



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 988 149**

⑮ Int. Cl.:

A61K 31/13	(2006.01)	A61K 31/4184	(2006.01)
A61K 39/21	(2006.01)	A61K 31/506	(2006.01)
A61K 31/136	(2006.01)	A61K 31/343	(2006.01)
C07K 14/16	(2006.01)	A61K 31/4045	(2006.01)
C12Q 1/68	(2008.01)	A61K 31/4406	(2006.01)
C12Q 1/70	(2006.01)	A61K 38/15	(2006.01)
A61P 35/00	(2006.01)	A61K 45/06	(2006.01)
A61K 31/167	(2006.01)	C07K 16/28	(2006.01)
A61K 31/18	(2006.01)	A61K 39/395	(2006.01)
A61K 31/395	(2006.01)		

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑥ Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.05.2017 PCT/US2017/032218**

⑦ Fecha y número de publicación internacional: **16.11.2017 WO17197153**

⑨ Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.05.2017 E 17796865 (8)**

⑨ Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.07.2024 EP 3454844**

④ Título: **Tratamiento del cáncer de colon con una combinación del inhibidor de HDAC HBI-8000 y un inhibidor de PD-L1**

⑩ Prioridad:

**11.05.2016 US 201662335044 P
19.12.2016 US 201662436361 P**

④ Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.11.2024

⑬ Titular/es:

**HUYABIO INTERNATIONAL, LLC (100.0%)
12531 High Bluff Drive, Suite 138
San Diego, CA 92130, US**

⑭ Inventor/es:

**BISSONNETTE, REID, P.;
ROLLAND, ALAIN y
GILLINGS, MIREILLE**

⑭ Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 988 149 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Tratamiento del cáncer de colon con una combinación del inhibidor de HDAC HBI-8000 y un inhibidor de PD-L1

Campo de la invención

La presente invención se refiere a combinaciones de inhibidores HDACi y de PD-1 y al uso de dichas combinaciones en el tratamiento del cáncer de colon.

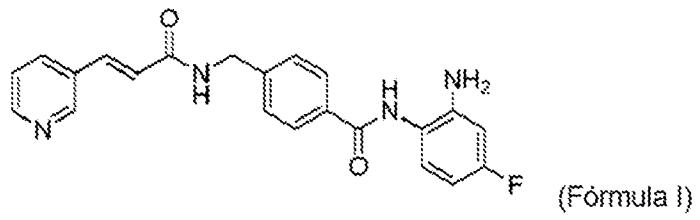
Antecedentes de la invención

El cáncer es una causa importante de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. Aunque los tratamientos de referencia para muchos tipos diferentes de cáncer han mejorado considerablemente a lo largo de los años, los tratamientos de referencia actuales todavía no satisfacen la necesidad de terapias eficaces para mejorar el tratamiento del cáncer. El uso clínico de agentes inmuno-oncológicos dirigidos a la proteína 4 asociada a los linfocitos T citotóxicos (CTLA-4) y el receptor de muerte celular programada 1 (PD-1) y su ligando PD-L1, han permitido mejorar con respecto al tratamiento de referencia en el tratamiento de muchos tipos de cáncer. Aunque estos inhibidores de puntos de control han producido mejores respuestas clínicas en ciertos tipos de cáncer, las respuestas clínicas duraderas solo se producen en aproximadamente 10-45% de los pacientes. Además, un número significativo de tumores son resistentes o se vuelven refractarios. Los modificadores epigenéticos, tales como los inhibidores de histona desacetilasa (HDACi), han tenido éxito en el tratamiento de algunas neoplasias malignas hematológicas, pero a pesar de los datos preclínicos que demuestran su actividad contra los tumores sólidos, este resultado no se ha traducido hospitalares como una monoterapia. Por consiguiente, existe una necesidad en la técnica de nuevas terapias, incluyendo, por ejemplo, terapias combinadas, para el tratamiento de cánceres. En el presente documento se proporcionan soluciones a estos y otros problemas en la técnica.

Breve compendio

En el presente documento se proporcionan, entre otros, combinaciones que incluyen un inhibidor de HDAC (HDACi) y un inhibidor de PD-1 como se define en las reivindicaciones. Las combinaciones son el compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un inhibidor de PD-1. En ciertos casos, el inhibidor de PD-1 es un anticuerpo de PD-1.

1. En un primer aspecto, la invención se refiere al compuesto representado por la estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

30 para usar en un método de tratamiento del cáncer de colon en un paciente que lo necesite y cuyo cáncer se ha tratado previamente con un inhibidor de PD-L1, en donde dicho método comprende además administrar un inhibidor de PD-1.

El compuesto de fórmula I es la N-(2-amino-4-fluorofenil)-4-[[[(2E)-1-oxo-3-(3-piridinil)-2-propen-1-il]amino]metil]benzamida, también denominada en el presente documento HBI-8000, o chidamida.

En otra realización, el inhibidor de PD-1 es un compuesto de molécula pequeña, un ácido nucleico, un péptido, una proteína, un anticuerpo, un peptídeo, un diacuerpo, un minicuerpo, un fragmento variable monocatenario (scFv) o un fragmento o variante del mismo.

En otra realización más, el inhibidor de PD-1 es un anticuerpo.

En otra realización más, el anticuerpo de PD-1 se selecciona entre nivolumab, pembrolizumab, pidilizumab, REGN2810 (también conocido como SAR-439684), PDR001, SHR-1210 o MEDI0680.

40 La invención también se refiere al compuesto de fórmula I para usar en los tratamientos como se definen en las reivindicaciones.

El anticuerpo de PD-1 puede ser nivolumab, pembrolizumab, pidilizumab, REGN2810 (también conocido como SAR-439684), PDR001, SHR-1210 o MEDI0680.

En un aspecto, el tratamiento es un método para reducir un nivel de células supresoras derivadas de mieloides (MDSC) en un paciente que lo necesite mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto

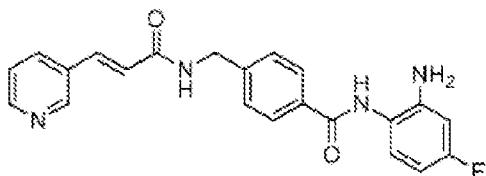
descrito en el presente documento.

En otro aspecto más, el tratamiento es un método para reducir un nivel de células T reguladoras (células Treg) en un paciente que lo necesite mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento.

5 En otro aspecto, el tratamiento es un método para mejorar la actividad de una célula citolítica natural (NK) o la actividad de células T citotóxicas *in vivo* en un paciente con cáncer mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento.

En otro aspecto, el tratamiento es un método para mejorar la citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos en un paciente con cáncer mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento.

10 Los métodos descritos en el presente documento incluyen la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación de un inhibidor de histona desacetilasa de fórmula I y un inhibidor de PD-1. El compuesto de fórmula I tiene la siguiente estructura:



15 El compuesto de fórmula I también se denomina N-(2-amino-4-fluorofenil)-4-[(2E)-1-oxo-3-(3-piridinil)-2-propen-1-yl]amino]metil]benzamida. En algunos aspectos, el compuesto de fórmula I se administra en una cantidad mayor que aproximadamente 5 mg o en un intervalo de aproximadamente 5 a 50 mg.

En algunos aspectos, el inhibidor de PD1 es un compuesto de molécula pequeña, un ácido nucleico, un péptido, una proteína, un anticuerpo, un pepticuerpo, un diacuerpo, un minicuerpo, un fragmento variable monocatenario (scFv) o un fragmento o variante del mismo. En algunos aspectos, el inhibidor de PD-1 es AMP-24, o un anticuerpo, tal como un anticuerpo monoclonal, que incluye un anticuerpo humano o anticuerpo humanizado tal como nivolumab, pembrolizumab, pidilizumab, REGN2810 (también conocido como SAR-439684), PDR 001, SHR-1210 o MEDI0680. En algunos aspectos, el anticuerpo de PD-1 se administra en una cantidad de aproximadamente 1 mg/kg, 2 mg/kg, 3 mg/kg o 5 mg/kg.

20 25 En otros aspectos más, en los métodos para reducir o prevenir la metástasis usando un compuesto como se define en las reivindicaciones, el compuesto se administra antes, simultáneamente, posteriormente o combinaciones de tratamiento anterior, simultáneo y posterior al tratamiento del tumor primario. El tratamiento del tumor primario puede incluir uno o más de radiación, cirugía, quimioterapia, inmunoterapia, terapia dirigida, terapia hormonal, trasplante de células madre, crioterapia, terapia con láser y medicina de precisión.

30 35 En algunos aspectos, la metástasis que se reduce es la metástasis de uno o más de glándulas suprarrenales, cerebro y/o médula espinal, hueso, pulmón, hígado y/o pleura, tracto gastrointestinal, peritoneo, músculo, ganglios linfáticos y piel.

Los métodos pueden comprender además el tratamiento del sujeto con un inhibidor de E-selectina, o plerixafor, o una combinación de un inhibidor de E-selectina y plerixafor. En algunos aspectos de este método, el inhibidor de E-selectina y/o el plerixafor se administran antes, simultáneamente o posteriormente, o combinaciones de antes, simultáneamente o posteriormente, a la combinación de HDACi y PD-1.

40 45 Los métodos pueden comprender además tratar al sujeto con un inhibidor de la integrina av, o un anticuerpo del grupo que comprende etaracizumab, intetumumab o abituzumab o una combinación de un inhibidor de la integrina av y un anticuerpo del grupo que comprende etaracizumab, etaracizumab, intetumumab o abituzumab. En otros aspectos de esta realización, el método comprende además tratar al sujeto con un inhibidor de metaloproteinasa de la matriz, en donde dicho inhibidor de metaloproteinasa de la matriz se administra antes, simultáneamente o posteriormente, o combinaciones de antes, simultáneamente o posteriormente, al HDACi e inhibidor de PD-1.

Descripción de las figuras

45 La Fig. 1 ilustra el crecimiento tumoral de los grupos como el volumen tumoral mediano (mm³, eje y) frente al tiempo (días, eje x) para todos los grupos del estudio descritos en el estudio descrito en el ejemplo 1 del presente documento.

La Fig. 2 ilustra el crecimiento tumoral de los grupos como el volumen tumoral mediano (mm³, eje y) frente al tiempo (días, eje x) para ratones tratados con el compuesto (HBI-8000) en 50 mg/kg en el estudio descrito en el ejemplo 1 del presente documento.

La Fig. 3 ilustra la supervivencia (Kaplan-Meier) para todos los grupos ensayados en el estudio descrito en el ejemplo 1 del presente documento.

La Fig. 4 ilustra la supervivencia (Kaplan-Meier) para ratones tratados con el compuesto (HBI-8000) en 50 mg/kg en el estudio descrito en el ejemplo 1 del presente documento.

5 La Fig. 5 ilustra el crecimiento tumoral de los grupos como el volumen tumoral mediano (mm³, eje y) frente al tiempo (días, eje x) para todos los grupos en el estudio descrito en el ejemplo 2 del presente documento.

La Fig. 6 ilustra la supervivencia (Kaplan-Meier) para todos los grupos ensayados en el estudio descrito en el ejemplo 2 del presente documento.

10 La Fig. 7 muestra los tiempos hasta el punto final del estudio individuales para cada animal en el ejemplo 2 del presente documento.

La Fig. 8 ilustra la supervivencia (Kaplan-Meier) en el estudio descrito en el ejemplo 3 del presente documento.

La Fig. 9 muestra los tiempos hasta el punto final del estudio individuales para cada animal en el ejemplo 3 del presente documento.

15 La Fig. 10 muestra el número de focos metastásicos pulmonares para el estudio descrito en el ejemplo 4 del presente documento.

La Fig. 11 muestra las curvas de crecimiento tumoral mediano para todos los grupos de estudio.

Descripción detallada

Definiciones

20 A menos que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que entienden habitualmente los expertos en la técnica a la que pertenece esta invención. Las estructuras químicas y las fórmulas expuestas en el presente documento se construyen de acuerdo con las normas convencionales de valencia química conocidas en la técnica química. Si existe una discrepancia entre una estructura representada y el nombre dado a esa estructura, se le debe dar más peso a la estructura representada. Cuando la estereoquímica de una estructura o una parte de una estructura no se indica en una estructura representada o en una parte de la estructura representada, la estructura representada debe interpretarse como que abarca todos sus posibles estereoisómeros.

25 En la práctica de esta invención se puede usar cualquier método, dispositivo y material similar o equivalente a los descritos en el presente documento. Las siguientes definiciones se proporcionan para facilitar la comprensión de ciertos términos utilizados con frecuencia en el presente documento y no pretenden limitar el alcance de la presente descripción. En el caso de que exista una pluralidad de definiciones para un término en el presente documento, prevalecerán las de esta sección a menos que se indique lo contrario. Los encabezados utilizados en el presente documento son únicamente para fines organizativos y no limitan de ninguna manera la invención descrita en el presente documento.

30 La expresión "inhibidor de PD-1" se refiere a un resto (p. ej., compuesto, ácido nucleico, polipéptido, anticuerpo) que disminuye, inhibe, bloquea, anula o interfiere con la actividad o expresión de PD-1 (p. ej., la proteína de muerte celular programada 1; PD-1 (CD279); GI: 145559515), incluyendo variantes, isoformas, especies homólogas de la PD-1 humana (p. ej., de ratón) y análogos que tienen al menos un epítopo común con PD-1. Un inhibidor de PD-1 incluye moléculas y macromoléculas tales como, por ejemplo, compuestos, ácidos nucleicos, polipéptidos, anticuerpos, pepticuerpos, diacuerpos, minicuerpos, fragmentos variables monocatenarios (scFv) y fragmentos o variantes de los mismos. Por lo tanto, un inhibidor de PD-1 tal como se usa en el presente documento se refiere a cualquier resto que antagoniza la actividad o expresión de PD-1. La eficacia del inhibidor de PD-1 se puede medir, por ejemplo, mediante su concentración de inhibidor de 50% (concentración de inhibidor semimáxima o IC₅₀). Los inhibidores de PD-1 incluyen compuestos y composiciones de ejemplo descritos en el presente documento. Un anticuerpo de PD-1 se refiere a un inhibidor de PD-1 que es un anticuerpo monoclonal o policlonal como se describe en el presente documento.

35 Los términos "nivolumab," "pembrolizumab," "pidilizumab," "AMP-224," "REGN2810," "PDR 001," "SHR-1210," "SAR-439684" y "MEDI0680" se usan de acuerdo con su significado simple y corriente tal como se entiende en la técnica.

40 Los términos "polipéptido" y "proteína" se usan indistintamente en el presente documento y se refieren a cualquier molécula que incluye al menos 2 o más aminoácidos.

45 La expresión "cantidad eficaz" se refiere a la cantidad de una terapia (p. ej., una combinación proporcionada en el presente documento u otro agente activo descrito en el presente documento, tal como un agente anticánceroso descrito en el presente documento) que es suficiente para lograr un propósito establecido o lograr de otro modo el efecto para el que se administra. Una cantidad eficaz puede ser suficiente para reducir y/o mejorar la evolución,

desarrollo, recurrencia, gravedad y/o duración de una enfermedad, trastorno o afección determinados y/o un síntoma relacionado con los mismos, o puede ser suficiente para reducir el nivel de actividad de un polipéptido (p. ej., PD-1). Una cantidad eficaz puede ser una "cantidad terapéuticamente eficaz", que se refiere a una cantidad suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico tal como, por ejemplo, la reducción o mejora del avance o evolución de una enfermedad, trastorno o afección determinados, la reducción o mejora de la recurrencia, desarrollo o aparición de una enfermedad, trastorno o afección determinados, y/o para mejorar o potenciar el(s) efecto(s) profiláctico(s) o terapéutico(s) de otra terapia. Una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición descrita en el presente documento puede mejorar la eficacia terapéutica de otro agente terapéutico.

El término "pauta" se refiere a un protocolo para administrar y programar la administración de una o más terapias (p. ej., las combinaciones descritas en el presente documento u otro agente activo tal como, por ejemplo, un agente anticanceroso descrito en el presente documento) para tratar una enfermedad, trastorno o afección descritos en el presente documento. Una pauta puede incluir períodos de administración activa y períodos de descanso como se conoce en la técnica. Los períodos de administración activa incluyen la administración de las combinaciones y composiciones descritas en el presente documento y la duración del tiempo de eficacia de dichas combinaciones y composiciones. Los períodos de descanso de las pautas descritas en el presente documento incluyen un período de tiempo en el que no se administra ningún compuesto de forma activa y, en ciertos casos, incluyen períodos de tiempo en los que la eficacia de dichos compuestos puede ser mínima. La combinación de la administración activa y el reposo en las pautas descritas en el presente documento puede aumentar la eficacia y/o la duración de la administración de las combinaciones y composiciones descritas en el presente documento.

Los términos "terapias" y "terapia" se refieren a cualquier protocolo, método y/o agente que pueda usarse en la prevención, tratamiento, atención médica y/o mejora de una enfermedad, trastorno o afección o uno o más de sus síntomas. En ciertos casos, el término se refiere a otros agentes activos tales como los agentes anticancerosos descritos en el presente documento. Los términos "terapia" y "terapia" pueden referirse a la terapia antiviral, terapia antibacteriana, terapia antifúngica, terapia contra el cáncer, terapia biológica, terapia de apoyo y/u otras terapias útiles en el tratamiento, atención médica, prevención o mejora de una enfermedad, trastorno o afección o uno o más de sus síntomas conocidos por un experto en la técnica, por ejemplo, un profesional sanitario tal como un médico.

El término "paciente" o "sujeto" se refiere a un mamífero, tal como un ser humano, bovino, rata, ratón, perro, mono, simio, cabra, oveja, vaca o ciervo. En general, un paciente como se describe en el presente documento es un ser humano.

Los términos "inhibición", "inhibir", "inhibe" se refieren a una reducción en la actividad o expresión de un polipéptido o a la reducción o mejora de una enfermedad, trastorno o afección o uno de sus síntomas. La inhibición, como se usa en el presente documento, puede incluir bloquear parcial o totalmente la estimulación, disminuir, prevenir o retrasar la activación, o inactivar, desensibilizar o regular por disminución la actividad de proteínas o enzimas.

Los anticuerpos descritos en el presente documento pueden ser policionales o monocionales e incluyen formas xenogénicas, alogénicas o singénicas y versiones modificadas de las mismas (p. ej., humanizadas o químicas). Se entiende por "anticuerpo" un producto polipeptídico de células B dentro de la clase de polipéptidos de las inmunoglobulinas que es capaz de unirse a un antígeno molecular específico y está compuesto por dos pares idénticos de cadenas polipeptídicas, en donde cada par tiene una cadena pesada (aproximadamente 50-70 kDa) y una cadena ligera (aproximadamente 25 kDa) y cada parte amino-terminal de cada cadena incluye una región variable de aproximadamente 100 a aproximadamente 130 o más aminoácidos y cada parte carboxi-terminal de cada cadena incluye una región constante (véase Borrebaeck (ed.) (1995) *Antibody Engineering*, Segunda Edición, Oxford University Press.; Kuby (1997) *Immunology*, Tercera Edición, W.H. Freeman and Company, New York). Los antígenos moleculares específicos a los que se puede unir un anticuerpo descrito en el presente documento incluyen PD-1 y sus epítopos.

La expresión "anticuerpo(s) monoclonal(es)" se refiere a una población de moléculas de anticuerpos que contienen una especie de un sitio de unión a antígeno capaz de inmunorreaccionar con un epítopo particular de un antígeno, mientras que la expresión "anticuerpo(s) policlonal(es)" se refiere a una población de moléculas de anticuerpos que contienen múltiples especies de sitios de unión a antígeno capaces de interaccionar con un antígeno particular. Un anticuerpo monoclonal, típicamente presenta una afinidad de unión única para un antígeno particular con el que inmunorreacciona. Por ejemplo, los anticuerpos monoclonales que se van a usar según la presente invención pueden prepararse mediante una variedad de técnicas, que incluyen, por ejemplo, el método del hibridoma (p. ej., Kohler y Milstein., *Nature*, 256:495-97 (1975); Hongo et al., *Hybridoma*, 14 (3): 253-260 (1995), Harlow et al., *Antibodies: A Laboratory Manual*, (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2^a ed. 1988); Hammerling et al., en: *Monoclonal Antibodies and T-Cell Hybridomas* 563-681 (Elsevier, N.Y., 1981)), métodos de ADN recombinante (véase, p. ej., la patente de EE.UU. n.º 4,816,567), tecnologías de presentación en fagos (véase p. ej., Clackson et al., *Nature*, 352: 624-628 (1991); Marks et al., *J Mol. Biol.* 222: 581-597 (1992); Sidhu et al., *J. Mol. Biol.* 338(2): 299-310 (2004); Lee et al., *J. Mol. Biol.* 340(5): 1073-1093 (2004); Fellouse, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101(34): 12467-12472 (2004); y Lee et al., *J. Immunol. Methods* 284(1-2): 119-132 (2004), y tecnologías para producir anticuerpos humanos o de tipo humano en animales que tienen partes o todos los locus o genes de inmunoglobulina humana que codifican las secuencias de inmunoglobulina humana (véanse, p. ej., las publicaciones internacionales WO 1998/24893; WO 1996/34096; WO 1996/33735; WO 1991/10741; Jakobovits et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90: 2551 (1993); Jakobovits et al., *Nature*

362: 255-258 (1993); Bruggemann et al., *Year in Immunol.* 7:33 (1993); patentes de EE. UU. n.º 5,545,807; 5,545,806; 5,569,825; 5,625,126; 5,633,425; y 5,661,016; Marks et al., *Bio/Technology* 10: 779-783 (1992); Lonberg et al., *Nature* 368: 856-859 (1994); Morrison, *Nature* 368: 812-813 (1994); Fishwild et al., *Nature Biotechnol.* 14: 845-851 (1996); Neuberger, *Nature Biotechnol.* 14: 826 (1996); y Lonberg y Huszar, *Intern. Rev. Immunol.* 13: 65-93 (1995).

5 Los anticuerpos monoclonales en el presente documento también incluyen anticuerpos "químicos" (inmunoglobulinas) en los que una parte de la cadena pesada y/o ligera es idéntica u homóloga a secuencias correspondientes de anticuerpos derivados de una especie particular o que pertenecen a una clase o subclase de anticuerpo particular, mientras que el resto de la(s) cadena(s) es idéntica u homóloga a secuencias correspondientes de anticuerpos derivados de otra especie o que pertenecen a otra clase o subclase de anticuerpo, así como fragmentos de dichos anticuerpos, siempre que presenten la actividad biológica deseada (patente de EE. UU. n.º 4,816,567; y Morrison et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, págs. 6851-6855 (1984)). El(es) "anticuerpo(s) humanizado(s)" pueden considerarse como un subconjunto de anticuerpos químicos descritos en el presente documento.

10 El término "humano" cuando se usa en referencia a un anticuerpo o un fragmento funcional del mismo (p. ej., "anticuerpo(s) humanizado(s)") se refiere a un anticuerpo o fragmento funcional del mismo que tiene una región 15 variable humana o una parte de la misma que corresponde a secuencias de inmunoglobulina de la línea germinal humana. Dichas secuencias de inmunoglobulinas de la línea germinal humana se describen en Kabat et al. (1991) *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, Quinta edición, Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE. UU., publicación NIH n.º 91-3242. Un anticuerpo humano, en el contexto de la presente invención, puede incluir 20 un anticuerpo que se une a PD-1 o variantes del mismo como se describe en el presente documento.

25 20 En ciertos casos, un anticuerpo humano es un anticuerpo que posee una secuencia de aminoácidos que corresponde a la de un anticuerpo producido por un ser humano y/o que se ha hecho usando cualquiera de las técnicas para preparar anticuerpos humanos tal como se describe en el presente documento. Los anticuerpos humanos se pueden producir usando diversas técnicas conocidas en la técnica, incluidas las bibliotecas de presentación en fagos. Hoogenboom y Winter, *J. Mol. Biol.*, 227:381 (1991); Marks et al., *J. Mol. Biol.*, 222:581 (1991). También están 30 disponibles para la preparación de anticuerpos monoclonales humanos los métodos descritos en Cole et al., *Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy*, Alan R. Liss, pág. 77 (1985); Boemer et al., *J. Immunol.*, 147(1):86-95 (1991). Véase también van Dijk y van de Winkel, *Curr. Opin. Pharmacol.*, 2:368-74 (2001). Los anticuerpos humanos se pueden preparar administrando el antígeno a un animal transgénico que se ha modificado para producir dichos anticuerpos en respuesta a la exposición antigenica, pero cuyos locus endógenos se han desactivado, p. ej., 35 xenorratones inmunizados (véase, p. ej., las patentes de EE. UU. n.º 6,075,181 y 6,150,584 en relación con la tecnología XENOMOUSE). Véase también, por ejemplo, Li et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103:3557-3562 (2006) en relación con anticuerpos humanos generados mediante una tecnología de hibridomas de células B humanas.

40 40 Un "anticuerpo humanizado" se refiere a anticuerpos producidos por una célula no humana que tienen regiones variables o variables y constantes que se han alterado para parecerse más a los anticuerpos que produciría una célula humana. Por ejemplo, alterando la secuencia de aminoácidos del anticuerpo no humano para incorporar aminoácidos que se encuentran en las secuencias de inmunoglobulinas de la línea germinal humana. Los anticuerpos humanizados de la invención pueden incluir restos de aminoácidos no codificados por secuencias de inmunoglobulinas de la línea 45 germinal humana (p. ej., mutaciones introducidas por mutagénesis aleatoria o específica de sitio *in vitro* o por mutación somática *in vivo*), por ejemplo en las CDR. Los anticuerpos humanizados también pueden incluir anticuerpos en los que las secuencias de CDR derivadas de la línea germinal de otra especie de mamífero, tal como un ratón, se han injertado en secuencias de la región armazón humana.

