mg/kg,IP)和抗PD-L1(克隆10F.9G2,100 μ g/小鼠,IP) \pm 化合物I(100mg/kg,IP)治疗8天。最终剂量后24小时,处死小鼠并收获肿瘤用于分析。使用PanCancer Immune Profiling Panel对整个肿瘤进行基因表达分析。对于具有或不具有化合物I的每

对处理组,绘制了标准化和Log2转换的干扰素- γ 表达水平(Ifng)。T=化合物I,0=奥沙利铂,P=抗PD-L1。如图28至31所示,这些结果表明化合物I的短时间暴露可导致基因表达变化,其促进有利于对免疫检查点阻断的反应的促炎性肿瘤微环境。

[0585] 实施例14.化合物I的脉冲给药导致与活性氧物质代谢(一种促进髓源抑制细胞的免疫抑制的重要途径)的基因的下调。

[0586] 用两个周剂量的化合物I(100mg/kg, IP)处理携带MC38肿瘤的C57BL/6小鼠。最后剂量后一天,处死小鼠并收获肿瘤用于分析。使用PanCancer Immune Profiling Panel对整个肿瘤进行基因表达分析。标准化和Log2转换的表达值用于鉴定差异表达的基因,使用p值截止值 <0.05 和绝对倍数变化 >1.3 来定义。下调的基因对于G0项“活性氧物质代谢的正调节”富集,包括Cdkn1a、Cxc11、Il6、Il10、Il19、Ptgs2。如图32至37所示,这些结果表明化合物I的短时间暴露可导致基因表达变化,从而产生较低免疫抑制性的肿瘤微环境。

[0587] 实施例15.肿瘤内免疫细胞群体与其脾内对应物相比具有高增殖水平,表明化合物I添加到化疗方案具有保护肿瘤内免疫细胞免于化疗影响的潜能,从而导致增强的抗-肿瘤反应。

[0588] 携带MC38肿瘤的C57BL/6小鼠施用EdU(5-乙炔基-2'-脱氧尿苷,200 μ g/小鼠, IP)。在EdU给药后18小时,处死小鼠并收获肿瘤和脾脏用于分析。将肿瘤和脾脏加工成单细胞悬液,然后耗尽死细胞和富集CD45+免疫细胞,之后抗体标记定义如下的各种淋巴和骨髓免疫细胞群体:CD8+T细胞(CD4-CD8+)、CD4+T细胞(CD4+CD8-Foxp3-)、Treg(CD4+CD8-Foxp3+)、NK(CD3-NK1.1+)、单核细胞性髓源抑制细胞(mMDSCs, CD11b+Ly6C+Ly6G-)、粒细胞性髓源抑制细胞(gMDSC, CD11b+Ly6C+Ly6G+)和巨噬细胞(CD11b+Ly6C-Ly6G-)。细胞表面染色后,细胞样品固定,并通过点击化学检测EdU掺入,然后进行流式细胞术分析。增殖百分比确定为每个定义的细胞群体内的%EdU+。如图39和40中所示,肿瘤中的所有淋巴细胞亚群和MDSC表现出高水平的增殖,表明化合物I添加到化疗方案具有保护肿瘤内免疫细胞免于化学毒性的潜力,从而导致抗肿瘤反应增强。

[0589] 实施例16.化合物I的连续给药与检查点抑制剂组合不产生抗-肿瘤反应的增强。

[0590] 用化合物I(每日x 28天, IP, 100mg/kg)处理携带MC38肿瘤的小鼠,有或没有抗-PD-L1(每两周x2周, IP, 100 μ g/动物),并评估肿瘤体积。如图38中可见的,将化合物I添加至抗PD-L1方案抑制仅抗PD-L1群组中观察到的最小效应。这些数据表明,化合物I的连续处理添加到抗-PD-L1不增强抗肿瘤效果,并且实际上引起一些衰减。

[0591] 实施例17.小细胞肺癌患者使用化合物I与阿特珠单抗、依托泊苷和卡铂组合治疗的临床研究方案。

[0592] 已经设计了一种临床试验用于使用化合物I、阿特珠单抗、依托泊苷和卡铂的组合治疗小细胞肺癌,其包含21天诱导期和21天维持期。如果患者在每个诱导期周期之前满足以下标准,则完成最多四个诱导周期:ANC $>1.5 \times 10^9$ /L;血小板计数 $>100 \times 10^9$ /L;和非血液学药物相关毒性(脱发除外)必须 <1 级或返回基线。如果患者不符合上述标准,则在最后诱导期后直接开始维持期。完成最多四个诱导周期后,然后开始21天维持期周期。可以施用一个或多个额外的维持期周期,在耐受时直至研究完成。

[0593] 在诱导期中,患者接受化合物I(于250mL D5W或氯化钠溶液0.9%中稀释的240mg/m²)或安慰剂(250mL D5W或氯化钠溶液0.9%),在第1至3天每天一次静脉内施用每个依托

泊昔/卡铂/阿特珠单抗 (E/P/A) 治疗周期 (总共最多4个周期)。在维持期中,患者每21天接受阿特珠单抗。患者在诱导期期间21天周期内接受E/P/A治疗。卡铂剂量使用Calvert公式 [总卡铂剂量 (mg) = (目标AUC) × (GFR+25)] 计算,在第1天30分钟内目标AUC=5 (最大750mg) IV,并且在每个21天周期的第1、2和3天每天在60分钟内IV施用100mg/m²依托泊昔。在250mL的氯化钠溶液0.9%中的阿特珠单抗 (1200mg) 在诱导和维持期中每个21天周期的第1天作为IV输注施用。阿特珠单抗对于第一次施用时在60分钟内输注,且如果耐受,所有后续输注在30分钟内递送。在完成化合物I或安慰剂、依托泊昔和卡铂的施用后施用阿特珠单抗。

[0594] 在连续日的化合物I或安慰剂剂量之间的间隔不大于28小时。给定日 (依托泊昔或卡铂) 的化合物I或安慰剂剂量之间的间隔不大于4小时。化合物I或安慰剂仅与依托泊昔/卡铂 (E/P) 疗法一起施用。如果保持或中断E/P疗法的施用,也保持或中断化合物I或安慰剂。不施用化疗直到化合物I或安慰剂输注完成。在该研究的两个部分中,研究药物的施用持续直到按照RECIST v.1.1的疾病进展、不可接受的毒性、撤回同意或由研究者停止。按照RECIST v1.1的疾病进展,如果患者表现为正在获得临床益处,研究者认为这符合患者的最佳利益,并且患者已经提供了重新同意,则研究药物的施用可以持续直至临床益处丧失。

[0595] 本说明书已经参考本发明的实施方案进行描述。已经参考各种实施方案描述了本发明,这些实施方案由所附实施例说明。然而,本发明可以以不同的形式实施,并且不应该被解释为限于这里阐述的实施方案。根据本文的教导,本领域普通技术人员将能够出于期望的目的修改本发明,并且这些变化被认为在本发明的范围内。

