

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 044829

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.10.04

(21) Номер заявки
202190630

(22) Дата подачи заявки
2019.12.05

(51) Int. Cl. A61K 31/18 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61K 31/4523 (2006.01)

(54) СПОСОБЫ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ

(31) 62/775,628

(32) 2018.12.05

(33) US

(43) 2021.10.11

(86) PCT/US2019/064707

(87) WO 2020/118066 2020.06.11

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
МИРАТИ ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК.
(US)

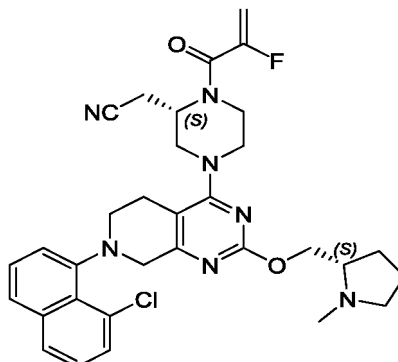
(72) Изобретатель:
Кристенсен Джеймс Гейл, Энгстром
Ларс Даниэль, Олсон Питер, Аранда
Рут Вэй (US)

(74) Представитель:
Хмара М.В. (RU)

(56) US-A1-20180072723
US-A1-20160166571
US-A1-20180298068
US-A1-20140141000

Rao et al. "Dasatinib sensitises KRAS-mutant cancer cells to mitogen-activated protein kinase kinase inhibitor via inhibition of TAZ activity", European Journal of Cancer, 11 June 2018 (11.06.2018), Vol. 99, pages 37-48; Title, Abstract

(57) Изобретение относится к способу лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение субъекту терапевтически эффективного количества комбинации ингибитора SHP-2 и ингибитора KRAS G12C, где указанный ингибитор KRas G12C представляет собой



или его фармацевтически приемлемую соль. Кроме того, изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество ингибиторов, к наборам, содержащим композиции, а также к способам применения указанных ингибиторов.

B1

044829

044829

B1

Область техники

Изобретение относится к способам комбинированной терапии, подходящим для лечения рака. В частности, изобретение относится к терапевтически эффективным комбинациям ингибитора фосфатазы 2, содержащей домен гомологии Src 2 (SH2), (SHP-2) и ингибитора KRas G12C, к фармацевтическим композициям, содержащим указанные ингибиторы, к наборам, содержащим композиции, и к способам их применения.

Уровень техники

Гомолог вирусного онкогена крысиной саркомы Кирстена 2 ("KRas") представляет собой небольшую ГТФазу и является членом семейства онкогенов Ras. KRas служит молекулярным переключателем, который циклически переключается между неактивным (связанным с ГДФ) и активным (связанным с ГТФ) состояниями для передачи предшествующих клеточных сигналов, поступающих от нескольких тирозинкиназ, на последующие эффекторы каскада, регулирующие разнообразные процессы, включая пролиферацию клеток (например, см. Alamgeer et al., (2013) *Current Opin Pharmacol.* 13:394-401).

Влияние активированного KRas на злокачественные образования было замечено более тридцати лет назад (например, см. Der et al., (1982) *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 79(11):3637-3640). Нарушение экспрессии KRas происходит примерно в 20% от всех случаев раковых заболеваний, и онкогенные мутации KRas, которые стабилизируют связывание ГТФ и приводят к конститутивной активации KRas и последующей сигнальной системы, отмечаются примерно в 25-30% случаев аденокарциномы легкого, (например, см. Samatar и Poulidakos (2014) *Nat Rev Drug Disc* 13(12): 928-942 doi: 10.1038/nrd428). Однонуклеотидные замены, которые вызывают миссенс-мутации в кодонах 12 и 13 первичной аминокислотной последовательности KRas, составляют примерно 40% от указанных драйверных мутаций KRas при аденокарциноме легкого, причем трансверсия G12C является наиболее распространенной активирующей мутацией (например, см. Dogan et al., (2012) *Clin Cancer Res.* 18(22):6169-6177, опубликовано в сети Интернет 26 сентября 2012 года, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-3265).

Хорошо изученная роль KRas при злокачественных образованиях и обнаружение указанных распространенных мутаций KRas при разных типах опухолей сделали KRas крайне привлекательной мишенью для терапии рака в фармацевтической промышленности. Несмотря на ведущиеся в течение тридцати лет крупномасштабные исследовательские работы по разработке ингибиторов KRas для лечения рака, ни один ингибитор KRas не продемонстрировал достаточную безопасность и/или эффективность для одобрения регулирующими органами (например, см. McCormick (2015) *Clin Cancer Res.* 21 (8):1797-1801).

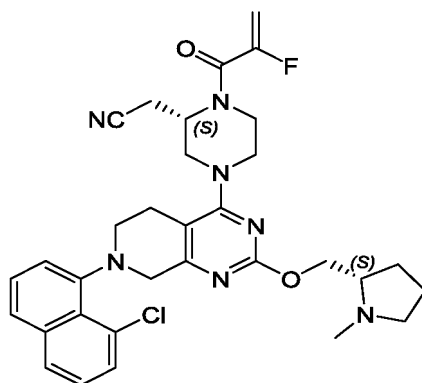
Соединения, которые ингибируют активность KRas, по-прежнему крайне желательны и являются объектом исследований, включая соединения, которые разрушают эффекторы, такие как факторы обмена гуаниновых нуклеотидов (например, см. Sun et al., (2012) *Agnew Chem Int Ed Engl.* 51(25):6140-6143 doi: 10.1002/anie.201201358), а также направленно воздействуют на KRas G12C (например, см. Ostrem et al., (2013) *Nature* 503:548-551). Очевидно, что сохраняется постоянный интерес и принимаются попытки для разработки ингибиторов KRas, в частности, ингибиторов активирующих мутантов KRas, включая KRas G12C.

Несмотря на то что ингибиторы KRas G12C, описанные в настоящем документе, представляют собой высокоактивные ингибиторы ферментной активности KRas G12C и при использовании в качестве единственного агента проявляют активность, ингибирующую пролиферацию клеточных линий, имеющих мутацию KRas G12C, *in vitro*, относительная активность и/или наблюдаемый максимальный эффект для любого данного ингибитора KRas G12C могут быть разными для разных клеточных линий с мутантным KRAS. Причина или причины для наблюдаемого спектра активности и максимального эффекта до конца не выяснены(ы), но, по-видимому, определенные клеточные линии обладают отличной от остальных внутренней устойчивостью. Таким образом, существует необходимость в разработке альтернативных подходов для максимизации активности, эффективности, терапевтического индекса и/или клинического благоприятного действия ингибиторов KRas G12C *in vitro* и *in vivo*.

Комбинированная терапия согласно настоящему изобретению, согласно одному из аспектов, синергически повышает активность ингибиторов KRas G12C, что приводит к повышению эффективности ингибиторов KRas G12C, описанных в настоящем документе. Комбинированная терапия согласно настоящему изобретению, согласно другому аспекту, обеспечивает улучшенное клиническое благоприятное действие у пациентов по сравнению с лечением ингибиторами KRas G12C, описанными в настоящем документе, в качестве единственного агента.

Краткое описание сущности изобретения

Согласно одному из аспектов изобретения в настоящем документе предложен способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества комбинации ингибитора SHP-2 и ингибитора KRAS G12C, где указанный ингибитор KRas G12C представляет собой



или его фармацевтически приемлемую соль.

В одном из вариантов осуществления указанный ингибитор SHP-2 представляет собой SHP-099 (дигидрохлорид 6-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)-3-(2,3-дихлорфенил)пипразин-2-амина); RMC-4550 (3-(((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-(2,3-дихлорфенил)-5-метилпипразин-2-ил)метанол), RMC-4360 или TNO155 (Novartis).

В одном из вариантов осуществления указанный ингибитор SHP-2 представляет собой SHP-099.

В одном из вариантов осуществления указанный ингибитор SHP-2 представляет собой RMC-4550.

В одном из вариантов осуществления что указанный ингибитор SHP-2 представляет собой RMC-4360 или TNO155.

В одном из вариантов осуществления терапевтически эффективное количество указанной комбинации ингибитора SHP-2 и ингибитора KRAS G12C обеспечивает повышенную продолжительность общей выживаемости, повышенную продолжительность выживаемости без прогрессирования, повышенную регрессию роста опухоли, повышенное подавление роста опухоли или повышенную продолжительность стабилизации заболевания у субъектов по сравнению с лечением только ингибитором KRas G12C.

Другой аспект настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции для лечения рака, экспрессирующего KRas G12C, содержащей терапевтически эффективное количество комбинации ингибитора SHP-2 и ингибитора KRas G12C, как определено выше, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. Другой аспект настоящего изобретения относится к способу ингибирования активности KRas G12C в клетке, включающему приведение клетки, в которой желательнее ингибировать активность KRas G12C, в контакт с эффективным количеством ингибитора SHP-2 и соединения-ингибитора KRas G12C, как определено выше, или его фармацевтически приемлемой соли, или содержащих их фармацевтических композиций.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к способу повышения восприимчивости раковой клетки, экспрессирующей KRas G12C, к соединению-ингибитору KRas G12C, включающий введение субъекту, проходящему лечение, нацеленное на KRas G12C, соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как определено выше, отдельно или в комбинации с фармацевтически приемлемыми носителями, вспомогательными веществами или разбавителями, и терапевтически эффективного количества ингибитора SHP-2.

В одном из вариантов осуществления указанное терапевтически эффективное количество ингибитора KRas G12C в комбинации составляет от 0,01 до 100 мг/кг в день.

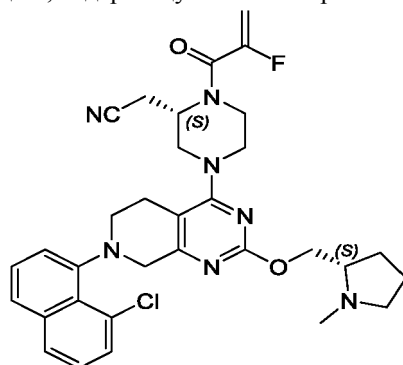
В одном из вариантов осуществления указанный рак представляет собой рак, экспрессирующий KRas G12C, выбранный из группы, состоящей из заболеваний сердца: саркомы (ангиосаркомы, фибросаркомы, рабдомиосаркомы, липосаркомы), миксомы, рабдомиомы, фибромы, липомы и тератомы; легких: бронхогенной карциномы (плоскоклеточной, недифференцированной мелкоклеточной, недифференцированной крупноклеточной, аденокарциномы), альвеолярной (бронхиолярной) карциномы, бронхиальной аденомы, саркомы, лимфомы, хондроматозной гамартомы, мезотелиомы; желудочно-кишечного тракта: пищевода (плоскоклеточной карциномы, аденокарциномы, лейомиосаркомы, лимфомы), желудка (карциномы, лимфомы, лейомиосаркомы), поджелудочной железы (протоковой аденокарциномы, инсулиномы, глюкагономы, гастриномы, карциноидных опухолей, випомы), тонкого кишечника (аденокарциномы, лимфомы, карциноидных опухолей, саркомы Капоши, лейомиомы, гемангиомы, липомы, нейрофибромы, фибромы), толстого кишечника (аденокарциномы, канальцевой аденомы, ворсинчатой аденомы, гамартомы, лейомиомы); мочеполовой системы: почки (аденокарциномы, опухоли Вильмса (нефробластомы), лимфомы, лейкоза), мочевого пузыря и мочеиспускательного канала (плоскоклеточной карциномы, переходноклеточной карциномы, аденокарциномы), предстательной железы (аденокарциномы, саркомы), яичек (семиномы, тератомы, эмбриональной карциномы, тератокарциномы, хориокарциномы, саркомы, карциномы из интерстициальных клеток, фибромы, фиброаденомы, аденоматоидных опухолей, липомы); печени: гематомы (печеночноклеточной карциномы), холангиокарциномы, гепатобластомы, ангиосаркомы, почечноклеточной аденомы, гемангиомы; желчных путей: карциномы желчного пузыря, ампулярной карциномы, холангиокарциномы; кости: остеогенной саркомы (остеосар-

комы), фибросаркомы, злокачественной фиброзной гистиоцитомы, хондросаркомы, саркомы Юинга, злокачественной лимфомы (ретикулоклеточной саркомы), множественной миеломы, злокачественной гигантоклеточной опухоли, хордомы, остеохондромы (костно-хрящевого экзостоза), доброкачественной хондромы, хондробластомы, хондромиксофибромы, остеонной остеомы и гигантоклеточных опухолей; нервной системы: черепа (остеомы, гемангиомы, гранулемы, ксантомы, деформирующего остеита), мягкой оболочки головного мозга (менингиомы, менингиосаркомы, глиоматоза), головного мозга (астроцитомы, медуллобластомы, глиомы, эпендимомы, герминомы (пинеаломы), мультиформной глиобластомы, олигодендроглиомы, шванномы, ретинобластомы, врожденных опухолей), нейрофибромы позвоночника, менингиомы, глиомы, саркомы); гинекологических заболеваний: матки (карциномы эндометрия (серозной цистаденокарциномы, муцинозной цистаденокарциномы, неклассифицированной карциномы), гранулеза-тека-клеточных опухолей, опухолей из клеток Сертоли-Лейдига, дисгерминомы, злокачественной тератомы), наружных половых органов (плоскоклеточной карциномы, внутриэпителиальной карциномы, аденокарциномы, фибросаркомы, меланомы), влагалища (прозрачноклеточной карциномы, плоскоклеточной карциномы, ботриоидной саркомы (эмбриональной рабдомиосаркомы), фаллопиевых труб (карциномы); гематологических заболеваний: крови (миелоидного лейкоза (острого и хронического), острого лимфобластного лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза, миелолипролиферативных заболеваний, множественной миеломы, миелодиспластического синдрома), лимфомы Ходжкина, неходжкинской лимфомы (злокачественной лимфомы); кожи: злокачественной меланомы, базальноклеточной карциномы, плоскоклеточной карциномы, саркомы Капоши, синдрома диспластических невусов, липомы, ангиомы, дерматофибромы, келоидов, псориаза; и надпочечников: нейробластомы.