50 50 Las formas humanizadas de anticuerpos no humanos (p. ej., murinos) son anticuerpos que contienen una secuencia mínima derivada de inmunoglobulina no humana. En una realización, un anticuerpo humanizado es una inmunoglobulina humana (anticuerpo receptor) en la que restos de una región hipervariable del receptor se reemplazan por restos de una región hipervariable de una especie no humana (anticuerpo donador), tal como ratón, rata, conejo o primate no humano que tiene la especificidad, afinidad y/o capacidad deseadas. En algunos casos, restos de la región armazón ("FR") de la inmunoglobulina humana se sustituyen por restos no humanos correspondientes. Además, los anticuerpos humanizados pueden comprender restos que no se encuentran en el anticuerpo receptor o en el anticuerpo donador. Estas modificaciones se pueden realizar para refinar aún más el rendimiento de los anticuerpos, tales como la afinidad de unión. En general, un anticuerpo humanizado comprenderá sustancialmente todos de al menos uno, y normalmente dos, dominios variables, en los que todos o sustancialmente todos los bucles hipervariables corresponden a los de una secuencia de inmunoglobulina no humana, y todas o sustancialmente todas las regiones FR son las de una secuencia de inmunoglobulina humana, aunque las regiones FR pueden incluir una o más sustituciones de restos de FR individuales que mejoran el rendimiento del anticuerpo, tal como la afinidad de unión, la isomerización, inmunogenicidad, etc. El número de estas sustituciones de aminoácidos en la FR es normalmente de no más de 6 en la cadena H, y en la cadena L, no más de 3. El anticuerpo humanizado también puede incluir opcionalmente al menos una parte de una región constante de inmunoglobulina (Fc), que puede ser una inmunoglobulina humana. Los ejemplos de métodos y anticuerpos humanizados incluyen los descritos por Jones et al. *Nature* 321:522-525 (1986); Riechmann et al. *Nature* 332:323-329 (1988); y Presta, *Curr. Op. Struct. Biol.* 2:593-596 (1992); Vaswani y Hamilton, *Ann. Allergy. Asthma & Immunol.* 1: 105-115 (1998); Harris, *Biochem. Soc. Transactions* 23:1035-1038 (1995); Burle y Gross, *Curr. Op. Biotech.* 5:428-433 (1994); y patentes de EE. UU. 6,982,321 y 7,087,409.

La expresión "fragmento funcional", cuando se usa en referencia a un anticuerpo, se refiere a una parte del anticuerpo que incluye polipéptidos de cadena pesada o ligera que retienen parte o toda la actividad de unión como el anticuerpo del que se derivó el fragmento. Dichos fragmentos funcionales pueden incluir, por ejemplo, un Fd, Fv, Fab, F(ab'), F(ab)₂, F(ab')₂, Fv monocatenario (scFv), diacuerpo, triacuerpo, tetracuerpo y minicuerpo. Otros fragmentos funcionales pueden incluir, por ejemplo, polipéptidos de cadena pesada o ligera, polipéptidos de región variable o polipéptidos de CDR o partes de los mismos, siempre que dichos fragmentos funcionales conserven la actividad de unión. Dichos fragmentos de unión de anticuerpos se pueden encontrar descritos, por ejemplo, en Harlow y Lane, *Antibodies: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory, New York (1989); Myers (ed.), *Molec. Biology and Biotechnology: A Comprehensive Desk Reference*, New York: VCH Publisher, Inc.; Huston et al., *Cell Biophysics*, 22:189-224 (1993); Plückthun y Skerra, *Meth. Enzymol.*, 178:497-515 (1989) y en Day, E.D., *Advanced Immunochemistry*, Segunda Ed., Wiley-Liss, Inc., New York, NY (1990). *Antibody Engineering*, Segunda edición, Oxford University Press, 1995.

La expresión "cadena pesada", cuando se usa en referencia a un anticuerpo, se refiere a una cadena de polipéptido de aproximadamente 50-70 kDa, en donde la parte amino-terminal incluye una región variable de aproximadamente 120 a 130 o más aminoácidos y una parte carboxi-terminal que incluye una región constante. La región constante puede ser una de cinco tipos distintos, denominadas alfa (α), delta (δ), épsilon (ϵ), gamma (γ) y mu (μ), basado en la secuencia de aminoácidos de la región constante de la cadena pesada. Las distintas cadenas pesadas difieren en tamaño: α , δ y γ contienen aproximadamente 450 aminoácidos, mientras que μ y ϵ contienen aproximadamente 550 aminoácidos. Cuando se combinan con una cadena ligera, estos distintos tipos de cadenas pesadas dan lugar a cinco clases bien conocidas de anticuerpos, IgA, IgD, IgE, IgG e IgM, respectivamente, incluyendo cuatro subclases de IgG, en concreto, IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4. Una cadena pesada puede ser una cadena pesada humana.

La expresión "cadena ligera", cuando se usa en referencia a un anticuerpo, se refiere a una cadena de polipéptido de aproximadamente 25 kDa, en donde la parte amino-terminal incluye una región variable de aproximadamente 100 a aproximadamente 110 o más aminoácidos y una parte carboxi-terminal que incluye una región constante. La longitud aproximada de una cadena ligera es de 211 a 217 aminoácidos. Hay dos tipos distintos, denominados kappa (κ) de lambda (λ) basado en la secuencia de aminoácidos de los dominios constantes. Las secuencias de aminoácidos de cadena ligera son bien conocidas en la técnica. Una cadena ligera puede ser una cadena ligera humana.

La expresión "dominio variable" o "región variable" se refiere a una parte de las cadenas ligeras o pesadas de un anticuerpo que generalmente se localiza en el extremo amino de la cadena ligera o pesada y tiene una longitud de aproximadamente 120 a 130 aminoácidos en la cadena pesada y de aproximadamente 100 a 110 aminoácidos en la cadena ligera, y se usan en la unión y especificidad de cada anticuerpo particular por su antígeno particular. Los dominios variables pueden diferir ampliamente en secuencia entre diferentes anticuerpos. La variabilidad en la secuencia se concentra en las CDR, mientras que las partes menos variables del dominio variable se denominan regiones armazón (FR). Las CDR de las cadenas ligera y pesada son las principales responsables de la interacción del anticuerpo con el antígeno. La numeración de las posiciones de aminoácidos utilizadas en el presente documento está de acuerdo con el índice EU, como en Kabat et al. (1991) *Sequences of proteins of immunological interest*. (Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE. UU., Washington, D.C.) 5^a ed. Una región variable puede ser una región variable humana.

Una CDR se refiere a una de las tres regiones hipervariables (H1, H2 o H3) dentro de la región no armazón de la estructura de lámina β de la VH de inmunoglobulina (Ig o anticuerpo), o a una de las tres regiones hipervariables (L1, L2 o L3) dentro de la región no armazón de la estructura de lámina β de la VL del anticuerpo. Por consiguiente, las CDR son secuencias de región variable intercaladas dentro de las secuencias de la región armazón. Las regiones CDR son bien conocidas por los expertos en la técnica y se han definido, por ejemplo, por Kabat, como las regiones de mayor hipervariabilidad dentro de los dominios variables (V) del anticuerpo (Kabat et al., *J. Biol. Chem.* 252:6609-6616 (1977); Kabat, *Adv. Prot. Chem.* 32:1-75 (1978)). Chothia también ha definido estructuralmente las secuencias de la región CDR como aquellos restos que no forman parte de la estructura de lámina β conservada y, por lo tanto, pueden adaptar diferentes conformaciones (Chothia y Lesk, *J. Mol. Biol.* 196:901-917 (1987)). Ambas terminologías están bien reconocidas en la técnica. Las posiciones de las CDR dentro de un dominio variable de anticuerpo canónico se han determinado mediante la comparación de numerosas estructuras (Al-Lazikani et al., *J. Mol. Biol.* 273:927-948 (1997); Morea et al., *Methods* 20:267-279 (2000)). Debido a que el número de restos dentro de una región hipervariable varía en los diferentes anticuerpos, los restos adicionales con respecto a las posiciones canónicas se numeran convencionalmente con a, b, c, etc., junto al número de resto en el esquema de numeración de dominios variables canónicos (Al-Lazikani et al., véase antes (1997)). Dicha nomenclatura es igualmente conocida por los expertos en la técnica.

Por ejemplo, las CDR definidas según las designaciones de Kabat (hipervariable), Chothia (estructural) o MacCallum (*J. Mol. Biol.* 262:732-745 (1996)), se indican en la siguiente Tabla 1 a continuación:

Tabla 1: Definiciones de CDR

	Kabat ¹	Chothia ²	MacCallum ³	Situación del bucle
V _H CDR1	31-35	26-32	30-35	unión de las cadenas B y C
V _H CDR2	50-65	53-55	47-58	unión de las cadenas C' y C"
V _H CDR3	95-102	96-101	93-101	unión de las cadenas F y G
V _L CDR1	24-34	26-32	30-36	unión de las cadenas B y C
V _L CDR2	50-56	50-52	46-55	unión de las cadenas C' y C"
V _L CDR3	89-97	91-96	89-96	unión de las cadenas F y G

¹ La numeración de los restos sigue la nomenclatura de Kabat et al., véase antes

² La numeración de los restos sigue la nomenclatura de Chothia et al., véase antes

El término "cáncer" se refiere a cualquier afección fisiológica en mamíferos caracterizada por un crecimiento celular no regulado. Los cánceres descritos en el presente documento incluyen tumores sólidos y cánceres hematológicos (sangre). Un "cáncer hematológico" se refiere a cualquier cáncer que se dirige a la sangre e incluye, por ejemplo, mielomas, linfomas y leucemias. Un "tumor sólido" o "tumor" se refiere a una lesión y al crecimiento y proliferación de células neoplásicas, ya sean malignas o benignas, y a todas las células y tejidos precancerosos y cancerosos que dan como resultado un crecimiento tisular anormal. "Neoplásico", tal como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier forma de crecimiento celular desregulado o no regulado, ya sea maligno o benigno, que dé como resultado un crecimiento tisular anormal.

Los términos "tratar" o "tratamiento" se refieren a cualquier indicio de éxito o mejora de la evolución, gravedad y/o duración de una enfermedad, patología o afección, incluido cualquier parámetro objetivo o subjetivo, tal como mitigación; remisión; disminución de los síntomas o hacer que la lesión, patología o afección sean más tolerables para el paciente; disminución del ritmo de degeneración o deterioro; hacer que el punto final de la degeneración sea menos debilitante; o mejora del bienestar físico o mental del paciente.

El término "mejorar" se refiere a un aumento o mejora en la función o actividad de una proteína o célula después de la administración o el contacto con una combinación descrita en el presente documento en comparación con la proteína o célula antes de dicha administración o contacto.

El término "administrar" se refiere al acto de administrar una combinación o composición descrita en el presente documento a un sujeto por vías tales como administración oral, mucosa, tópica, por suppositorio, intravenosa, parenteral, intraperitoneal, intramuscular, intralesional, intratecal, intranasal o subcutánea. La administración parenteral incluye la administración intravenosa, intramuscular, intraarterial, intradérmica, subcutánea, intraperitoneal, intraventricular e intracraneal. La administración generalmente se produce después del inicio de la enfermedad, trastorno o afección, o sus síntomas, pero, en ciertos casos, puede ocurrir antes del inicio de la enfermedad, trastorno o afección o sus síntomas (p. ej., la administración a pacientes propensos a dicha enfermedad, trastorno o afección).

El término "coadministración" se refiere a la administración de dos o más agentes (p. ej., una combinación descrita en el presente documento y otro agente activo tal como un agente anticanceroso descrito en el presente documento). El momento de la coadministración depende en parte de la combinación y las composiciones administradas y puede incluir la administración al mismo tiempo, justo antes o justo después de la administración de una o más terapias adicionales, por ejemplo, terapias para el cáncer tales como quimioterapia, terapia hormonal, radioterapia o inmunoterapia. El compuesto de la invención se puede administrar solo o se puede coadministrar al paciente. La coadministración pretende incluir la administración simultánea o secuencial del compuesto individualmente o en combinación (más de un compuesto o agente). Por lo tanto, las preparaciones también se pueden combinar, cuando se deseé, con otras sustancias activas (p. ej., para reducir la degradación metabólica). Los compuestos descritos en el presente documento se pueden usar en combinación entre sí, con otros agentes activos que se sabe que son útiles en el tratamiento de una enfermedad asociada con las células que expresan una quinasa particular como se describe en el presente documento, o con agentes adyuvantes que no pueden ser eficaces por sí solos, pero que pueden contribuir a la eficacia del agente activo.

La expresión "agente anticanceroso" se usa de acuerdo con su significado normal y corriente y se refiere a una composición que tiene propiedades antineoplásicas o la capacidad de inhibir el crecimiento o la proliferación de células. En realizaciones, un agente anticanceroso es un agente quimioterapéutico. En realizaciones, un agente anticanceroso es un agente identificado en el presente documento que tiene utilidad en los métodos de tratamiento del cáncer. En realizaciones, un agente anticanceroso es un agente aprobado por la FDA o una agencia reguladora similar de un país distinto de los EE. UU., para tratar el cáncer.

El término "quimioterapéutico" o "agente quimioterapéutico" se usa de acuerdo con su significado normal y corriente y se refiere a una composición química o compuesto que tiene propiedades antineoplásicas o la capacidad de inhibir el crecimiento o la proliferación de células. "Quimioterapia" se refiere a una terapia o régimen que incluye la administración de un agente quimioterapéutico o anticanceroso descrito en el presente documento.

5 Los términos "halo", "halógeno" y "haluro" se refieren a -F, -Cl, -Br y -I.

El término "alquilo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere, a menos que se indique lo contrario, a una cadena de carbonos (o carbono) lineal (es decir, no ramificada) o ramificada o una combinación de las mismas, que no tiene insaturación y puede incluir radicales mono, di y multivalentes. Un alquilo tal como se define en el presente documento puede designarse por su número de átomos de carbono (es decir, C₁-C₁₀ significa de uno a diez carbonos).

10 Los alquios de la presente invención pueden incluir longitudes de C₁-C₁₀, C₁-C₈, C₁-C₆ y C₁-C₄. Un "perfluoroalquilo" se refiere a un alquilo en el que todos los hidrógenos en la cadena de alquilo están sustituidos por flúor.

El término "alcoxi" se refiere a un grupo alquilo (p. ej., alquilo C₁-C₁₀, C₁-C₈, C₁-C₆ y C₁-C₄) unido al resto de la molécula por medio de un conector de oxígeno (-O-). Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen grupos que tienen la fórmula -OR, donde R es alquilo ramificado o lineal. Un resto "perfluoroalcoxilo" se refiere a un alcoxi en el que todos los hidrógenos en la cadena de alquilo están sustituidos por flúor.

El término "aminoalquilo" se refiere a un grupo alquilo (p. ej., alquilo C₁-C₁₀, C₁-C₈, C₁-C₆ y C₁-C₄) en el que uno o más átomos de hidrógeno están sustituidos por un grupo amino.

El término "alquilamino" se refiere a un grupo alquilo (p. ej., alquilo C1-C₁₀, C₁-C₈, C₁-C₆ y C₁-C₄) unido al resto de la molécula por medio de un conector de nitrógeno (-NR-). Los ejemplos de grupos alquilamino incluyen N-metilamino, N-etilamino, N-isopropilamino y similares.

El término "acilo" se refiere a un resto que tiene la fórmula $-C(O)R$, donde R es un grupo alquilo, haloalquilo o amino sustituido o no sustituido. El término "acilamino" se refiere a un resto acilo que tiene un grupo amino unido e incluye, por ejemplo, restos tales como acetilamino, propionilamino, butirilamino, isobutirilamino y otros.

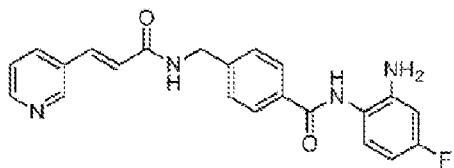
El término "alquiltio" se refiere a un grupo alquilo (p. ej., alquilo C₁-C₁₀, C₁-C₈, C₁-C₆ y C₁-C₄) unido al resto de la molécula por medio de un conector de azufre (-S-). Los ejemplos de grupos alquiltio incluyen metiltio, etiltio, propiltio y otros.

30 El término "heterociclo" o "heterociclico" se refiere a un grupo monocíclico estable de 3 a 15 miembros que está saturado o insaturado y contiene uno o más heteroátomos (p. ej., N, O o S). Los ejemplos de heterociclo incluyen, pero no se limitan a, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, piranilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, oxetanilo, azetidinilo y otros.

Composiciones

En el presente documento se proporciona el compuesto para usar en los métodos de tratamiento como se definen en las reivindicaciones.

El compuesto de fórmula I tiene la fórmula la como se expone a continuación:



35 I el compuesto de fórmula I como se describe en el presente documento incluye sales farmacéuticamente aceptables, estereoisómeros, profármacos, enantiómeros, diastereómeros, hidratos, cocristales y polimorfos de los mismos farmacéuticamente aceptables.

40 En ciertos casos, el compuesto de fórmula I está presente en una cantidad mayor que aproximadamente: 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg o 200 mg. El compuesto de fórmula I puede estar presente en una cantidad mayor que aproximadamente: 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg o 10 mg. En ciertos casos, el compuesto de fórmula I está presente en una cantidad mayor que aproximadamente 5 mg o aproximadamente 10 mg. El compuesto de fórmula I puede estar presente en una cantidad mayor que aproximadamente: de 1 mg a aproximadamente 10 mg, de 1 mg a aproximadamente 25 mg, de 1 mg a aproximadamente 50 mg, de 5 mg a aproximadamente 10 mg, de 5 mg a aproximadamente 25 mg, de 5 mg a aproximadamente 50 mg, de 10 mg a

aproximadamente 25 mg, de 10 mg a aproximadamente 50 mg, de 50 mg a aproximadamente 100 mg o de 100 mg a aproximadamente 200 mg.

El compuesto puede estar presente en una cantidad de al menos aproximadamente: 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg o 200 mg. El compuesto de fórmula I puede estar presente en una cantidad de al menos aproximadamente: 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg o 10 mg. En ciertos casos, el compuesto de fórmula I está presente en una cantidad de al menos aproximadamente 5 mg o aproximadamente 10 mg. El compuesto de fórmula I puede estar presente en una cantidad de al menos aproximadamente: 1 mg a aproximadamente 10 mg, 1 mg a aproximadamente 25 mg, 1 mg a aproximadamente 50 mg, 5 mg a aproximadamente 10 mg, 5 mg a aproximadamente 25 mg, 5 mg a aproximadamente 50 mg, 10 mg a aproximadamente 25 mg, 10 mg a aproximadamente 50 mg, 50 mg a aproximadamente 100 mg o 100 mg a aproximadamente 200 mg.

El compuesto puede estar presente en una cantidad de aproximadamente: 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg o 200 mg. El compuesto de fórmula I puede estar presente en una cantidad de aproximadamente: 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg o 10 mg. En ciertos casos, el compuesto de fórmula I está presente en una cantidad de aproximadamente 5 mg o aproximadamente 10 mg. El compuesto de fórmula I puede estar presente en una cantidad de aproximadamente: 1 mg a aproximadamente 10 mg, 1 mg a aproximadamente 25 mg, 1 mg a aproximadamente 50 mg, 5 mg a aproximadamente 10 mg, 5 mg a aproximadamente 25 mg, 5 mg a aproximadamente 50 mg, 10 mg a aproximadamente 25 mg, 10 mg a aproximadamente 50 mg, 50 mg a aproximadamente 100 mg o 100 mg a aproximadamente 200 mg.

El compuesto de fórmula I puede estar presente en relación con el peso del paciente (es decir, mg/kg). En algunos casos, el compuesto de fórmula I está presente en una cantidad equivalente a aproximadamente: de 0,0001 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg, de 0,001 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg, de 0,01 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg, de 0,01 mg/kg a aproximadamente 150 mg/kg, de 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg, de 0,01 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg, de 0,01 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg, de 0,01 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg o de 0,01 mg/kg a aproximadamente 5 mg/kg, de 0,05 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg, de 0,05 mg/kg a aproximadamente 150 mg/kg, de 0,05 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg, de 0,05 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg, de 0,05 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg, de 0,05 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg o de 0,05 mg/kg a aproximadamente 5 mg/kg, de 0,5 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg, de 0,5 mg/kg a aproximadamente 150 mg/kg, de 0,5 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg, de 0,5 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg, de 0,5 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg, de 0,5 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg o de 0,5 mg/kg a aproximadamente 5 mg/kg. En otros casos, el compuesto de fórmula I está presente en una cantidad equivalente a aproximadamente: de 1 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg, de 1 mg/kg a aproximadamente 150 mg/kg, de 1 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg, de 1 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg, de 1 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg, de 1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg o de 1 mg/kg a aproximadamente 5 mg/kg.

Los inhibidores de PD-1 útiles en el presente documento incluyen cualquier molécula capaz de inhibir, bloquear, anular o interferir con la actividad o expresión de PD-1. En particular, un inhibidor de PD-1 puede ser un compuesto de molécula pequeña, un ácido nucleico, un polipéptido, un anticuerpo, un pepticuerpo, un diacuerpo, un minicuerpo, un fragmento variable monocatenario (scFv) o un fragmento funcional o variante del mismo. En un caso, el inhibidor de PD-1 es un compuesto de molécula pequeña (p. ej., un compuesto que tiene un peso molecular menor que aproximadamente 1000 Da). En otros casos, los inhibidores de PD-1 útiles incluyen ácidos nucleicos y polipéptidos. El inhibidor de PD-1 puede ser un polipéptido (p. ej., polipéptido macrocíclico) tal como los ilustrados en la publicación de solicitud de patente EE. UU. n.º: 2014/0294898. En un ejemplo, el inhibidor de PD-1 es un anticuerpo, pepticuerpo, diacuerpo, minicuerpo, scFv o un fragmento funcional de los mismos. En un ejemplo, el inhibidor de PD-1 es AMP-224 (GSK).

AMP-224 es una proteína de fusión recombinante que comprende un dominio extracelular del ligando de PD-1, ligando de muerte celular programada 2 (PD-L2) y una región Fc de IgG humana. Ciertos tipos de cáncer pueden eludir y suprimir el sistema inmunitario, en parte, y sin estar ligados por ninguna teoría en particular, por las interacciones entre PD-1 y B7-H1. La AMP-224 parece bloquear esta interacción y, por lo tanto, parece superar la inmunosupresión.

En otro ejemplo, el inhibidor de PD-1 es un anticuerpo de PD-1. El anticuerpo de PD-1 puede ser un anticuerpo monoclonal o policlonal. En ciertas realizaciones, el anticuerpo de PD-1 es un anticuerpo monoclonal.

Los anticuerpos de PD-1 incluyen todos los tipos conocidos de anticuerpos y sus fragmentos funcionales, incluyendo, pero no limitados a, los ilustrados en el presente documento, tales como, por ejemplo, anticuerpos humanos, anticuerpos de ratón, anticuerpos químéricos, anticuerpos humanizados o anticuerpos humanizados químéricos.

En una realización, el anticuerpo de PD-1 es un anticuerpo humano. En otra realización, el anticuerpo de PD-1 es un anticuerpo de ratón. En otra realización más, el anticuerpo de PD-1 es un anticuerpo químérico. En otra realización más, el anticuerpo de PD-1 es un anticuerpo humanizado. En otra realización más, el anticuerpo de PD-1 es un anticuerpo humanizado químérico. El anticuerpo de PD-1 puede ser un anticuerpo humano o anticuerpo humanizado. El anticuerpo de PD-1 puede ser nivolumab, pembrolizumab, pidilizumab, REGN2810, PDR 001 o MEDI0680. En

algunas realizaciones, se administran dos o más anticuerpos de PD-1 en combinación con el compuesto de fórmula I como se describe en el presente documento.

El anticuerpo de PD-1 puede ser nivolumab. El nivolumab (comercializado como OPDIVO) es un anticuerpo monoclonal totalmente humano dirigido contra PD-1 con actividad inmunopotenciadora. Sin estar ligados por ninguna teoría en particular, el nivolumab se une a y bloquea la activación de PD-1 por sus ligandos cognados, dando como resultado la activación de las células T y de las respuestas inmunitarias mediadas por células contra las células tumorales o patógenos.

El anticuerpo de PD-1 puede ser pembrolizumab. El pembrolizumab (MK-3475, comercializado como KEYTRUDA) es un anticuerpo IgG4 monoclonal humanizado dirigido contra el receptor PD-1 de la superficie de células humanas con potencial actividad inmunopotenciadora. Sin estar ligados por ninguna teoría en particular, el pembrolizumab se une al PD-1, un receptor de señalización inhibitoria que se expresa en la superficie de las células T activadas, y bloquea la unión a y la activación del PD-1 por sus ligandos cognados. El bloqueo de la unión y la actividad da como resultado la activación de las respuestas inmunitarias mediadas por células T contra células tumorales.

El anticuerpo de PD-1 puede ser pidilizumab. El pidilizumab (CT-011) es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el PD-1 humano con actividades inmunomoduladoras y antitumorales. Sin estar ligados por ninguna teoría en particular, el pidilizumab bloquea la interacción entre el receptor PD-1 y sus ligandos, dando como resultado la atenuación de los procesos apoptóticos en linfocitos, principalmente en células T efectoras/de memoria, y el aumento de las actividades antitumorales de las células NK.

El anticuerpo de PD-1 puede ser REGN2810. REGN2810 es un anticuerpo monoclonal humano dirigido contra el PD-1, con posible actividad antineoplásica e inhibidora de puntos de control inmunitario. Sin estar ligados por ninguna teoría en particular, REGN2810 se une al PD-1, inhibe la unión a su ligando cognado y evita la activación de sus rutas de señalización posteriores. Esto puede restablecer la función inmunitaria por medio de la activación de las células T citotóxicas.

El anticuerpo de PD-1 puede ser PDR 001. PDR 001 es un anticuerpo monoclonal totalmente humanizado dirigido contra el PD-1, con actividades antineoplásicas e inhibidoras de puntos de control inmunitario. Sin estar ligados por ninguna teoría en particular, PDR 001 se une al PD-1 expresado en las células T activadas y bloquea la interacción con sus ligandos cognados. La inhibición de la unión del ligando evita la señalización mediada por PD-1 y da como resultado tanto la activación de células T como la inducción de respuestas inmunitarias mediadas por células T contra las células tumorales.

El anticuerpo de PD-1 puede ser MEDI0680. MEDI0680 (AMP-514) es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el PD-1, con potencial actividad inmunomoduladora y antineoplásica. Sin estar ligados por ninguna teoría en particular, MEDI0680 parece inhibir la activación del PD-1 y sus vías de señalización posteriores. Esta inhibición puede restablecer la función inmunitaria mediante la activación tanto de las células T como de las respuestas inmunitarias mediadas por células T contra células tumorales que sobreexpresan PD-1.