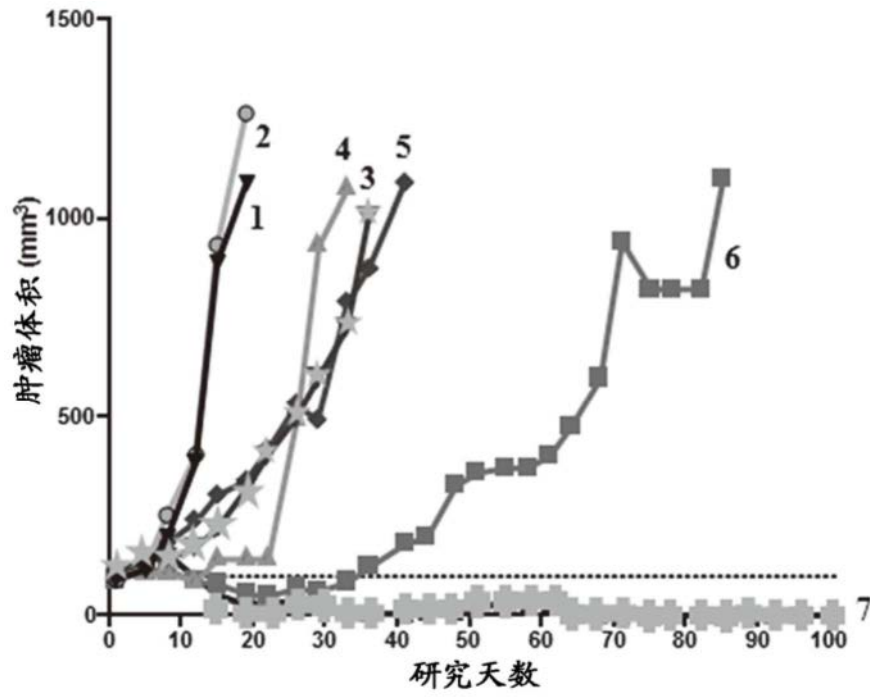


图1

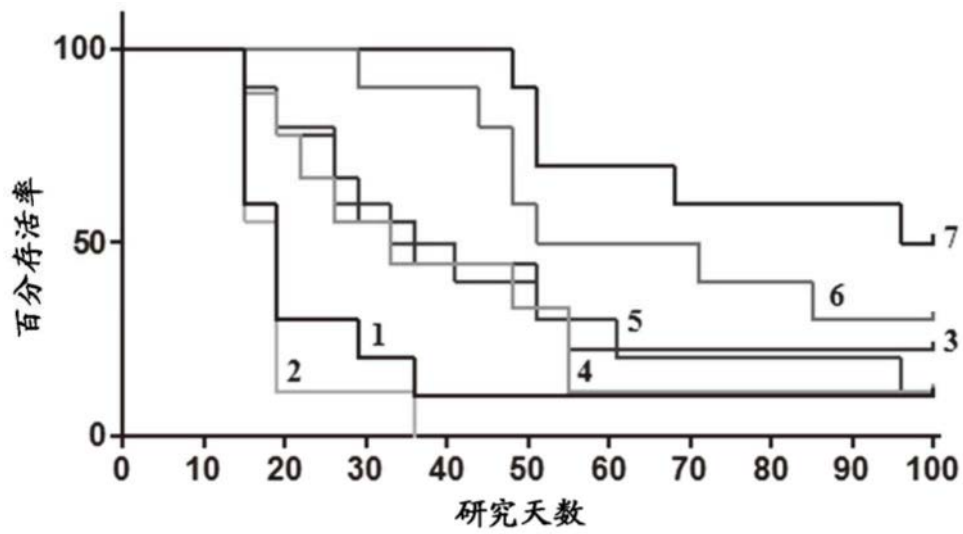


图2

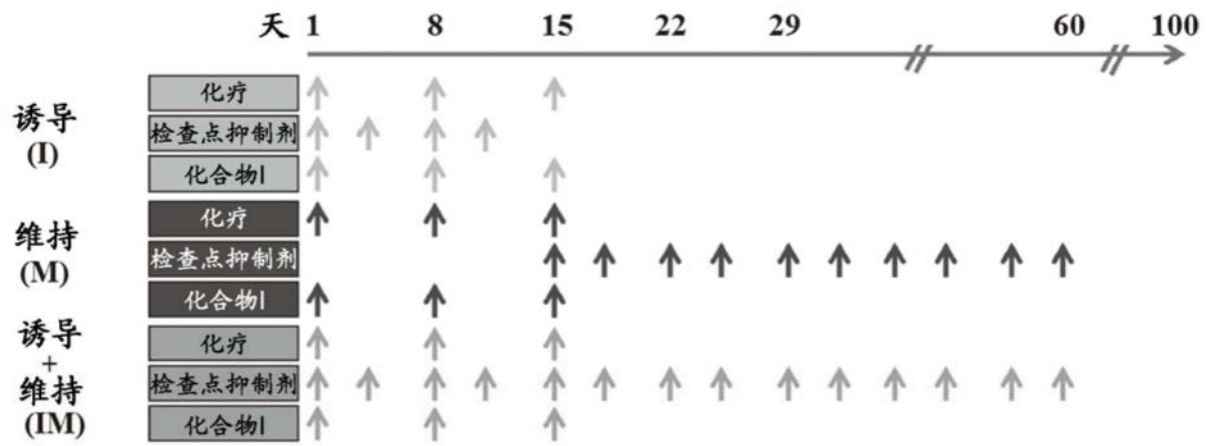


图3

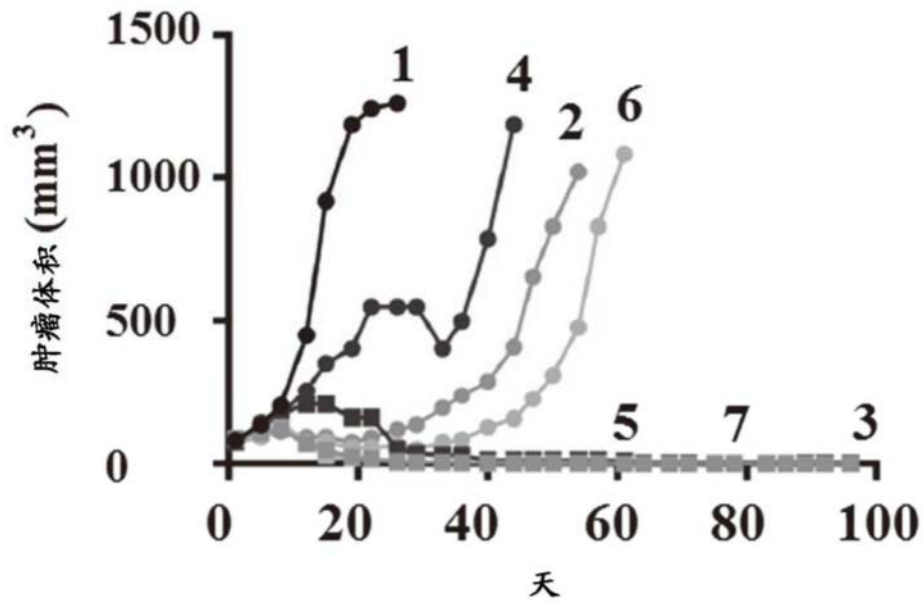


图4

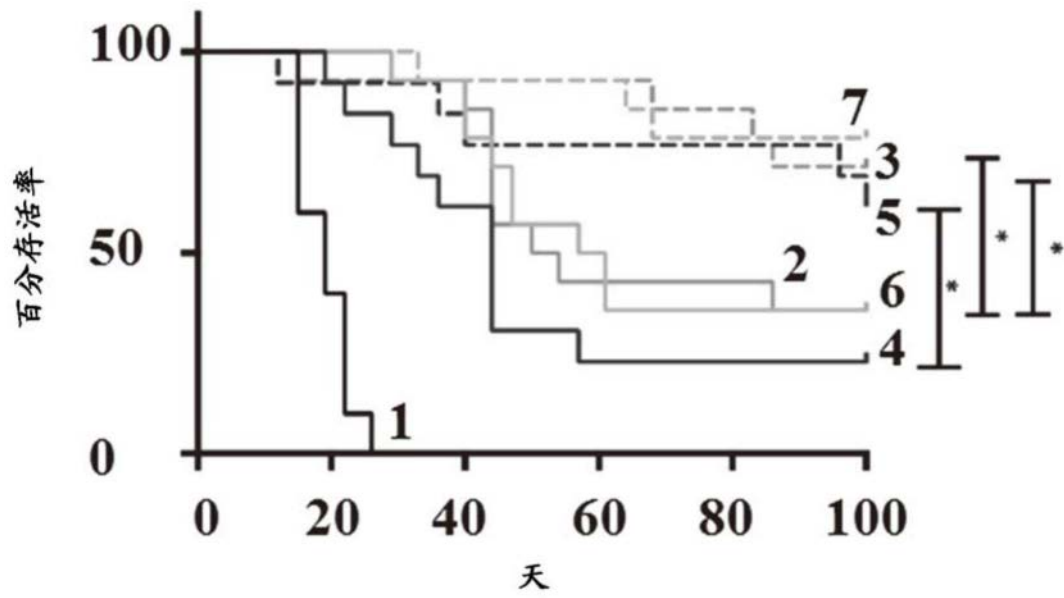


图5

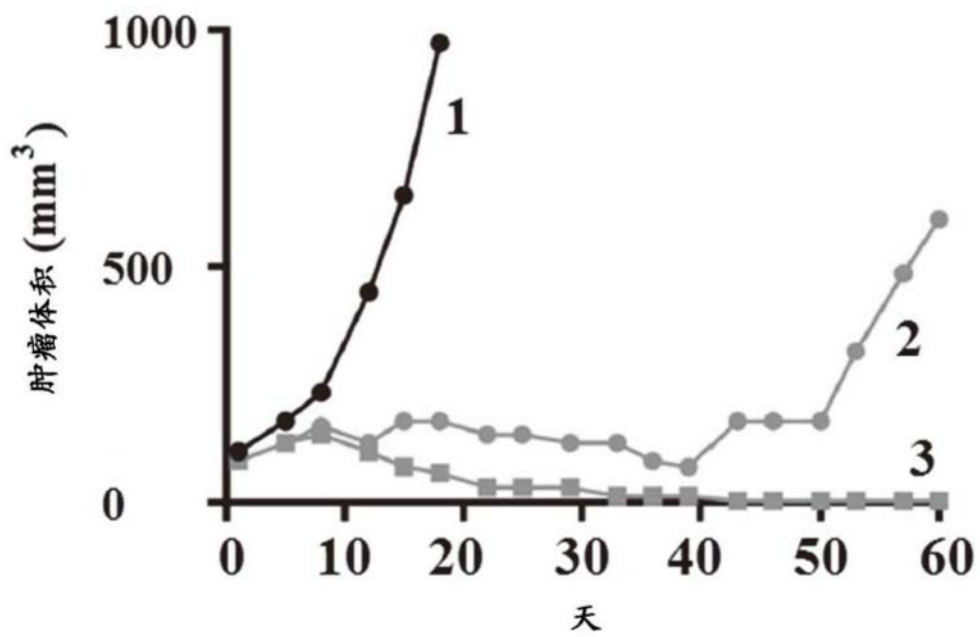