В одном из вариантов осуществления указанный рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к набору для лечения рака, экспрессирующего KRas G12C, у субъекта, содержащему фармацевтическую композицию, охарактеризованную выше, и вкладыш с инструкциями по введению указанной композиции.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к набору для лечения рака, экспрессирующего KRas G12C, у субъекта, содержащему: а) фармацевтическую композицию, содержащую ингибитор SHP-2, и б) фармацевтическую композицию, содержащую ингибитор KRas G12C, представляющий собой



или его фармацевтически приемлемую соль, а также вкладыш с инструкциями по введению указанных композиций.

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение относится к способам комбинированной терапии для лечения раковых заболеваний, связанных с KRas G12C. В частности, настоящее изобретение относится к способам лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающим введение субъекту терапевтически эффективного количества комбинации ингибитора SHP-2 или его фармацевтически приемлемой соли или содержащей его фармацевтической композиции и ингибитора KRAS G12C формулы (I), формулы I-A или формулы I-B или его фармацевтически приемлемой соли или содержащей его фармацевтической композиции, к фармацевтическим композициям, содержащим терапевтически эффективные количества ингибиторов, к наборам, содержащим композиции, и к способам их применения.

Комбинации ингибитора SHP-2 или его фармацевтически приемлемой соли, или содержащей его фармацевтической композиции, с ингибитором KRas G12C или его фармацевтически приемлемой солью, или содержащей его фармацевтической композицией, синергически повышают активность соединений-ингибиторов KRas G12C формулы (I), формулы I-A или формулы I-B в отношении раковых клеток, экспрессирующих KRas G12C, и тем самым повышают эффективность и терапевтический индекс соединений-ингибиторов KRas G12C формулы (I), формулы I-A или формулы I-B или их фармацевтически приемлемых солей.

Определения

Если отсутствуют иные определения, то все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют значения, общепринятые специалистами в области техники, к которой относится настоящее изобретение. Содержание всех патентов, заявок на патент и публикаций, на которые ссылаются в настоящем документе, включено посредством ссылок.

В настоящем документе "KRas G12C" относится к мутантной форме белка KRas млекопитающего, которая содержит аминокислотную замену цистеина вместо глицина в качестве аминокислоты в положении 12. Определение кодонов аминокислот и положений остатков в KRas человека основано на аминокислотной последовательности, идентифицированной в UniProtKB/Swiss-Prot P01116: Variant p.Gly12Cys.

В настоящем документе "ингибитор KRas G12C" относится к соединениям согласно настоящему изобретению, которые представлены на формуле (I), формуле I-A и формуле I-B, таким как описано в настоящем документе. Указанные соединения могут обеспечивать отрицательную модуляцию или ингибировать, полностью или частично, ферментную активность KRas G12C. Ингибиторы KRas G12C согласно настоящему изобретению взаимодействуют с KRas G12C и необратимо связывают его, образуя ковалентный аддукт с сульфгидрильной боковой цепью цистеинового остатка в положении 12, что приводит к ингибированию ферментной активности KRas G12C. В одном из вариантов реализации ингибитор KRas G12C представляет собой соединение, выбранное из соединений № 1-678 (согласно нумерации, приведенной в WO2019099524) или их фармацевтически приемлемых солей (например, примеры № 234, 359, 478 или 507, или их фармацевтически приемлемые соли).

"Заболевание или нарушение, связанное с KRas G12C" в настоящем документе относится к заболеваниям или нарушениям, связанным с или опосредованным или имеющим мутацию KRas G12C. Неограничивающим примером заболевания или нарушения, связанного с KRas G12C, является рак, связанный с KRas G12C.

В настоящем документе "SHP-2" или "SHP2" относится к нерецепторной протеинтирозинфосфатазе млекопитающих, кодируемой геном PTPN11, которая задействована в передаче сигнала по путям Ras-митоген-активированной протеинкиназы, JAK-STAT или фосфоинозитол-3-киназы-AKT.

В настоящем документе "ингибитор SHP-2" или "ингибитор SHP2" относится к соединению, которое может обеспечивать отрицательную модуляцию или ингибировать, полностью или частично, ферментную активность SHP-2 фосфатазы.

В настоящем документе термины "субъект", "индивидуум" или "пациент" используются взаимозаменяемо и относятся к любому животному, включая млекопитающих, таких как мыши, крысы, другие грызуны, кролики, собаки, кошки, свиньи, крупный рогатый скот, овцы, лошади, приматы и люди. В некоторых вариантах реализации пациент представляет собой человека. В некоторых вариантах реализации субъект испытывал и/или ощущал по меньшей мере один симптом заболевания или нарушения, которое лечат и/или предотвращают. В некоторых вариантах реализации у субъекта выявлен или диагностирован рак, имеющий мутацию KRas G12C (например, при определении с использованием одобренного регулирующим органом, например, одобренного FDA, исследования или набора). В некоторых вариантах реализации субъект страдает от опухоли, которая имеет положительный статус мутации KRas G12C (например, при определении с использованием одобренного регулирующим органом исследования или набора). Субъект может представлять собой субъекта с опухолью(ями), имеющей(ими) положительный статус мутации KRas G12C (например, где положительный статус определен с использованием одобренного регулирующим органом, например, одобренного FDA, исследования или набора). Субъект может представлять собой субъекта, у которого опухоли имеют мутацию KRas G12C (например, где указанная форма опухоли выявлена с использованием одобренного регулирующим органом, например, одобренного FDA, набора или исследования). В некоторых вариантах реализации субъект предположительно страдает от рака, связанного с геном KRas G12C. В некоторых вариантах реализации у субъекта имеется медицинская карта, в которой указано, что субъект страдает от опухоли, которая имеет мутацию KRas G12C (и, необязательно, в медицинской карте указано, что субъекта следует лечить любой из композиций, предложенных в настоящем документе).

Термин "пациент детского возраста" в настоящем документе относится к пациенту возрастом младше 16 лет на момент постановки диагноза или лечения. Термин "детский возраст" может быть дополнительно разделен на разные подпопуляции, включая: новорожденных (от рождения и до первого месяца жизни); младенцев (от 1 месяца до двух лет); детей (от двух лет до 12 лет); и подростков (от 12 лет до 21 года (вплоть до двадцать второго дня рождения, не включая этот день)). Berhman RE, Kliegman R, Arvin AM, Nelson WE. Nelson Textbook of Pediatrics, 15e изд. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1996; Rudolph AM, et al. Rudolph's Pediatrics, 21e изд. New York: McGraw-Hill, 2002; и Avery MD, First LR. Pediatric Medicine, 2e изд. Baltimore: Williams & Wilkins; 1994.

В некоторых вариантах реализации любого из способов или применений, описанных в настоящем документе, исследование применяется для определения возможного наличия у пациента мутации KRas G12C с использованием образца (например, биологического образца или образца для биопсии (такого как залитого в парафин образца для биопсии), взятого у пациента (например, пациента, предположительно страдающего от рака, связанного с KRas G12C, пациента, имеющего один или более симптомов рака, связанного с KRas G12C, и/или пациента, имеющего повышенный риск развития рака, связанного с KRas G12C), и может включать, например, секвенирование нового поколения, иммуногистохимию, флуоресцентную микроскопию, анализ FISH с зондом "Break-apart", саузерн-блоттинг, вестерн-блоттинг, анализ FACS, нозерн-блоттинг и ПЦР-амплификацию (например, ОТ-ПЦР, количественную ОТ-ПЦР в реаль-

ном времени, аллель-специфическое генотипирование или цкПЦР). В данной области техники хорошо известно, что исследования, как правило, проводят, например, с использованием по меньшей мере одного зонда с меченой нуклеиновой кислотой или по меньшей мере одного меченого антитела или его антиген-связывающего фрагмента.

Термин "регулирующий орган" представляет собой государственный орган, утверждающий медицинское использование фармацевтических агентов в данном государстве. Например, неограничивающим примером регулирующего органа является Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA).

Термин "амино" относится к $-\text{NH}_2$;

Термин "ацил" относится к $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$.

Термин "алкил" в настоящем документе относится к линейным или разветвленным алифатическим группам, содержащим от 1 до 12 атомов углерода, 1-8 атомов углерода, 1-6 атомов углерода или 1-3 атомов углерода, которые необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями. Примеры алкильных групп включают без ограничений метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил и гексил.

Термин "галогеналкил" относится к алкильной цепи, в которой один или более атомов водорода заменены на галоген. Примерами галогеналкилов являются трифторметил, дифторметил и фторметил.

Термин "галогеналкилокси" относится к $-\text{O}$ -галогеналкилу.

"Алкиленовая" группа представляет собой алкильную группу, такую как определено выше, которая расположена между двумя другими химическими группами и служит для их соединения. Примеры алкиленовых групп включают без ограничений метилен, этилен, пропилен и бутилен.

Термин "алкокси" относится к $-\text{OC}_1\text{-C}_6$ алкилу.

Термин "циклоалкил" в настоящем документе включает насыщенные и частично ненасыщенные циклические углеводородные группы, содержащие от 3 до 12 атомов углерода, например, от 3 до 8 атомов углерода, в качестве дополнительного примера от 3 до 6 атомов углерода, где циклоалкильная группа дополнительно является необязательно замещенной. Примеры циклоалкильных групп включают без ограничений циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил, циклогексенил, циклогептил и циклооктил.

Термин "гетероалкил" относится к алкильной группе, такой как определено выше, где один или более атомов углерода в цепи заменены на гетероатом, выбранный из группы, состоящей из O, S и N.

В настоящем документе термин "гидроксиалкил" относится к $-\text{алкил}-\text{OH}$.

Термин "дигидроксиалкил" относится к алкильной группе, такой как определено в настоящем документе, где каждый из двух атомов углерода замещен гидроксильной группой.

Термин "алкиламинил" относится к $-\text{TK}^x\text{-алкилу}$, где R^x представляет собой водород. В одном из вариантов реализации R^x представляет собой водород.

Термин "диалкиламинил" относится к $-\text{N}(\text{R}^y)_2$, где каждый R^y представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкил.

Термин "алкиламинилалкил" относится к $-\text{алкил}-\text{NR}^x\text{-алкилу}$, где R^x представляет собой водород. В одном из вариантов реализации R^x представляет собой водород.

Термин "диалкиламинилалкил" относится к $-\text{алкил}-\text{N}(\text{R}^y)_2$, где каждый R^y представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкил, причем алкил в $-\text{алкил}-\text{N}(\text{R}^y)_2$ может быть необязательно замещен гидрокси или гидроксиалкилом.

"Арильная" группа представляет собой $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ ароматический фрагмент, содержащий от одного до трех ароматических колец, который является необязательно замещенным. В одном из вариантов реализации арильная группа представляет собой $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арильную группу. Примеры арильных групп включают без ограничений фенил, нафтил, антраценил, флуоренил и дигидробензофуранил.

"Аралкильная" или "арилалкильная" группа содержит арильную группу ковалентно связанную с алкильной группой, каждая из которых независимо может быть необязательно замещенной или незамещенной. Примером аралкильной группы является $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{алкил}(\text{C}_6\text{-C}_{10})\text{арил}$, включая без ограничений бензил, фенэтил и нафтилметил. Примером замещенного аралкила является аралкил, в котором алкильная группа замещена гидроксиалкилом.

"Гетероциклическая" или "гетероциклическая" группа представляет собой кольцевую структуру, содержащую от примерно 3 до примерно 12 атомов, например, от 4 до 8 атомов, где один или более атомов выбраны из группы, состоящей из N, O и S, причем остальные атомы в кольце представляют собой углерод. Гетероцикл может представлять собой моноциклическую, бициклическую, спироциклическую или мостиковую систему колец. Гетероциклическая группа необязательно замещена R^7 по атому углерода или азота в одном или более положениях, где R^7 такой, как определено для формулы I. Гетероциклическая группа также независимо необязательно замещена по атому азота алкилом, арилом, аралкилом, алкилкарбонилем, алкилсульфонилом, арилкарбонилем, арилсульфонилом, алкоксикарбонилем, аралкоксикарбонилем или по атому серы оксо или низшим алкилом. Примеры гетероциклических групп включают без ограничений эпокси, азетидинил, азиридинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пирролидинил, пирролидинонил, пиперидинил, пиперазинил, имидазолидинил, тиазолидинил, дитианил, тритианил, диоксоланил, оксазолидинил, оксазолидинонил, декагидрохинолинил, пиперидонил, 4-пиперидинонил, тиоморфолинил, тиоморфолинил-1,1-диоксид, морфолинил, оксазепанил, азабицикло-

гексаны, азабициклопептаны и окса-азабициклопептаны. Из объема указанного термина конкретным образом исключены соединения, содержащие расположенные по соседству атомы O и/или S в кольце.

Термин "гетероциклилалкил" относится к гетероциклильной группе, такой как определено в настоящем документе, связанной с остальной частью молекулы через алкильный линкер, где алкильный линкер в гетероциклилалкиле может быть необязательно замещен гидроксидом или гидроксилалкилом.

В настоящем документе термин "гетероарил" относится к группам, содержащим от 5 до 14 атомов в кольце, предпочтительно 5, 6, 9 или 10 атомов в кольце; содержащим 6, 10 или 14 π-электронов, объединенных в общую циклическую систему; и содержащим, помимо атомов углерода, от одного до трех гетероатомов в кольце, выбранных из группы, состоящей из N, O и S. Примеры гетероарильных групп включают акридинил, азоксинил, бензимидазол, бензофуранил, бензотиофуранил, бензотиофенил, бензоксазол, бензтиазол, бензтриазол, бензтетразол, бензизоксазол, бензизотиазол, бензимидазолинил, карбазол, 4aH-карбазол, карболилин, хроманил, хроменил, циннолинил, фуранил, фуразанил, имидазолинил, имидазол, 1H-индазол, индоленил, индолинил, индолизинил, индолил, 3H-индолил, изобензофуранил, изохроманил, изоиндазол, изоиндолинил, изоиндолил, изохинолинил, изотиазол, изоксазол, метилendioксифенил, нафтиридинил, октагидроизохинолинил, оксадиазол, 1,2,3-оксадиазол, 1,2,4-оксадиазол, 1,2,5-оксадиазол, 1,3,4-оксадиазол, оксазолидинил, оксазол, оксазолидинил, пиримидинил, фенантридинил, фенантролинил, феназинил, фенотиазинил, феноксатинил, феноксазинил, фталазинил, пиперонил, птеридинил, пурилин, пиранил, пиразинил, пиразолидинил, пиразолинил, пиразол, пиридазинил, пиридооксазол, пиридоимидазол, пиридотиазол, пиридинил, пиридил, пиримидинил, пирролинил, 2H-пирролил, пирролил, хиназолинил, хинолинил, 4H-хинолизинил, хиноксалинил, хинуклидинил, тетрагидроизохинолинил, тетрагидрохинолинил, тетразол, 6H-1,2,5-гиадиазинил, 1,2,3-гиадиазол, 1,2,4-гиадиазол, 1,2,5-гиадиазол, 1,3,4-гиадиазол, тиантренил, тиазол, тиенил, тиенотиазол, тиенооксазол, тиеноимидазол, тиофенил, триазинил, 1,2,3-триазол, 1,2,4-триазол, 1,2,5-триазол, 1,3,4-триазол и ксантенил.