Un anticuerpo de PD-1 puede ser de cualquier isótipo de anticuerpo. El término isótipo se refiere a la clase de anticuerpos que es codificada por los genes de la región constante de la cadena pesada. Las cadenas pesadas de un anticuerpo determinado o fragmento funcional determinan la clase de ese anticuerpo o fragmento funcional: IgM, IgG, IgA, IgD o IgE. Cada clase puede tener cadenas ligeras K o Z. El término subclase se refiere a las diferencias menores en las secuencias de aminoácidos de las cadenas pesadas que diferencian las subclases. En los seres humanos hay dos subclases de IgA (subclases IgA1 e IgA2) y hay cuatro subclases de IgG (subclases IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4). Dichas clases y subclases son bien conocidas por los expertos en la técnica.

Los anticuerpos de PD-1 útiles se unen al PD-1 con una fuerza suficiente para inhibir la actividad del PD-1. La unión, como se usa en el presente documento, se refiere a una interacción entre moléculas para formar un complejo. Las interacciones pueden ser, por ejemplo, interacciones no covalentes que incluyen enlaces de hidrógeno, enlaces iónicos, interacciones hidrofobas y/o interacciones de van der Waals. Un complejo también puede incluir la unión de dos o más moléculas que se mantienen unidas por enlaces covalentes o no covalentes, interacciones o fuerzas. La unión de un anticuerpo o fragmento funcional del mismo se puede detectar usando, por ejemplo, un ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas o cualquiera de los diversos métodos que son bien conocidos por los expertos en la técnica.

La fuerza de las interacciones no covalentes totales entre un solo sitio de unión al antígeno en un anticuerpo de PD-1 o fragmento funcional y un solo epítopo de una molécula diana, tal como PD-1, es la afinidad del anticuerpo o fragmento funcional por ese epítopo. La relación de la asociación (k_1) a la disociación (k_{-1}) de un anticuerpo o fragmento funcional del mismo a un antígeno monovalente (k_1/k_{-1}) es la constante de asociación K , que es una medida de la afinidad. El valor de K varía para diferentes complejos de anticuerpo o fragmento funcional y antígeno y depende tanto de k_1 como de k_{-1} . La constante de asociación K para un anticuerpo o fragmento funcional de la invención se puede determinar usando cualquier método proporcionado en el presente documento o cualquier otro método bien conocido por los expertos en la técnica.

La afinidad en un sitio de unión no siempre refleja la verdadera fuerza de la interacción entre un anticuerpo o fragmento

funcional y un antígeno. Cuando los antígenos complejos que contienen múltiples determinantes antigenicos que se repiten entran en contacto con anticuerpos que contienen múltiples sitios de unión, la interacción de dicho anticuerpo o fragmento funcional con el antígeno en un sitio aumentará la probabilidad de una reacción en un segundo sitio. La fuerza de dichas interacciones múltiples entre un anticuerpo multivalente y el antígeno se denomina avidez. La avidez de un anticuerpo o fragmento funcional puede ser una mejor medida de su capacidad de unión que la afinidad de sus sitios de unión individuales. Por ejemplo, la alta avidez puede compensar la baja afinidad, como ocurre a veces con los anticuerpos IgM pentaméricos, que pueden tener una afinidad menor que la IgG, pero la alta avidez de la IgM, resultante de su multivalencia, le permite unirse al antígeno de manera eficaz.

La especificidad de un anticuerpo de PD-1 o un fragmento funcional del mismo se refiere a la capacidad de un anticuerpo individual o un fragmento funcional del mismo para reaccionar con solo un antígeno (p. ej., un único epítopo de PD-1). Un anticuerpo o fragmento funcional puede considerarse específico cuando puede distinguir diferencias en la estructura primaria, secundaria o terciaria de un antígeno o en las formas isoméricas de un antígeno.

El anticuerpo de PD-1 puede estar presente en una cantidad como una medida con respecto al peso del paciente que lo necesita. Por ejemplo, el anticuerpo de PD-1 puede estar presente en una cantidad de aproximadamente: 0,1 mg/kg a aproximadamente 30 mg/kg, 0,1 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg, 0,1 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg, 0,1 mg/kg a aproximadamente 15 mg/kg, 0,1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, 0,1 mg/kg a aproximadamente 7,5 mg/kg, 0,1 mg/kg a aproximadamente 5 mg/kg, 0,1 mg/kg a aproximadamente 2,5 mg/kg o de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 1 mg/kg. El anticuerpo de PD-1 puede estar presente en una cantidad de aproximadamente: 0,5 mg/kg a aproximadamente 30 mg/kg, 0,5 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg, 0,5 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg, 0,5 mg/kg a aproximadamente 15 mg/kg, 0,5 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, 0,5 mg/kg a aproximadamente 7,5 mg/kg, 0,5 mg/kg a aproximadamente 5 mg/kg, 0,5 mg/kg a aproximadamente 2,5 mg/kg o de aproximadamente 0,5 mg/kg a aproximadamente 1 mg/kg. El anticuerpo de PD-1 puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0,5 mg/kg a aproximadamente 5 mg/kg o de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg. El anticuerpo de PD-1 puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0,5 mg/kg a aproximadamente 15 mg/kg o de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg.

En otras realizaciones más, el anticuerpo PD-1 puede estar presente en una cantidad de aproximadamente: 0,1 mg/kg, 0,5 mg/kg, 1 mg/kg, 2 mg/kg, 3 mg/kg, 4 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 20 mg/kg o 30 mg/kg. El anticuerpo de PD-1 puede estar presente en una cantidad de aproximadamente: 1 mg/kg, 2 mg/kg, 3 mg/kg o 5 mg/kg.

El anticuerpo de PD-1 puede estar presente en una cantidad de aproximadamente: 1 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 90 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 700 mg, 800 mg, 900 mg, 1000 mg, 1100 mg, 1200 mg, 1300 mg, 1400 mg, 1500 mg, 1600 mg, 1700 mg, 1800 mg, 1900 mg o 2000 mg. El anticuerpo de PD-1 puede estar presente en la combinación en una cantidad de aproximadamente: 1 mg a aproximadamente 10 mg, 10 mg a aproximadamente 20 mg, 25 mg a aproximadamente 50 mg, 30 mg a aproximadamente 60 mg, 40 mg a aproximadamente 50 mg, 50 mg a aproximadamente 100 mg, 75 mg a aproximadamente 150 mg, 100 mg a aproximadamente 200 mg, 200 mg a aproximadamente 500 mg, 500 mg a aproximadamente 1000 mg, 1000 mg a aproximadamente 1200 mg, 1000 mg a aproximadamente 1500 mg, 1200 mg a aproximadamente 1500 mg o 1500 mg a aproximadamente 2000 mg.

El anticuerpo de PD-1 puede estar presente en una cantidad de aproximadamente: 0,1 mg/ml, 0,5 mg/ml, 1 mg/ml, 2 mg/ml, 3 mg/ml, 4 mg/ml, 5 mg/ml, 6 mg/ml, 7 mg/ml, 8 mg/ml, 9 mg/ml, 10 mg/ml, 15 mg/ml, 20 mg/ml, 25 mg/ml, 30 mg/ml, 40 mg/ml, 50 mg/ml, 60 mg/ml, 70 mg/ml, 80 mg/ml, 90 mg/ml, 100 mg/ml, 150 mg/ml, 200 mg/ml, 250 mg/ml, 300 mg/ml, 400 mg/ml o 500 mg/ml. En una realización, el anticuerpo de PD-1 está presente en la combinación en una cantidad de aproximadamente: 1 mg/ml a aproximadamente 10 mg/ml, 5 mg/ml a aproximadamente 10 mg/ml, 5 mg/ml a aproximadamente 15 mg/ml, 10 mg/ml a aproximadamente 25 mg/ml; 20 mg/ml a aproximadamente 30 mg/ml; 25 mg/ml a aproximadamente 50 mg/ml o 50 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml.

En ciertos casos, la cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo de PD-1 se determina como una cantidad proporcionada en un prospecto proporcionado con el anticuerpo de PD-1. El término prospecto se refiere a las instrucciones que se incluyen habitualmente en los envases comerciales de medicamentos aprobados por la FDA o una agencia reguladora similar de un país distinto de los EE. UU., que contienen información sobre, por ejemplo, el uso, dosis, administración, contraindicaciones y/o advertencias relacionadas con el uso de dichos medicamentos.

El compuesto de fórmula I como se describe en el presente documento se puede proporcionar en cantidades que sean sinérgicas con la cantidad del inhibidor de PD-1. El término sinérgico se refiere a una combinación descrita en el presente documento (p. ej., el compuesto de fórmula I y un inhibidor de PD-1, incluida la coadministración con otro agente activo tal como un agente anticanceroso descrito en el presente documento) o una combinación de pautas tales como las descritas en el presente documento que sea más eficaz que los efectos aditivos de cada terapia o pauta individual.

Un efecto sinérgico descrito en el presente documento puede permitir el uso de dosis más bajas de uno o más de los componentes (es decir, el compuesto de fórmula I o un inhibidor de PD-1). Un efecto sinérgico puede permitir la administración menos frecuente de al menos una de las terapias administradas (es decir, el compuesto de fórmula I o un inhibidor de PD-1) a un sujeto con una enfermedad, trastorno o afección descritos en el presente documento.

Dichas dosis más bajas y frecuencia de administración reducida pueden reducir la toxicidad asociada con la administración de al menos una de las terapias (p. ej., el compuesto de fórmula I o un inhibidor de PD-1) a un sujeto sin reducir la eficacia del tratamiento. Un efecto sinérgico como se describe en el presente documento evita o reduce efectos secundarios adversos o no deseados asociados con el uso de cualquier terapia.

5 Composiciones farmacéuticas

El compuesto de fórmula I descrito en el presente documento se puede proporcionar como una composición farmacéutica adecuada para la administración por cualquier vía a un paciente descrito en el presente documento incluyendo, pero no limitada a: administración oral, mucosa (p. ej., nasal, inhalación, pulmonar, sublingual, vaginal, bucal o rectal), parenteral (p. ej., subcutánea, intravenosa, inyección en bolo, intramuscular o intraarterial), tópica (p. ej., colirios u otras preparaciones oftálmicas), transdérmica o transcutánea a un paciente.

10 Los ejemplos de formas farmacéuticas incluyen: comprimidos; comprimidos oblongos; cápsulas (p. ej., cápsulas de gelatina); sellos; pastillas; supositorios; polvos; geles; formas farmacéuticas líquidas adecuadas para la administración parenteral a un paciente; y sólidos estériles (p. ej., sólidos cristalinos o amorfos) que pueden reconstituirse para proporcionar formas farmacéuticas líquidas adecuadas para la administración parenteral a un paciente.

15 Las composiciones farmacéuticas y las formas farmacéuticas descritas en el presente documento normalmente incluyen uno o más excipientes. Los excipientes adecuados son bien conocidos por los expertos en la técnica de la farmacia. El que un excipiente particular sea adecuado para su incorporación en una composición farmacéutica o forma farmacéutica depende de una variedad de factores tales como, por ejemplo, la vía de administración prevista al paciente.

20 Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden incluir otros agentes tales como estabilizantes, lubricantes, tampones y dispersantes que pueden reducir la velocidad a la que un ingrediente activo puede descomponerse en una formulación particular.

Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden incluir, en ciertos casos, agentes activos adicionales distintos de los descritos en el presente documento (p. ej., un agente anticanceroso tal como los descritos en el presente documento) en una cantidad proporcionada en el presente documento.

25 En una realización, el compuesto de fórmula I se proporciona en una forma farmacéutica oral, tal como un comprimido o cápsula. En otra realización, el compuesto de fórmula I se suministra como un polvo (p. ej., polvo liofilizado) que puede resuspenderse en un líquido adecuado para la administración parenteral.

30 Los inhibidores de PD-1 descritos en el presente documento pueden proporcionarse en formas convenientes para o para facilitar su administración a un paciente. Por ejemplo, cuando el inhibidor de PD-1 es un anticuerpo de PD-1 como se describe en el presente documento, el inhibidor de PD-1 se puede formular como una solución lista para usar para administración parenteral. En otros ejemplos, el inhibidor de PD-1, incluyendo, por ejemplo, un anticuerpo de PD-1, se puede formular como un polvo (p. ej., polvo liofilizado) que se puede resuspender en un líquido adecuado para la administración parenteral. En una realización, la combinación incluye un anticuerpo de PD-1 formulado para administración intravenosa. En otra realización más, la combinación incluye el compuesto de fórmula I formulado como una forma de farmacéutica oral (p. ej., un comprimido o cápsula) y un inhibidor de PD-1 formulado para administración intravenosa.

35 Las combinaciones descritas en el presente documento pueden proporcionarse como productos farmacéuticos de liberación controlada, que tienen el objetivo de mejorar la terapia farmacológica con respecto a la lograda por sus homólogos no controlados. Las formulaciones de liberación controlada pueden extender la actividad del fármaco, reducir la frecuencia de administración y aumentar el cumplimiento del sujeto. Además, se pueden utilizar formulaciones de liberación controlada para influir en el tiempo de inicio de la acción u otras características, tales como los niveles sanguíneos del fármaco, y pueden así afectar a la aparición de efectos secundarios (p. ej., adversos).

Kits

40 Las combinaciones y composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden proporcionarse como parte de un kit. Dichos kits pueden, por ejemplo, mejorar el cumplimiento del paciente o mejorar la precisión o facilidad de preparación para administrar la combinación. El kit incluye el compuesto de fórmula I donde el compuesto se suministra en una formulación como se describe en el presente documento. El kit también incluye un inhibidor de PD-1 como se describe en el presente documento. El kit puede incluir AMP-224. En algunas realizaciones, el kit incluye un anticuerpo de PD-1, tal como se describe en el presente documento, tal como, por ejemplo, nivolumab, pembrolizumab, pidilizumab, REGN2810 (también conocido como SAR-439684), PDR 001, SHR-1210 o MEDI0680. El kit puede incluir un prospecto u otra información (p. ej., información de prescripción) útil para la administración de la combinación a un paciente que lo necesite, tal como un paciente con cáncer descrito en el presente documento.

45 Los kits pueden incluir las combinaciones descritas en el presente documento (es decir, el compuesto de fórmula I y un anticuerpo de PD-1) que tienen la misma o diferente formulación. Cada componente de una combinación descrita en el presente documento en un kit se puede suministrar en un envase individual separado. Alternativa o adicionalmente, los componentes de las combinaciones descritas en el presente documento pueden suministrarse en un único envase. En dichos casos, el envase puede ser un envase que esté listo para la administración a un paciente

que lo necesite, tal como, por ejemplo, una bolsa IV, una ampolla o una jeringa. En una realización, el compuesto de fórmula I en el kit se formula para administración oral (p. ej., un comprimido, cápsula o sobre). El inhibidor de PD-1 se puede suministrar, por ejemplo, como un polvo (p. ej., polvo liofilizado) o como una solución para administración parenteral. En ciertos casos, el inhibidor de PD-1 es un anticuerpo de PD-1 como se describe en el presente documento formulado para administración parenteral, por ejemplo, por administración intravenosa.

El contenido de los kits descritos en el presente documento se puede proporcionar en forma estéril. El kit y su contenido se pueden proporcionar en una forma que esté lista para su administración al sujeto que lo necesite. En tales casos, los componentes de la combinación del kit se suministran como una formulación y, opcionalmente, en un dispositivo de administración de manera que la administración requiere poca o ninguna acción adicional por el usuario. Cuando los kits incluyen dispositivos de administración, dichos dispositivos incluyen dispositivos conocidos y entendidos por los expertos en la técnica para las vías de administración descritas en el presente documento, tales como, pero no limitados a, jeringas, bombas, sobres, vasos, inhaladores, goteros, parches, cremas o inyectores.

Métodos

El compuesto de fórmula I es útil para tratar enfermedades, trastornos o para aliviar o eliminar los síntomas de enfermedades y trastornos como se definen en las reivindicaciones. Debe entenderse que los métodos descritos en el presente documento se refieren a la administración de las combinaciones y composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento, y dichas combinaciones y composiciones farmacéuticas se pueden proporcionar en forma de un kit como se describe en el presente documento. En el presente documento se proporciona el compuesto de fórmula I para usar en métodos de tratamiento del cáncer mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación descrita en el presente documento a un paciente que lo necesite, como se define en las reivindicaciones.

Los inhibidores de PD-1 para usar en los métodos descritos en el presente documento son los inhibidores de PD-1 descritos en el presente documento. Por ejemplo, el inhibidor de PD-1 puede ser un compuesto de molécula pequeña, un ácido nucleico, un polipéptido, un anticuerpo, un pepticuerpo, un diacuerpo, un minicuerpo, un fragmento variable monocatenario (scFv) o fragmento funcional o variante de los mismos. En un ejemplo, el inhibidor de PD-1 es AMP-224. En otros ejemplos, el inhibidor de PD-1 puede ser un anticuerpo de PD-1 como se ha expuesto anteriormente. En un caso, el anticuerpo de PD-1 para usar en los métodos descritos en el presente documento es nivolumab, pembrolizumab, pidilizumab, REGN2810 (también conocido como SAR-439684), PDR 001, SHR-1210 o MEDI0680.

Debe entenderse que el compuesto de fórmula I y el inhibidor de PD-1 que constituyen la combinación para usar en dichos métodos se incluyen en cada terapia en cantidades como se describen en el presente documento y se administran como se describe en el presente documento. Por ejemplo, el compuesto de fórmula I puede estar presente en una combinación administrada a un paciente que lo necesite en una cantidad de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 50 mg o de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 100 mg. Como otro ejemplo, el inhibidor de PD-1 puede ser un anticuerpo de PD-1 presente en una cantidad de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg o de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg. Estas cantidades son meramente ilustrativas y no limitan en modo alguno la cantidad de cada terapia que puede estar presente en la combinación como se describe en el presente documento.

También se entiende que la combinación para usar en los métodos descritos en el presente documento se puede proporcionar como un kit como se expone anteriormente. Dichos kits incluyen cada componente de la combinación como se describe en el presente documento y, opcionalmente, componentes de kit adicionales incluyendo, por ejemplo, envases y dispositivos de administración tales como los descritos anteriormente.

El cáncer puede ser un tumor sólido.

También se proporciona en el presente documento el compuesto de fórmula I para usar en métodos de tratamiento del cáncer colorrectal que se puede administrar en una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación descrita en el presente documento donde la combinación incluye el compuesto de fórmula I y un anticuerpo de PD-1 seleccionado de nivolumab, pembrolizumab, pidilizumab, REGN2810 (también conocido como SAR-439684), PDR 001, SHR-1210 o MEDI0680. En otro aspecto, el método incluye tratar el cáncer colorrectal mediante la administración de AMP-224 en combinación con el compuesto de fórmula I descrito en el presente documento. En algunas realizaciones, el cáncer colorrectal es cáncer en estadio I. En otra realización, el cáncer colorrectal es cáncer en estadio IIA, estadio IIB o estadio IIIC. En otra realización más, el cáncer colorrectal es cáncer en estadio IIIA, estadio IIIB o estadio IIIC. En otra realización más, el cáncer colorrectal es cáncer en estadio IVA o estadio IVB. En ciertos casos, el cáncer colorrectal se caracteriza además por el grado del cáncer. El cáncer colorrectal puede ser un cáncer de grado 1, grado 2, grado 3 o grado 4 en cualquiera de los estadios proporcionados en el presente documento. En un aspecto, el método es un método para tratar el cáncer colorrectal en estadio I por administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación descrita en el presente documento, donde la combinación incluye el compuesto de fórmula I y un anticuerpo de PD-1 seleccionado de nivolumab, pembrolizumab, pidilizumab, REGN2810 (también conocido como SAR-439684), PDR 001, SHR-1210 o MEDI0680. En otro aspecto, el método incluye tratar el cáncer colorrectal en estadio I mediante la administración de AMP-224 en combinación con el compuesto de fórmula I descrito en el presente documento. En otro aspecto, el método es un método para tratar el cáncer colorrectal en

estadio II (p. ej., estadio IIA, IIB o IIC) por administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación descrita en el presente documento, donde la combinación incluye el compuesto de fórmula I y un anticuerpo de PD-1 seleccionado de nivolumab, pembrolizumab, pidilizumab, REGN2810 (también conocido como SAR-439684), PDR 001, SHR-1210 o MEDI0680. En otro aspecto, el método incluye tratar el cáncer colorrectal en estadio II (p. ej., estadio IIA, IIB o IIC) mediante la administración de AMP-224 en combinación con el compuesto de fórmula I descrito en el presente documento. En otro aspecto más, el método es un método para tratar el cáncer colorrectal en estadio III (p. ej., estadio IIIA, IIIB o IIIC) por administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación descrita en el presente documento, donde la combinación incluye el compuesto de fórmula I y un anticuerpo de PD-1 seleccionado de nivolumab, pembrolizumab, pidilizumab, REGN2810 (también conocido como SAR-439684), PDR 001, SHR-1210 o MEDI0680. En otro aspecto, el método incluye tratar el cáncer colorrectal en estadio III (p. ej., estadio IIIA, IIIB o IIIC) mediante la administración de AMP-224 en combinación con el compuesto de fórmula I descrito en el presente documento. En otro aspecto más es un método para tratar el cáncer colorrectal en estadio IV (p. ej., estadio IVA o IVB) por administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación descrita en el presente documento, donde la combinación incluye el compuesto de fórmula I y un anticuerpo de PD-1 seleccionado de nivolumab, pembrolizumab, pidilizumab, REGN2810 (también conocido como SAR-439684), PDR 001, SHR-1210 o MEDI0680. En otro aspecto, el método incluye tratar el cáncer colorrectal en estadio IV (p. ej., estadio IVA o IVB) mediante la administración de AMP-224 en combinación con el compuesto de fórmula I descrito en el presente documento.

El paciente con cáncer puede tener un cáncer que es refractario.

Sin embargo, la morbilidad y la mortalidad por cáncer a menudo están asociados con una terapia ineficaz o con un cáncer que se vuelve resistente o que se vuelve refractario a una o más terapias para el cáncer. Las combinaciones descritas en el presente documento pueden, por lo tanto, administrarse a pacientes que lo necesiten como una segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta o más líneas de tratamiento. Las combinaciones descritas en el presente documento se pueden administrar a un paciente con cáncer que se ha tratado con al menos una terapia anticancerosa o un agente anticanceroso. En ciertos casos, el paciente ha recibido al menos una terapia anticancerosa incluyendo, por ejemplo, quimioterapia, radioterapia, cirugía, terapia dirigida, inmunoterapia o una combinación de las mismas. El paciente puede tener un cáncer que sea resistente/refractario al tratamiento con al menos un agente anticanceroso.

Los métodos de tratamiento del cáncer en el presente documento se refieren al tratamiento de sujetos que se han tratado con un inhibidor del punto de control de PD-L1 y no han experimentado respuesta al tratamiento, o una respuesta parcial, o enfermedad estable, pero que luego desarrollan resistencia al tratamiento con la evolución de la enfermedad o que han experimentado una respuesta completa al tratamiento, pero luego desarrollan resistencia al tratamiento con la evolución de la enfermedad (según lo definido por RECIST u otros criterios). La resistencia se define como la evolución de la enfermedad durante el tratamiento o la falta de respuesta al tratamiento. Dichos fracasos en el tratamiento con anticuerpo inhibidor de PD-L1 se pueden tratar con PD-1 en combinación con un inhibidor de la HDAC, tal como, sin limitación, HBI-8000 o un inhibidor de la HDAC que inhibe la HDAC de clase I asociada al cáncer seleccionada de una o más de HDAC1, HDAC2 o HDAC3. En algunos casos, el inhibidor de HDAC también inhibe la HDAC10 de clase IIb. Se describe que HBI-8000 inhibe las HDAC 1, 2, 3 y 10 en concentraciones nanomolares bajas (véase Zhi-Qiang Ning et al., *Cancer Chemother Pharmacol* (2012) 69:901-909). También tiene actividad en las HDAC 8 y 11. Ning et al. también describen que HBI-8000 es más activo que el entinostat en las HDAC 1, 2, 3, 8, 10 y 11. Además, HBI-8000 tiene un perfil farmacocinético y un perfil de seguridad favorables que permiten una pK de administración oral-dosificación continua ($t_{1/2}$ aproximadamente 17 horas).

Criterios de respuesta

RECIST:

RECIST es un conjunto de criterios o estándares establecidos, reconocidos internacionalmente para evaluar la respuesta, estabilidad y evolución del paciente en los ensayos clínicos y en la práctica clínica. Publicado originalmente en 2000 y revisado en 2009 (Eisenhauer EA, et al.; New response criteria in solid tumors: revised RECIST guideline (versión 1.1); *Eur J Cancer* 2009; 45:228-47), como un esfuerzo conjunto de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer, el Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos y el Grupo de Ensayos Clínicos del Instituto Nacional del Cáncer de Canadá, el RECIST se ha utilizado tradicionalmente en la evaluación de la respuesta a la quimioterapia.

Evaluación de las lesiones diana:

Respuesta completa (CR): Desaparición de todas las lesiones diana; Respuesta parcial (PR): Una disminución de al menos un 30% en la suma del LD (diámetro más largo) de las lesiones diana, tomando como referencia la suma inicial de los LD; Enfermedad estable (SD): Ni una reducción suficiente para calificar de PR ni un aumento suficiente para calificar de PD, tomando como referencia la suma más pequeña de LD desde que se inició el tratamiento; Enfermedad progresiva (PD): Un aumento de al menos un 20% en la suma de los LD de las lesiones diana, tomando como referencia la suma más pequeña de los LD registrada desde el inicio del tratamiento o la aparición de una o más lesiones nuevas.

Evaluación de las lesiones no diana:

Respuesta completa (CR): Desaparición de todas las lesiones no diana y normalización del nivel de marcadores tumorales; Respuesta incompleta/Enfermedad estable (SD): Persistencia de una o más lesiones no diana y/o mantenimiento del nivel de marcadores tumorales por encima de los límites normales; Enfermedad progresiva (PD):

5 Aparición de una o más lesiones nuevas y/o evolución inequívoca de las lesiones no diana existentes.

Otros criterios de respuesta

Otros criterios de respuesta incluyen los criterios de respuesta con relación inmunitaria o iRECIST, como se definen por Wolchok et al., en 2009 (Wolchok JD, et al.; Guidelines for the Evaluation of Immune Therapy Activity in Solid Tumores: Immune-Related Response Criteria. *Clin Cancer Res* 2009; 15(23):7412-20) y los criterios de respuesta revisados del Grupo de Trabajo Internacional (Cheson BD et al., Revised response criteria for malignant lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25:579-586).