图6

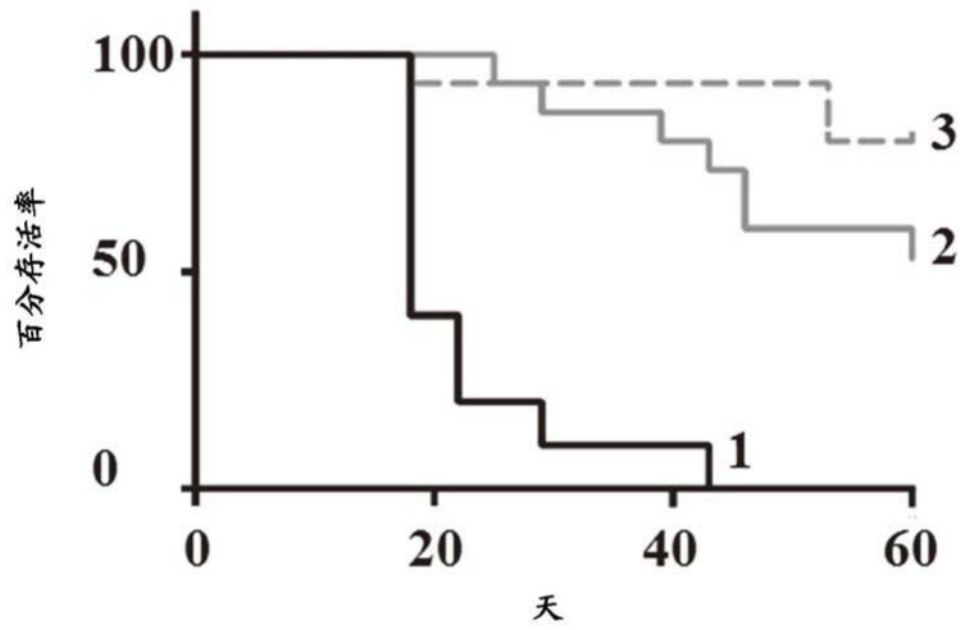


图7

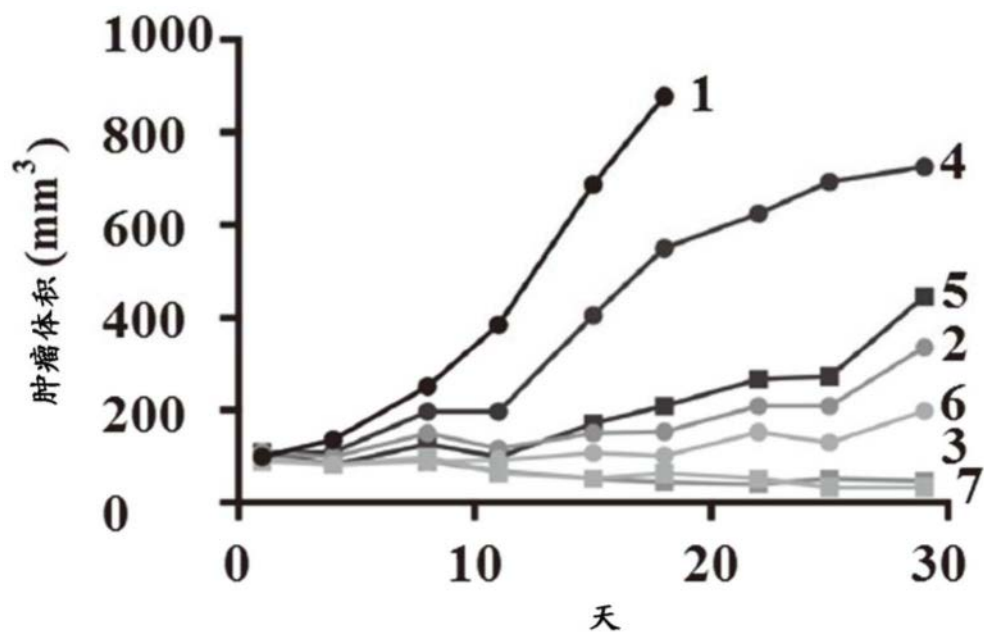


图8

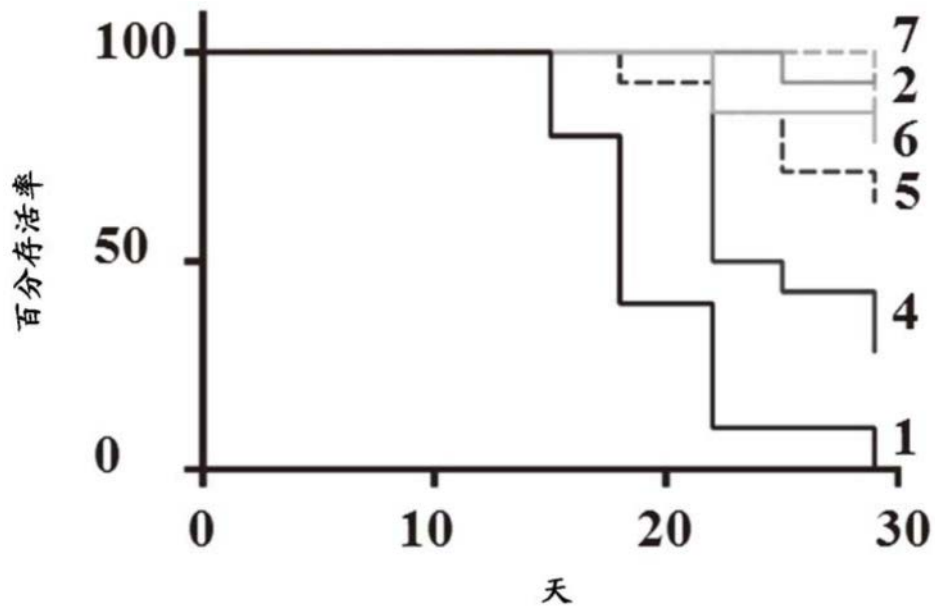


图9

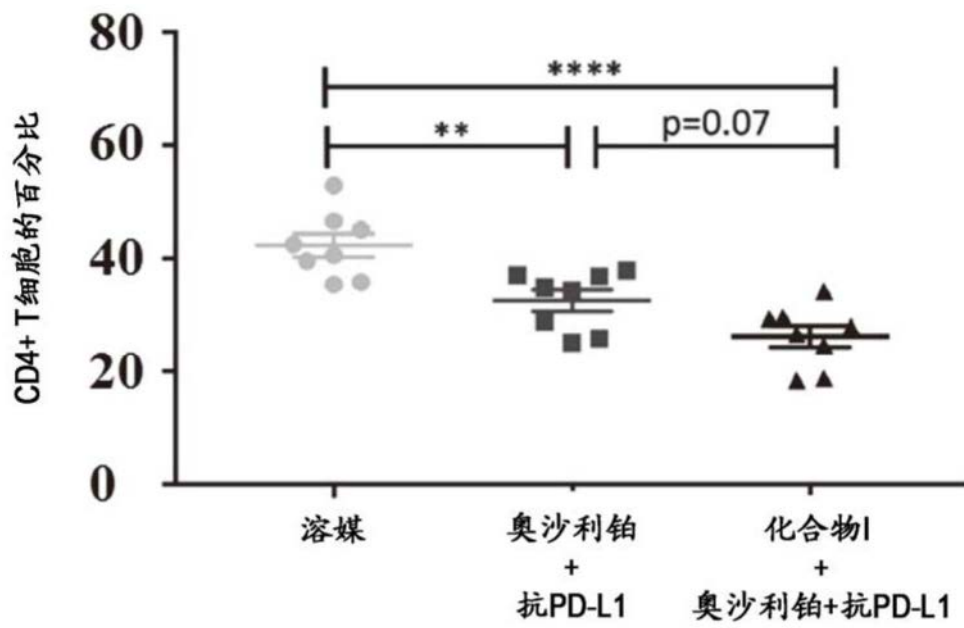


图10

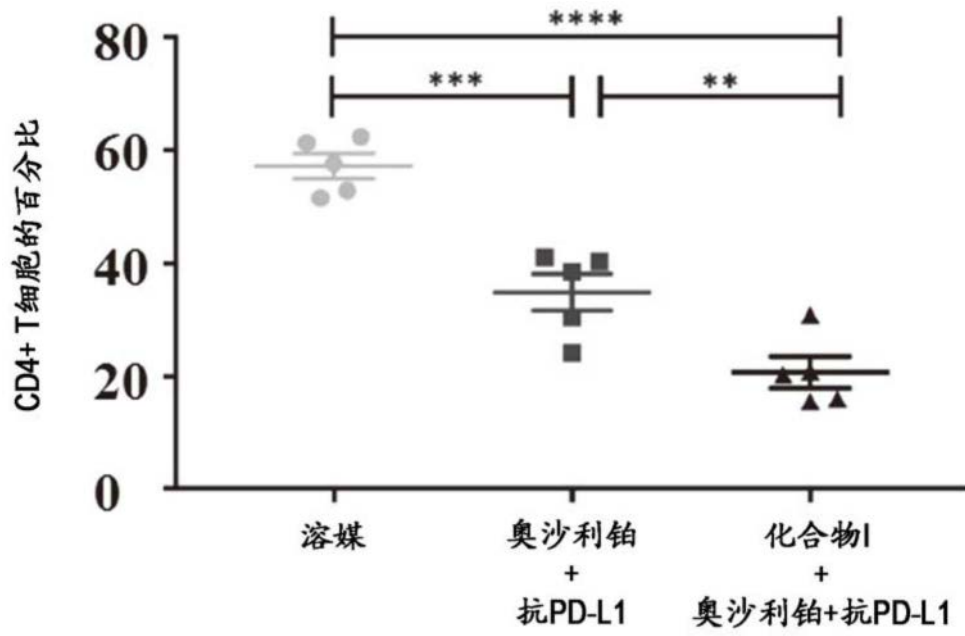


图11

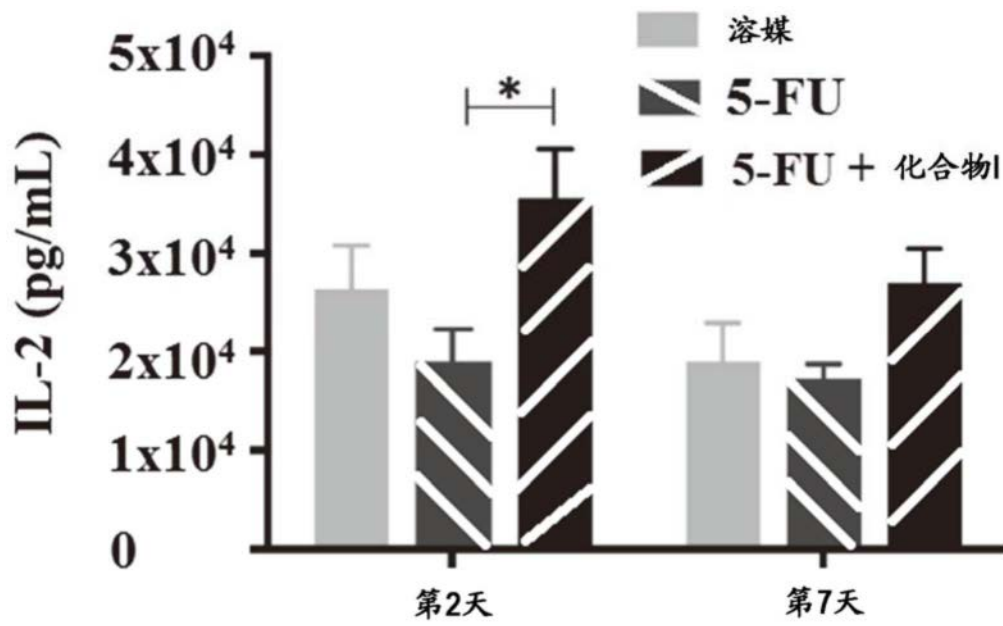