"Гетероарилалкильная" группа содержит гетероарильную группу, ковалентно связанную с алкильной группой, где место присоединения радикала находится при алкильной группе, каждая из которых независимо является необязательно замещенной или незамещенной. Примеры гетероарилалкильных групп включают гетероарильную группу, содержащую 5, 6, 9 или 10 атомов в кольце, связанную с C₁-C₆ алкильной группой. Примеры гетероарилалкильных групп включают пиридилметил, пиридилэтил, пирролилметил, пирролилэтил, имидазолилметил, имидазолилэтил, тиазолилметил, тиазолилэтил, бензимидазолилметил, бензимидазолилэтил, хиназолинилметил, хинолинилметил, хинолинилэтил, бензофуранилметил, индолинилэтил, изохинолинилметил, изоиндолилметил, циннолинилметил и бензотиофенилэтил. Из объема указанного термина конкретным образом исключены соединения, содержащие расположенные по соседству атомы O и/или S в кольце.

В настоящем документе "эффективное количество" соединения представляет собой количество, достаточное для отрицательной модуляции или ингибирования активности целевой мишени, т.е. SHP-2 или KRas G12C. Указанное количество можно вводить в виде одной дозы, или можно вводить согласно режиму, в котором оно является эффективным.

В настоящем документе "терапевтически эффективное количество" соединения представляет собой количество, достаточное для ослабления или облегчения некоторым образом симптома, или остановки или обращения вспять прогрессирования состояния, или отрицательной модуляции или ингибирования активности SHP-2 или KRas G12C. Указанное количество можно вводить в виде одной дозы, или можно вводить согласно режиму, в котором оно является эффективным.

В настоящем документе "терапевтически эффективное количество комбинации" двух соединений представляет собой количество, которое при совместном использовании синергически повышает активность комбинации по сравнению с терапевтически эффективным количеством каждого соединения к комбинации, т.е. обеспечивает более чем просто аддитивный эффект. В качестве альтернативы, терапевтически эффективное количество *in vivo* комбинации ингибитора SHP-2 или его фармацевтически приемлемой соли, или содержащей его фармацевтической композиции, и соединения-ингибитора KRas G12C формулы (I), формулы I-A или формулы I-B или его фармацевтически приемлемой соли, или содержащей его фармацевтической композиции, обеспечивает повышенную продолжительность общей выживаемости ("ОВ") у субъектов по сравнению с лечением только ингибитором KRas G12C. В одном из вариантов реализации терапевтически эффективное количество *in vivo* комбинации ингибитора SHP-2 или его фармацевтически приемлемой соли, или содержащей его фармацевтической композиции, и соединения-ингибитора KRas G12C формулы (I), формулы I-A или формулы I-B или его фармацевтически приемлемой соли, или содержащей его фармацевтической композиции, обеспечивает повышенную продолжительность выживаемости без прогрессирования ("ВБП") у субъектов по сравнению с лечением только ингибитором KRas G12C. В одном из вариантов реализации терапевтически эффективное количество *in vivo* комбинации ингибитора SHP-2 или его фармацевтически приемлемой соли, или содержащей его фармацевтической композиции, и соединения-ингибитора KRas G12C формулы (I), формулы I-A или формулы I-B или его фармацевтически приемлемой соли, или содержащей его фармацевтической композиции, обеспечивает повышенную регрессию опухоли у субъектов по сравнению с лечением только ин-

гибитором KRas G12C. В одном из вариантов реализации терапевтически эффективное количество *in vivo* комбинации ингибитора SHP-2 или его фармацевтически приемлемой соли, или содержащей его фармацевтической композиции, и соединения-ингибитора KRas G12C формулы (I), формулы I-A или формулы I-B или его фармацевтически приемлемой соли, или содержащей его фармацевтической композиции, обеспечивает повышенное подавление роста опухоли у субъектов по сравнению с лечением только ингибитором KRas G12C. В одном из вариантов реализации терапевтически эффективное количество *in vivo* комбинации ингибитора SHP-2 или его фармацевтически приемлемой соли, или содержащей его фармацевтической композиции, и соединения-ингибитора KRas G12C формулы (I), формулы I-A или формулы I-B или его фармацевтически приемлемой соли, или содержащей его фармацевтической композиции, обеспечивает повышение продолжительности стабилизации заболевания у субъектов по сравнению с лечением только ингибитором KRas G12C. Количество каждого соединения в комбинации может быть таким же, что и терапевтически эффективное количество каждого соединения при отдельном введении в рамках монотерапии, или отличаться от него при условии, что комбинация является синергической. Указанные количества можно вводить в виде одной дозы, или можно вводить согласно режиму, в котором они являются эффективными. В настоящем документе "лечение" обозначает любой способ, в результате которого ослабляются или иным образом благоприятно изменяются симптомы или патологические признаки состояния, нарушения или заболевания. Лечение также включает любое фармацевтическое применение композиций, описанных в настоящем документе.

В настоящем документе ослабление симптомов конкретного нарушения путем введения конкретной фармацевтической композиции относится к любому облегчению, которое может быть постоянным или временным, долгосрочным или краткосрочным, которое может быть объяснено или связано с введением композиции.

В настоящем документе термин "примерно", если его используют для модификации определенного в числовой форме параметра (например, дозы ингибитора KRAS или ингибитора SHP-2, или их фармацевтически приемлемых солей, или продолжительности лечения способом комбинированной терапии, описанным в настоящем документе), означает, что указанный параметр может изменяться в пределах 10% ниже или выше указанного числового значения данного параметра. Например, доза примерно 5 мг/кг день может составлять от 4,5 мг/кг до 5,5 мг/кг. Подразумевается, что "примерно", если его используют в начале списка параметров, модифицирует каждый параметр. Например, "примерно 0,5 мг, 0,75 мг или 1,0 мг" обозначает примерно 0,5 мг, примерно 0,75 мг или примерно 1,0 мг. Аналогично, "примерно 5% или более, 10% или более, 15% или более, 20% или более и 25% или более" обозначает примерно 5% или более, примерно 10% или более, примерно 15% или более, примерно 20% или более и примерно 25% или более.

Соединения-ингибиторы

Согласно одному из аспектов изобретения в настоящем документе предложены способы лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества комбинации ингибитора SHP-2 или его фармацевтически приемлемой соли или содержащей его фармацевтической композиции и ингибитора KRAS G12C формулы (I), формулы I-A или формулы I-B или его фармацевтически приемлемой соли или содержащей его фармацевтической композиции.

1. Ингибиторы SHP-2.

Фосфатаза 2, содержащая домен гомологии Src 2 (SH2), ("SHP-2") представляет собой нерецепторную протеинтирозинфосфатазу млекопитающих, кодируемую геном PTPN11, которая задействована в передаче сигнала по путям Ras-митоген-активированной протеинкиназы, JAK-STAT или фосфоинозитол-3-киназы (PI3K)-АКТ-mTOR. Полипептид SHP-2 содержит два домена гомологии Src 2 (SH2) (N-SH2 и C-SH2), расположенные в N-концевой области, и два возможных участка связывания домена Grb2 SH2, расположенные в C-концевой области. Было показано, что SHP-2 запускает механизм немутационной лекарственной устойчивости в ответ на ингибиторы тирозинкиназ (TKI). Например, было показано, что повышение активности SHP-2 фосфатазы придает устойчивость к ингибитору TKI иматинибу (например, см. Li et al., (2018) *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 360-249-256). Было показано, что дополнительное использование ингибитора SHP-2 позволяет преодолевать устойчивость, благодаря блокированию как пути RAF/MEK/ERK, так и путей PI3K/АКТ/mTOR. Кроме того, адаптивная устойчивость к прямому ингибированию KRas G12C посредством повторной активации пути MAPK и невозможность инактивации пути PI3K/АКТ/mTOR были устранены благодаря двойному ингибированию с использованием ингибирования PI3K (например, см. Misale et al., *Clin. Cancer Res.*, публикация в сети Интернет doi: 10.1158/1078-0432.CCR 18-0368). С учетом того, что SHP-2 может модулировать путь PI3K/АКТ/mTOR, двойное ингибирование с применением SHP-2 может позволять преодолевать разные механизмы внутренней клеточной адаптивной и/или приобретенной устойчивости к прямому ингибированию KRas G12C.

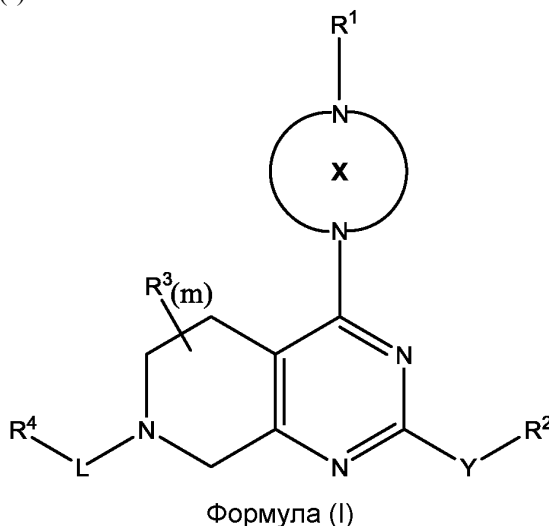
Было разработано несколько ингибиторов, обладающих активностью в отношении SHP-2. Примеры ингибиторов SHP-2 включают, но не ограничиваются указанными, SHP-099 (дигидрохлорид 6-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)-3-(2,3-дихлорфенил)пиразин-2-амин); RMC-4550 (3-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-(2,3-дихлорфенил)-5-метилпиразин-2-ил)метанол), RMC-4630 (Revo-

lution Medicine) и TNO155 (Novartis). RMC-4630 и TNO155 находятся на 1 фазе клинических испытаний у взрослых людей, страдающих от конкретных запущенных солидных опухолей.

Способы получения ингибиторов SHP-2 хорошо известны специалистам в данной области техники, и ингибиторы SHP-2 могут быть получены у разных коммерческих поставщиков в формах, подходящих как для исследования, так и для применения у человека. Кроме того, ингибиторы SHP-2, подходящие для применения в композициях и способах, описанных в настоящем документе, и способы получения указанных ингибиторов описаны в опубликованных заявках на патент США №: US20190127378; US20180251471; US 20180201623; US 20180186770; US20180170862; US 20180065949; US20170204080; US20170166510; US20170011975; US201200334186; US20120257184; US20110190315; US20090042788; US20080194563; US20080058431; US20080058431; US20040121384; US20040043434; и US20040110800.

2. Ингибиторы KRas G12C.

В одном из вариантов реализации ингибиторы KRas G12C, применяемые в способах, представляют собой соединения формулы (I)



или их фармацевтически приемлемые соли,

где X представляет собой 4-12-членное насыщенное или частично насыщенное моноциклическое, мостиковое или спироциклическое кольцо, причем насыщенное или частично насыщенное моноциклическое кольцо необязательно замещено одним или более R^8 ;

Y представляет собой связь, O, S или NR^5 ;

R^1 представляет собой $-C(O)C(R^A)$

$C(R^B)_p$ или $-SO_2C(R^A)$



$C(R^B)_p$;

R^2 представляет собой водород, алкил, гидроксиалкил, дигидроксиалкил, алкиламинилалкил, диалкиламинилалкил, $-Z-NR^5R^{10}$, гетероцикл, гетероциклилалкил, арил, гетероарил или гетероарилалкил, причем каждый из Z, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила может быть необязательно замещен одним или более R^9 ;

Z представляет собой C_1 - C_4 алкилен;

каждый R^3 независимо представляет собой C_1 - C_3 алкил, оксо или галогеналкил;

L представляет собой связь, $-C(O)-$ или C_1 - C_3 алкилен;

R^4 представляет собой водород, циклоалкил, гетероцикл, арил, аралкил или гетероарил, причем каждый из циклоалкила, гетероциклила, арила, аралкила и гетероарила может быть необязательно замещен одним или более R^6 или R^7 ;

каждый R^5 независимо представляет собой водород или C_1 - C_3 алкил;

R^6 представляет собой циклоалкил, гетероцикл, гетероциклилалкил, арил или гетероарил, причем каждый из циклоалкила, гетероциклила, арила или гетероарила может быть необязательно замещен одним или более R^7 ;

каждый R^7 независимо представляет собой галоген, гидроксил, C_1 - C_6 алкил, циклоалкил, алкокси, галогеналкил, amino, циано, гетероалкил, гидроксиалкил или Q-галогеналкил, причем Q представляет собой O или S;

R^8 представляет собой оксо, C_1 - C_3 алкил, C_2 - C_4 алкинил, гетероалкил, циано, $-C(O)OR^5$, $-C(O)N(R^5)_2$, $-N(R^5)_2$, причем C_1 - C_3 алкил может быть необязательно замещен циано, галогеном, $-OR^5$, $-N(R^5)_2$ или гетероарилом;

каждый R^9 независимо представляет собой водород, оксо, ацил, гидроксил, гидроксиалкил, циано, галоген, C_1 - C_6 алкил, аралкил, галогеналкил, гетероалкил, циклоалкил, гетероциклилалкил, алкокси, ди-

алкиламинил, диалкиламидаалкил или диалкиламинилалкил, причем C_1-C_6 алкил может быть необязательно замещен циклоалкилом;

каждый R^{10} независимо представляет собой водород, ацил, C_1-C_3 алкил, гетероалкил или гидроксиалкил;

R^{11} представляет собой галогеналкил;

R^A отсутствует или представляет собой водород, дейтерий, циано, галоген, C_1-C_3 алкил, галогеналкил, гетероалкил, $-C(O)N(R^5)_2$ или гидроксиалкил;