10 Los métodos para tratar el cáncer incluyen métodos para inhibir el crecimiento celular mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación descrita en el presente documento, donde la combinación incluye el compuesto de fórmula I y un inhibidor de PD-1 descrito en el presente documento. En un ejemplo, el inhibidor de PD-1 es AMP-224. En otro ejemplo, es un método para inhibir el crecimiento celular por administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación descrita en el presente documento, donde la combinación incluye el compuesto de fórmula I y un anticuerpo de PD-1 seleccionado de nivolumab, pembrolizumab, pidilizumab, REGN2810 (también conocido como SAR-439684), PDR 001, SHR-1210 o MEDI0680.

15 20 En un ejemplo, el inhibidor de PD-1 es AMP-224. En otro ejemplo, el método inhibe la metástasis de un cáncer tal como se define en las reivindicaciones donde la combinación incluye el compuesto de fórmula I y un anticuerpo de PD-1 seleccionado de nivolumab, pembrolizumab, pidilizumab, REGN2810 (también conocido como SAR-439684), PDR 001, SHR-1210 o MEDI0680. En algunas realizaciones, la metástasis se inhibe en al menos aproximadamente un 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% o 100%.

25 30 En otro aspecto, el método reduce la metástasis tumoral preexistente en un paciente con cáncer que lo necesite administrando una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación descrita en el presente documento, donde la combinación incluye el compuesto de fórmula I y un inhibidor de PD-1 descrito en el presente documento. En un ejemplo, el inhibidor de PD-1 es AMP-224. En otro ejemplo, el método reduce la metástasis tumoral preexistente en un paciente con cáncer que lo necesite administrando una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación descrita en el presente documento, donde la combinación incluye el compuesto de fórmula I y un anticuerpo de PD-1 seleccionado de nivolumab, pembrolizumab, pidilizumab, REGN2810 (también conocido como SAR-439684), PDR 001, SHR-1210 o MEDI0680. En algunas realizaciones, la metástasis tumoral preexistente se reduce en al menos aproximadamente 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% o 100%.

35 40 En otro aspecto más, los métodos como se definen en las reivindicaciones también proporcionan métodos para reducir la carga tumoral en un individuo mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación descrita en el presente documento, donde la combinación incluye el compuesto de fórmula I y un inhibidor de PD-1 descrito en el presente documento. En un ejemplo, el inhibidor de PD-1 es AMP-224. En otro ejemplo, el método reduce la carga tumoral en un individuo administrando una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación descrita en el presente documento, donde la combinación incluye el compuesto de fórmula I y un anticuerpo de PD-1 seleccionado de nivolumab, pembrolizumab, pidilizumab, REGN2810 (también conocido como SAR-439684), PDR 001, SHR-1210 o MEDI0680. En algunas realizaciones, la carga tumoral se reduce en al menos aproximadamente 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% o 100%.

45 50 En otro aspecto, los métodos como se definen en las reivindicaciones reducen la carga tumoral en un sujeto mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación descrita en el presente documento, donde la combinación incluye el compuesto de fórmula I y un inhibidor de PD-1 descrito en el presente documento. En un ejemplo, el inhibidor de PD-1 es AMP-224. En otro ejemplo, el método reduce la carga tumoral en un individuo administrando una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación descrita en el presente documento, donde la combinación incluye el compuesto de fórmula I y un anticuerpo de PD-1 seleccionado de nivolumab, pembrolizumab, pidilizumab, REGN2810 (también conocido como SAR-439684), PDR 001, SHR-1210 o MEDI0680. En algunas realizaciones, la carga tumoral se reduce en al menos aproximadamente 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% o 100%.

55 Los métodos de tratamiento del cáncer descritos en el presente documento también proporcionan métodos para aumentar o prolongar de otro modo el tiempo de evolución de la enfermedad en ciertos estadios (incluidos los estadios avanzados del cáncer tales como el cáncer en estadio III y IV descrito en el presente documento). El tiempo de evolución de la enfermedad puede prolongarse en un paciente administrando una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación descrita en el presente documento donde la combinación incluye el compuesto de fórmula I y un inhibidor de PD-1 descrito en el presente documento. En un ejemplo, el inhibidor de PD-1 es AMP-224. En otro ejemplo, el método aumenta el tiempo de evolución de la enfermedad en un paciente administrando una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación descrita en el presente documento, donde la combinación incluye el

compuesto de fórmula I y un anticuerpo de PD-1 seleccionado de nivolumab, pembrolizumab, pidilizumab, REGN2810 (también conocido como SAR-439684), PDR 001, SHR-1210 o MEDI0680. En algunas realizaciones, el aumento es una comparación entre el tiempo de evolución de la enfermedad sin tratamiento y con el tratamiento con una combinación descrita en el presente documento. En algunas realizaciones, los métodos descritos en el presente documento prolongan el tiempo de evolución de la enfermedad en al menos 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 1 mes, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses, 1 año o más, incluidos los valores dentro de estos.

Los métodos de tratamiento del cáncer descritos en el presente documento también proporcionan métodos para aumentar o prolongar de otro modo la supervivencia (incluida la supervivencia global) de los pacientes diagnosticados de cáncer como se describe en el presente documento. La supervivencia del paciente puede prolongarse administrando una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación descrita en el presente documento donde la combinación incluye el compuesto de fórmula I y un inhibidor de PD-1 descrito en el presente documento. En un ejemplo, el inhibidor de PD-1 es AMP-224. En otro ejemplo, el método prolonga la supervivencia del paciente administrando una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación descrita en el presente documento, donde la combinación incluye el compuesto de fórmula I y un anticuerpo de PD-1 seleccionado de nivolumab, pembrolizumab, pidilizumab, REGN2810 (también conocido como SAR-439684), PDR 001, SHR-1210 o MEDI0680. En algunas realizaciones, el aumento es una comparación entre el tiempo de supervivencia sin tratamiento y con el tratamiento con una combinación descrita en el presente documento. En algunas realizaciones, los métodos descritos en el presente documento prolongan la supervivencia en al menos 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 1 mes, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses, 1 año, 2 años o más, incluidos los valores dentro de estos.

Los métodos de tratamiento del cáncer descritos en el presente documento también proporcionan métodos para aumentar la supervivencia sin evolución de los pacientes diagnosticados de cáncer como se describe en el presente documento. La supervivencia sin evolución del paciente puede prolongarse en un paciente administrando una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación descrita en el presente documento donde la combinación incluye el compuesto de fórmula I y un inhibidor de PD-1 descrito en el presente documento. En un ejemplo, el inhibidor de PD-1 es AMP-224. En otro ejemplo, el método aumenta la supervivencia sin evolución de pacientes diagnosticados de cáncer administrando una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación descrita en el presente documento, donde la combinación incluye el compuesto de fórmula I y un anticuerpo de PD-1 seleccionado de nivolumab, pembrolizumab, pidilizumab, REGN2810 (también conocido como SAR-439684), PDR 001, SHR-1210 o MEDI0680. En algunas realizaciones, el aumento es una comparación entre la supervivencia sin evolución sin tratamiento y con el tratamiento con una combinación descrita en el presente documento. En algunas realizaciones, los métodos descritos en el presente documento aumentan la supervivencia sin evolución en al menos 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 1 mes, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses, 1 año, 2 años o más, incluidos los valores dentro de estos.

Los métodos pueden reducir el porcentaje o nivel de células Treg en un paciente que lo necesite. Dichos métodos incluyen administrar una cantidad eficaz de una combinación descrita en el presente documento donde la combinación incluye el compuesto de fórmula I y un inhibidor de PD-1 descrito en el presente documento. En un ejemplo, el inhibidor de PD-1 es AMP-224. En otro ejemplo, el método reduce el porcentaje o nivel de células Treg en un paciente que lo necesite administrando al paciente una cantidad eficaz de una combinación descrita en el presente documento, donde la combinación incluye el compuesto de fórmula I y un anticuerpo de PD-1 seleccionado de nivolumab, pembrolizumab, pidilizumab, REGN2810 (también conocido como SAR-439684), PDR 001, SHR-1210 o MEDI0680, en donde la administración disminuye el porcentaje o nivel de células Treg en el paciente en comparación con el nivel anterior a la administración. La reducción de células Treg puede beneficiar el tratamiento de un cáncer descrito en el presente documento. El nivel de células Treg en un paciente humano puede medirse antes, durante y después de la administración de una combinación descrita en el presente documento. En algunas realizaciones, puede ser útil comparar las cantidades de células Treg en el paciente antes y después de la administración. Una reducción en la cantidad, nivel o número de células Treg después de la administración puede indicar la eficacia de la combinación, por ejemplo, en el tratamiento de un cáncer descrito en el presente documento. Los niveles de células Treg se pueden vigilar durante el curso de un tratamiento o régimen descrito en el presente documento con una combinación descrita en el presente documento. En dichos casos, la determinación de los niveles de células Treg en varios puntos durante el curso de la administración puede indicar la eficacia del régimen.

Los métodos pueden mejorar la actividad de las células citolíticas naturales (NK). Las combinaciones descritas en el presente documento también pueden ser útiles para mejorar la actividad de las células T citotóxicas. Los métodos de mejora incluyen poner en contacto una célula NK o célula T citotóxica con una combinación descrita en el presente documento donde la combinación mejora la actividad de la célula NK o la célula T citotóxica respecto a su actividad antes del contacto. Dichas combinaciones útiles para mejorar la actividad de las células NK o las células T citotóxicas pueden incluir AMP-224. En otros ejemplos, las combinaciones descritas en el presente documento útiles en los métodos para mejorar la actividad de las células NK o las células T citotóxicas incluyen un PD-1 seleccionado de nivolumab, pembrolizumab, pidilizumab, REGN2810 (también conocido como SAR-439684), PDR 001, SHR-1210 o MEDI0680.

Las combinaciones descritas en el presente documento también pueden mejorar la citotoxicidad mediada por células

dependientes de anticuerpos en un paciente con cáncer tras la administración de una combinación como se describe en el presente documento.

Las combinaciones descritas en el presente documento pueden incluir la administración de cada terapia (es decir, el compuesto de fórmula I y un inhibidor de PD-1), donde la administración se realiza de forma simultánea o secuencial (en cualquier orden). En una realización, el compuesto de fórmula I y el inhibidor de PD-1 se administran simultáneamente (p. ej., en el espacio de al menos 1 a 5 minutos uno de otro). En otra realización, el compuesto de fórmula I y el inhibidor de PD-1 se administran secuencialmente (p. ej., en el espacio de al menos 10 min, 15 min, 30 min, 1 h, 2 h, 5 h, 10 h, 12 h, 1 día, 2 días, 5 días, 7 días, 14 días o 21 días uno de otro).

En un ejemplo, el compuesto de fórmula I se administra simultáneamente con un anticuerpo de PD-1 seleccionado de nivolumab, pembrolizumab, pidilizumab, REGN2810 (también conocido como SAR-439684), PDR 001, SHR-1210 o MEDI0680. En otro ejemplo, el compuesto de fórmula I se puede administrar antes de la administración de nivolumab. En otro ejemplo, el compuesto de fórmula I se puede administrar antes de la administración de pembrolizumab. En otro ejemplo, el compuesto de fórmula I se puede administrar antes de la administración de REGN2810 (también conocido como SAR-439684). En otro ejemplo más, el compuesto de fórmula I se puede administrar antes de la administración de PDR 001. En otro ejemplo más, el compuesto de fórmula I se puede administrar antes de la administración de MEDI0680. En otro ejemplo, el compuesto de fórmula I se puede administrar después de la administración de nivolumab. En otro ejemplo, el compuesto de fórmula I se puede administrar después de la administración de pembrolizumab, atezolizumab o SHR-1210. En otro ejemplo, el compuesto de fórmula I se puede administrar después de la administración de pidilizumab, atezolizumab o SHR-1210. En otro ejemplo, el compuesto de fórmula I se puede administrar después de la administración de REGN2810 (también conocido como SAR-439684). En otro ejemplo más, el compuesto de fórmula I se puede administrar antes después de la administración de PDR 001. En otro ejemplo más, el compuesto de fórmula I se puede administrar después de la administración de MEDI0680.

En otro ejemplo, el compuesto de fórmula I se administra simultáneamente con AMP-224. En otro ejemplo más, el compuesto de fórmula I se administra antes de la administración de AMP-224. En otro ejemplo más, el compuesto de fórmula I se administra después de la administración de AMP-224.

El compuesto de fórmula I se puede administrar, por ejemplo, una vez al día (1xdía), dos veces al día (2xdía), una vez por semana (1xsem), dos veces por semana (2xsem), tres veces por semana (3xsem) o mensualmente (1xmes). Por ejemplo, el compuesto de fórmula I se puede administrar 2xdía. El compuesto de fórmula I se puede administrar 3xsem. En ciertos casos, el compuesto de fórmula I se administra de 2 a 3 veces por semana. En otra realización, el compuesto de fórmula I se administra 1xdía. El compuesto se puede administrar 1xdía durante aproximadamente: de 1 día a aproximadamente 7 días, de 1 día a aproximadamente 14 días, de 1 día a aproximadamente 21 días, de 1 día a aproximadamente 28 días o diariamente hasta evolución de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La administración del compuesto de fórmula I puede depender, en parte, de la tolerancia del paciente, donde una mayor tolerancia puede permitir una administración mayor o más frecuente. Alternativamente, cuando un paciente muestra una mala tolerancia al compuesto de fórmula I, se puede usar una cantidad menor del compuesto o realizar una administración menos frecuente. La administración del compuesto también puede cesar cuando se alcanza el máximo efecto del tratamiento y luego reanudarse cuando se necesite una administración adicional, aunque con un programa y una dosis alternativos. Los compuestos de fórmula I se pueden administrar en cualquier pauta tal como se describe en el presente documento.

Por ejemplo, el compuesto de fórmula I se puede administrar en una cantidad de aproximadamente: 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg o 200 mg, 1xdía. Por ejemplo, el compuesto de fórmula I se puede administrar en una cantidad de aproximadamente: 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg o 200 mg, 2xsem. Por ejemplo, el compuesto de fórmula I se puede administrar en una cantidad de aproximadamente: 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg o 200 mg, 3xsem. Por ejemplo, el compuesto de fórmula I se puede administrar en una cantidad de aproximadamente: 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg o 200 mg, 1xmes. Por ejemplo, el compuesto de fórmula I se puede administrar en una cantidad de aproximadamente: 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg o 200 mg, c2sem. Por ejemplo, el compuesto de fórmula I se puede administrar en una cantidad de aproximadamente 5 mg o aproximadamente 10 mg, 1xdía. Por ejemplo, el compuesto de fórmula I se puede administrar en una cantidad de aproximadamente 5 mg o aproximadamente 10 mg, 2xsem. Por ejemplo, el compuesto de fórmula I se puede administrar en una cantidad de aproximadamente 5 mg o aproximadamente 10 mg, 3xsem. Por ejemplo, el compuesto de fórmula I se puede administrar en una cantidad de aproximadamente 5 mg o aproximadamente 10 mg, 1xsem. Por ejemplo, el compuesto de fórmula I se puede administrar en una cantidad de aproximadamente 5 mg o aproximadamente 10 mg, c2sem. La administración del compuesto de fórmula I puede ser continua. La administración del compuesto de fórmula I puede ser intermitente.

Por ejemplo, el compuesto de fórmula I se puede administrar en una cantidad de aproximadamente: 1 mg a

cantidad de aproximadamente: 1 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg, 1 mg/kg a aproximadamente 150 mg/kg, 1 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg, 1 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg, 1 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg, 1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg o 1 mg/kg a aproximadamente 5 mg/kg, c2sem. En un ejemplo, el compuesto de fórmula I se puede administrar en una cantidad de aproximadamente 15 mg/kg a aproximadamente 75 mg/kg, 1xdía.

En otro ejemplo, el compuesto de fórmula I se puede administrar en una cantidad de aproximadamente 20 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg. En otro ejemplo más, el compuesto de fórmula I se puede administrar en una cantidad de aproximadamente 0,001 mg/kg, 0,01 mg/kg, 0,05 mg/kg, 0,1 mg/kg, 0,5 mg/kg, 1 mg/kg, 2 mg/kg, 3 mg/kg, 4 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 20 mg/kg, 25 mg/kg, 30 mg/kg, 40 mg/kg, 50 mg/kg, 60 mg/kg, 70 mg/kg, 80 mg/kg, 90 mg/kg, 100 mg/kg, 125 mg/kg, 150 mg/kg, 175 mg/kg o 200 mg/kg. La administración del compuesto de fórmula I puede ser continua. La administración del compuesto de fórmula I puede ser intermitente.

Como se usa en el presente documento, el término diario pretende significar que un compuesto terapéutico de una combinación descrita en el presente documento, tal como el compuesto de fórmula I, se administra una vez o más de una vez al día durante un período de tiempo. El término continuo pretende significar que un compuesto terapéutico de una combinación descrita en el presente documento, tal como el compuesto de fórmula I, se administra diariamente

durante un período ininterrumpido de al menos 10 días a 52 semanas. El término intermitente o de forma intermitente, como se usa en el presente documento, pretende significar detener y comenzar a intervalos regulares o irregulares.

Por ejemplo, la administración intermitente de un compuesto terapéutico de una combinación descrita en el presente documento, tal como el compuesto de fórmula I, incluye la administración de uno a seis días por semana (p. ej., de 2 a 3 veces por semana o 1xdía), la administración en ciclos (p. ej., la administración diaria durante dos a ocho semanas consecutivas, luego un período de descanso sin administración al menos un día) o, por ejemplo, la administración en días alternos.

Cuando el inhibidor de PD-1 es un anticuerpo de PD-1, se puede administrar según pautas establecidos, tales como las que se proporcionan en un prospecto. El anticuerpo de PD-1 se puede administrar en una cantidad descrita en el presente documento y se puede administrar 1xsem, una vez cada 2 semanas (c2sem) o una vez cada 3 semanas (c3sem). En una realización, el anticuerpo de PD-1 se administra una vez cada dos o tres semanas. En otra realización, al anticuerpo de PD-1 se administra c2sem. En otra realización más, al anticuerpo de PD-1 se administra c3sem. En otra realización más, el anticuerpo de PD-1 se administra 2xsem durante al menos 3 semanas.

Por ejemplo, el nivolumab se puede administrar en una cantidad de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg/kg (incluyendo, por ejemplo, 0,1 mg/kg, 0,3 mg/kg, 0,5 mg/kg, 0,7 mg/kg, 1 mg/kg, 2 mg/kg, 3 mg/kg, 4 mg/kg, 5 mg/kg, 6 mg/kg, 7 mg/kg, 8 mg/kg), 1xdía. Por ejemplo, el nivolumab se puede administrar en una cantidad de

aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg/kg (incluyendo, por ejemplo, 0,1 mg/kg, 0,3 mg/kg, 0,5 mg/kg, 0,7 mg/kg, 1 mg/kg, 2 mg/kg, 3 mg/kg, 4 mg/kg, 5 mg/kg, 6 mg/kg, 7 mg/kg, 8 mg/kg), c2sem. Por ejemplo, el nivolumab se puede administrar en una cantidad de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg/kg (incluyendo, por ejemplo, 0,1 mg/kg, 0,3 mg/kg, 0,5 mg/kg, 0,7 mg/kg, 1 mg/kg, 2 mg/kg, 3 mg/kg, 4 mg/kg, 5 mg/kg, 6 mg/kg, 7 mg/kg, 8 mg/kg), c4sem. Por ejemplo, el nivolumab se puede administrar en una cantidad de aproximadamente 0,1 a

aproximadamente 10 mg/kg (incluyendo, por ejemplo, 0,1 mg/kg, 0,3 mg/kg, 0,5 mg/kg, 0,7 mg/kg, 1 mg/kg, 2 mg/kg, 3 mg/kg, 4 mg/kg, 5 mg/kg, 6 mg/kg, 7 mg/kg, 8 mg/kg), 2xc4sem (dos veces cada 4 semanas). Por ejemplo, el nivolumab se puede administrar en una cantidad de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg/kg (incluyendo, por ejemplo, 0,1 mg/kg, 0,3 mg/kg, 0,5 mg/kg, 0,7 mg/kg, 1 mg/kg, 2 mg/kg, 3 mg/kg, 4 mg/kg, 5 mg/kg, 6 mg/kg, 7 mg/kg, 8 mg/kg), c3sem. La administración de nivolumab puede ser continua. La administración de nivolumab puede ser intermitente.

El nivolumab se puede administrar como una infusión intravenosa durante aproximadamente 10, 20, 30, 40, 50 o 60 o más minutos. El nivolumab se puede administrar como una infusión intravenosa durante aproximadamente 60 minutos una vez cada 1, 2, 3, 4, 5 o más semanas. El nivolumab se puede administrar como una infusión intravenosa durante aproximadamente 60 minutos una vez cada dos semanas. El nivolumab se puede administrar como una infusión intravenosa durante aproximadamente 60 minutos una vez cada tres semanas. El nivolumab se puede administrar como una infusión intravenosa durante aproximadamente 60 minutos una vez cada cuatro semanas. El nivolumab se puede administrar como infusión intravenosa de acuerdo con el prospecto. La administración de nivolumab puede ser continua. La administración de nivolumab puede ser intermitente.

Por ejemplo, el pembrolizumab se puede administrar en una cantidad de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 20 mg/kg (incluyendo, por ejemplo, 0,5 mg/kg, 0,7 mg/kg, 1 mg/kg, 2 mg/kg, 3 mg/kg, 4 mg/kg, 5 mg/kg, 6 mg/kg, 7 mg/kg, 8 mg/kg, 9 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg). Por ejemplo, el pembrolizumab se puede administrar en una cantidad de

aproximadamente 0,5 a aproximadamente 20 mg/kg (incluyendo, por ejemplo, 0,5 mg/kg, 0,7 mg/kg, 1 mg/kg, 2 mg/kg, 3 mg/kg, 4 mg/kg, 5 mg/kg, 6 mg/kg, 7 mg/kg, 8 mg/kg, 9 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg) 1xsem. Por ejemplo, el pembrolizumab se puede administrar en una cantidad de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 20 mg/kg (incluyendo, por ejemplo, 0,5 mg/kg, 0,7 mg/kg, 1 mg/kg, 2 mg/kg, 3 mg/kg, 4 mg/kg, 5 mg/kg, 6 mg/kg, 7 mg/kg, 8 mg/kg, 9 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg) c2sem. Por ejemplo, el pembrolizumab se puede administrar en una cantidad de

aproximadamente 0,5 a aproximadamente 20 mg/kg (incluyendo, por ejemplo, 0,5 mg/kg, 0,7 mg/kg, 1 mg/kg, 2 mg/kg, 3 mg/kg, 4 mg/kg, 5 mg/kg, 6 mg/kg, 7 mg/kg, 8 mg/kg, 9 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg) c3sem. Por ejemplo, el pembrolizumab se puede administrar en una cantidad de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 20 mg/kg (incluyendo, por ejemplo, 0,5 mg/kg, 0,7 mg/kg, 1 mg/kg, 2 mg/kg, 3 mg/kg, 4 mg/kg, 5 mg/kg, 6 mg/kg, 7 mg/kg, 8 mg/kg, 9 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg) c4sem. La administración de pembrolizumab puede ser continua. La

administración de pembrolizumab puede ser intermitente.

El pembrolizumab se puede administrar como una infusión intravenosa durante aproximadamente 10, 20, 30, 40, 50 o 60 o más minutos. El pembrolizumab se puede administrar como una infusión intravenosa durante aproximadamente 60 minutos una vez cada 1, 2, 3, 4, 5 o más semanas. El pembrolizumab se puede administrar como una infusión intravenosa durante aproximadamente 60 minutos una vez cada dos semanas. El pembrolizumab se puede administrar como una infusión intravenosa durante aproximadamente 60 minutos una vez cada tres semanas. El pembrolizumab se puede administrar como una infusión intravenosa durante aproximadamente 60 minutos una vez cada cuatro semanas. El pembrolizumab se puede administrar de acuerdo con el prospecto proporcionado. La administración de pembrolizumab puede ser continua. La administración de pembrolizumab puede ser intermitente.

5 10 Por ejemplo, el pidilizumab se puede administrar en una cantidad de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 30 mg/kg (incluyendo, por ejemplo, 0,1 mg/kg, 0,3 mg/kg, 0,5 mg/kg, 0,7 mg/kg, 1 mg/kg, 2 mg/kg, 3 mg/kg, 4 mg/kg, 5 mg/kg, 6 mg/kg, 7 mg/kg, 8 mg/kg, 9 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 20 mg/kg, 25 mg/kg, 30 mg/kg), 1xsem. Por ejemplo, el pidilizumab se puede administrar en una cantidad de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 30 mg/kg (incluyendo, por ejemplo, 0,1 mg/kg, 0,3 mg/kg, 0,5 mg/kg, 0,7 mg/kg, 1 mg/kg, 2 mg/kg, 3 mg/kg, 4 mg/kg, 5 mg/kg, 6 mg/kg, 7 mg/kg, 8 mg/kg, 9 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 20 mg/kg, 25 mg/kg, 30 mg/kg), c2sem. Por ejemplo, el pidilizumab se puede administrar en una cantidad de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 30 mg/kg (incluyendo, por ejemplo, 0,1 mg/kg, 0,3 mg/kg, 0,5 mg/kg, 0,7 mg/kg, 1 mg/kg, 2 mg/kg, 3 mg/kg, 4 mg/kg, 5 mg/kg, 6 mg/kg, 7 mg/kg, 8 mg/kg, 9 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 20 mg/kg, 25 mg/kg, 30 mg/kg), c3sem. Por ejemplo, el pidilizumab se puede administrar en una cantidad de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 30 mg/kg (incluyendo, por ejemplo, 0,1 mg/kg, 0,3 mg/kg, 0,5 mg/kg, 0,7 mg/kg, 1 mg/kg, 2 mg/kg, 3 mg/kg, 4 mg/kg, 5 mg/kg, 6 mg/kg, 7 mg/kg, 8 mg/kg, 9 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 20 mg/kg, 25 mg/kg, 30 mg/kg), c4sem. La administración de pidilizumab puede ser continua. La administración de pidilizumab puede ser intermitente.