图12

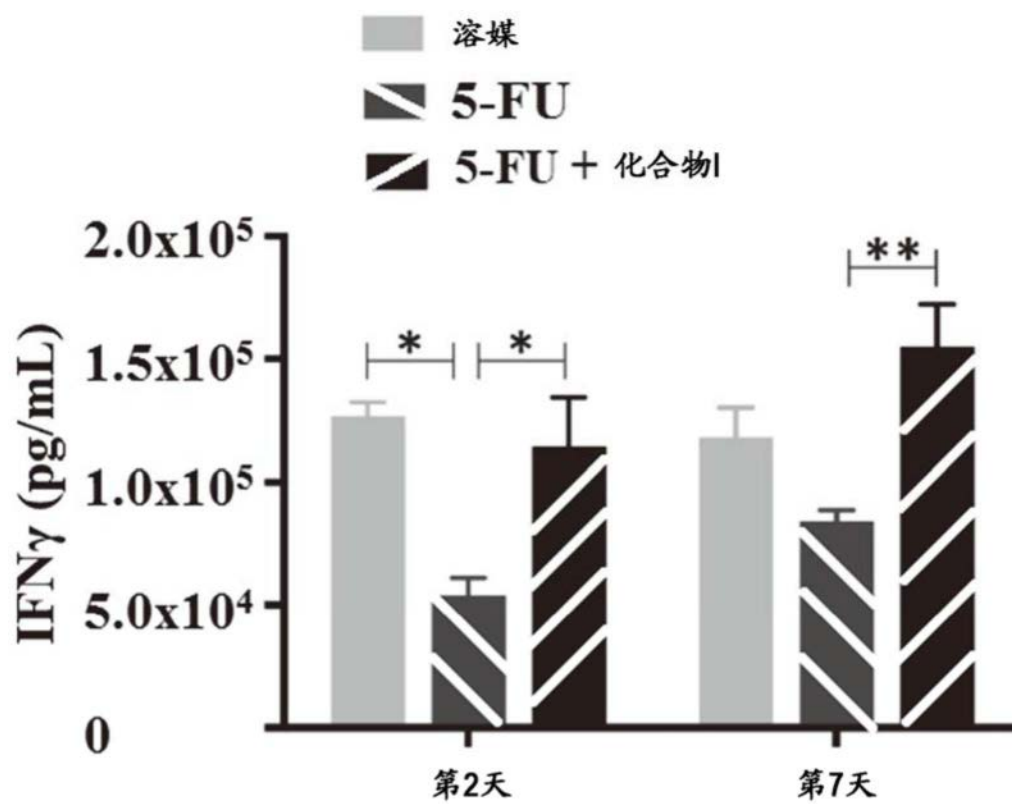


图13

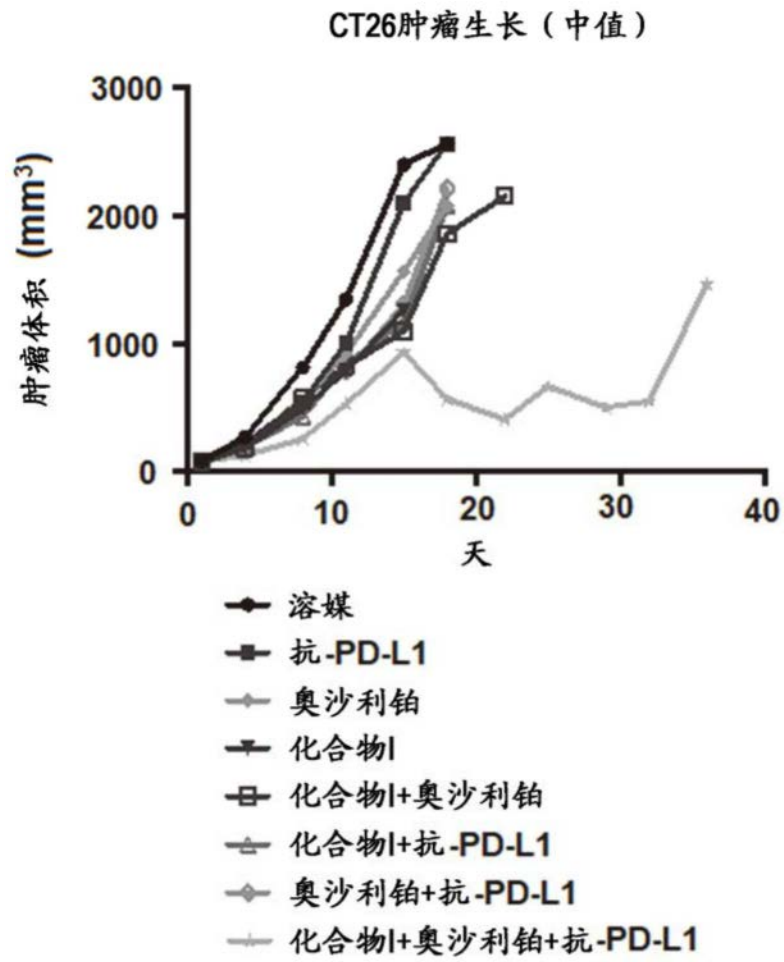


图14

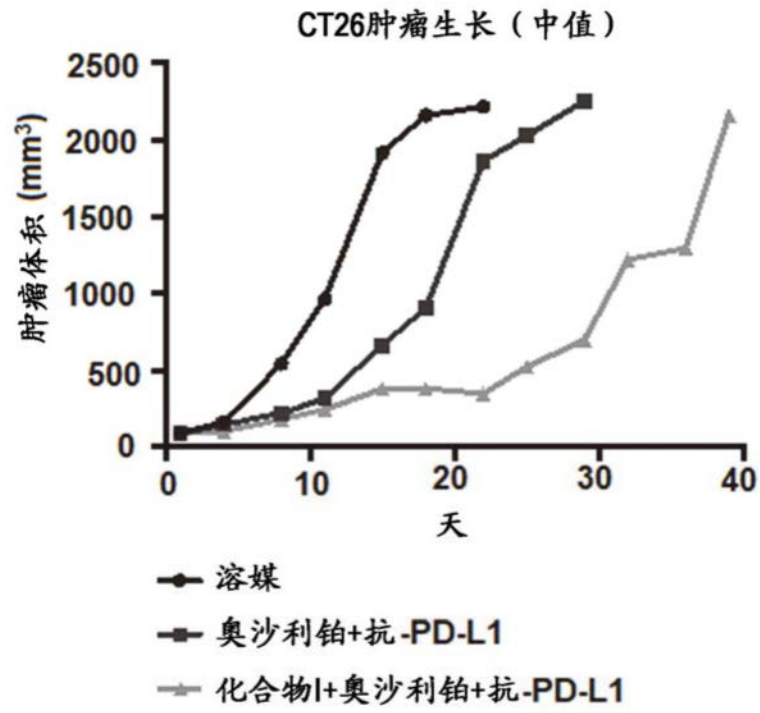


图15

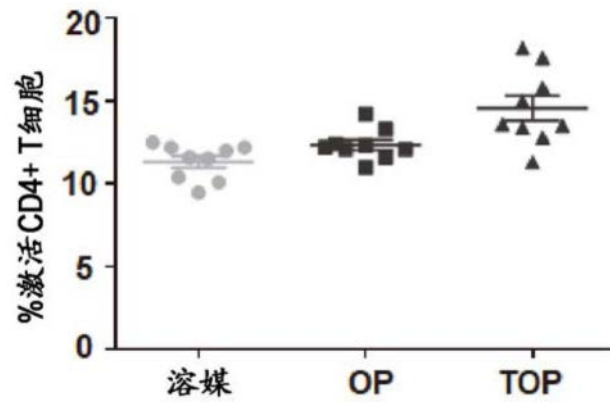


图16

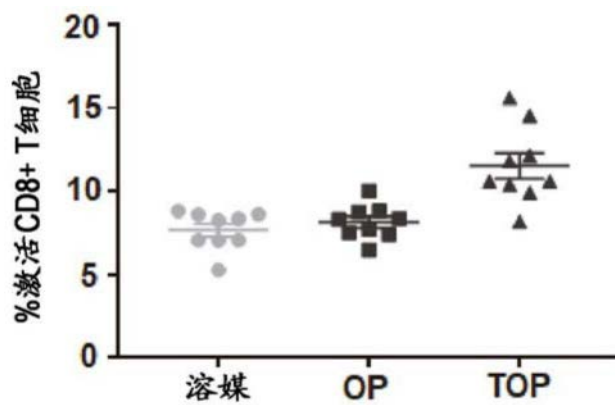


图17

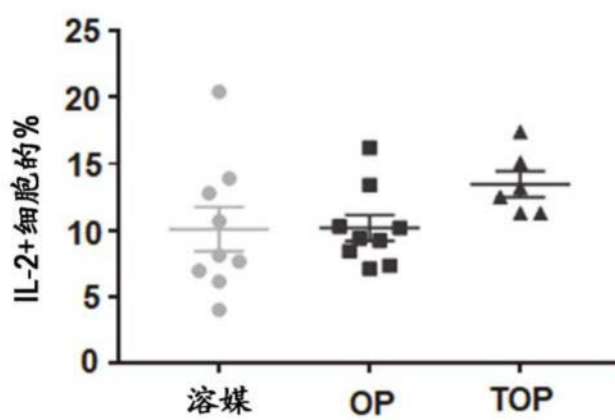