каждый R^B независимо представляет собой водород, дейтерий, циано, C_1-C_3 алкил, гидроксиалкил, гетероалкил, C_1-C_3 алкокси, галоген, галогеналкил, $-ZNR^5R^{11}$, $-C(O)N(R^5)_2$, $-NHC(O)C_1-C_3$ алкил, $-CH_2NHC(O)C_1-C_3$ алкил, гетероарил, гетероарилалкил, диалкиламинилалкил или гетероциклилалкил, причем гетероциклильная часть замещена одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, алкокси и C_1-C_3 алкила, при этом гетероарил или гетероарильная часть гетероарилалкила необязательно замещен(а) одним или более R^7 ;

m равен нулю или представляет собой целое число от 1 до 2;

r равен одному или двум; и при этом если

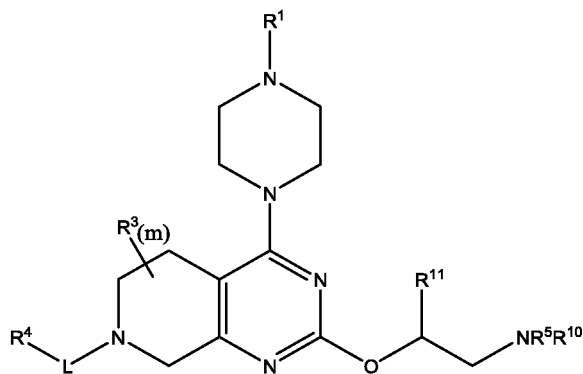


представляет собой тройную связь, то R^A отсутствует, R^B присутствует и r равен одному; или если



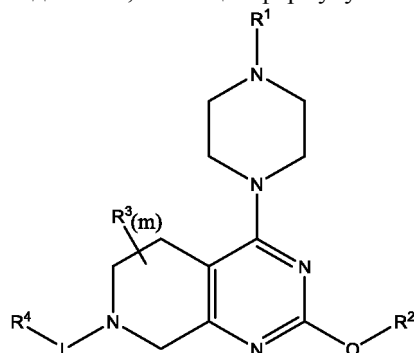
представляет собой двойную связь, то R^A присутствует, R^B присутствует и r равен двум, или R^A , R^B и атомы углерода, к которым они присоединены, образуют 5-8-членный частично насыщенный циклоалкил, необязательно замещенный одним или более R^7 .

В одном из вариантов реализации ингибиторы KRas G12C, применяемые в способах, описанных в настоящем документе, включают соединения, имеющие формулу I-A



или их фармацевтически приемлемые соли, где R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{10} , L и m такие, как определено для формулы I, R^{11} представляет собой водород, метил или гидроксиалкил, и пиперидинильное кольцо необязательно замещено R^8 , причем R^8 такой, как определено для формулы I.

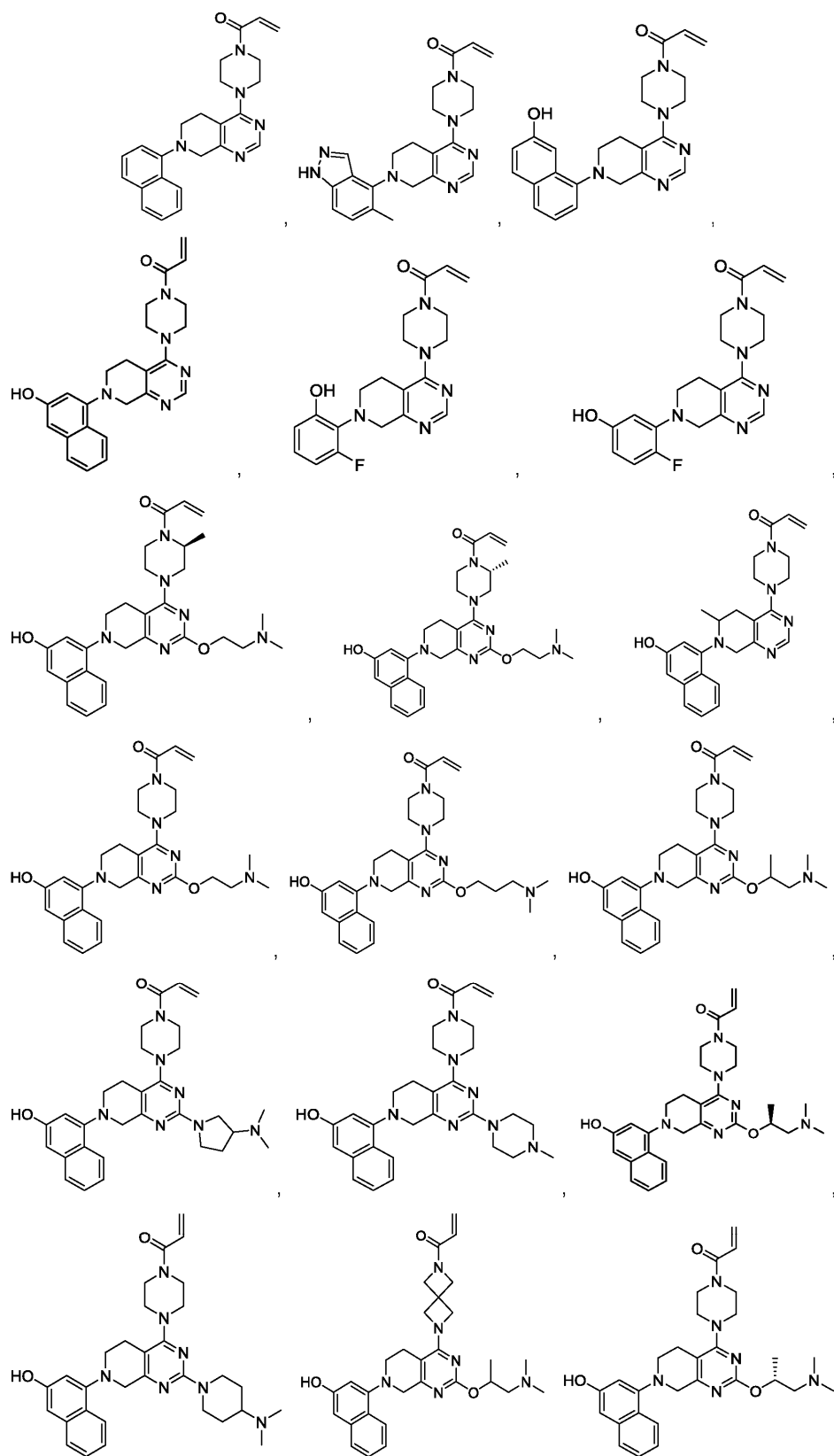
В одном из вариантов реализации ингибиторы KRas G12C, применяемые в способах, описанных в настоящем документе, включают соединения, имеющие формулу I-B

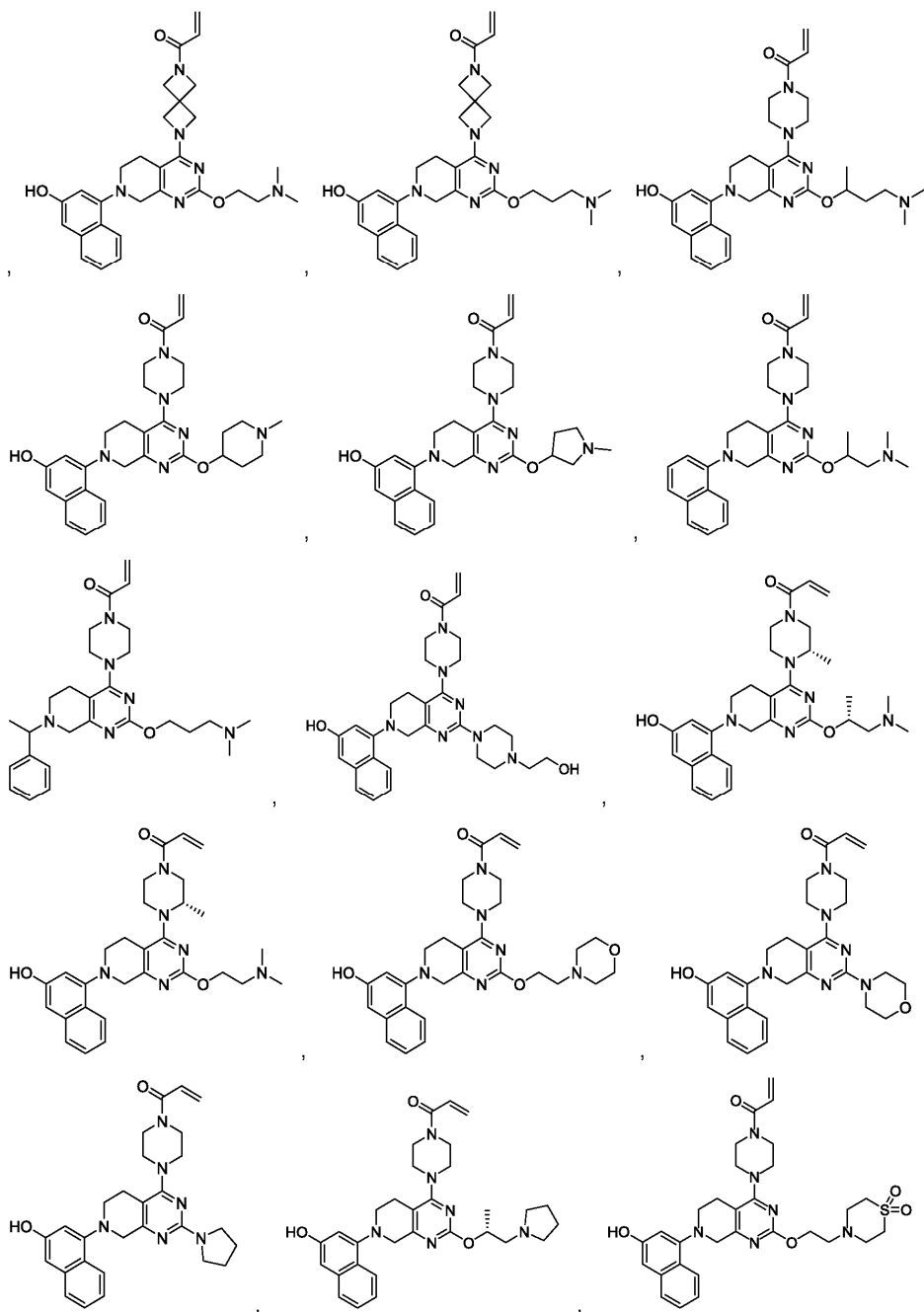


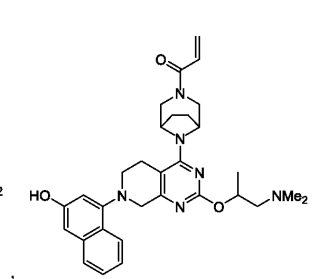
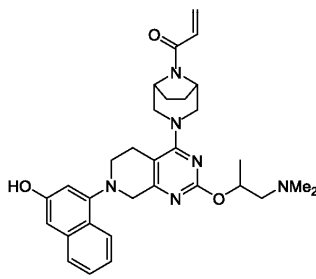
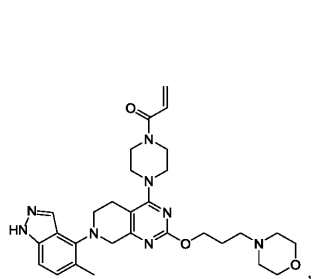
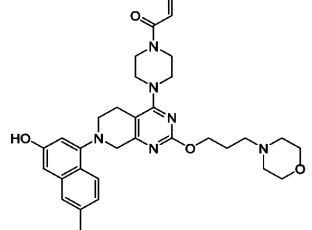
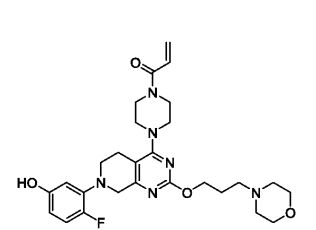
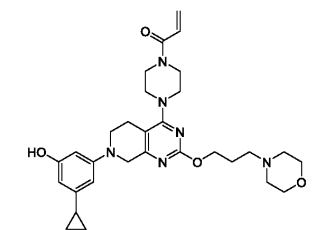
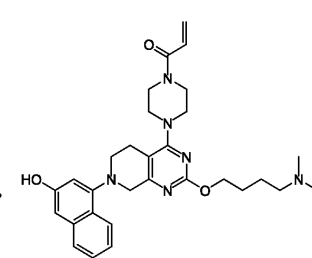
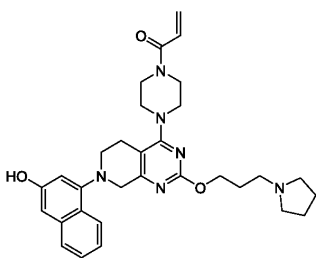
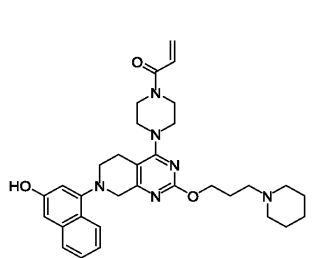
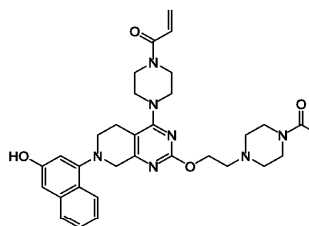
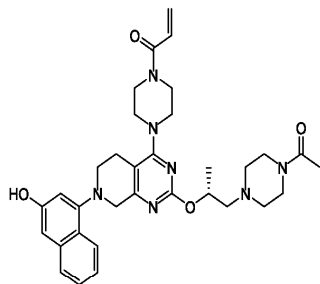
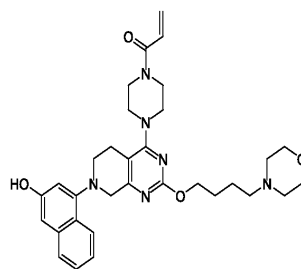
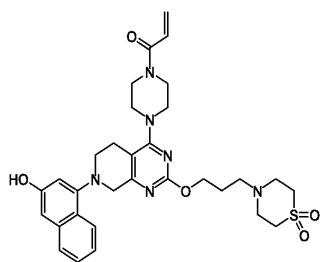
Формула I-B