15 20 El pidilizumab se puede administrar como una infusión intravenosa durante aproximadamente 10, 20, 30, 40, 50 o 60 o más minutos. El pidilizumab se puede administrar como una infusión intravenosa durante aproximadamente 60 minutos una vez cada 1, 2, 3, 4, 5 o más semanas. El pidilizumab se puede administrar como una infusión intravenosa durante aproximadamente 60 minutos una vez cada dos semanas. El pidilizumab se puede administrar como una infusión intravenosa durante aproximadamente 60 minutos una vez cada tres semanas. El pidilizumab se puede administrar como una infusión intravenosa durante aproximadamente 60 minutos una vez cada cuatro semanas. La administración de pidilizumab puede ser continua. La administración de pidilizumab puede ser intermitente.

25 30 35 40 Por ejemplo, AMP-224 se puede administrar en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 mg/kg (incluyendo, por ejemplo, 5 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 20 mg/kg, 25 mg/kg, 30 mg/kg, 35 mg/kg, 40 mg/kg, 45 mg/kg, 50 mg/kg), 1xsem. Por ejemplo, AMP-224 se puede administrar en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 mg/kg (incluyendo, por ejemplo, 5 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 20 mg/kg, 25 mg/kg, 30 mg/kg, 35 mg/kg, 40 mg/kg, 45 mg/kg, 50 mg/kg), c2sem. Por ejemplo, AMP-224 se puede administrar (por ejemplo, por administración subcutánea) en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 mg/kg (incluyendo, por ejemplo, 5 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 20 mg/kg, 25 mg/kg, 30 mg/kg, 35 mg/kg, 40 mg/kg, 45 mg/kg, 50 mg/kg), c3sem. Por ejemplo, AMP-224 se puede administrar (por ejemplo, por administración subcutánea) en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 mg/kg (incluyendo, por ejemplo, 5 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 20 mg/kg, 25 mg/kg, 30 mg/kg, 35 mg/kg, 40 mg/kg, 45 mg/kg, 50 mg/kg), c4sem. La administración de AMP-224 puede ser continua. La administración de AMP-224 puede ser intermitente.

45 50 AMP-224 se puede administrar como una infusión intravenosa durante aproximadamente 10, 20, 30, 40, 50 o 60 o más minutos. AMP-224 se puede administrar como una infusión intravenosa durante aproximadamente 60 minutos una vez cada 1, 2, 3, 4, 5 o más semanas. AMP-224 se puede administrar como una infusión intravenosa durante aproximadamente 60 minutos una vez cada dos semanas. AMP-224 se puede administrar como una infusión intravenosa durante aproximadamente 60 minutos dos veces cada tres semanas. AMP-224 se puede administrar como una infusión intravenosa durante aproximadamente 60 minutos tres veces cada seis semanas. La administración de AMP-224 puede ser continua. La administración de AMP-224 puede ser intermitente.

55 60 Por ejemplo, REGN2810 (también conocido como SAR-439684) se puede administrar en una cantidad de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 30 mg/kg (incluyendo, por ejemplo, 0,1 mg/kg, 0,3 mg/kg, 0,5 mg/kg, 0,7 mg/kg, 1 mg/kg, 2 mg/kg, 3 mg/kg, 4 mg/kg, 5 mg/kg, 6 mg/kg, 7 mg/kg, 8 mg/kg, 9 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 20 mg/kg, 25 mg/kg, 30 mg/kg), c2sem. Por ejemplo, REGN2810 (también conocido como SAR-439684) se puede administrar en una cantidad de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 30 mg/kg (incluyendo, por ejemplo, 0,1 mg/kg, 0,3 mg/kg, 0,5 mg/kg, 0,7 mg/kg, 1 mg/kg, 2 mg/kg, 3 mg/kg, 4 mg/kg, 5 mg/kg, 6 mg/kg, 7 mg/kg, 8 mg/kg, 9 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 20 mg/kg, 25 mg/kg, 30 mg/kg), c4sem. Por ejemplo, REGN2810 (también conocido como SAR-439684) se puede administrar en una cantidad de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 30 mg/kg (incluyendo, por ejemplo, 0,1 mg/kg, 0,3 mg/kg, 0,5 mg/kg, 0,7 mg/kg, 1 mg/kg, 2 mg/kg, 3 mg/kg, 4 mg/kg, 5 mg/kg, 6 mg/kg, 7 mg/kg, 8 mg/kg, 9 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 20 mg/kg, 25 mg/kg, 30 mg/kg), 2xc4sem. Por ejemplo, REGN2810 (también conocido como SAR-439684) se puede administrar en una cantidad de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 30 mg/kg (incluyendo, por ejemplo, 0,1 mg/kg, 0,3 mg/kg, 0,5 mg/kg, 0,7 mg/kg, 1 mg/kg, 2 mg/kg, 3 mg/kg, 4 mg/kg, 5 mg/kg, 6 mg/kg, 7 mg/kg, 8 mg/kg, 9 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 20 mg/kg, 25 mg/kg, 30 mg/kg), 1xsem. La administración de REGN2810 (también conocido como SAR-439684) puede ser continua. La administración

3 mg/kg, 4 mg/kg, 5 mg/kg, 6 mg/kg, 7 mg/kg, 8 mg/kg, 9 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 20 mg/kg), c4sem. La administración de SHR-1210 puede ser continua. La administración de SHR-1210 puede ser intermitente.

SHR-1210 se puede administrar como una infusión intravenosa durante aproximadamente 10, 20, 30, 40, 50 o 60 o más minutos. SHR-1210 se puede administrar como una infusión intravenosa durante aproximadamente 60 minutos

5 una vez cada 1, 2, 3, 4, 5 o más semanas. SHR-1210 se puede administrar como una infusión intravenosa durante aproximadamente 60 minutos una vez cada dos semanas. SHR-1210 se puede administrar como una infusión intravenosa durante aproximadamente 60 minutos dos veces cada tres semanas. SHR-1210 se puede administrar como una infusión intravenosa durante aproximadamente 60 minutos una vez cada tres semanas. La administración de SHR-1210 puede ser continua. La administración de SHR-1210 puede ser intermitente.

10 Las combinaciones descritas en el presente documento se pueden administrar en una pauta. La pauta puede estructurarse para proporcionar cantidades terapéuticamente eficaces del compuesto de fórmula I y un inhibidor de PD-1 (p. ej., un anticuerpo de PD-1) durante un período de tiempo predeterminado (p. ej., un tiempo de administración).

15 La pauta puede estructurarse para limitar o prevenir efectos secundarios o complicaciones no deseadas de cada uno de los componentes de la combinación descrita en el presente documento. La pauta puede estructurarse de manera que dé como resultado un mayor efecto para ambas terapias de la combinación (p. ej., sinergia). Las pautas útiles para tratar el cáncer pueden incluir cualquier número de días de administración que pueden repetirse según sea necesario.

20 Los períodos de administración pueden interrumpirse durante un período de descanso que no incluye la administración de al menos una terapia. Por ejemplo, una pauta puede incluir períodos de administración que incluyen 2, 3, 5, 7, 10, 15, 21, 28 o más días. Estos períodos pueden repetirse. Por ejemplo, una pauta puede incluir un número determinado de días como se describió previamente, donde la pauta se repite 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o más veces.

25 Las pautas pueden incluir un período de descanso de al menos 1, 2, 3, 5, 7, 10 o más días, donde ya no se administra al menos una terapia a un paciente. El período de descanso se puede determinar, por ejemplo, vigilando la reacción del paciente al fármaco o midiendo la eficacia del tratamiento. Un período de descanso puede ser aplicable a una sola terapia, de manera que solo una terapia de una combinación descrita en el presente documento se interrumpe en el período de descanso, pero la(s) otra(s) terapia(s) todavía se administra(n). Los períodos de descanso se pueden aplicar a todas las terapias administradas al sujeto de manera que el sujeto no recibe terapia durante un período de tiempo determinado durante el período de descanso.

30 Las pautas descritas en el presente documento para el tratamiento del cáncer usando las combinaciones descritas en el presente documento pueden continuarse hasta evolución de la enfermedad o hasta toxicidad inaceptable.

35 Las pautas para la administración de las combinaciones descritas en el presente documento incluyen, por ejemplo, la administración del compuesto de fórmula I 2xsem o 3xsem y la administración de un inhibidor de PD-1. Por ejemplo, el compuesto de fórmula I se puede administrar 1xdía durante aproximadamente 21 días y un anticuerpo de PD-1 descrito en el presente documento se puede administrar c2sem o c4sem). Por ejemplo, el compuesto de fórmula I se

40 puede administrar 2xsem o 3xsem y un anticuerpo de PD-1 descrito en el presente documento se puede administrar c2sem. En otra pauta de ejemplo, el compuesto de fórmula I se puede administrar 2xsem o 3xsem y un anticuerpo de PD-1 se puede administrar 2xsem durante 2 o 3 semanas. En otra pauta de ejemplo más, el compuesto de fórmula I se puede administrar 2xsem o 3xsem y un anticuerpo de PD-1 se puede administrar c3sem. En otra pauta de ejemplo más, el compuesto de fórmula I se

45 se puede administrar 2xsem y un inhibidor de PD-1 descrito en el presente documento se puede administrar 1xsem, c2sem o c3sem. En ciertos casos, dichas pautas incluyen la administración del anticuerpo de PD-1 administrado 1xsem, c2sem o c3sem. En ciertos casos, dichas pautas incluyen la administración del compuesto de fórmula I administrado 1xdía.

50 En ciertos casos, dichas pautas incluyen la administración del compuesto de fórmula I administrado 1xdía durante al menos 21 días. En otra pauta de ejemplo más, el compuesto de fórmula I se puede administrar 1xdía o 1xsem y un inhibidor de PD-1 (p. ej., un anticuerpo de PD-1) se administra 1xsem, c2sem o c3sem.

55 La pauta puede ser una pauta para la administración de pembrolizumab con el compuesto de fórmula I como se describe en el presente documento. En una pauta de ejemplo que incluye pembrolizumab, el compuesto de fórmula I se puede administrar 2xsem o 3xsem y el pembrolizumab se administra según la información de prescripción proporcionada, por ejemplo, en un prospecto. En otra pauta de ejemplo, el pembrolizumab se administra en una cantidad de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg el día 1 de la pauta, y después 2xsem durante al menos tres semanas hasta evolución de la enfermedad o toxicidad inaceptable, y el compuesto de fórmula I se

60 administra 2xsem o 3xsem durante el mismo período de tiempo. En otra pauta de ejemplo, el pembrolizumab se administra en una cantidad de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg el día 1 de una pauta, y después una vez c3sem hasta evolución de la enfermedad o toxicidad inaceptable, y el compuesto de fórmula I se administra 2xsem o 3xsem durante el mismo período de tiempo. El pembrolizumab se puede administrar 2xsem durante 3 semanas con el compuesto de fórmula I, donde el compuesto de fórmula I se administra, por ejemplo, 2xsem o 3xsem durante el transcurso de dicha pauta. El pembrolizumab se puede administrar 1xsem durante 3 semanas con el compuesto de fórmula I, donde el compuesto de fórmula I se administra, por ejemplo, 2xsem o 3xsem durante el transcurso de dicha pauta. En otra pauta de ejemplo más, el pembrolizumab se puede administrar 1xsem durante 3

semanas con el compuesto de fórmula I, donde el compuesto de fórmula I se administra, por ejemplo, 1xdía o 1xsem durante el transcurso de dicha pauta. Dichas pautas se pueden repetir como se describió anteriormente (p. ej., 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 o más veces).

5 En otra pauta de ejemplo que incluye pembrolizumab, el compuesto de fórmula I se puede administrar 1xdía y el pembrolizumab se administra según la información de prescripción proporcionada, por ejemplo, en un prospecto. En otra pauta de ejemplo, el pembrolizumab se administra en una cantidad de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg el día 1 de la pauta, y después 2xsem durante al menos tres semanas hasta evolución de la enfermedad o toxicidad inaceptable, y el compuesto de fórmula I se administra 1xdía durante el mismo período de tiempo. En otra pauta de ejemplo, el pembrolizumab se administra en una cantidad de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg el día 1 de una pauta, y después una vez c3sem hasta evolución de la enfermedad o toxicidad inaceptable, y el compuesto de fórmula I se administra 1xdía durante el mismo período de tiempo. El pembrolizumab se puede administrar 2xsem durante 3 semanas con el compuesto de fórmula I, donde el compuesto de fórmula I se administra, por ejemplo, 1xdía durante el transcurso de dicha pauta. El pembrolizumab se puede administrar 1xsem durante 3 semanas con el compuesto de fórmula I, donde el compuesto de fórmula I se administra, por ejemplo, 1xdía durante el transcurso de dicha pauta. Dichas pautas se pueden repetir como se describió anteriormente (p. ej., 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 o más veces).

20 La pauta puede ser una pauta para la administración de nivolumab con el compuesto de fórmula I como se describe en el presente documento. En una pauta de ejemplo que incluye nivolumab, el compuesto de fórmula I se puede administrar 2xsem o 3xsem y el nivolumab se administra según la información de prescripción proporcionada, por ejemplo, en un prospecto. En otra pauta de ejemplo, el nivolumab se administra en una cantidad de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 5 mg/kg el día 1, y después 2xsem durante 3 semanas hasta evolución de la enfermedad o toxicidad inaceptable, y el compuesto de fórmula I se administra 2xsem o 3xsem durante el mismo período de tiempo. En otra pauta de ejemplo más, el nivolumab se administra en una cantidad de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 5 mg/kg el día 1, y después c2sem hasta evolución de la enfermedad o toxicidad inaceptable, y el compuesto de fórmula I se administra 2xsem o 3xsem durante el mismo período de tiempo. En otra pauta de ejemplo más, el nivolumab se administra en una cantidad de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 5 mg/kg el día 1, y después c2sem hasta evolución de la enfermedad o toxicidad inaceptable, y el compuesto de fórmula I se administra, por ejemplo, 2xsem o 3xsem durante el transcurso de dicha pauta. En otra pauta de ejemplo más, el nivolumab se puede administrar c2sem, donde el compuesto de fórmula I se administra, por ejemplo, 1xdía o 1xsem durante el transcurso de dicha pauta. Dichas pautas se pueden repetir como se describió anteriormente (p. ej., 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 o más veces).

35 En otra pauta de ejemplo que incluye nivolumab, el compuesto de fórmula I se puede administrar 1xdía y el nivolumab se administra según la información de prescripción proporcionada, por ejemplo, en un prospecto. En otra pauta de ejemplo, el nivolumab se administra en una cantidad de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 5 mg/kg el día 1, y después 2xsem durante 3 semanas hasta evolución de la enfermedad o toxicidad inaceptable, y el compuesto de fórmula I se administra 1xdía durante el mismo período de tiempo. En otra pauta de ejemplo más, el nivolumab se administra en una cantidad de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 5 mg/kg el día 1, y después c2sem hasta evolución de la enfermedad o toxicidad inaceptable, y el compuesto de fórmula I se administra 1xdía durante el mismo período de tiempo. En otra pauta de ejemplo más, el nivolumab se puede administrar c2sem, donde el compuesto de fórmula I se administra, por ejemplo, 1xdía durante el transcurso de dicha pauta. Dichas pautas se pueden repetir como se describió anteriormente (p. ej., 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 o más veces).

40 También debe apreciarse que las combinaciones descritas en el presente documento para tratar el cáncer se pueden coadministrar con otros agentes activos distintos de los presentes en las combinaciones descritas en el presente documento (p. ej., agentes anticancerosos). Las pautas para la administración de una combinación descrita en el presente documento, incluidas las pautas de ejemplo expuestas anteriormente, pueden modificarse según sea necesario para incluir la administración de dichos agentes activos. La administración de dichos agentes activos, p. ej., agentes anticancerosos, puede realizarse 1xdía, 1xsem, 1xmes, 2xdía, 2xsem, 3xsem, c2sem, c3sem o c4sem, o según la información de prescripción de dichos agentes anticancerosos como se indica, por ejemplo, en un prospecto. Los ejemplos de agentes anticancerosos incluyen, pero no se limitan a: ABRAZANE; abiraterona; ace-11; aclarubicina; acivicina; hidrocloruro de acodazol; acronina; actinomicina; acifulveno; adecipenol; adozelesina; adriamicina; aldesleucina; ácido retinoico todo trans (ATRA); altretamina; ambamustina; ambomicina; acetato de ametantrona; amidox; amifostina; aminoglutetimida; ácido aminolevulínico; amrubicina; amsacrina; anagrelida; anastrozol; andrografólido; antarelix; antramicina; glicinato de afidicolina; ácido apurínico; ara-CDP-DL-PTBA; arginina desaminasa; ARRY-162; ARRY-300; ARRY-142266; AS703026; asparaginasa; asperlina; asulacrina; atamestano; atrimustina; axinastatina 1; axinastatina 2; axinastatina 3; azasertrón; azatoxina; azatiroxina; azacitidina; AZD8330; azetepa; azotomicina; balanol; batimastat; BAY 11-7082; BAY 43-9006; BAY 869766; bendamustina; benzoclorinas; benzodepa; benzoilestaurosporina; beta-aletina; betaclamicina B; ácido betulínico; inhibidor del b-FGF; bicalutamida; bisantreno; bisaziridinilespermina; bisnafida; dimesilato de bisnafida; bistrateno A; hidrocloruro de bisantreno; bleomicina; sulfato de bleomicina; busulfán; bizelesina; breflato; bortezomib; brequinar sódico; bropirimina; budotitano; butionina sulfoximina; briostatina; cactinomicina; calusterona; calcipotriol; calostina C; derivados de camptotecina; capecitabina; carboxamida-amino-triazol; carboxiamidotriazol; CaRest M3; CARN 700; caracemida; carbetimer; carboplatino; carmustina; hidrocloruro de carubicina; carzelesina; caracemida; carbetimer; carboplatino; carmustina; hidrocloruro de carubicina; carzelesina; castanoespermina; cecropina B; cedefingol; celecoxib; cetrorelix; clorinas; cloroquinoxalina sulfonamida; cicaprost; clorambucilo; clorofusina; cirolemicina; cisplatino; Cl-1040; cis-porfirina;

5 cladribina; análogos de clomifeno; clotrimazol; colismicina A; colismicina B; combretastatina A4; análogos de combretastatina; conagenina; crambescidina 816; crisnatol; mesilato de crisnatol; criptoficina 8; derivados de criptoficina A; curacina A; ciclopentantraquinonas; cicloplatam; cipemicina; ciclofosfamida; citarabina; ocfsfato de citarabina; factor citolítico; citostatina; dacarbazine; dactinomicina; daunorubicina; hidrocloruro de daunorubicina; decarbazine; dacliximab; dasatinib; decitabina; deshidrodidemnina B; deslorelin; dexametasona; dexifosfamida; dexrazoxano; dexverapamilo; dexormaplatino; dezaguanina; mesilato de dezaguanina; diaziquona; didemnina B; didox; dietilorespermina; dihidro-5-azacitidina; dihidrotaxol; 9-dioxamicina; difenil espiromustina; docosanol; dolasetron; docetaxel; doxorubicina; hidrocloruro de doxorubicina; doxifluridina; droloxifeno; citrato de droloxifeno; propionato de dromostanolona; dronabinol; duazomicina; duocarmicina SA; ebseleño; ecomustina; edelfosina; edrecolomab; edatrexato; hidrocloruro de eflornitina; eflomitina; elemeno; emitefur; elsamitruicina; enloplatin; enpromato; epipropidina; epirubicina; hidrocloruro de epirubicina; epristerida; erbuluzol; eribulina; hidrocloruro de esorubicina; estramustina; fosfato sódico de estramustina; etanidazol; etopósido; fosfato de etopósido; etoprina; exemestano; fadrozol; hidrocloruro de fadrozol; fazarabina; fenretinida; filgrastim; finasterida; flavopiridol; flezelastina; fluasterona; floxuridina; fosfato de fludarabina; fludarabina; hidrocloruro de fluorodaunorubicina; forfenimex; formestano; fluorouracilo; floxouridina; flurocitabina; fosquidona; fostriecina sódica; fostriecina; fotemustina; texafirina de gadolinio; nitrato de galio; galocitabina; ganirelix; inhibidores de gelatinasa; gemcitabina; geldanamicina; gosipol; GDC-0973; GSK1120212/trametinib; herceptina; hidroxiurea; hepsulfamo; heregulina; hexametilen-bisacetamida; hipericina; ácido ibandrónico; ibrutinib; idarubicina; hidrocloruro de idarubicina; ifosfamida; canfosfamida; ilmofosina; iproplatin; idoxifeno; idramantona; ilmofosina; ilomastat; imidazoacridonas; imatinib (p. ej., GLEEVEC); imiquimod; 20 iobenguano; iododoxorubicina; ipomeanol; irinotecán; hidrocloruro de irinotecán; irsogladina; isobengazol; isohomohalicondrina B; itasetrón; iimofosina; interleucina IL-2 (incluyendo interleucina II recombinante; o rIL.sub.2); interferón alfa-2a; interferón alfa-2b; interferón alfa-n1; interferón alfa-n3; interferón beta-1a; interferón gamma-1b; jasplakinolida; kahalalide F; triacetato de lamelarina N; lanreotida; leinamicina; lenograstim; sulfato de lentinano; leptolstatina; letrozol; leuprorelina; levamisol; lenalidomida; lenvatinib; liarozol; lisoclinamida 7; lobaplatino; lombricina; 25 lometrexol; lonidamina; losoxantrona; lovastatina; loxoribina; lurtotecán; texafirina de luteo; lisofilina; acetato de lanreotida; lapatinib; letrozol; leucovorina; acetato de leuprolida; hidrocloruro de liarozol; lometrexol sódico; lomustina; hidrocloruro de losoxantrona; pomalidomida; LI294002; maitansina; manostatina A; marimastat; masoprolol; maspina; inhibidores de matrilisina; menogarilo; merbarona; meterelina; metioninasa; metoclopramida; inhibidor de MIF; mifepristona; miltefosina; mirimostim; mitoguazona; mitolactol; mitonafida; mitoxantrona; mofaroteno; molgramostim; 30 mopidamol; micaperóxido B; miriaporona; maitansina; hidrocloruro de mecloretamina; acetato de megestrol; acetato de melengestrol; melfalán; mercaptopurina; metotrexato; metotrexato sódico; metoprina; meturedepa; mitindomida; mitocarcina; mitocromina; mitogilina; mitomalcina; mitosper; mitotano; hidrocloruro de mitoxantrona; ácido micofénlico; nafareolina; narestip; napavina; nafterpina; nartograstim; nedaplatina; nemorubicina; ácido neridrónico; nilutamida; nisamicina; moduladores de óxido nítrico; antioxidante nítróxido; nitrulina; nocodazol; nogalamicina; 35 oblimerseno (GENASENSE); octreotida; okicenona; oligonucleótidos; onapristona; ondansetrón; ondansetrón; oracina; inductor de citoquina oral; ormaplatino; oxisurán; oxaloplatino; osaterona; oxaliplatino; oxaunomicina; palauamina; palmitoilrizoxina; ácido pamidrónico; panaxitriol; panomifeno; parabactina; pazeliptina; pegaspargasa; peldesina; pentosano polisulfato sódico; pentostatina; pentozol; perflubrón; perfosfamida; alcohol de perlito; fenazinomicina; fenilacetato; inhibidores de fosfatasa; picibanil; hidrocloruro de pilocarpina; pirarubicina; piritrexim; 40 placetina A; placetina B; porfiromicina; prednisona; prostaglandina J2; pirazoloacridina; paclitaxel; PD035901; PD184352; PD318026; PD98059; peliomicina; pentamustina; sulfato de peplomicina; PKC412; pipobromán; piposulfano; hidrocloruro de piroxantrona; plicamicina; plomestano; podofilotoxina; polifenol E; porfímero sódico; porfiromicina; prednimustina; procarbazina; hidrocloruro de procarbazina; puromicina; hidrocloruro de puromicina; pirazofurina; raltitrexed; ramosetrón; reteliptina desmetilada; rizoxina; rituximab; RII retinamida; rogletimida; rohitukina; 45 romurtida; roquinimex; rubiginona B1; ruboxil; riboprina; romidepsina; safingol; hidrocloruro de safingol; saintopina; sarcofitol A; sargamostim; semustina; sizofirán; sobuzoxano; borocaptato sódico; fenilacetato sódico; solverol; sonermina; sorafenib; sunitinib; ácido esparfósico; espicamicina D; espiromustina; esplenopentina; espongistatina 1; espongistatina 2; espongistatina 3; espongistatina 4; espongistatina 5; espongistatina 6; espongistatina 7; espongistatina 8; y espongistatina 9; escualamina; estipiamida; inhibidores de estromelisina; sulfinosina; suradista; 50 suramina; swainsonina; SB239063; selumetinib/AZD6244; esimtrazeno; SP600125; esparfosato sódico; esparsomicina; hidrocloruro de espirogermanio; espiroplatino; estreptonigrina; estreptozocina; sulofenur; talimustina; metioduro de tamoxifeno; tauromustina; tazaroteno; tecogalan sódico; tegafur; telurapiril; temoporína; temozolomida; tenipósido; tetraclorodecaóxido; tetrazomina; taliblastina; tiocoralina; trombopoietina; timalfasina; agonista del receptor de timopoyetina; timotrinán; tirapazamina; bicloruro de titanoceno; topsentina; toremifeno; tretinoína; triacetiluridina; triciribina; trimetrexato; triptorelina; tropisetrón; turosterida; tifostinas; talisomicina; TAK-733; taxotere; tegafur; hidrocloruro de teloxantrona; teroxirona; testolactona; tiamicrina; tioguanina; tiotepá; tiazofurina; tirapazamina; citrato de toremifeno; trastuzumab; acetato de trestolona; fosfato de triciribina; trimetrexato; glucuronato de trimetrexato; triptorelina; hidrocloruro de tubulozol; ligando inductor de apoptosis relacionado con el factor de necrosis tumoral (TRAIL); inhibidores de UBC; ubenimex; U0126; mostaza del uracilo; uredepa; vapreotida; variolina B; velaresol; 55 veramina; verteporfin; vinorelbina; vinxaltina; vitaxina; vinblastina; sulfato de vinblastina; sulfato de vincristina; vindesina; sulfato de vindesina; sulfato de vinepidina; sulfato de vinglicinato; sulfato de vinleurosina; tartrato de vinorelbina; sulfato de vinrosidina; sulfato de vinzolidina; vorozol; wortmanina; XL518; zanoterona; zeniplatino; zilascorb; zinostatina estimalamer; zinostatina; e hidrocloruro de zorubicina.