图18

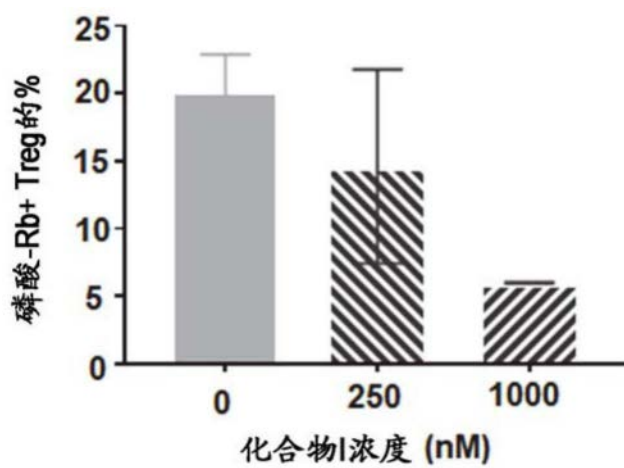


图19

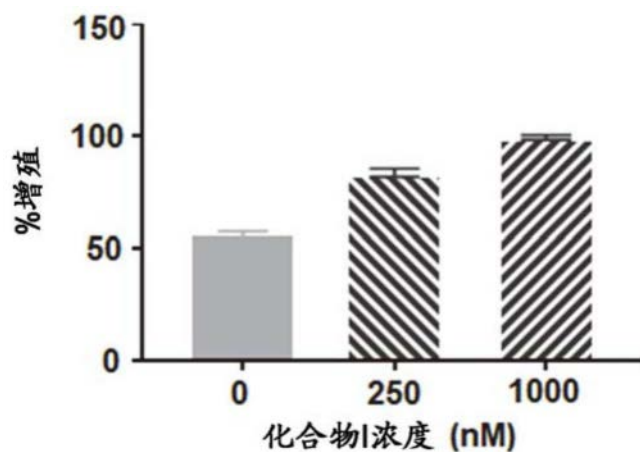


图20

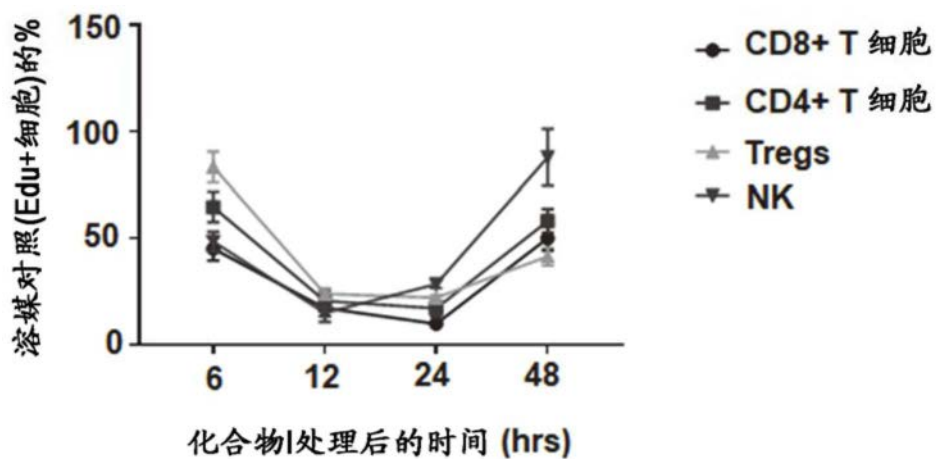


图21

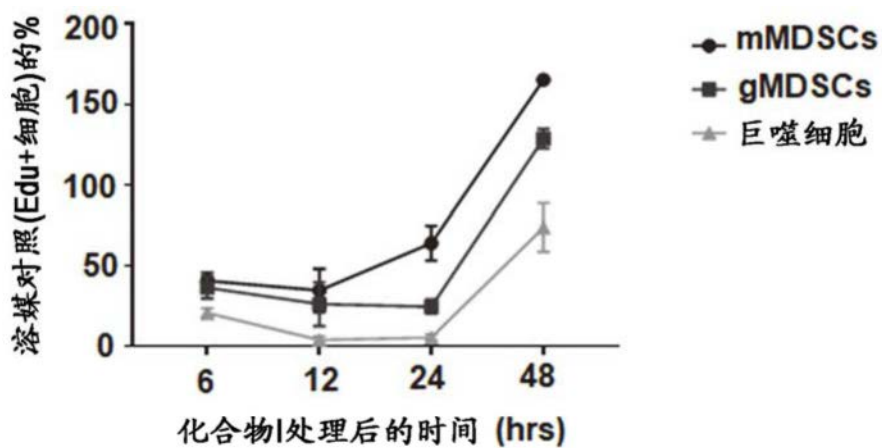


图22

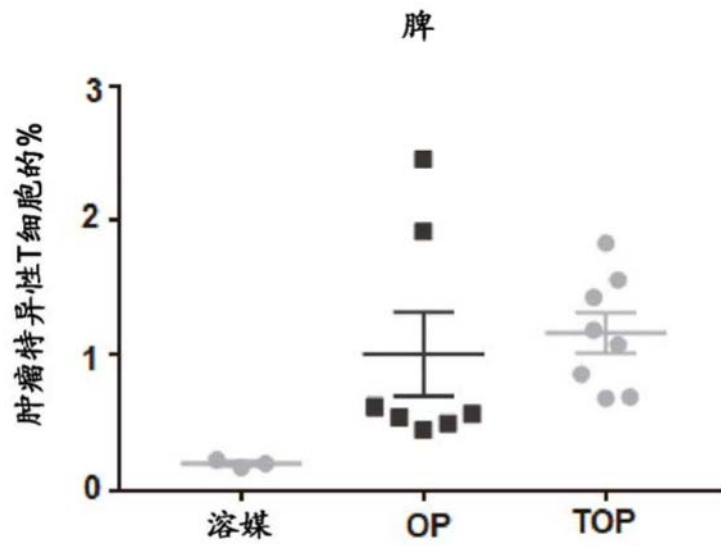


图23

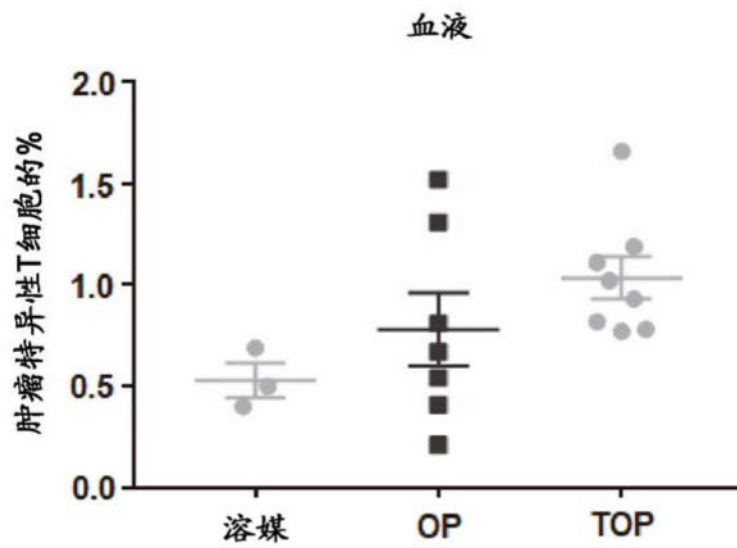