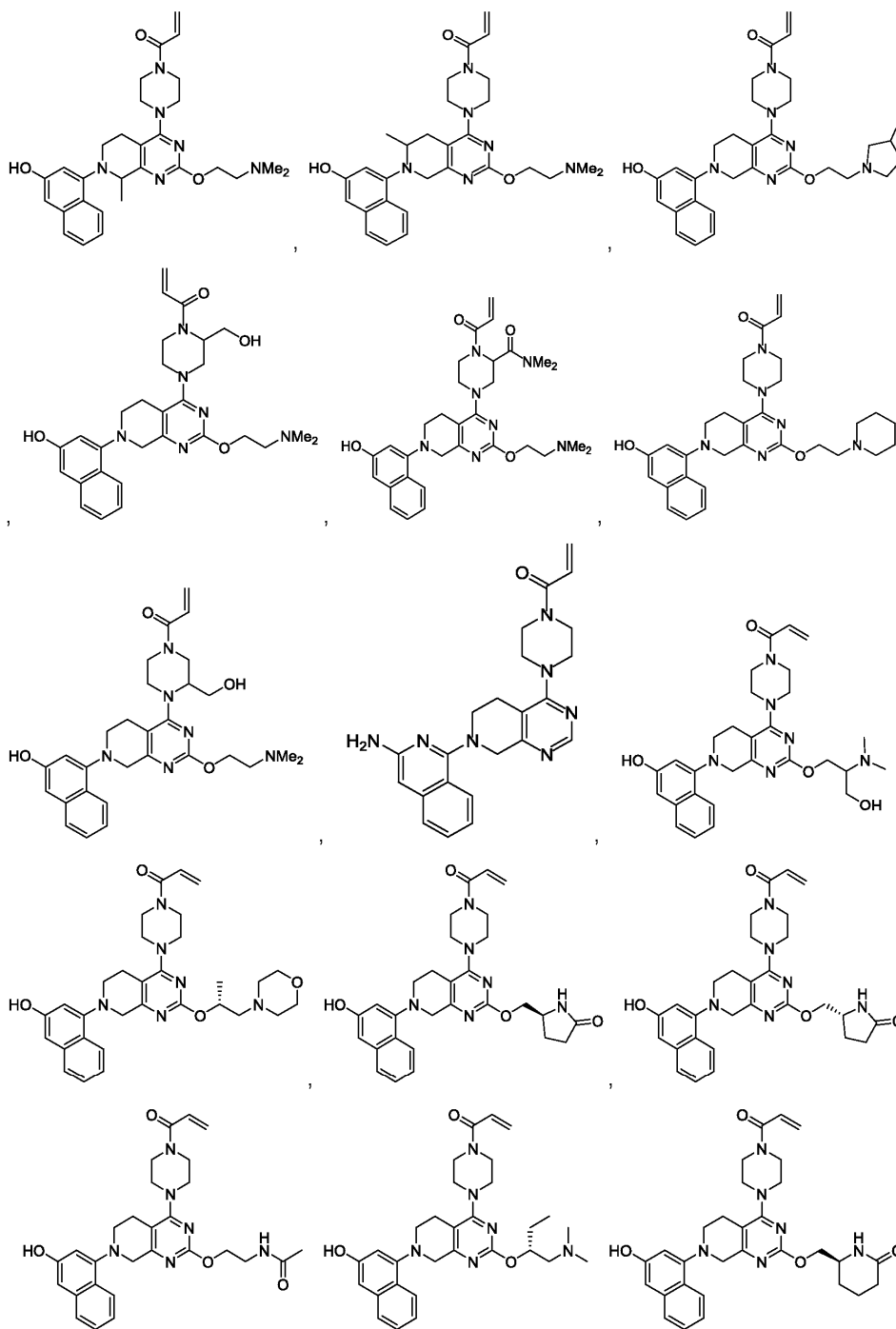
или их фармацевтически приемлемые соли, где R^1 , R^3 , R^4 , R^9 , R^{11} , L и m такие, как определено для формулы I.

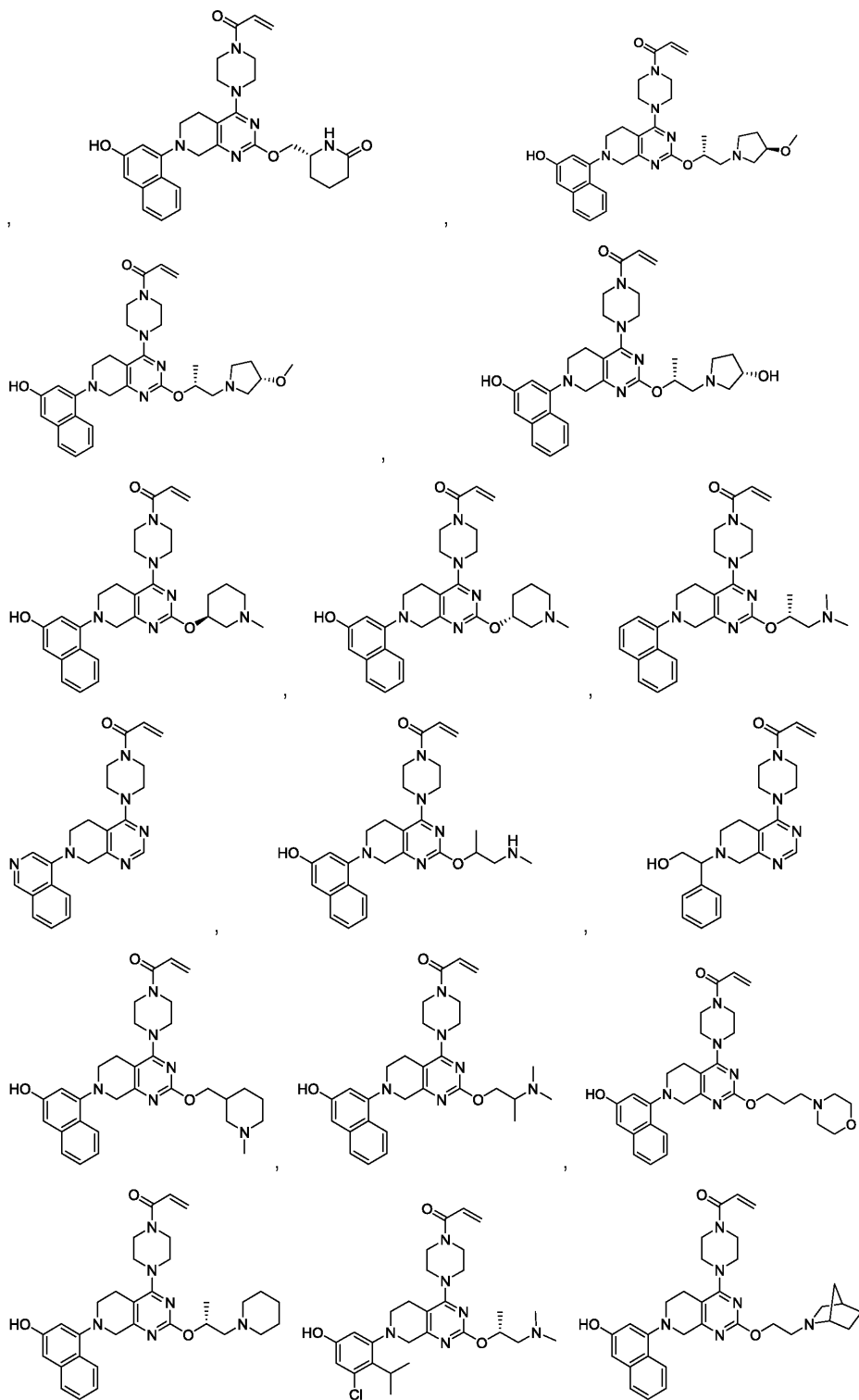
Неограничивающие примеры соединений-ингибиторов KRas G12C формулы (I), формулы I-A и формулы I-B, подходящих для способов, описанных в настоящем документе, выбраны из группы, состоящей из примеров № 1-678 (согласно нумерации, приведенной в WO 2019099524), включая следующие структуры:

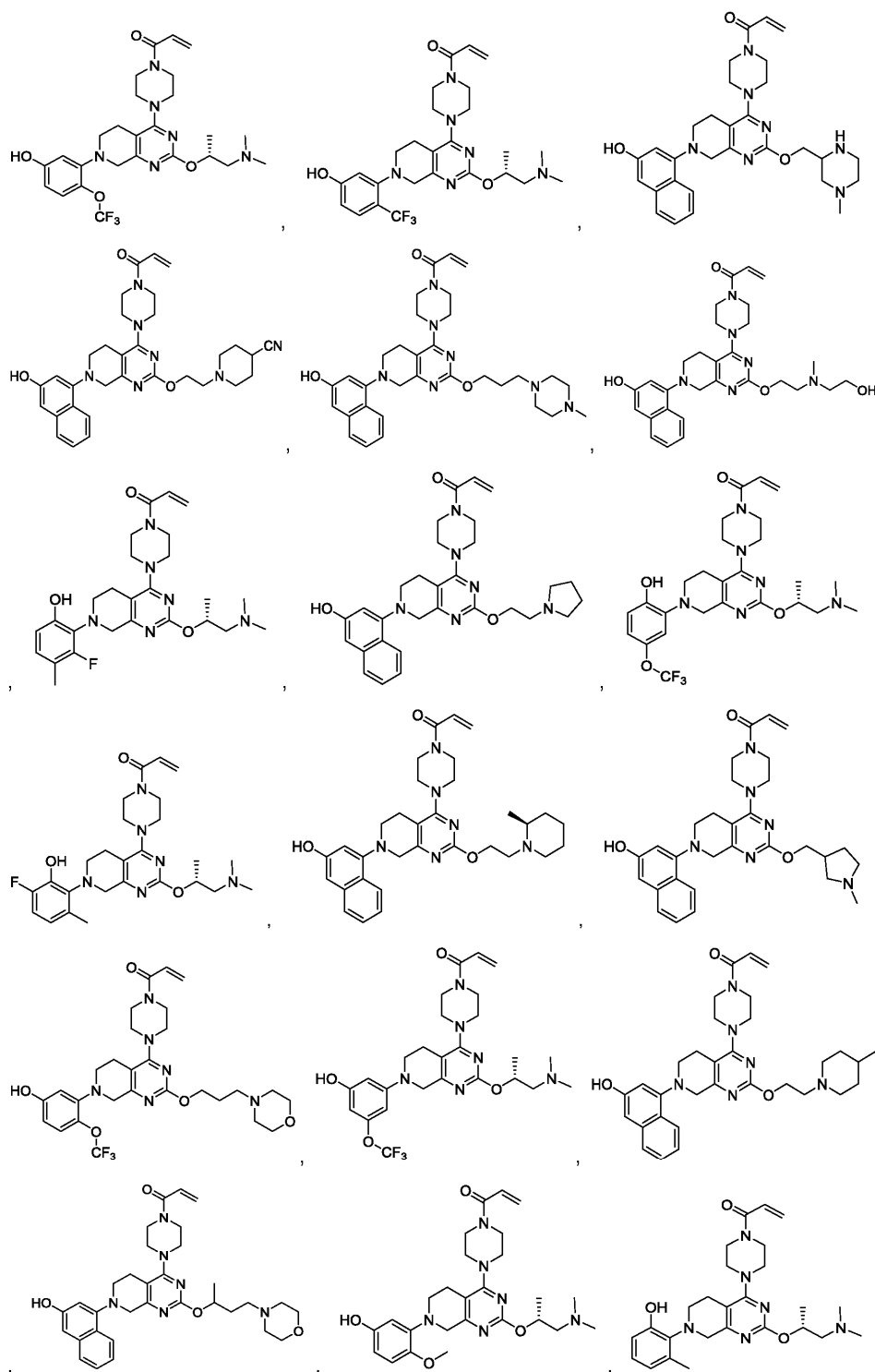


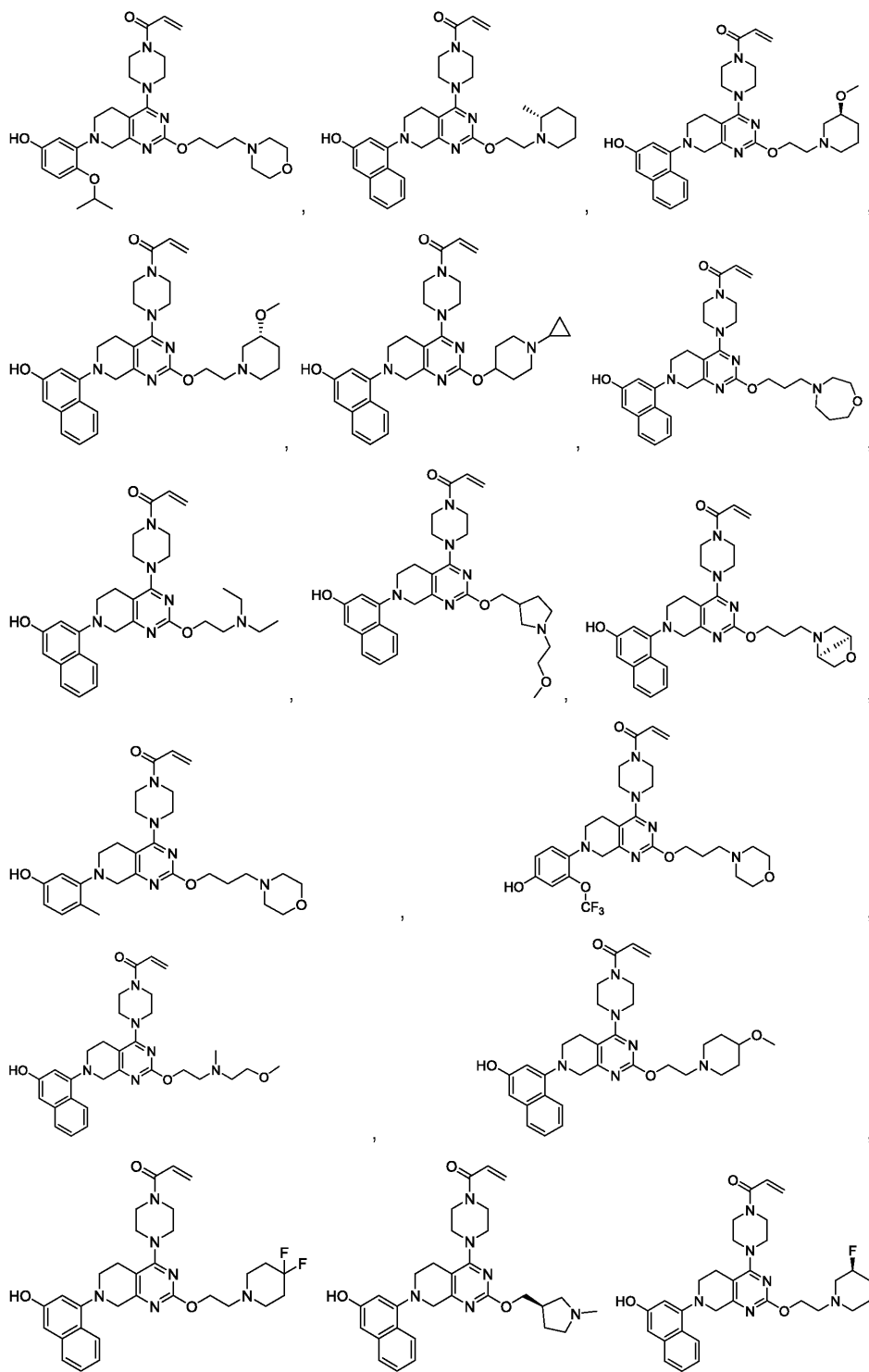


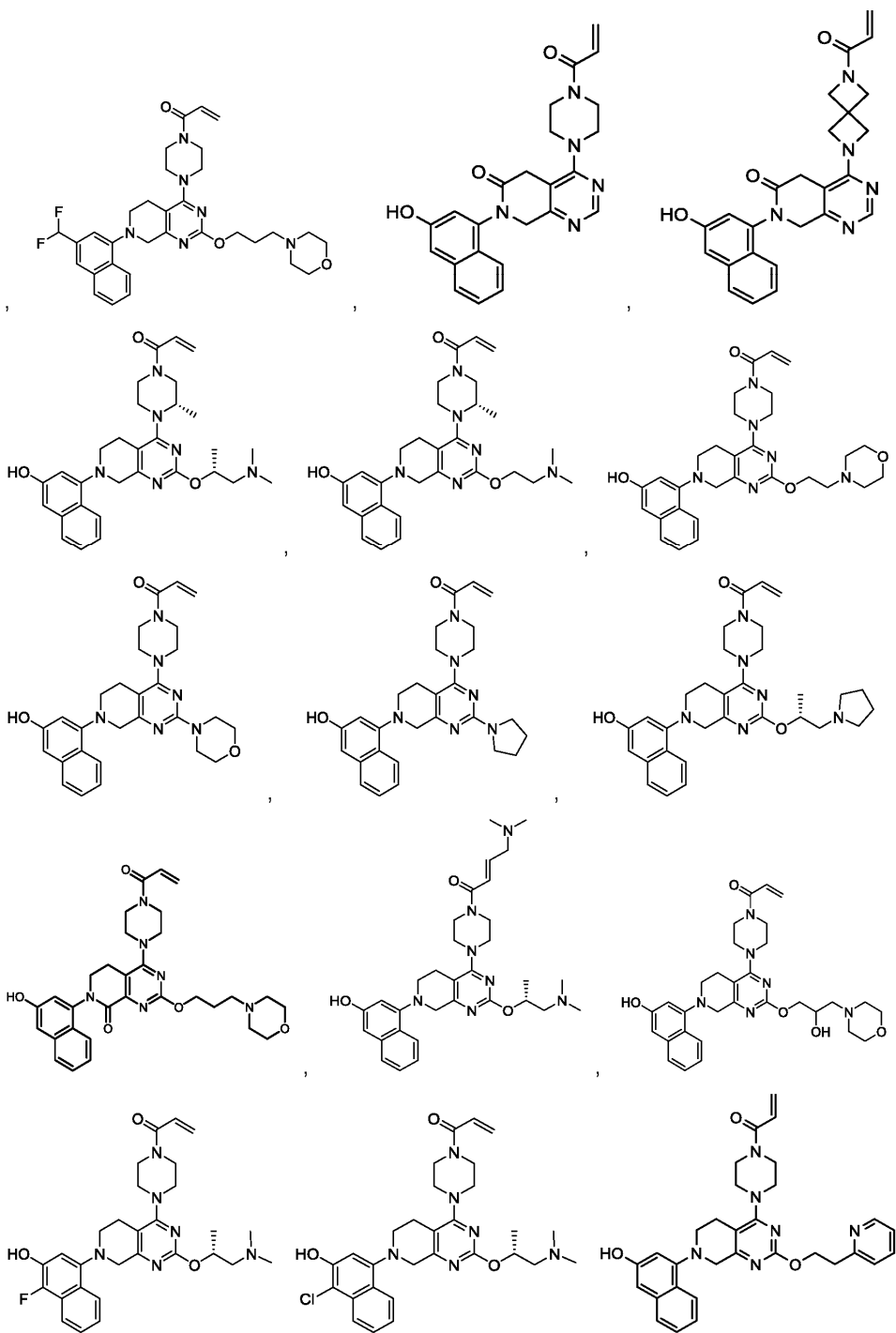


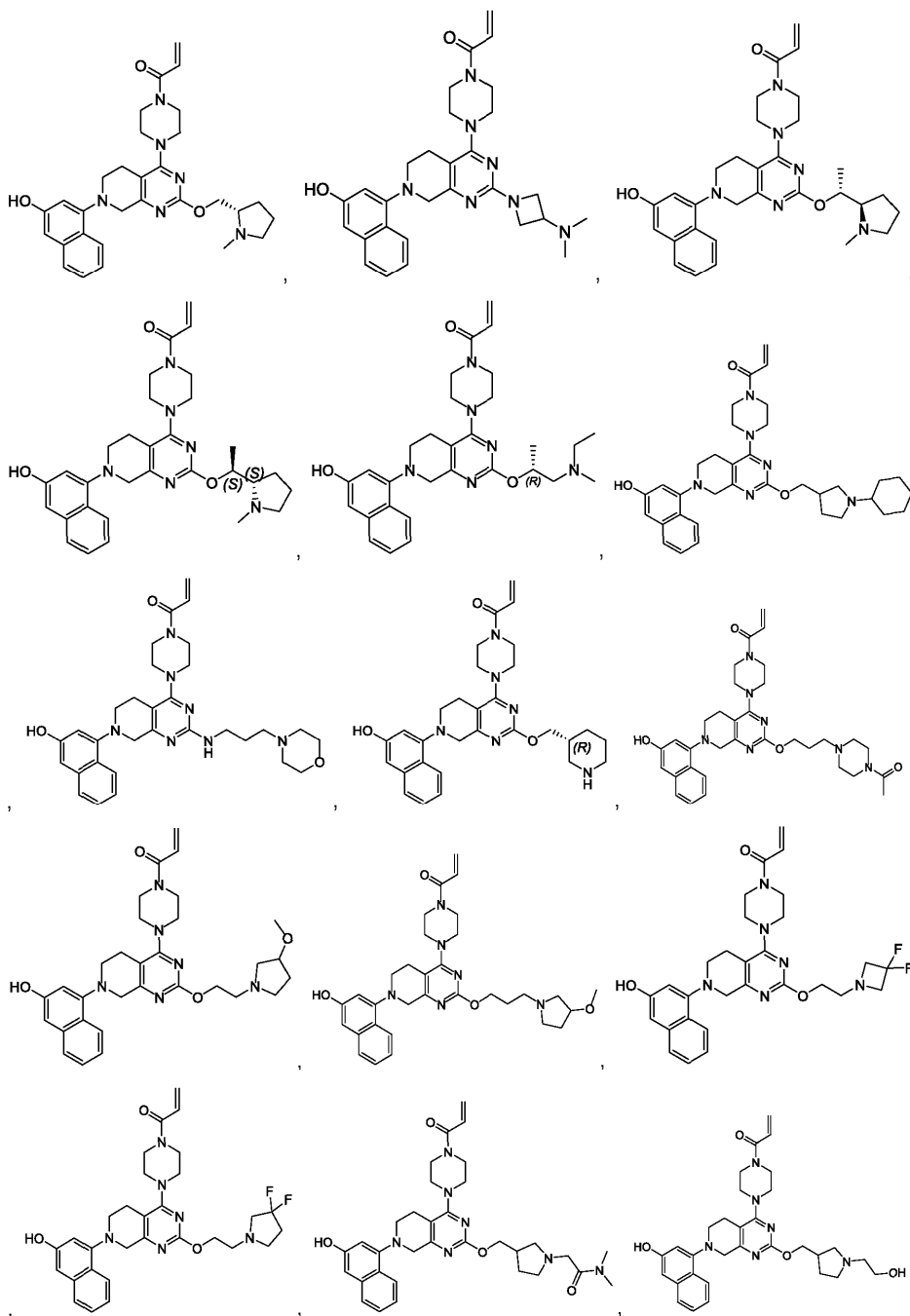