60 65 Otros ejemplos de agentes anticancerosos incluyen erbuluzol (p. ej., R-55104); dolastatina 10 (p. ej., DLS-10 y NSC-376128); isetionato de mivobulina (p. ej., CI-980); NSC-639829; discodermolida (p. ej., NVP-XX-A-296); ABT-751

(Abbott; p. ej., E-7010); altorirtina A; altorirtina C; hidrocloruro de cemadotina (p. ej., LU-103793 y NSC-D-669356); epotilona A; epotilona B; epotilona C; epotilona D; epotilona E; epotilona F; N-óxido de epotilona B; N-óxido de epotilona A; 16-aza-epotilona B; 21-aminoepotilona B; 21-hidroxiepotilona D; 26-fluoroepotilona; auristatina PE (p. ej., NSC-654663); soblidotina (p. ej., TZT-1027); LS-4559-P (Pharmacia; p. ej., LS-4577); LS-4578 (Pharmacia; p. ej., LS-477-P); LS-4477 (Pharmacia); LS-4559 (Pharmacia); RPR-112378 (Aventis); DZ-3358 (Daiichi); FR-182877 (Fujisawa; p. ej., WS-9265B); GS-164 (Takeda); GS-198 (Takeda); KAR-2 (Academia Húngara de Ciencias); BSF-223651 (BASF; p. ej., ILX-651 y LU-223651); SAH-49960 (Lilly/Novartis); SDZ-268970 (Lilly/Novartis); AM-97 (Armad/Kyowa Hakko); AM-132 (Armad); AM-138 (Armad/Kyowa Hakko); IDN-5005 (Indena); Criptoficina 52 (p. ej., LY-355703); AC-7739 (Ajinomoto; p. ej., AVE-8063A y CS-39.HCl); AC-7700 (Ajinomoto; p. ej., AVE-8062; AVE-8062A; CS-39-L-Ser.HCl; y RPR-258062A); virilevuamida; tubulisina A; canadensol; CA-170 (Curis, Inc.); centaureidina (p. ej., NSC-106969); T-138067 (Tularik; p. ej., T-67; TL-138067 y TI-138067); COBRA-1 (Instituto Parker Hughes; p. ej., DDE-261 y WHI-261); H10 (Universidad Estatal de Kansas); H16 (Universidad Estatal de Kansas); oncocidina A1 (p. ej., BTO-956 y DIME); DDE-313 (Instituto Parker Hughes); fijianolida B; laulimalida; SPA-2 (Instituto Parker Hughes); SPA-1 (Instituto Parker Hughes; p. ej., SPIKET-P); 3-IAABU (Citoesqueleto/Escuela de Medicina de Mount Sinai; p. ej., MF-569); Narcosina (p. ej., NSC-5366); Nascapina; D-24851 (Asta Medica); A-105972 (Abbott); hemiasterlina; 3-BAABU (Citoesqueleto Escuela de Medicina de Mount Sinai; p. ej., MF-191); TMPN (Universidad Estatal de Arizona); acetilacetonato de vanadoceno; T-138026 (Tularik); monsatrol; inanocina (p. ej., NSC-698666); 3-IAABE (Citoesqueleto/ Escuela de Medicina de Mount Sinai); A-204197 (Abbott); T-607 (Tularik; p. ej., T-900607); RPR-115781 (Aventis); eleuterobinas (p. ej., desmetileleuterobina; desetileleuterobina; isoeleuterobina A y Z-eleuterobina); caribaeósido; caribaeolina; halicondrina B; D-64131 (Asta Medica); D-68144 (Asta Medica); diazonamida A; A-293620 (Abbott); NPI-2350 (Nereus); taccalonolida A; TUB-245 (Aventis); A-259754 (Abbott); diazostatina; (-)-fenilahistina (p. ej., NSCL-96F037); D-62638 (Asta Medica); D-62636 (Asta Medica); mioseverina B; D-43411 (Zentaris; p. ej., D-81862); A-289099 (Abbott); A-318315 (Abbott); HTI-286 (p. ej., SPA-110; sal de trifluoroacetato) (Wyeth); D-82317 (Zentaris); D-82318 (Zentaris); SC-12983 (NCI); fosfato de resverastatina sódica; BPR-OY-007 (National Health Research Institutes); y SSR-250411 (Sanofi)); goserelina; leuprolida; triptolida; homoharringtonina; topotecán; itraconazol; desoxiadenosina; sertralina; pitavastatina; clofazimina; 5-noniloxitriptamina; vemurafenib; dabrafenib; gefitinib (IRESSA); erlotinib (TARCEVA); cetuximab (ERBITUX); lapatinib (TYKERB); panitumumab (VECTIBIX); vandetanib (CAPRELSA); afatinib/BIBW2992; CI-1033/canertinib; neratinib/HKI-272; CP-724714; TAK-285; AST-1306; ARRY334543; ARRY-380; AG-1478; dacomitinib/PF299804; OSI-420/desmetil erlotinib; AZD8931; AEE726; pelitinib/EKB-569; CUDC-101; WZ8040; WZ4002; WZ3146; AG-490; XL647; PD153035; 5-azatioprina; 5-aza-2'-desoxicitidina; 17-N-alilamino-17-desmetoxigeldanamicina (17-AAG); 20-epi-1,25-dihidroxivitamina D3; 5-etiniluracilo; y BMS-599626.

En ciertas realizaciones, las combinaciones descritas en el presente documento se coadministran con un agente anticanceroso descrito anteriormente, donde el agente anticanceroso tiene actividad conocida contra un cáncer particular (p. ej., la gemcitibina coadministrada con una combinación descrita en el presente documento para tratar el cáncer de páncreas). Los agentes anticancerosos anteriores pueden estar aprobados para su uso en el tratamiento de ciertas indicaciones (p. ej., ciertos cánceres) en concentraciones, cantidades y usando pautas de tratamiento conocidos en la técnica.

Se entiende que las modificaciones que no afectan sustancialmente a la actividad de las diversas realizaciones de esta invención también están incluidas dentro de la definición de la invención proporcionada en el presente documento. Por consiguiente, los siguientes ejemplos pretenden ilustrar pero no limitar la presente invención.

Ejemplos:

Ejemplo 1:

En el presente ejemplo, se ensayó HBI-8000 como monoterapia y en combinación con el anti-PD-1 en 5 mg/kg. El experimento incluía un grupo tratado con vehículo y un grupo de monoterapia con anticuerpo inhibidor de PD-1, que servían como grupos de control para el análisis de eficacia. Los tumores se midieron dos veces por semana hasta que el estudio finalizó el día 47. Todos los animales se sacrificaron cuando su tumor alcanzó el volumen tumoral del punto final de 1000 mm³ o el último día del estudio, lo que ocurrió primero, y se calculó el tiempo hasta el punto final (TTE) para cada ratón. La respuesta al tratamiento se determinó a partir de un análisis del porcentaje de retraso en el crecimiento tumoral (% de TGD), definido como el porcentaje de aumento de la mediana del tiempo hasta el punto final (TTE) en los ratones tratados frente a los de control; y mediante la significación de los rangos logarítmicos de las diferencias en supervivencia entre grupos y respuestas de regresión.

Ratones: Los ratones hembra C57BL/6 (Charles River Laboratories) tenían ocho semanas de edad, con un intervalo de peso corporal (BW) de 15,4 a 22,0 gramos el día 1 del estudio. Los animales se alimentaron a voluntad con agua (ósmosis inversa, 1 ppm de Cl) y Lab Diet® NIH 31 modificada e irradiada, que consistía en 18,0% de proteína cruda, 5,0% de grasa cruda y 5,0% de fibra cruda. Los ratones se alojaron en lechos para animales de laboratorio Enrich-o'cobs™ irradiados en microaisladores estáticos en un ciclo de luz de 12 horas a 20-22 °C (68-72 °F) y 40-60% de humedad.

Células tumorales: Las células de carcinoma de colon murino MC38 se mantuvieron en medio Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) suplementado con suero bovino fetal al 10% y glutamina 2 mM, penicilina G sódica 100 unidades/ml, sulfato de estreptomicina 100 µg/ml y gentamicina 25 µg/ml. Los cultivos celulares se mantuvieron en frascos de cultivo

de tejidos en una incubadora humidificada a 37 °C, en una atmósfera de 5% de CO₂ y 95% de aire.

Implantación de tumores: Las células se recogieron durante el crecimiento exponencial y se resuspendieron en DMEM frío. Se inocularó a cada ratón por vía subcutánea en el flanco derecho 1 x 10⁶ células (0,1 ml de suspensión celular). Los tumores se calibraron en dos dimensiones para vigilar el crecimiento a medida que su volumen medio se acercaba al intervalo deseado de 100-150 mm³. La carga tumoral se calculó usando la fórmula:

$$\text{Volumen tumoral (mm}^3\text{)} = \frac{w^2 \times l}{2}$$

donde w = ancho y l = longitud, en mm, del tumor. El peso del tumor se puede estimar con la suposición de que 1 mg equivale a 1 mm³ del volumen tumoral. Catorce días después de la implantación del tumor, que se designó como el Día 1 del estudio, los animales con volúmenes tumorales individuales de 75 a 221 mm³ se clasificaron en once grupos (n=10/grupo) con un volumen tumoral medio por grupo de 130 - 133 mm³.

Artículos de ensayo: HUYA Bioscience International proporcionó el HBI-8000 (n.º de lote 1384:0033). El anticuerpo anti-PD-1 RMP1-14 (n.º de lote 5611-10/0615) se adquirió en BioXCell.

Soluciones de administración: Las soluciones de administración de anticuerpos se prepararon recientes diariamente y se almacenaron a 4 °C. El HBI-8000 se disolvió en CMC (carboximetilcelulosa) al 0,2% en Tween 80 al 0,1%. La solución de administración del anticuerpo anti-PD-1 se preparó diluyendo una parte alícuota de la solución madre (6,48 mg/ml) a 0,5 mg/ml en PBS estéril, dando como resultado una dosis de 5 mg/kg en un volumen de administración de 10 ml/kg.

Se administraron dosis a seis grupos de ratones C57BL/6 según el protocolo que se muestra en la Tabla 2. Todas las dosis se prepararon como se ha descrito anteriormente. El HBI-8000 se administró por vía oral (v.o.), una vez al día durante veintiún días (1xdía × 21). La administración se ajustó por peso corporal del animal. La pauta de anticuerpos se administró en 5 mg/kg, vía intraperitoneal (i.p.), dos veces por semana durante tres semanas (2xsem × 3), y la administración se ajustó por peso corporal del animal.

Tabla 2:

Grupo	Tratamiento	Frecuencia
Grupo 1*	Vehículo (CMC al 2% : Tween 80 al 0,1%)	v.o., 1xdía × 21
Grupo 2*	HBI-8000 en 20 mg/kg	v.o., 1xdía × 21
Grupo 3*	HBI-8000 en 50 mg/kg	v.o., 1xdía × 21
Grupo 4*	Anticuerpo inhibidor de PD-1 en 5 mg/kg	i.p., 2xsem × 3
Grupo 5*	HBI-8000 en 20 mg/kg más Anticuerpo inhibidor de PD-1 en 5 mg/kg	v.o., 1xdía × 21 i.p., 2xsem × 3
Grupo 6*	HBI-8000 en 50 mg/kg más Anticuerpo inhibidor de PD-1 en 5 mg/kg	v.o., 1xdía × 21 i.p., 2xsem × 3
* no reivindicado		

Retraso del crecimiento del tumor: Los tumores se midieron usando calibradores dos veces por semana, y cada animal se sacrificó cuando su tumor alcanzó un volumen de 1000 mm³ o al final del estudio (D47), lo que ocurriera primero. Los animales que salieron del estudio por el punto final del volumen tumoral se documentaron como sacrificados por evolución tumoral (TP), con la fecha del sacrificio. El tiempo hasta el punto final (TTE) para el análisis se calculó para cada ratón mediante la siguiente ecuación:

$$\text{TTE} = \frac{\log_{10}(\text{volumen de punto final}) - b}{m}$$

donde el TTE se expresa en días, el volumen del punto final se expresa en mm³, b es la ordenada en el origen y m es la pendiente de la recta obtenida por regresión lineal de un conjunto de datos de crecimiento tumoral transformado logarítmicamente. El conjunto de datos consistía en la primera observación que superaba el volumen de punto final utilizado en el análisis y las tres observaciones consecutivas que precedían inmediatamente a alcanzar este volumen de punto final. El TTE calculado normalmente es menor que la fecha de TP, el día en que se sacrificó al animal por carga tumoral. A los animales con tumores que no alcanzaron el volumen de punto final se les asignó un valor de TTE igual al último día del estudio. En los casos en los que el TTE calculado transformado logarítmicamente precedía al

día anterior a alcanzar el punto final o superaba el día en que se alcanzaba el punto final del volumen tumoral, se realizó una interpolación lineal para aproximar el TTE. Se excluyó de los cálculos del TTE (y de todos los análisis posteriores) cualquier animal clasificado como muerto por causas NTR (no relacionadas con el tratamiento), debido a un accidente (NTRa) o por etiología desconocida (NTRu). A los animales clasificados como muertes TR (relacionadas con el tratamiento) o NTRm (muerte no relacionada con el tratamiento debida a metástasis) se les asignó un valor de TTE igual al día de la muerte.

5 Resultado del tratamiento: El resultado del tratamiento se evaluó a partir del retraso del crecimiento tumoral (TGD), que se define como el aumento de la mediana del tiempo hasta el punto final (TTE) en un grupo de tratamiento en comparación con el grupo de control:

10

$$TGD = T - C$$

expresado en días o como porcentaje de la mediana del TTE del grupo de control:

$$\%TGD = \frac{T - C}{C} \times 100$$

donde T = mediana de TTE para un grupo de tratamiento y C = mediana de TTE para el grupo de control designado.

15 Eficacia del tratamiento: La eficacia del tratamiento puede determinarse a partir de los volúmenes tumorales de los animales que permanecían en el estudio el último día. La MTV (n) se definió como la mediana del volumen tumoral el último día del estudio en el número de animales que permanecían (n) cuyos tumores no habían alcanzado el volumen de punto final. La eficacia del tratamiento también puede determinarse a partir de la incidencia y la magnitud de las 20 respuestas de regresión observadas durante el estudio. El tratamiento puede producir regresión parcial (PR) o regresión completa (CR) del tumor en un animal. En una respuesta de PR, el volumen del tumor era 50% o menos de su volumen del día 1 durante tres mediciones consecutivas durante el transcurso del estudio, e igual o mayor que 13,5 mm³ para una o más de estas tres mediciones. En una respuesta de CR, el volumen del tumor era menor que 13,5 mm³ durante tres mediciones consecutivas durante el transcurso del estudio. Un animal con una respuesta de CR al final de un estudio se clasifica además como superviviente sin tumor (TFS). Se vigilan las respuestas de regresión en los animales.

25 Estadística: Se usó Prism (GraphPad) para Windows 6.07 para presentaciones gráficas y análisis estadísticos. La prueba de rango logarítmico, que evalúa la experiencia de supervivencia general, se utilizó para analizar la significación de las diferencias entre los valores de TTE de dos grupos. El análisis de rango logarítmico incluye los datos de todos los animales de un grupo, excepto los evaluados como muertes NTR. Los análisis estadísticos bilaterales se llevaron a cabo con un nivel de significación P = 0,05. Las medianas de los volúmenes tumorales de los 30 grupos se representaron gráficamente en función del tiempo. Cuando un animal salía del estudio debido a la carga tumoral, el volumen tumoral final registrado para el animal se incluyó con los datos utilizados para calcular la mediana del volumen en puntos temporales posteriores. Los gráficos de Kaplan-Meier muestran el porcentaje de animales de cada grupo que permanecen en el estudio frente al tiempo.

35 Los animales del ejemplo 1 se trataron según el protocolo descrito en la tabla 1. La figura 1 muestra las curvas de la mediana del crecimiento tumoral para todos los grupos de estudio y la figura 2 muestra las medianas de los volúmenes tumorales para la combinación de HBI-8000 en 50 mg/kg más el anticuerpo inhibidor de PD-1 frente a los controles de un solo agente y vehículo. La combinación de HBI-8000 en 50 mg/kg más el anticuerpo inhibidor de PD-1 produjo una 40 inhibición del crecimiento tumoral estadísticamente significativa. La figura 3 representa los gráficos de Kaplan Meier para todos los grupos, y la figura 4 representa los gráficos de Kaplan Meier para la combinación de HBI-8000 en 50 mg/kg más el anticuerpo inhibidor de PD-1 frente a los controles de un solo agente. La combinación del HBI-8000 en 50 mg/kg más el anticuerpo inhibidor de PD-1 produjo un beneficio de supervivencia estadísticamente significativo. La tabla 3 describe los valores calculados para TTE y % de TGD.

Tabla 3: Mediana del TTE y % de TGD (Ejemplo 1)

Grupo	n	Pauta de tratamiento		Mediana del TTE	% de TGD
		Agente 1	Agente 2		
1*	10	vehículo	-	20,5	-
2*	10	HBI-8000 (20 mpk)	-	18,9	-8
3*	10	HBI-8000 (50 mpk)	-	22,8	11
4*	10	anti-PD-1	-	22,0	7
5*	10	HBI-8000 (20 mpk)	anti-PD-1	26,1	27
6*	10	HBI-8000 (50 mpk)	anti-PD-1	28,7	40
* no reivindicado					

Ejemplo 2:

En el presente ejemplo, se ensayó HBI-8000 como monoterapia y en combinación con el anticuerpo inhibidor de PD-1 en 5 mg/kg. El experimento incluía un grupo tratado con vehículo y un grupo de monoterapia con anticuerpo inhibidor de PD-1, que servían como grupos de control para el análisis de eficacia. Los tumores se midieron dos veces por semana hasta que el estudio finalizó el día 50. Todos los animales se sacrificaron cuando su tumor alcanzó el volumen tumoral de punto final de 1000 mm³ o el último día del estudio, lo que ocurriera primero, y se calculó el tiempo hasta el punto final (TTE) para cada ratón. La respuesta al tratamiento se determinó a partir de un análisis del porcentaje de retraso en el crecimiento tumoral (% de TGD), definido como el porcentaje de aumento de la mediana del tiempo hasta el punto final (TTE) en los ratones tratados frente a los de control; y mediante la significación de los rangos logarítmicos de las diferencias en supervivencia entre grupos y respuestas de regresión.

5 Ratones: Los detalles de los animales utilizados en este ejemplo se pueden encontrar en el párrafo [00216].

Cultivo de células tumorales: Los detalles de las células tumorales utilizadas en este ejemplo se pueden encontrar en el párrafo [00217].

10 15 Implantación y medición del tumor: Los detalles de la implantación del tumor y medición del crecimiento del tumor utilizados en este ejemplo se pueden encontrar en el párrafo [00218]. En este ejemplo, se inoculó a cada ratón por vía subcutánea en el flanco derecho 5×10^6 células (0,1 ml de suspensión celular).

Artículos de ensayo: Los detalles de los artículos de ensayo utilizados en este ejemplo se pueden encontrar en el párrafo [00219].

20 25 Soluciones de administración: Los detalles de las soluciones de administración utilizadas en este ejemplo se pueden encontrar en el párrafo [00220].

Tratamiento: Se administraron dosis a cuatro grupos de ratones C57BL/6 (n = 10) según el protocolo de la Tabla 4. La administración comenzó el día 1 a menos que se indique lo contrario. El HBI-8000 se administró v.o. en 50 mg/kg. El anticuerpo inhibidor de PD-1 se administró por vía i.p. en 5 mg/kg. Se administró vehículo (carboximetilcelulosa al 0,2%: Tween 80 al 0,1% en agua desionizada) v.o. Todos los agentes se suministraron en un volumen de administración de 10 ml/kg ajustado por peso corporal de los animales individuales.

Tabla 4:

Grupo	Tratamiento	Frecuencia
Grupo 1*	Vehículo (CMC al 2% : Tween 80 al 0,1%)	v.o., 1xdía × 21
Grupo 2*	HBI-8000 en 50 mg/kg	v.o., 1xdía × 21
Grupo 3*	Anticuerpo inhibidor de PD-1 en 5 mg/kg	i.p., 2xsem × 3
Grupo 4*	HBI-8000 en 50 mg/kg más Anticuerpo inhibidor de PD-1 en 5 mg/kg	v.o., 1xdía × 21 i.p., 2xsem × 3
* no reivindicado		

30 Retraso del crecimiento del tumor: Los detalles de las mediciones y los cálculos del retraso en el crecimiento del tumor se pueden encontrar en el párrafo [00223].

Resultado del tratamiento: Los detalles de las mediciones y los cálculos de los resultados del tratamiento se pueden encontrar en el párrafo [00224].

Eficacia del tratamiento: Los detalles de las mediciones y los cálculos de la eficacia del tratamiento se pueden encontrar en el párrafo [00225].

35 40 Estadística: Los detalles de la estadística y el software utilizados en este estudio se pueden encontrar en el párrafo [00226]. La figura 5 muestra las mediciones de los volúmenes tumorales medianos para todos los grupos, y la figura 6 muestra el gráfico de Kaplan-Meier, que representa el porcentaje de animales de cada grupo que permanecen en el estudio en función del tiempo. La tabla 6 describe los valores calculados para el TTE y el % de TGD para cada grupo de tratamiento.

Los animales del Ejemplo 2 se trataron según el protocolo descrito en la Tabla 4. La figura 5 muestra las curvas de la mediana del crecimiento tumoral para todos los grupos de estudio; la combinación del HBI-8000 en 50 mg/kg más el anticuerpo inhibidor de PD-1 se acercó a la significación estadística en términos de inhibición del crecimiento tumoral.

La figura 6 representa los gráficos de Kaplan Meier para todos los grupos; la combinación del HBI-8000 en 50 mg/kg más el anticuerpo inhibidor de PD-1 produjo un beneficio de supervivencia estadísticamente significativo frente al vehículo así como a los agentes individuales. La figura 7 representa los tiempos hasta el punto final individuales para todos los grupos del ejemplo 7. La tabla 5 describe los valores calculados para TTE y % de TGD.

5

Tabla 5: Mediana del TTE y % de TGD (Ejemplo 2)

Grupo	n	Pauta de tratamiento		Mediana del TTE	% de TGD
		Agente 1	Agente 2		
1*	10	vehículo	-	16,3	-
2*	10	HBI-8000 (50 mpk)	-	19,4	19
3*	10	anti-PD-1	-	18,0	11
4*	10	HBI-8000 (50 mpk)	anti-PD-1	28,5	75

* no reivindicado

Ejemplo 3

En este modelo, una proporción de los animales tratados con la 1^a línea con el anticuerpo inhibidor del punto de control del PD-L1 experimentan una regresión tumoral completa. Sin embargo, una proporción similar de animales tratados con la 1^a línea con el anticuerpo inhibidor del PD-L1 experimentan una rápida evolución tumoral. El resto de los animales tratados de esta manera experimentan una evolución tumoral lenta o una enfermedad estable, lo que es un resultado que se aproxima a la situación en una serie de pacientes humanos con cáncer que reciben terapia con anticuerpo inhibidor de PD-L1, es decir, experimentan una respuesta parcial transitoria, incluida enfermedad estable, pero luego desarrollan resistencia y progresan rápidamente, sin éxito en la terapia con anticuerpos inhibidores de PD-L1. En este ejemplo, se evaluó la eficacia de HBI-8000 como terapia de segunda línea, solo y en combinación con el anticuerpo inhibidor de PD-1, RMPI-14, para determinar su capacidad de producir retraso en el crecimiento tumoral (TGD) en animales cuyos tumores están progresando después de la terapia de primera línea con anticuerpo inhibidor de PD-L1 en el modelo singénico de carcinoma de colon murino MC38 en ratones C57BL/6 inmunocompetentes. Por lo tanto, se aborda una necesidad en hospitales para pacientes humanos en los que fracasa la terapia con anticuerpos inhibidores de PD-L1.

Ratones hembra C57BL/6 que portan tumores MC38 subcutáneos (volumen tumoral medio: 114 mm³ cuando comenzó el tratamiento) se trataron con una primera línea de terapia de tratamiento con anticuerpo inhibidor de PD-L1, administrada por vía intraperitoneal (i.p.) en 5 mg/kg, dos veces por semana durante dos semanas (2xsem × 2). Cuando los tumores cumplieron los criterios de fracaso y mostraron dos aumentos consecutivos en el volumen tumoral y el volumen tumoral era < 500 mm³, estos a continuación se volvieron a incorporar en un estudio de segunda línea de eficacia terapéutica, que consistía en seis grupos (n = 10 por grupo) de ratones. La administración comenzó el D1, que representa el día de la inclusión, y varió entre los ratones (esto se normalizó para cada grupo). Las terapias de segunda línea eran las siguientes. El vehículo se administró por vía oral (v.o.). El HBI-8000 se administró v.o. en 50 mg/kg. El anticuerpo inhibidor de PD-1 y el anti-PDL-1 se administraron por vía intraperitoneal (i.p.) en 5 mg/kg. Los ratones del grupo 1 sirvieron como controles y recibieron carboximetilcelulosa al 0,2%:Tween 80 al 0,1% en agua desionizada (vehículo) una vez al día durante veintiún días (1xdía × 21). El grupo 2 recibió HBI-8000 1xdía × 21. El grupo 3 recibió un segundo ciclo de anticuerpo inhibidor de PD-L1 2xsem × 2. El grupo 4 recibió HBI-8000 1xdía × 21 y el anticuerpo inhibidor de PD-L1 2xsem × 2. El grupo 5 recibió anti-PD-1 2xsem × 2. El grupo 6 recibió HBI-8000 1xdía × 21 y anti-PD-1 2xsem × 2. El punto final del estudio era un volumen tumoral de 1500 mm³ o 45 días, lo que ocurría primero. Las mediciones del tumor se realizaron dos veces por semana hasta el D44 y los animales individuales salieron del estudio al alcanzar el punto final del volumen tumoral.

Ratones: Al comienzo del tratamiento inicial con anticuerpo inhibidor de PD-1, los ratones hembra C57BL/6 (Charles River) tenían ocho semanas de edad y un intervalo de BW de 18,1 - 24,1 g. Los animales se alimentaron a voluntad con agua (ósmosis inversa, 1 ppm de Cl) y Lab Diet® NIH 31 modificada e irradiada, que consistía en 18,0% de proteína cruda, 5,0% de grasa cruda y 5,0% de fibra cruda. Los ratones se alojaron en lechos Enrich-o'cobs™ irradiados en microaisladores estáticos en un ciclo de luz de 12 horas a 20-22 °C (68-72 °F) y 40-60% de humedad.