图24

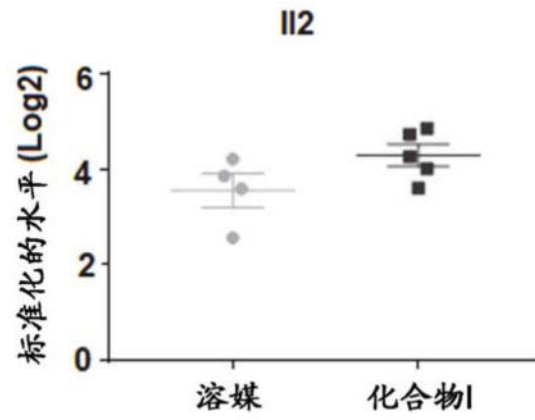


图25

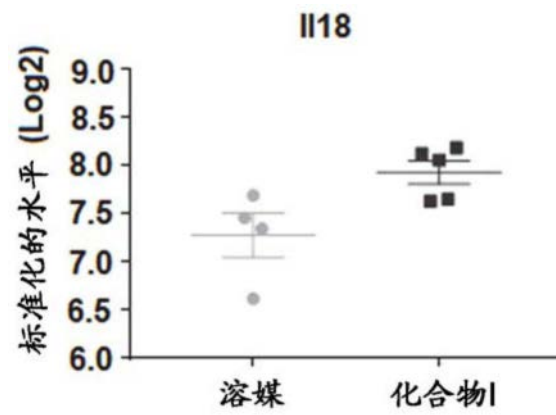


图26

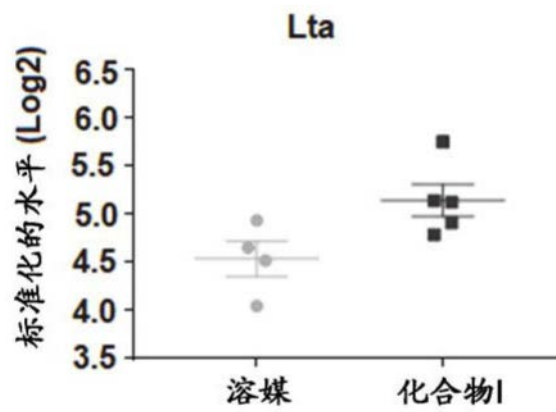


图27

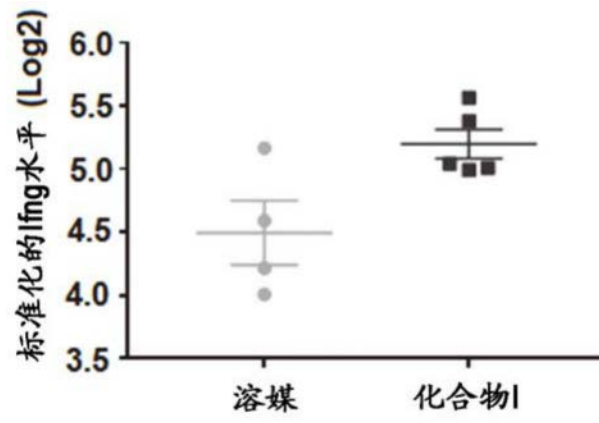


图28

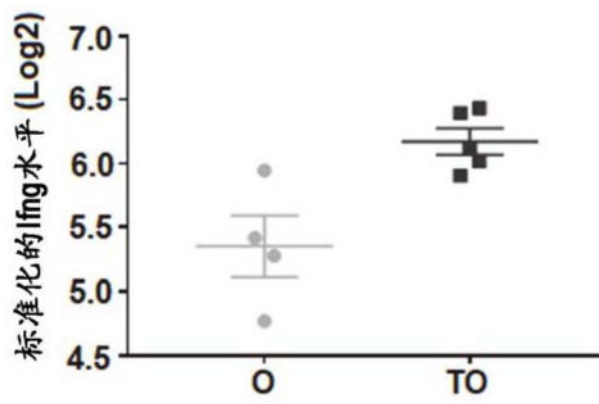


图29