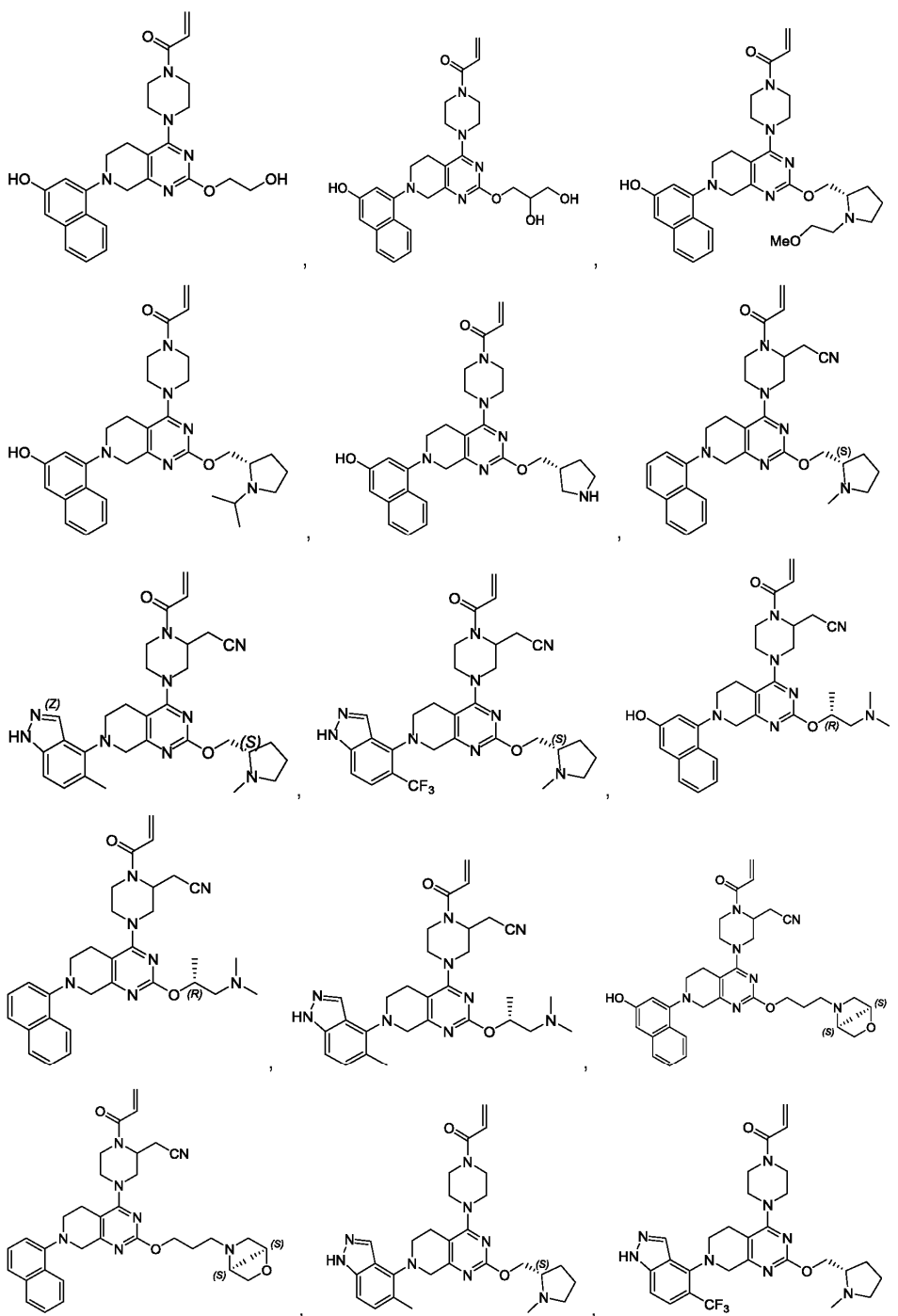


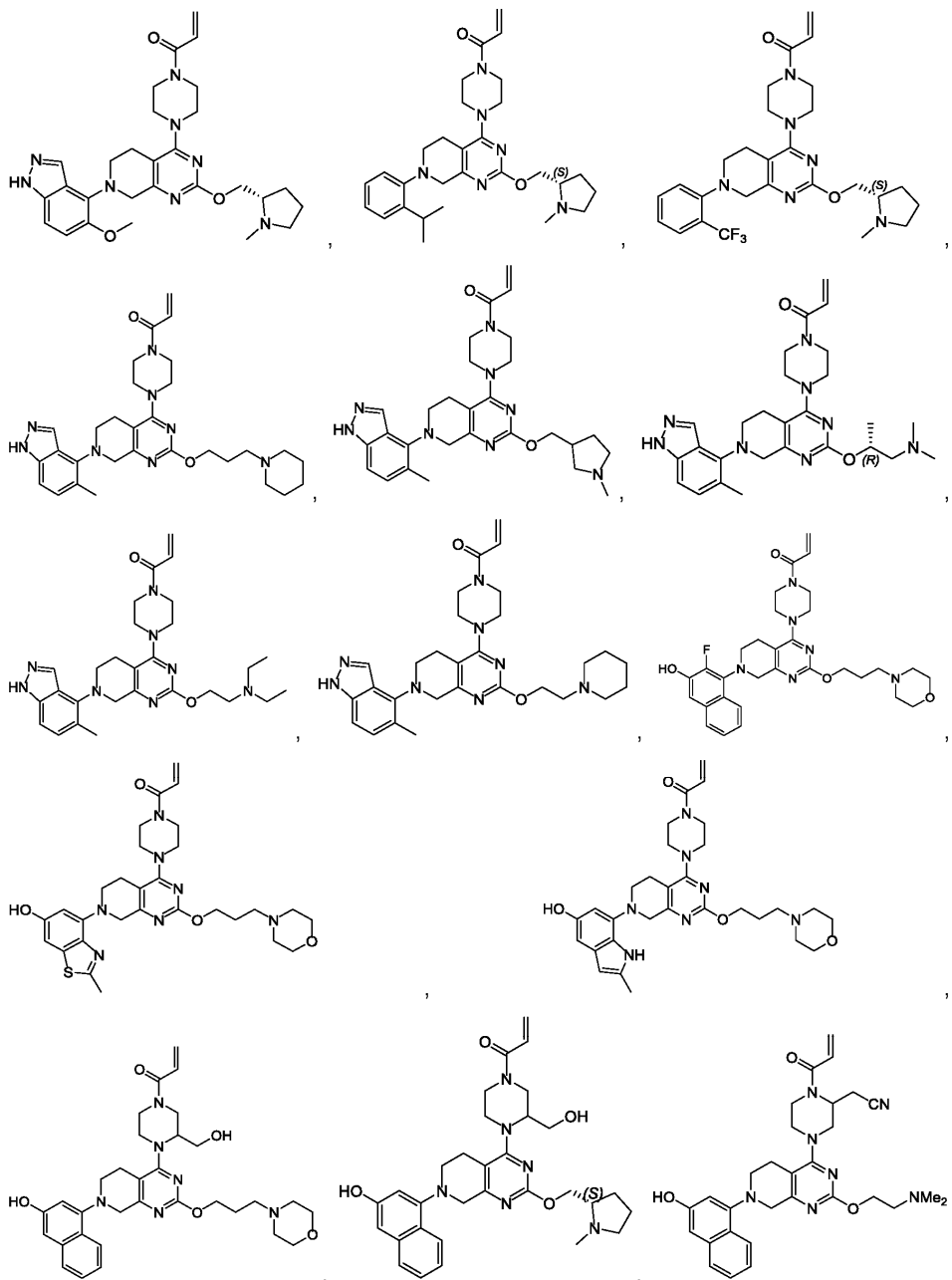


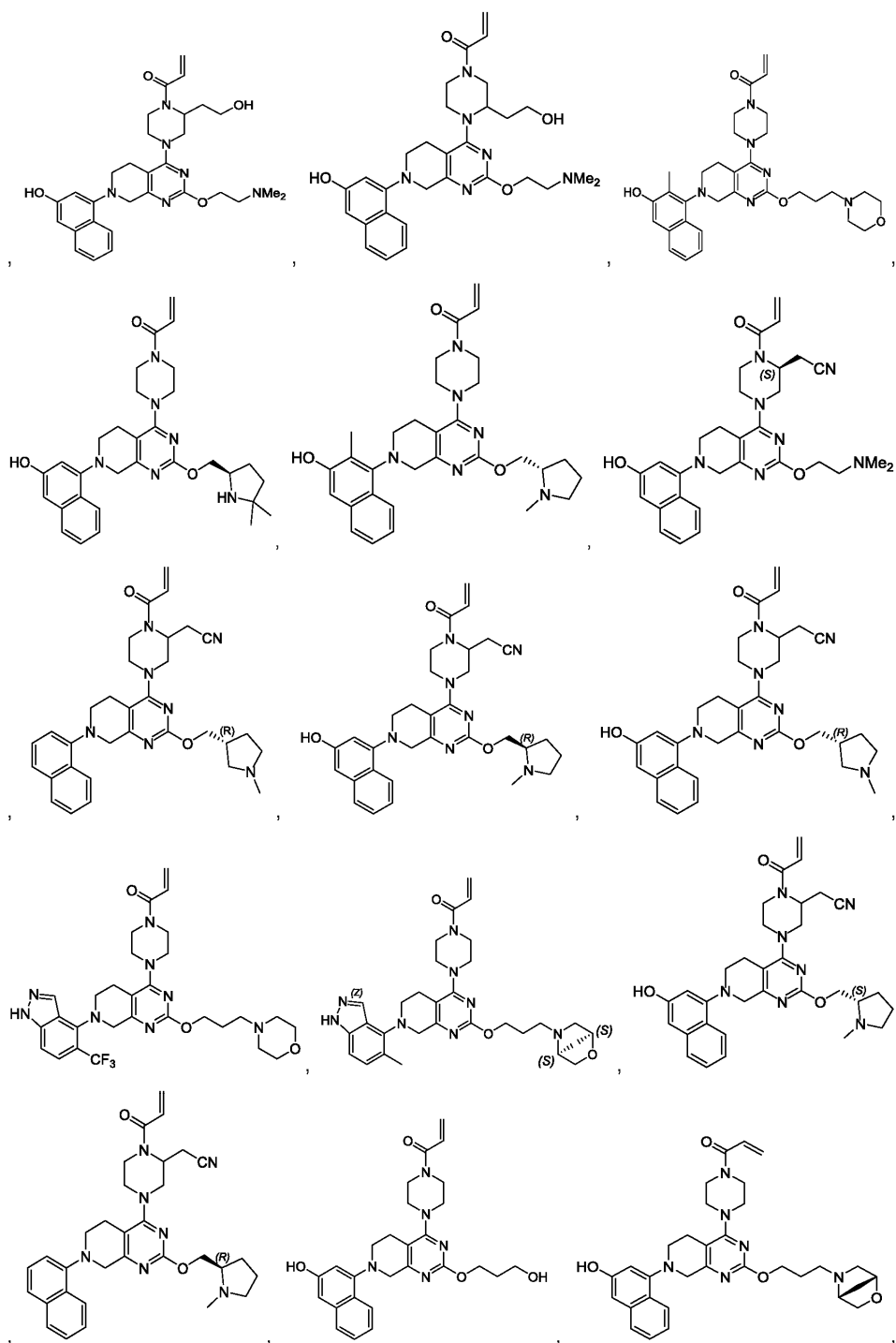


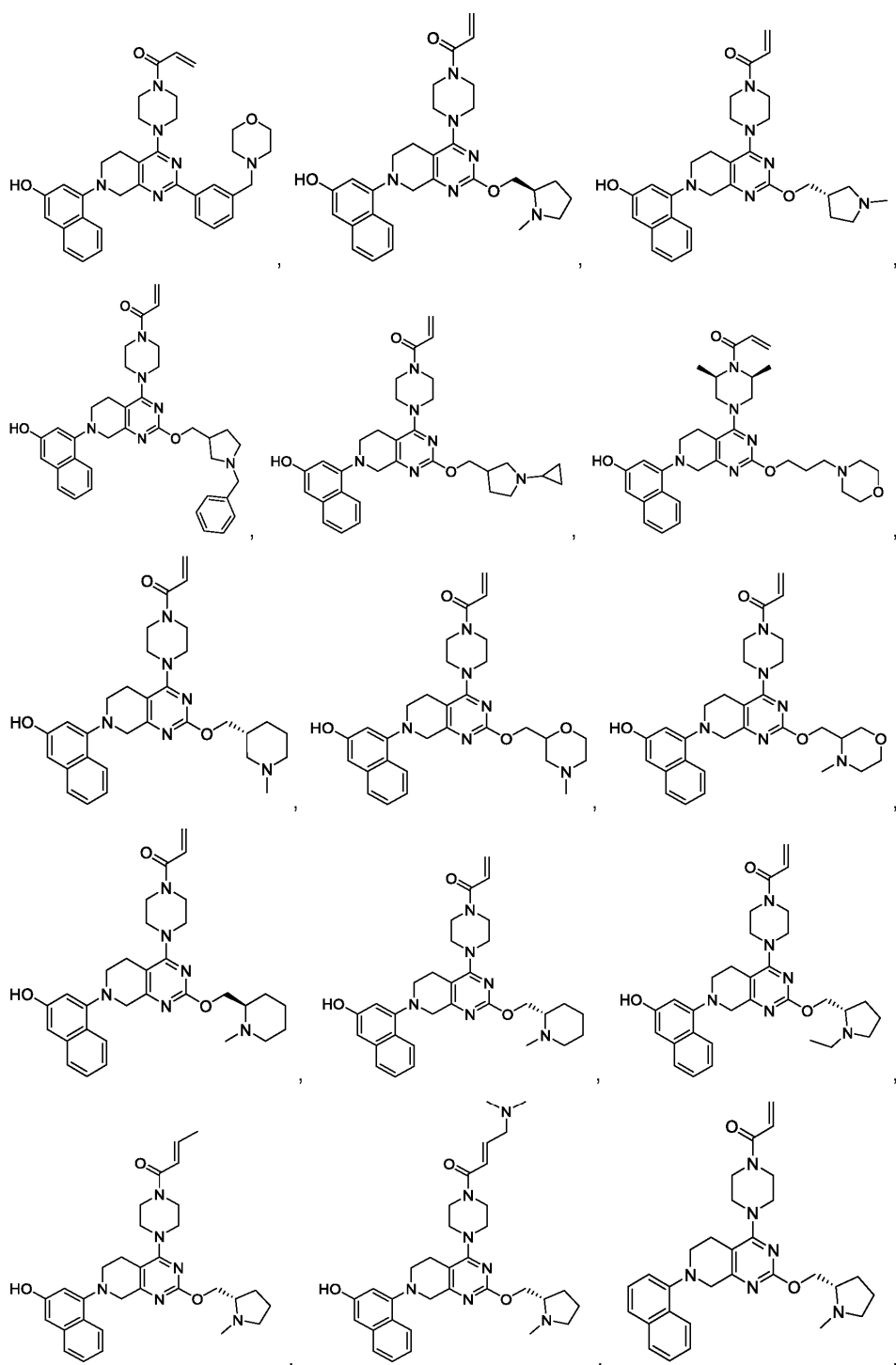


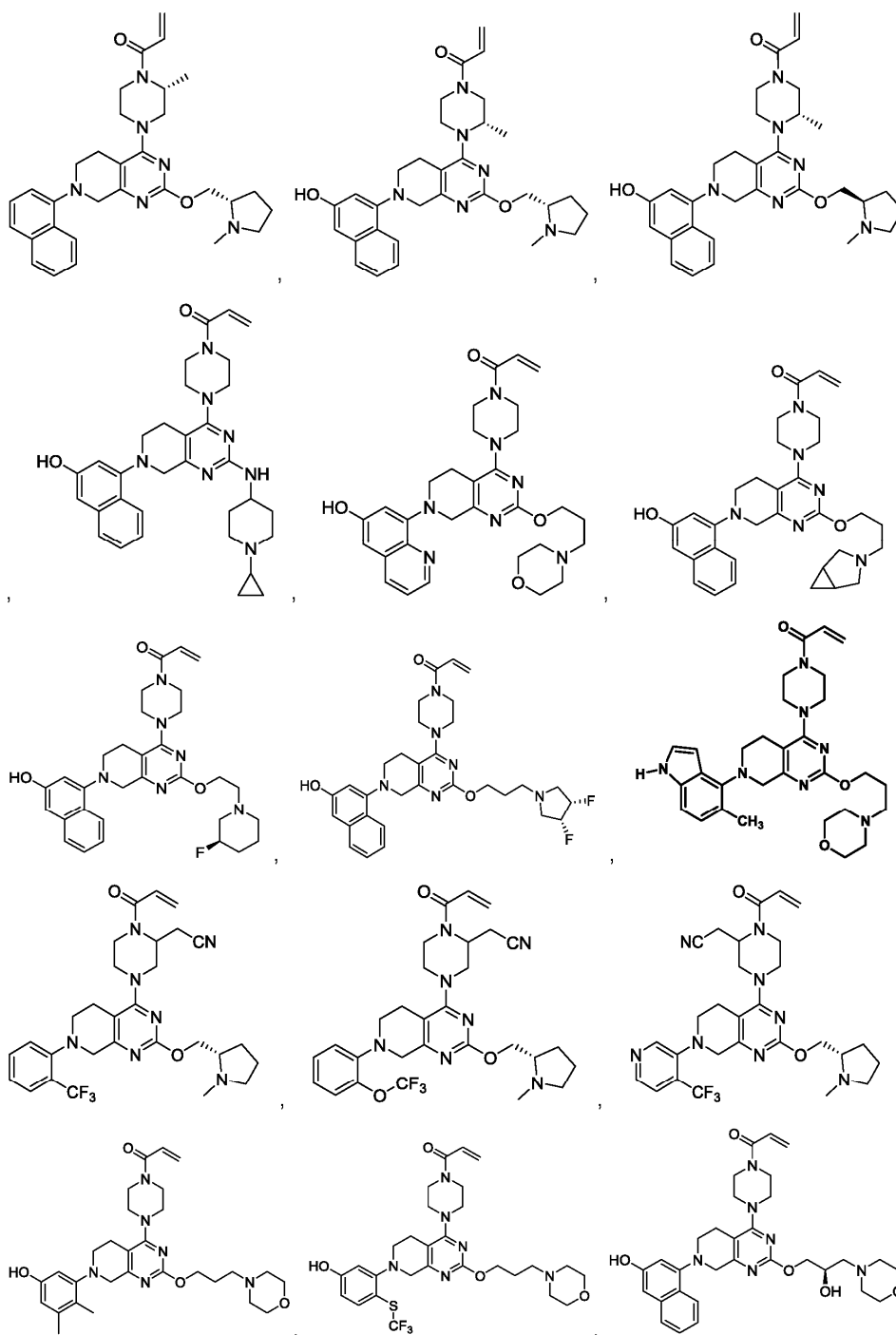