Implantación y medición del tumor: Los detalles de la implantación del tumor y medición del crecimiento del tumor utilizados en este ejemplo se pueden encontrar en el párrafo [00218]. En este ejemplo, se inoculó a cada ratón por vía subcutánea en el flanco derecho 5 × 10⁵ células (0,1 ml de suspensión celular).

Artículos de ensayo: HUYA Bioscience International proporcionó el HBI-8000 (n.º de lote 1384:0033). El anticuerpo inhibidor de PD-1 RMPI-14 (n.º de lote 5611-10/0615) y el anticuerpo de PDL-1 10F.9G2 (anti-PDL-1, n.º de lote 5786-7-8/0815) se adquirieron en Bio X cell (West Lebanon, NH). Todos los agentes se prepararon según las instrucciones del protocolo.

5 Soluciones de administración: El HBI-8000 se preparó diluyendo en CMC al 0,2%:Tween 80 al 0,1% para dar una solución de administración de 5 mg/ml. Las soluciones de administración se prepararon recientes semanalmente y se almacenaron a 4 °C. La solución de administración de anticuerpo inhibidor de PD-1 se preparó diluyendo una parte alícuota de la solución madre (8,62 mg/ml) a 0,5 mg/ml en PBS estéril. La solución de administración se preparó dos veces por semana y se almacenó a 4 °C. La solución de administración de anticuerpo anti-PDL-1 se preparó diluyendo una parte alícuota de la solución madre (5,37 mg/ml) a 0,5 mg/ml en PBS estéril. La solución de administración de anticuerpo anti-PDL-1 se preparó dos veces por semana y se almacenó a 4 °C.

10 Tratamiento: Para la parte inicial de este estudio sobre el fracaso del anticuerpo inhibidor de PD-L1, a 150 ratones C57BL/6 se les administró por vía i.p. el anticuerpo inhibidor de PD-L1 de primera línea en 5 mg/kg, 2xsem × 2. El 15 estudio de eficacia incluyó animales que cumplían los criterios para volver a incorporarlos; este incluyó animales con dos aumentos consecutivos en el volumen tumoral y volúmenes tumorales por debajo de 500 mm³. Los primeros sesenta animales que estuvieron disponibles se pusieron secuencialmente en seis grupos de eficacia hasta completar todos los grupos; esto ocurrió diecisésis o veintidós días después del inicio de la administración de la primera línea. Para el estudio de eficacia, seis grupos de ratones C57BL/6 (n = 10) recibieron dosis según el protocolo de la Tabla 6. La terapia de segunda línea comenzó el día 1, que era el día de la incorporación de cada animal individual.

Tabla 6:

Grupo	Tratamiento	Frecuencia
Grupo 1*	Vehículo (CMC al 2% : Tween 80 al 0,1%)	v.o., 1xdía × 21
Grupo 2*	HBI-8000 en 50 mg/kg	v.o., 1xdía × 21
Grupo 3*	Anticuerpo inhibidor de PD-L1 en 5 mg/kg	i.p., 2xsem × 3
Grupo 4*	HBI-8000 en 50 mg/kg más Anticuerpo inhibidor de PD-L1 en 5 mg/kg	v.o., 1xdía × 21 i.p., 2xsem × 3
Grupo 5*	Anticuerpo inhibidor de PD-1 en 5 mg/kg	i.p., 2xsem × 3
Grupo 6	HBI-8000 en 50 mg/kg más Anticuerpo inhibidor de PD-1 en 5 mg/kg	v.o., 1xdía × 21 i.p., 2xsem × 3
* no reivindicado		

Retraso del crecimiento tumoral: Los detalles de las mediciones y cálculos del retraso del crecimiento tumoral que se utilizaron para el estudio se encuentran en el párrafo [00223].

20 Resultado del tratamiento: Los detalles de las mediciones y cálculos de los resultados del tratamiento que se utilizaron en el estudio se encuentran en el párrafo [00224].

Eficacia del tratamiento: Los detalles de las mediciones y cálculos de la eficacia del tratamiento que se utilizaron en el estudio se encuentran en el párrafo [00225].

25 Estadística: Los detalles de la estadística y el software que se utilizaron en este estudio se pueden encontrar en el párrafo [00226]. Se tabularon las respuestas de cada grupo, clasificadas como sin respuesta (NR), respuesta parcial (PR) y respuesta completa (CR), a la terapia recibida. Se obtuvieron las mediciones del volumen tumoral medio para todos los grupos y se obtuvieron datos para un gráfico de Kaplan-Meier, que muestra el porcentaje de animales de cada grupo que permanecía en el estudio frente al tiempo.

30 Los animales del ejemplo 3 se trataron según el protocolo descrito en la tabla 6. La figura 8 muestra las curvas de la mediana del crecimiento tumoral para todos los grupos de estudio. La figura 8 representa los gráficos de Kaplan Meier para todos los grupos; la combinación del HBI-8000 en 50 mg/kg más el anticuerpo inhibidor de PD-1 produjo un beneficio de supervivencia estadísticamente significativo frente al vehículo así como a los agentes individuales. La figura 9 representa los tiempos hasta el punto final individuales para todos los grupos en el ejemplo 3. La tabla 7 describe los valores calculados para el TTE y % de TGD.

Tabla 7:

Grupo de tratamiento	Mediana del TTE	T-C medio	% de TGD	NR	PR	CR
Vehículo*	9,8	0,0	0,0	8	2	0
HBI-8000*	11,4	3,0	31,8	8	1	1
Ab PD-1*	13,8	10,4	106,3	6	2	2
Ab PD-1 + HBI-8000	24,2	10,1	103,3	3	1	6
Ab PD-L1*	17,7	8,5	86,7	5	3	2
Ab PD-L1 + HBI-8000*	14,7	3,8	39,2	6	4	0
* no reivindicado						

Ejemplo 4

5 En este ejemplo 4, las respuestas antitumorales inducidas por HBI-8000, administrado solo y en combinación con el anti-PD-1 RMP1-14 (anti-PD-1), se caracterizaron en el modelo de xenoinjerto de carcinoma mamario murino 4T1 en ratones BALB/c. Se evaluó el impacto de estas terapias en la metástasis pulmonar.

10 Los tratamientos comenzaron el día (D) 1 en ratones BALB/c que portaban tumores 4T1 establecidos. El HBI-8000 se administró por vía oral (v.o.) y el anti-PD-1 se administró por vía intraperitoneal (i.p.), en un nivel de dosis única. Los agentes de ensayo se administraron solos y en combinación con HBI-8000. Los animales de control recibieron vehículo. El estudio finalizó el D14 cuando se alcanzó el punto final para los focos metastásicos. La respuesta al tratamiento se determinó basándose en los recuentos de metástasis tomados de los animales que quedaban el D14.

15 Ratones: Los ratones hembra BALB/c (BALB/c AnNcr1, Charles River) tenían siete semanas de edad el D1 del estudio y tenían un peso corporal (BW) en el intervalo de 14,7 a 20,7 g. Los animales se alimentaron a voluntad con agua (ósmosis inversa, 1 ppm de Cl) y Lab Diet® NIH 31 modificada e irradiada, que consistía en 18,0% de proteína cruda, 5,0% de grasa cruda y 5,0% de fibra cruda. Los ratones se alojaron en lechos Enrich-o'Cobs™ irradiados en microaisladores estáticos en un ciclo de luz de 12 horas a 20-22 °C (68-72 °F) y 40-60% de humedad.

20 Cultivo de células tumorales: La línea celular de carcinoma mamario 4T1 se cultivó hasta la fase logarítmica media en medio RPMI que contenía suero bovino fetal al 10%, glutamina 2 mM, penicilina G sódica 100 unidades/ml, gentamicina 25 µg/ml y sulfato de estreptomicina 100 µg/ml. Las células se cultivaron en frascos de cultivo de tejidos en una incubadora humidificada a 37 °C, en una atmósfera de 5% de CO₂ y 95% de aire.

25 Implantación *in vivo* y crecimiento tumoral: Las células tumorales 4T1 se recogieron durante el crecimiento exponencial y se resuspendieron en PBS. A cada ratón de ensayo se le inyectó ortotópicamente en la almohadilla de grasa mamaria 1 x 10⁶ células (0,1 ml de suspensión celular). El crecimiento tumoral se vigiló a medida que el tamaño promedio de los tumores se acercaba al intervalo objetivo de 80 - 120 mm³.

30 Agentes de ensayo: HUYA Bioscience International, LLC proporcionó el HBI-8000 (n.º de lote 1384:0033). El anti-PD-1 RMP-14 (anti-PD-1, n.º de lote 5792-599016J1) se adquirió en Bio X cell (West Lebanon, NH). Todos los agentes se prepararon según las instrucciones del protocolo. El vehículo usado en este estudio era carboximetilcelulosa al 0,2%:Tween 80 al 0,1% en agua DI. El HBI-8000 se preparó diluyendo en CMC al 0,2%:TW80 al 0,1% para dar una solución de administración de 5 mg/ml. Las soluciones de administración se prepararon recientes semanalmente y se almacenaron a 4 °C. La solución de administración de anticuerpo anti-PD-1 se preparó diluyendo una parte alícuota de la solución madre (6,37 mg/ml) a 0,5 mg/ml en PBS estéril. La solución de administración se preparó cada día de administración y se almacenó a 4 °C.

35 Tratamiento: El DI del estudio, los ratones que portaban tumores 4T1 establecidos comenzaron a recibir dosis según el plan de tratamiento resumido a continuación. Todos los agentes se administraron en volúmenes de administración de 10 ml/kg; los volúmenes se ajustaron según el BW del individuo.

El grupo 1 servía como controles de eficacia y recibió vehículo, v.o., diariamente durante trece días (1xdía × 13).

El grupo 2 recibió HBI-8000 en 50 mg/kg, v.o., 1xdía × 13.

El grupo 3 recibió anti-PD-1 en 5 mg/kg, i.p., dos veces por semana durante dos semanas (2xsem × 2).

El grupo 4 recibió HBI-8000 en 50 mg/kg, v.o., 1xdía × 13, y anti-PD-1 en 5 mg/kg, i.p., 2xsem × 2.

40 Punto final: Recuento de metástasis

Los resultados se analizaron contando los focos metastásicos pulmonares el D14, el último día del estudio. Los

animales se sacrificaron en el punto final usando anestesia con isoflurano y se realizaron necropsias para identificar las metástasis. Los recuentos totales se obtuvieron sumando el número de focos contados en los lóbulos superior, medio, inferior y poscavo del pulmón derecho al número de focos contados en el pulmón izquierdo. El porcentaje de inhibición se definió como la diferencia entre el número de focos metastásicos del grupo de control designado y el número de focos metastásicos del grupo tratado con fármaco, expresado como un porcentaje del número de focos metastásicos del grupo de control designado:

$$\% \text{ de Inhibición} = \frac{(\text{n.º de focos de tratados con fármaco} - \text{n.º de focos de controles})}{\text{n.º de focos de controles}} \times 100$$

Resultados: El recuento de focos metastásicos pulmonares el día 14 para los animales de control del grupo 1 fue de $35,0 \pm 2,17$ (figura 10). La monoterapia con HBI-8000 produjo inhibiciones no significativas de -26%. El tratamiento de monoterapia con anti-PD-1 dio como resultado una inhibición de 30%. La terapia de combinación con HBI-8000 y anti-PD-1 produjo una inhibición de los focos de 72%, que era estadísticamente significativa. Los resultados se muestran en la figura 10.

Ejemplo 5

En el presente ejemplo, se ensayó HBI-8000 como monoterapia y en combinación con el anticuerpo anti-PD-1 en 10 mg/kg o el anticuerpo de PD-L1 en 10 mg/kg. El modelo utilizado fue el modelo singénico RENCA de carcinoma de células renales (RCC). El experimento incluía un grupo tratado con vehículo y grupos de monoterapia tanto con anticuerpo inhibidor de PD-1 como anticuerpo inhibidor de PD-1, que servían como grupos de control para el análisis de eficacia. Los tumores se midieron dos veces por semana hasta que el estudio finalizó el día 25. La respuesta al tratamiento se determinó a partir de un análisis del porcentaje de retraso en el crecimiento del tumor (% de TGD).

Ratones: Los detalles de los animales utilizados en este ejemplo son similares a los que se pueden encontrar en el párrafo [00216]

Cultivo de células tumorales: Los detalles de las células tumorales utilizadas en este ejemplo son similares a los que se pueden encontrar en el párrafo [00217]

Implantación y medición del tumor: Los detalles de la implantación del tumor y medición del crecimiento tumoral utilizados en este ejemplo son similares a los que se pueden encontrar en el párrafo [00218]. En este ejemplo, se inoculó a cada ratón por vía subcutánea en el flanco derecho 1×10^6 células RENCA (0,1 ml de suspensión celular).

Artículos de ensayo: Los detalles de los artículos de ensayo utilizados en este ejemplo se pueden encontrar en el párrafo [00219].

Soluciones de administración: Los detalles de las soluciones de administración utilizadas en este ejemplo se pueden encontrar en el párrafo [00220].

Tratamiento: Seis grupos de ratones BALB/c hembras que portaban tumores RENCA subcutáneos (volumen tumoral medio: 62 mm^3 cuando comenzó el tratamiento) se trataron según el protocolo de la Tabla 8. La administración comenzó el día 1 a menos que se indique lo contrario. El HBI-8000 se administró v.o. en 50 mg/kg. Los anticuerpos inhibidores de PD-1 y PD-L1 se administraron por vía i.p. en 10 mg/kg. Se administró vehículo (carboximetilcelulosa al 0,2%:Tween 80 al 0,1% en agua desionizada) v.o. Todos los agentes se suministraron en un volumen de administración de 10 ml/kg ajustado por peso corporal de los animales individuales.

Tabla 8:

Grupo	Tratamiento	Frecuencia
Grupo 1*	Vehículo (CMC al 2% : Tween 80 al 0,1%)	v.o., 1xdía × 21
Grupo 2*	HBI-8000 en 50 mg/kg	v.o., 1xdía × 21
Grupo 3*	Anticuerpo inhibidor de PD-L1 en 10 mg/kg	i.p., 2xsem × 3
Grupo 4*	HBI-8000 en 50 mg/kg más Anticuerpo inhibidor de PD-L1 en 10 mg/kg	v.o., 1xdía × 21 i.p., 2xsem × 3
Grupo 5*	Anticuerpo inhibidor de PD-1 en 10 mg/kg	i.p., 2xsem × 3
Grupo 6*	HBI-8000 en 50 mg/kg más Anticuerpo inhibidor de PD-1 en 10 mg/kg	v.o., 1xdía × 21 i.p., 2xsem × 3
* no reivindicado		

Retraso del crecimiento tumoral: Los detalles de las mediciones y cálculos del retraso del crecimiento tumoral que se utilizaron para el estudio se encuentran en el párrafo [00223].

5 Resultado del tratamiento: Los detalles de las mediciones y cálculos de los resultados del tratamiento que se utilizaron en el estudio se encuentran en el párrafo [00224].

Eficacia del tratamiento: Los detalles de las mediciones y cálculos de la eficacia del tratamiento que se utilizaron en el estudio se encuentran en el párrafo [00225].

10 Estadística: Los detalles de la estadística y el software que se utilizaron en este estudio se pueden encontrar en el párrafo [00226]. Se tabularon las respuestas de cada grupo, clasificadas como sin respuesta (NR), respuesta parcial (PR) y respuesta completa (CR), a la terapia recibida. Se obtuvieron las mediciones del volumen tumoral medio para todos los grupos y se obtuvieron datos para un gráfico de Kaplan-Meier, que muestra el porcentaje de animales de cada grupo que permanecía en el estudio frente al tiempo.

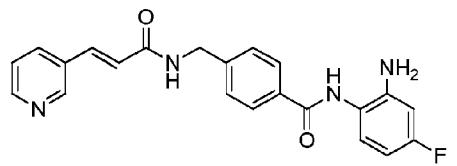
15 Los animales del Ejemplo 5 se trataron según el protocolo descrito en la Tabla 8. La figura 11 muestra las curvas de crecimiento tumoral mediano para todos los grupos de estudio; la combinación del HBI-8000 en 50 mg/kg más el anticuerpo inhibidor de PD-1 era estadísticamente significativa y diferente del vehículo ($P = 0,026$) o la monoterapia con anticuerpo de PD-1 ($P = 0,036$) en términos de inhibición del crecimiento tumoral.

Ejemplo 6 - Ensayo de inhibición de la enzima HDAC

20 Los ensayos de selectividad y potencia de la inhibición por chidamida de los isótipos de HDAC se realizan utilizando proteínas HDAC recombinantes humanas y como se describe en Ning et al. Todas las reacciones enzimáticas se incuban durante 17 h a temperatura ambiente en 50 μ l de mezcla de reacción que contiene tampón de ensayo de HDAC (número de catálogo BPS 50031), 5 μ g de BSA, un sustrato de HDAC, una enzima HDAC recombinante purificada y un compuesto de ensayo en una concentración predefinida. Tras las reacciones enzimáticas, se añaden 50 μ l de 29 HDAC Developer (número de catálogo BPS 50030) a cada pocillo y la placa se incuba a temperatura ambiente durante 20 min adicionales. La intensidad de la fluorescencia se mide con una excitación de 360 nm y una emisión de 460 nm utilizando un lector de microplacas Synergy™ 2 de BioTek (Winooski, VT, EE. UU.). Cada concentración de compuesto se realiza por duplicado. Los valores de IC_{50} se determinan analizando las curvas de inhibición de concentración-respuesta.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

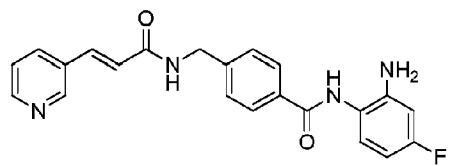
5 para usar en un método de tratamiento del cáncer de colon en un paciente que lo necesite y cuyo cáncer se ha tratado previamente con un inhibidor de PD-L1, en donde dicho método comprende además administrar un inhibidor de PD-1.

2. El compuesto para el uso de la reivindicación 1, en donde dicho compuesto se administra de 2 a 3 veces por semana.

10 3. El compuesto para el uso de la reivindicación 1, en donde dicho anticuerpo de PD-1 es nivolumab, pembrolizumab, pidilizumab, REGN2810, PDR001, SHR-1210 o MEDI0680; incluso más particularmente nivolumab.

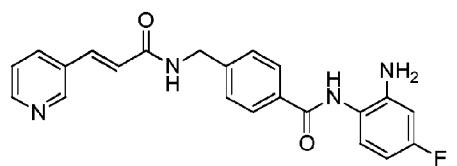
4. El compuesto para el uso de la reivindicación 1, en donde dicho método comprende administrar dicho compuesto y dicho inhibidor de PD-1 a dicho paciente como una pauta.

5. Un compuesto representado por la estructura:



15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
para usar en un método de
20 (i) reducción de un nivel de células supresoras derivadas de mieloides (MDSC) en un paciente con cáncer de colon que lo necesite y cuyo cáncer se ha tratado previamente con un inhibidor de PD-L1, en donde dicho método comprende además administrar un inhibidor de PD-1 al paciente que lo necesite y determinar el nivel de MDSC después de dicha administración;
25 (ii) reducción de un nivel de células T reguladoras (células Treg) en un paciente con cáncer de colon que lo necesite y cuyo cáncer de colon se ha tratado previamente con un inhibidor de PD-L1, en donde dicho método comprende además administrar un inhibidor de PD-1 al paciente que lo necesite y determinar el nivel de células Treg después de dicha administración;
30 (iii) mejora de la actividad de una célula citolítica natural (NK) o actividad de células T citotóxicas *in vivo* en un paciente con cáncer de colon que lo necesite y cuyo cáncer se ha tratado previamente con un inhibidor de PD-L1, en donde dicho método comprende además administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto en combinación con el inhibidor de PD-1 a dicho paciente; o
(iv) aumento de la citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos en un paciente con cáncer de colon que lo necesite y cuyo cáncer se ha tratado previamente con un inhibidor de PD-L1, en donde dicho método comprende además administrar un inhibidor de PD-1 al paciente que lo necesite.

6. Un compuesto representado por la estructura:



35 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

para usar en un método para tratar un cáncer de colon primario o secundario en un sujeto cuyo cáncer de colon se ha tratado previamente con un inhibidor de PD-L1, en donde dicho método comprende además administrar un inhibidor de PD-1; y en donde dicho tratamiento da como resultado uno o más de los siguientes (i) reducción del número de células de cáncer de colon; (ii) reducción del volumen tumoral; (iii) aumento de la tasa de regresión tumoral; (iv) reducción o ralentización de la infiltración de células de cáncer de colon en órganos periféricos; (v) reducción o ralentización de la metástasis tumoral; (vi) reducción o inhibición del crecimiento tumoral; (vii) prevención o retraso de la aparición y/o recurrencia del cáncer y/o prolongación del tiempo de supervivencia sin enfermedad o tumor; (viii) aumento del tiempo de supervivencia global; (ix) reducción de la frecuencia del tratamiento; (x) reducción de la carga de cáncer de colon y (xi) alivio de uno o más de los síntomas asociados con el cáncer de colon.

5 10 7. El compuesto para uso de la reivindicación 6, en donde el compuesto se administra con el inhibidor de PD-1 antes, simultáneamente, posteriormente, o combinaciones de los mismos, a un tratamiento del tumor primario; en particular en donde dicho tratamiento del tumor primario es uno o más de radiación, cirugía, quimioterapia, inmunoterapia, terapia dirigida, terapia hormonal, trasplante de células madre, crioterapia, terapia con láser y medicina de precisión; o

15 en donde antes de la administración de la combinación, el compuesto se administra como un único agente durante un período de tiempo.

20 8. El inhibidor de HDAC para el uso de la reivindicación 1, en donde el cáncer después del tratamiento con el inhibidor de PD-L1 daba como resultado una respuesta parcial, pero más tarde desarrolla resistencia al inhibidor de PD-L1 con evolución de la enfermedad; en donde el cáncer después del tratamiento con el inhibidor de PD-L1 daba como resultado enfermedad estable, pero más tarde desarrolla resistencia al inhibidor de PD-L1 con evolución de la enfermedad; o en donde el cáncer después del tratamiento con el inhibidor de PD-L1 daba como resultado una respuesta completa, pero más tarde desarrolla resistencia al inhibidor de PD-L1 con evolución de la enfermedad; o

25 en donde el cáncer después del tratamiento con el inhibidor de PD-L1 no daba como resultado una respuesta al tratamiento.

30 9. El compuesto para el uso de la reivindicación 1, en donde dicho compuesto se administra en una cantidad de aproximadamente 20 mg, aproximadamente 30 mg o aproximadamente 40 mg 2xsem; o en donde dicho compuesto se administra diariamente; o en donde el inhibidor de PD-1 y dicho compuesto se administran concomitantemente el día 1 de una pauta de administración.

35 10. El compuesto para el uso de la reivindicación 1, en donde dicha pauta comprende un período de descanso de al menos 1 día entre períodos consecutivos de administración; o en donde dicho compuesto se administra de 2 a 3 veces por semana en dicha pauta y dicho inhibidor de PD-1 se administra cada 2 a 3 semanas; o en donde dicho compuesto se administra 1xdía durante 21 días en dicha pauta y dicho inhibidor de PD-1 se administra cada 2 a 3 semanas.