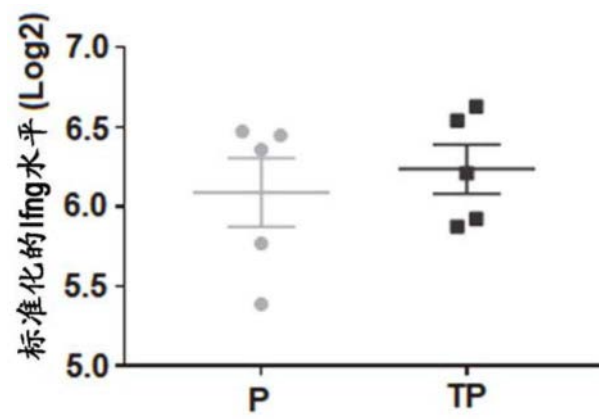


图30

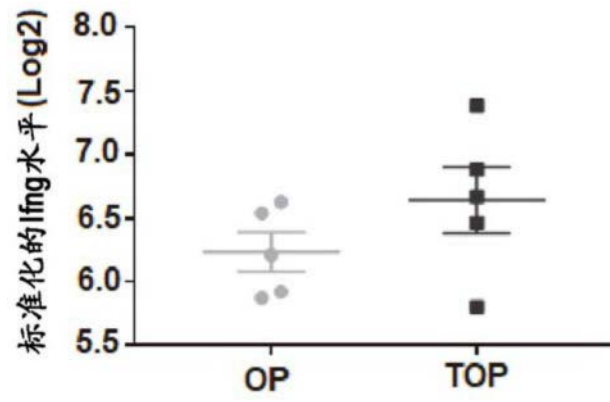


图31

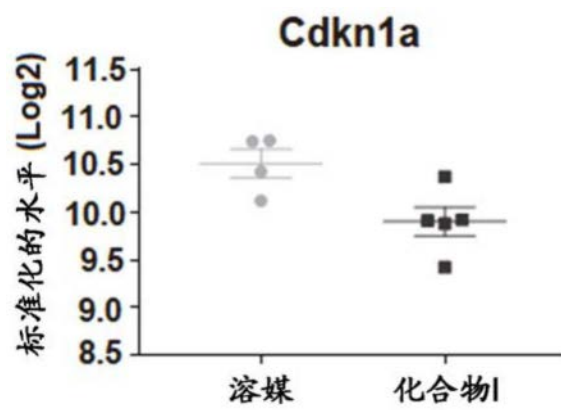


图32

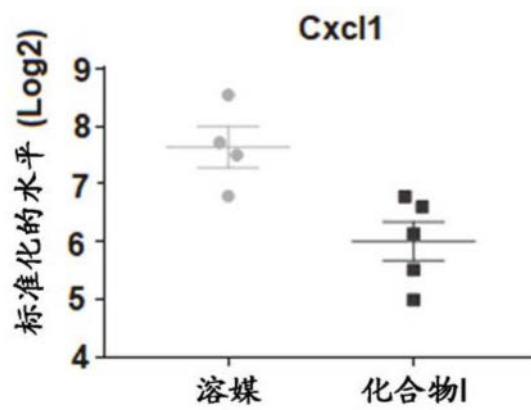


图33

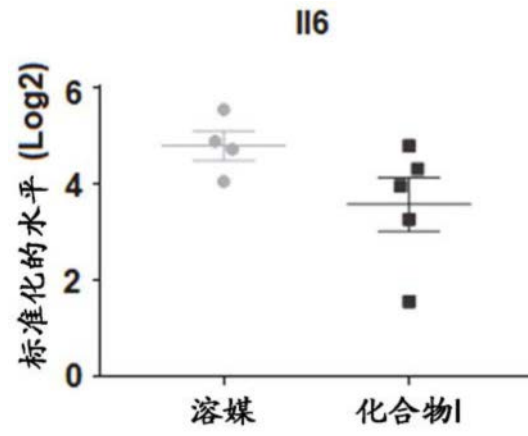


图34

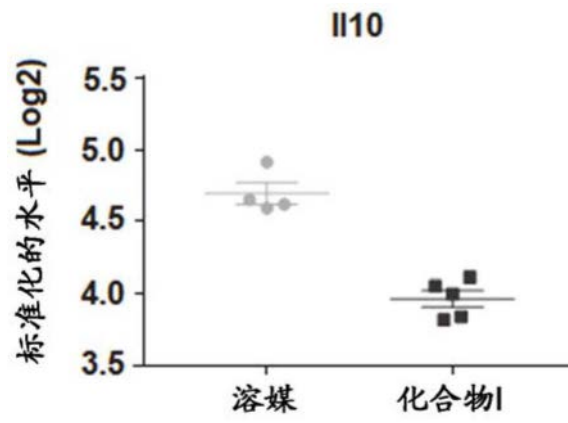


图35