Fig. 1 Mediana del volumen tumoral (Ejemplo 1, para todos los grupos)

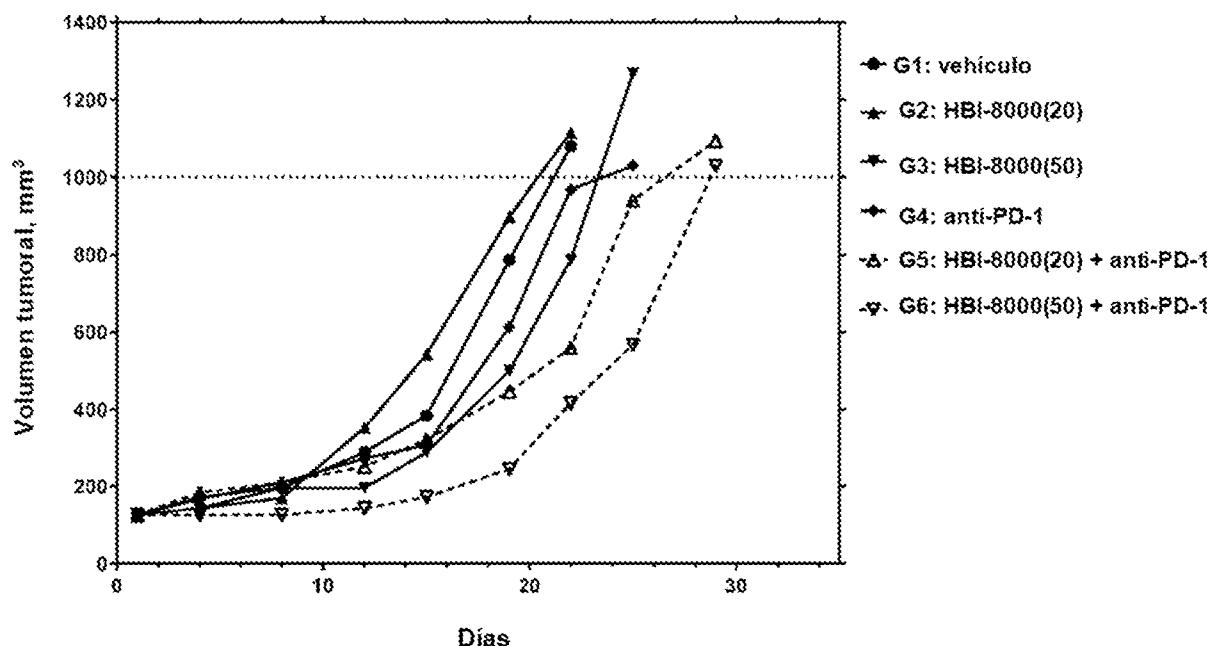


Fig. 2 Mediana del volumen tumoral (Ejemplo 1, HBI-8000, grupos de 50 mpk)

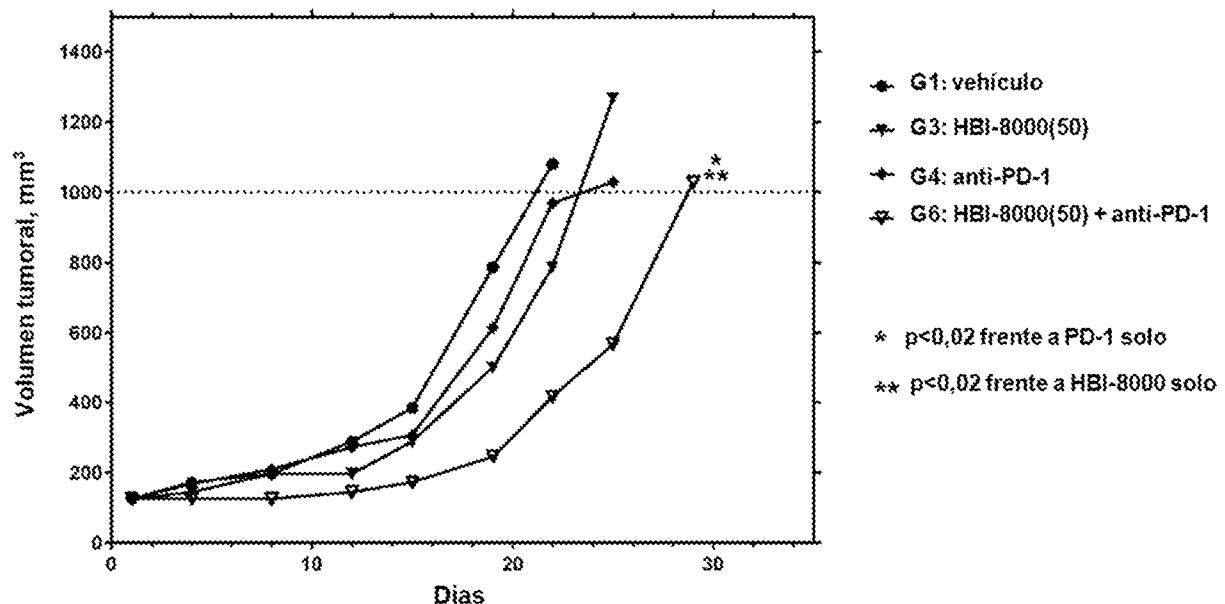


Fig. 3 Gráfico de supervivencia de Kaplan-Meier (Ejemplo 1, todos los grupos)

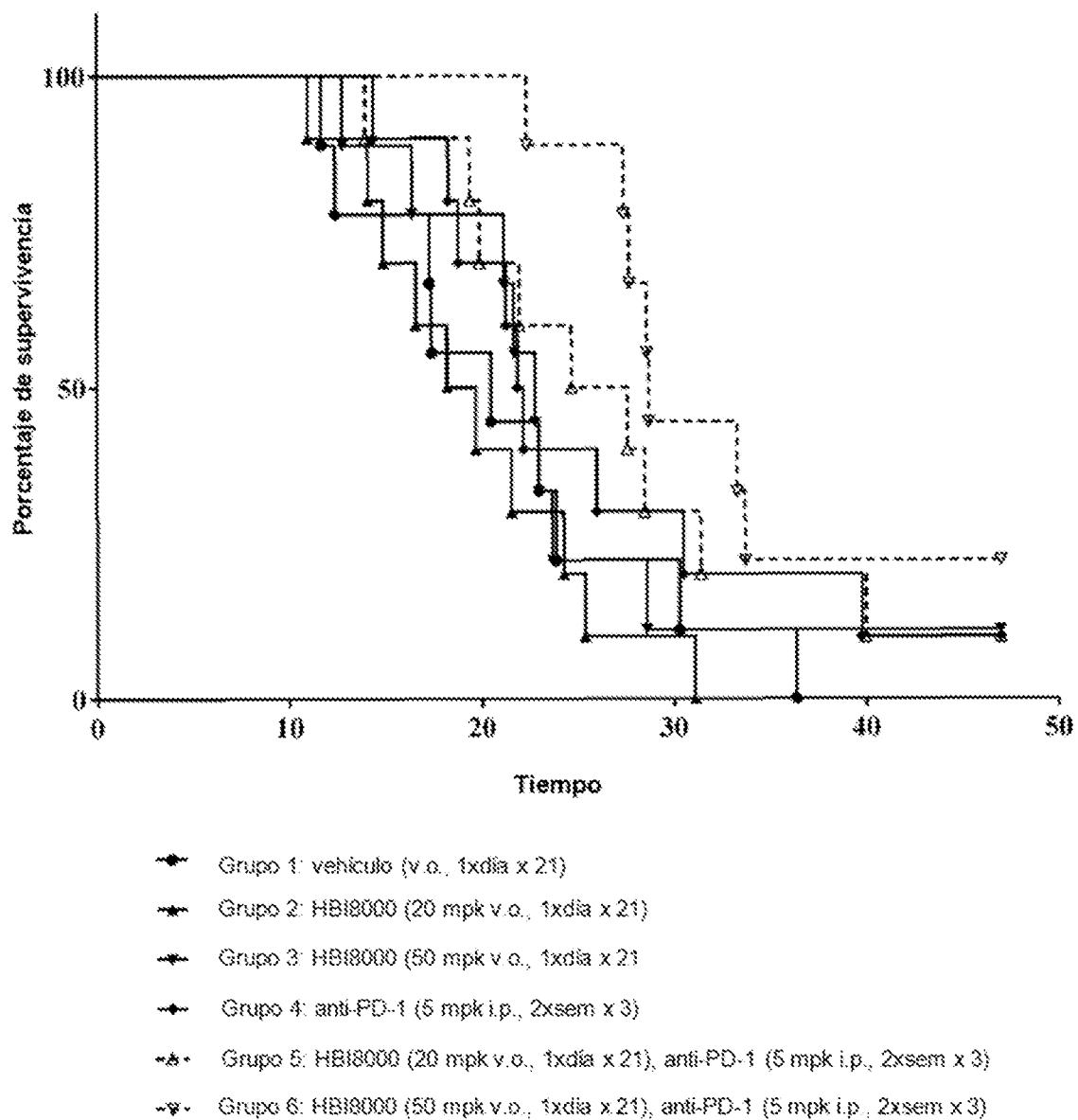


Fig. 4: Gráfico de supervivencia de Kaplan-Meier (Ejemplo 1, HBI-8000, grupos de 50 mpk)

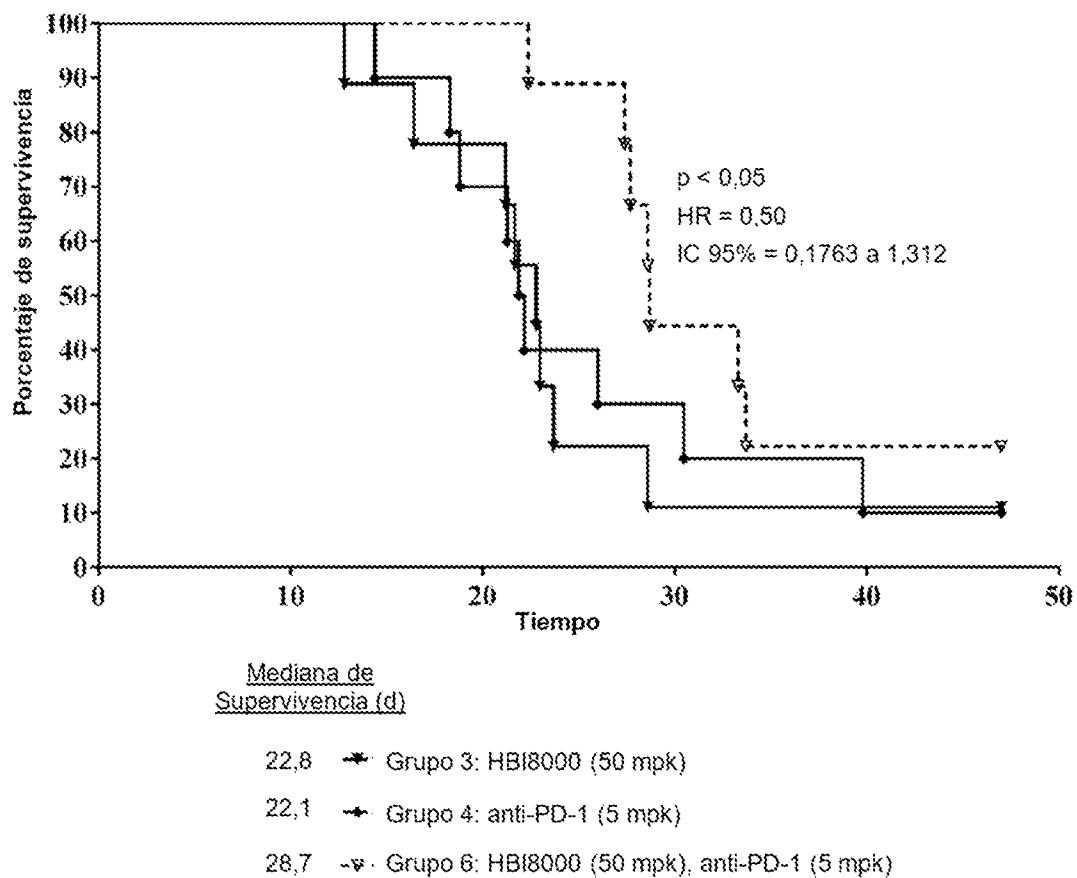


Figura 5: Mediana del volumen tumoral (Ejemplo 2, todos los grupos)

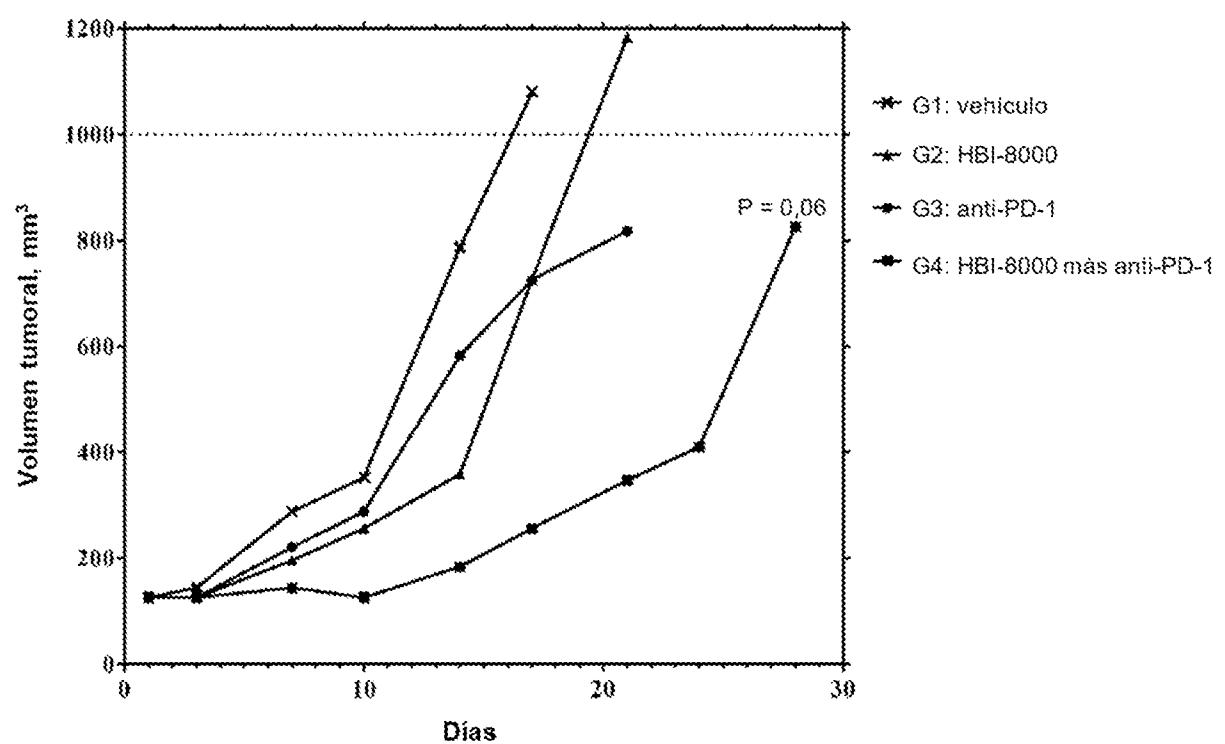


Figura 6: Gráfico de supervivencia de Kaplan-Meier (Ejemplo 2, todos los grupos)

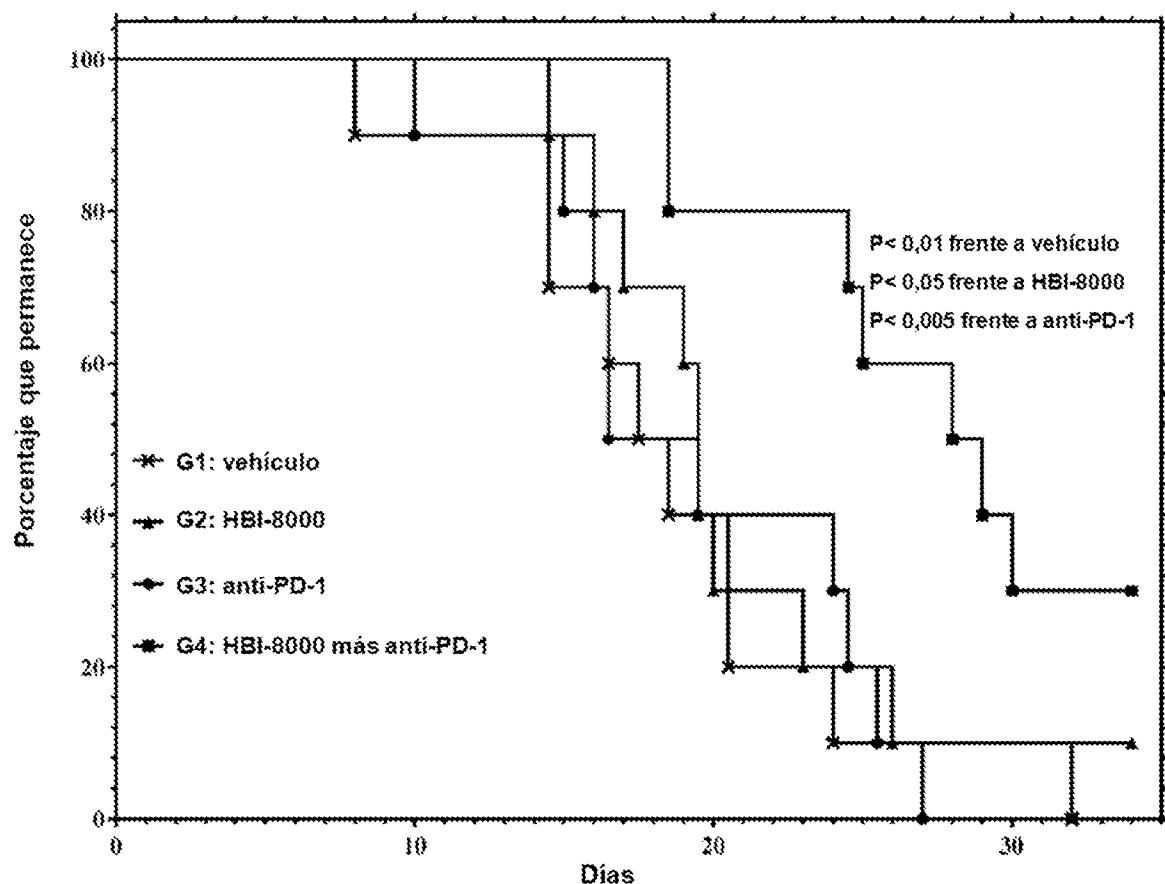


Figura 7: Tiempos hasta el punto final del estudio individuales para cada animal (Ejemplo 2, todos los grupos)

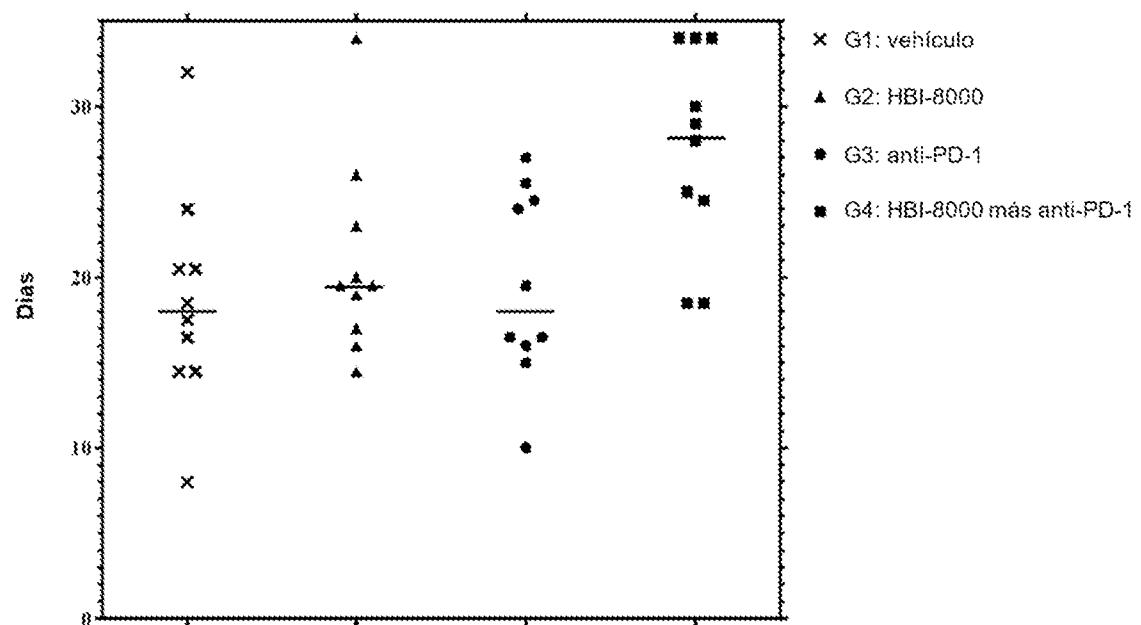
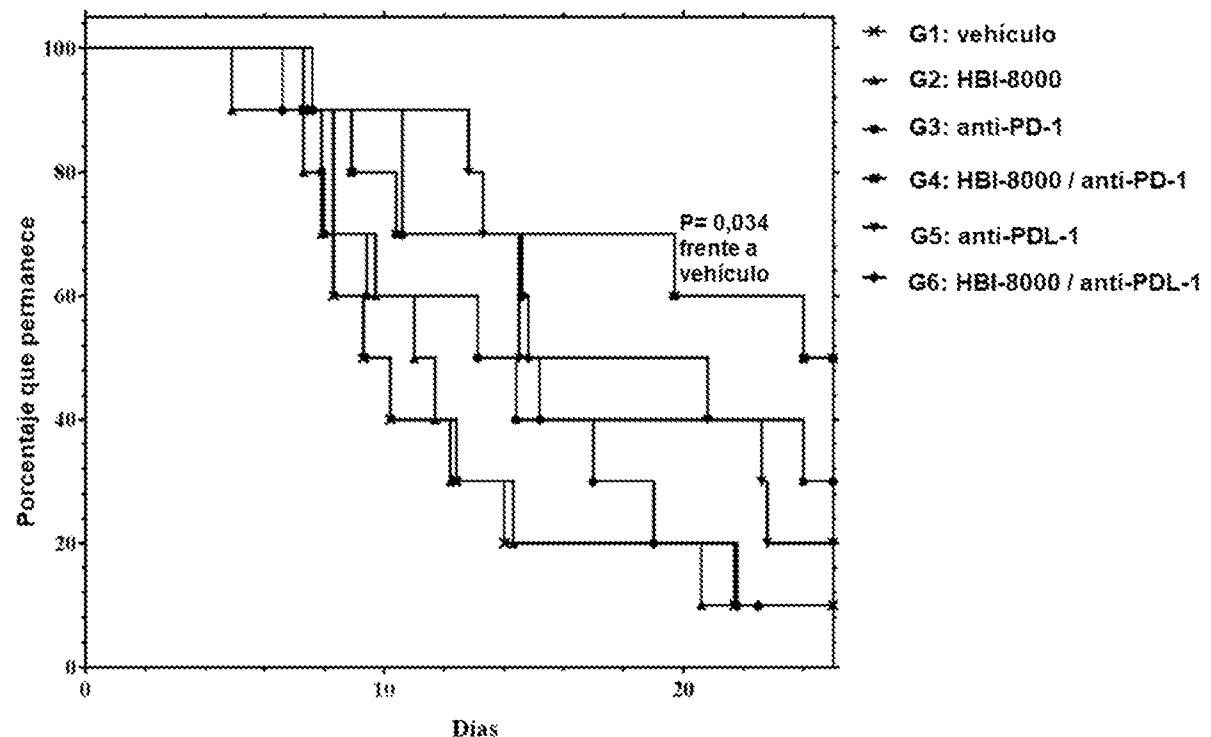


Figura 8: Gráfico de supervivencia de Kaplan-Meier (Ejemplo 3, todos los grupos)



ES 2 988 149 T3

Figura 9: Tiempos hasta el punto final del estudio individuales para cada animal (Ejemplo 3, todos los grupos)

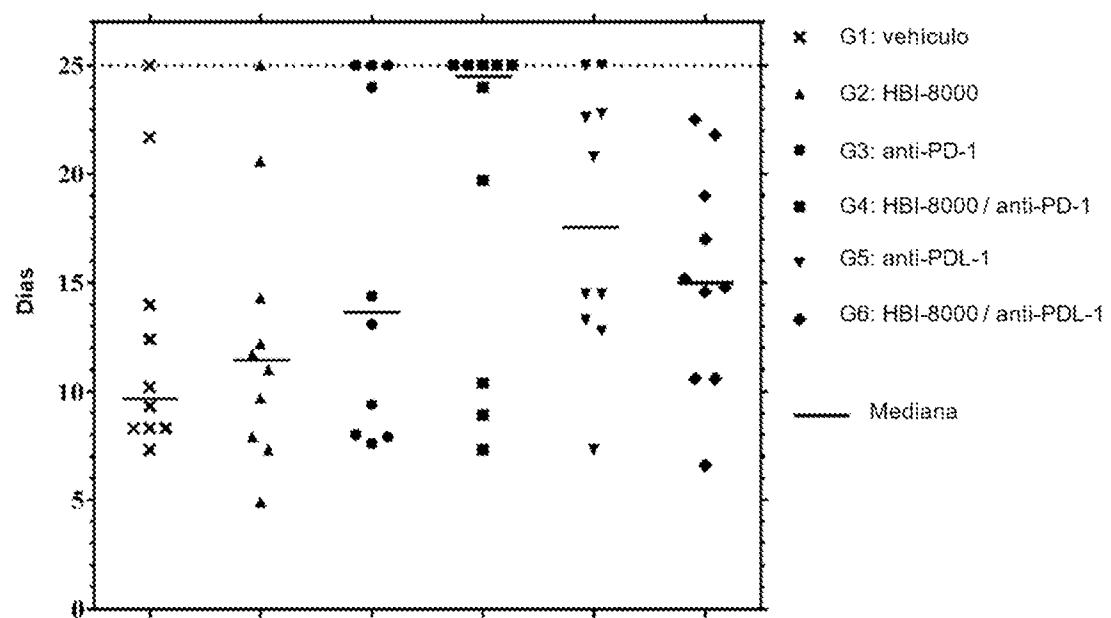


Figura 10: Número de focos metastásicos pulmonares (Ejemplo 4, todos los grupos)

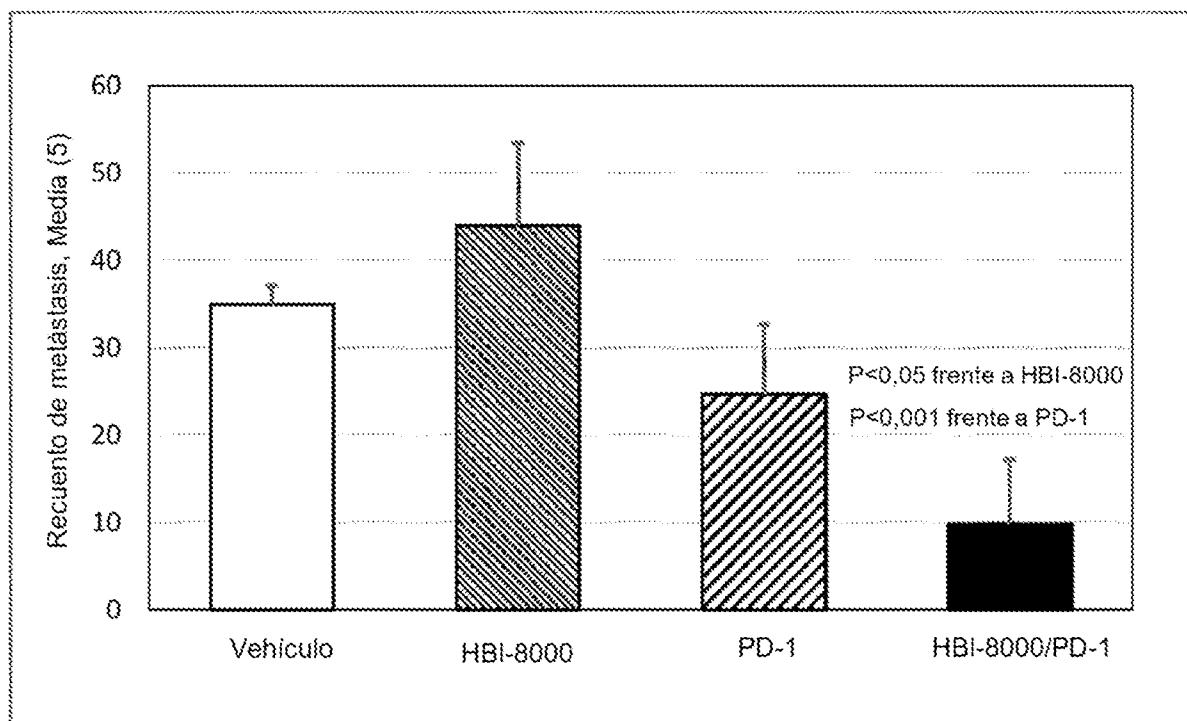


Figura 11: Mediana del volumen tumoral (Ejemplo 5, todos los grupos)