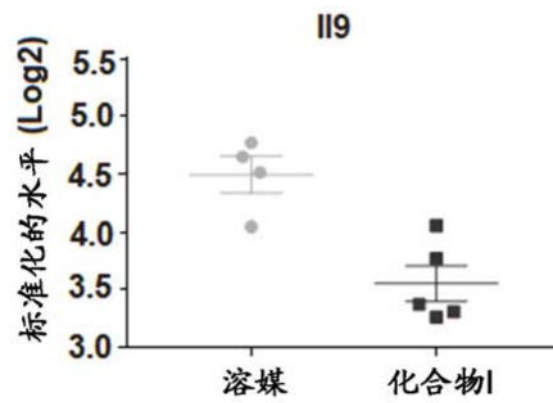


图36

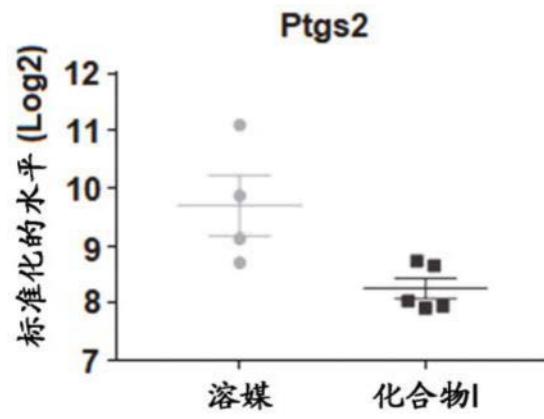


图37

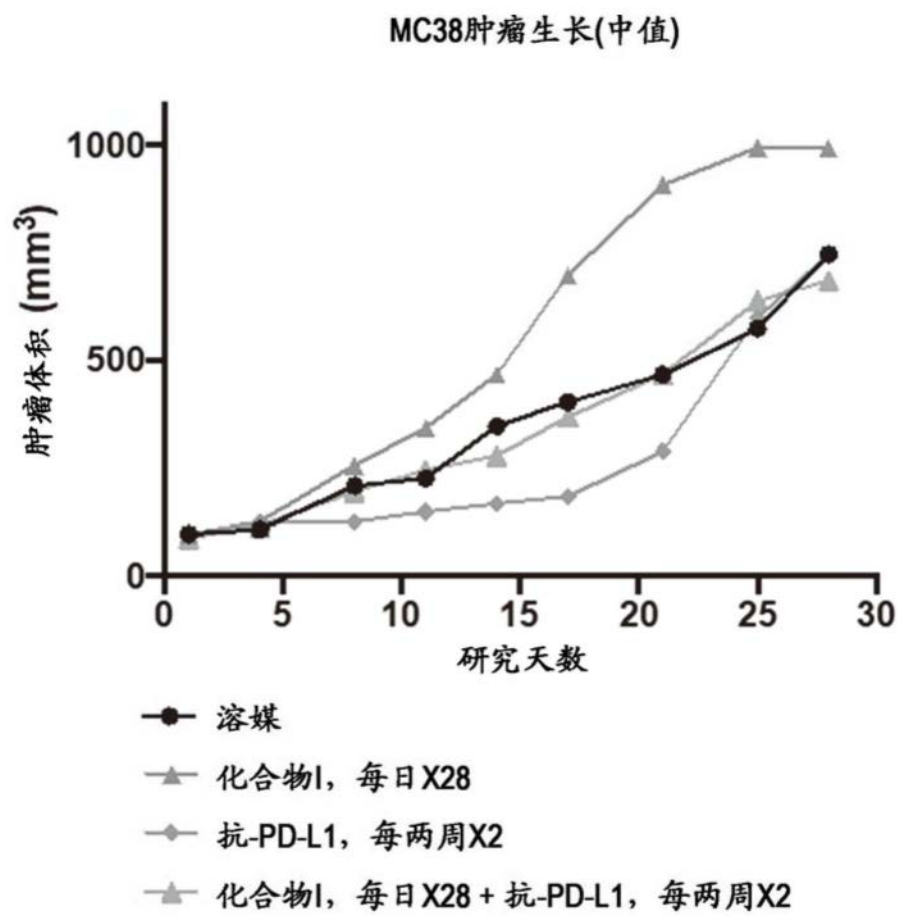


图38

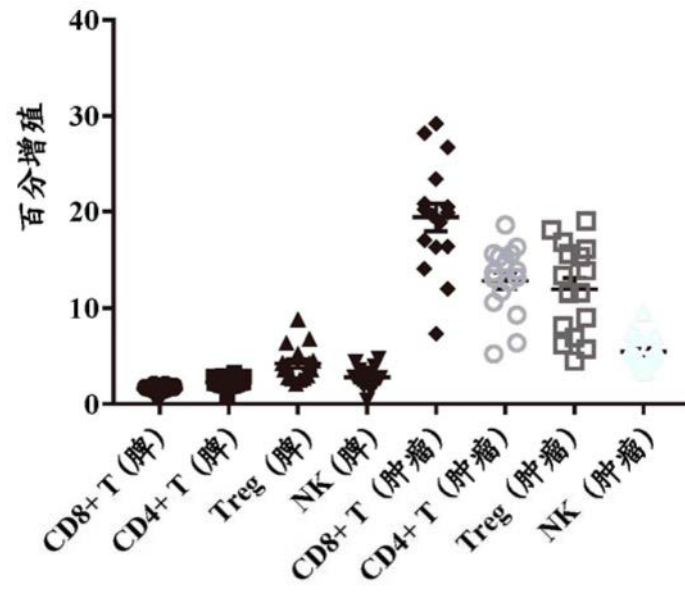


图39

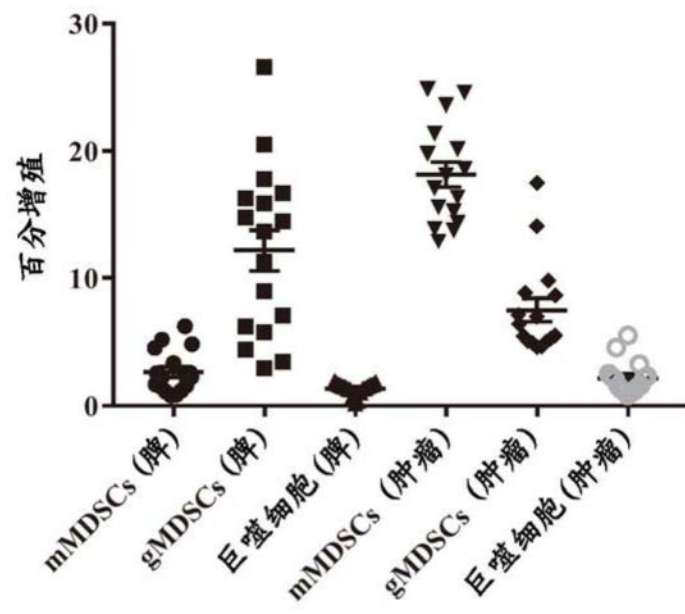


图40

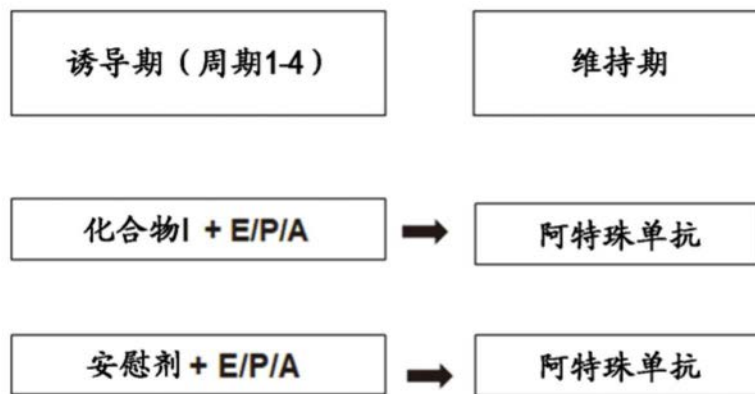


图41