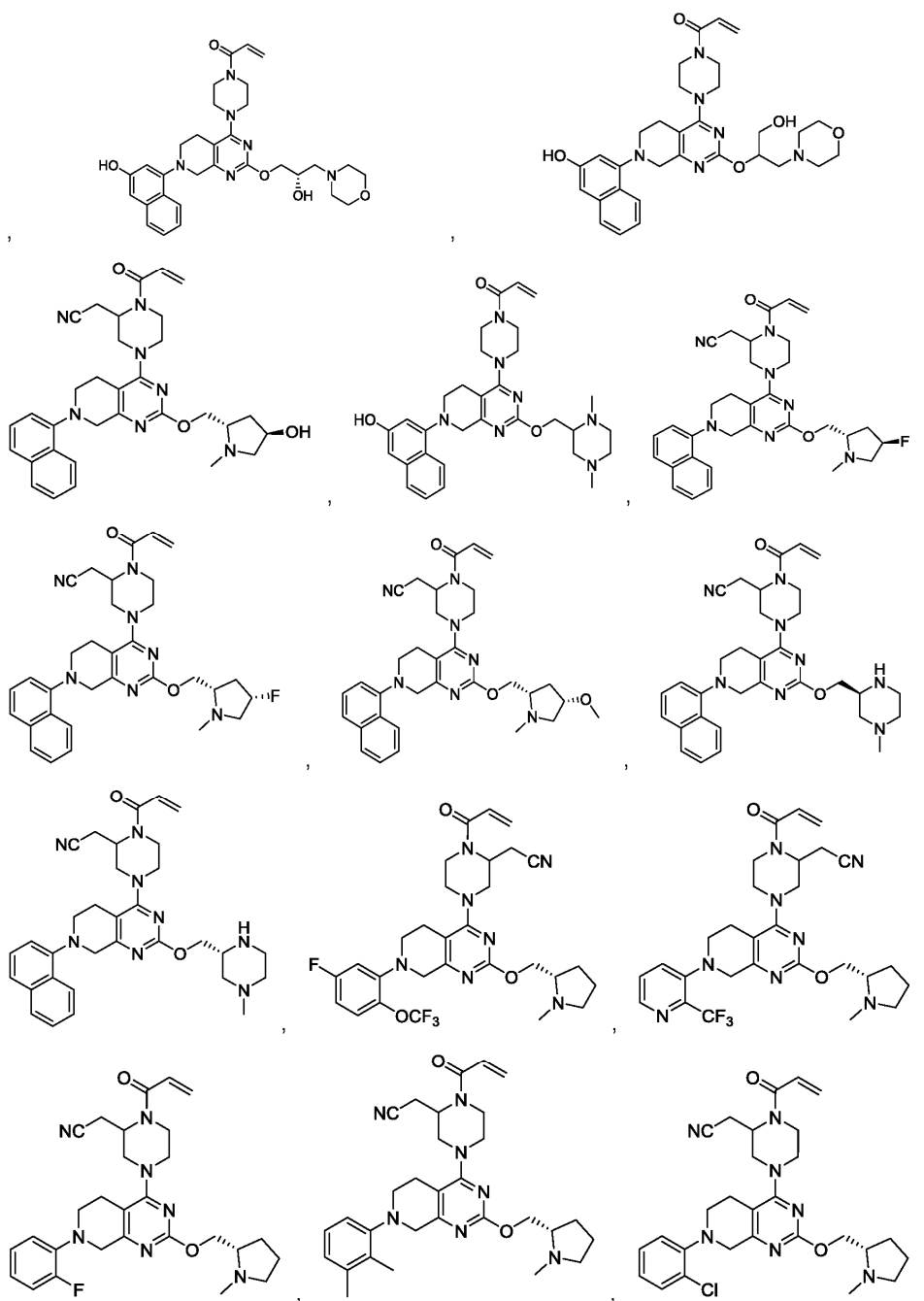


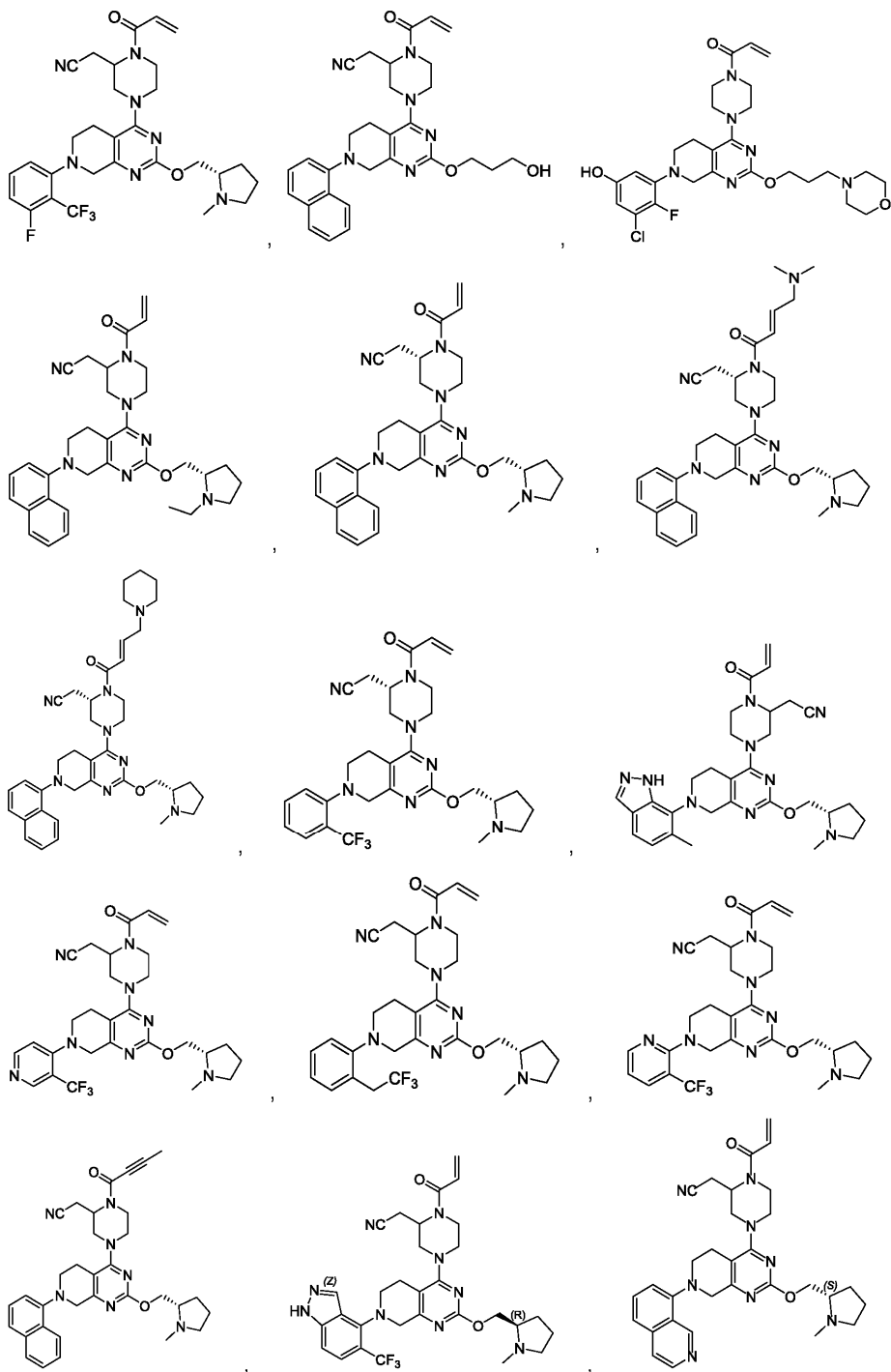


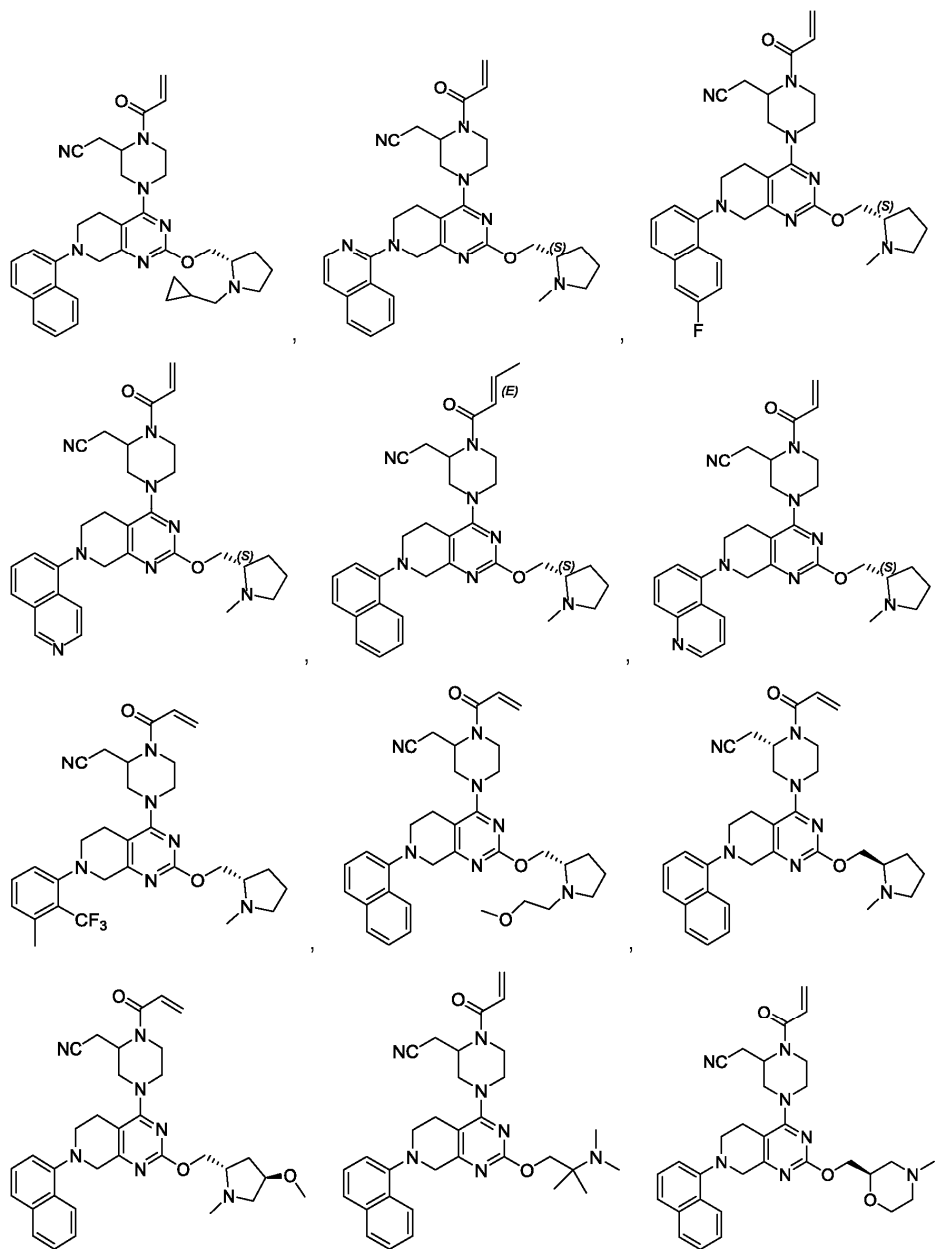


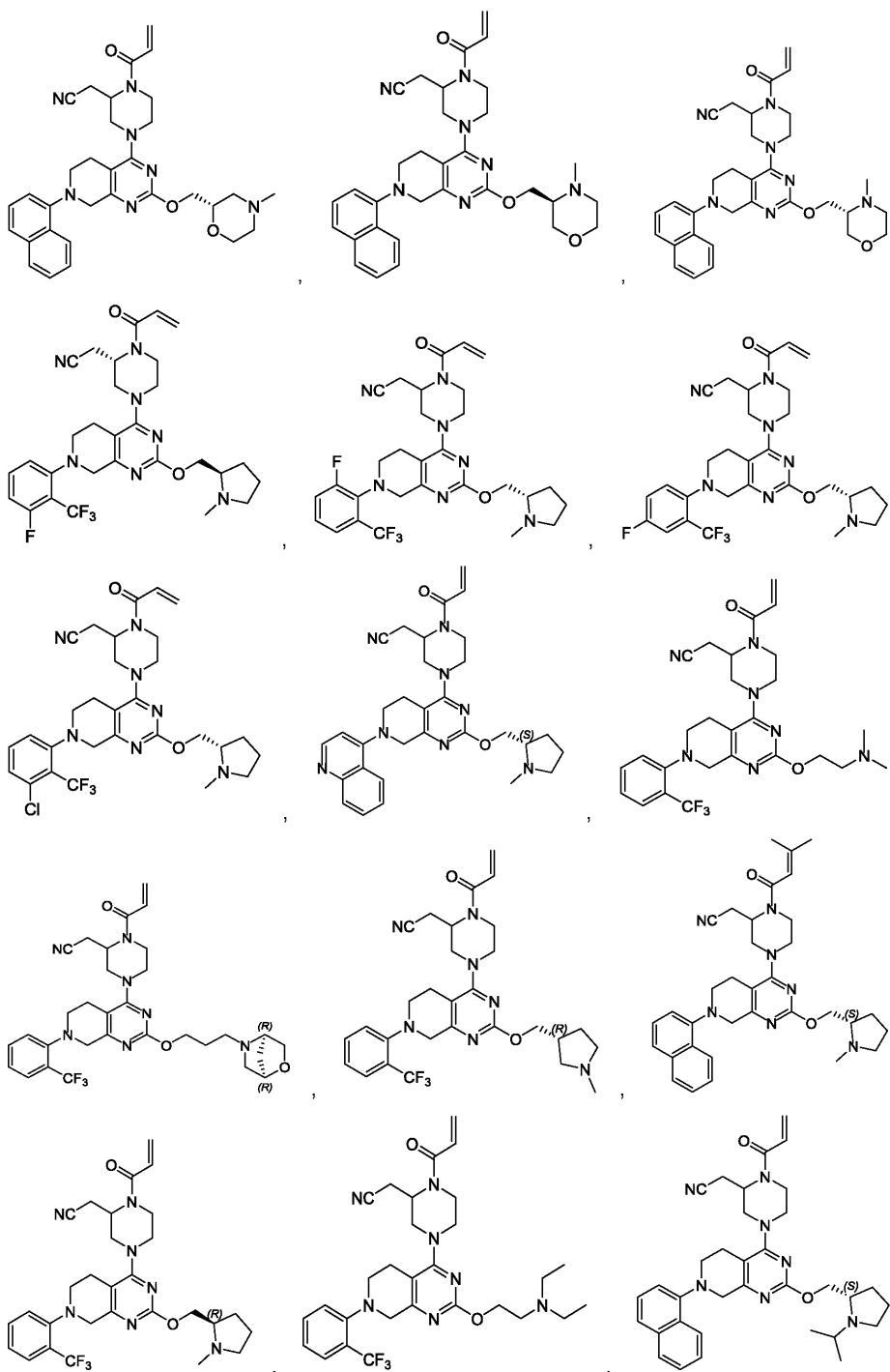


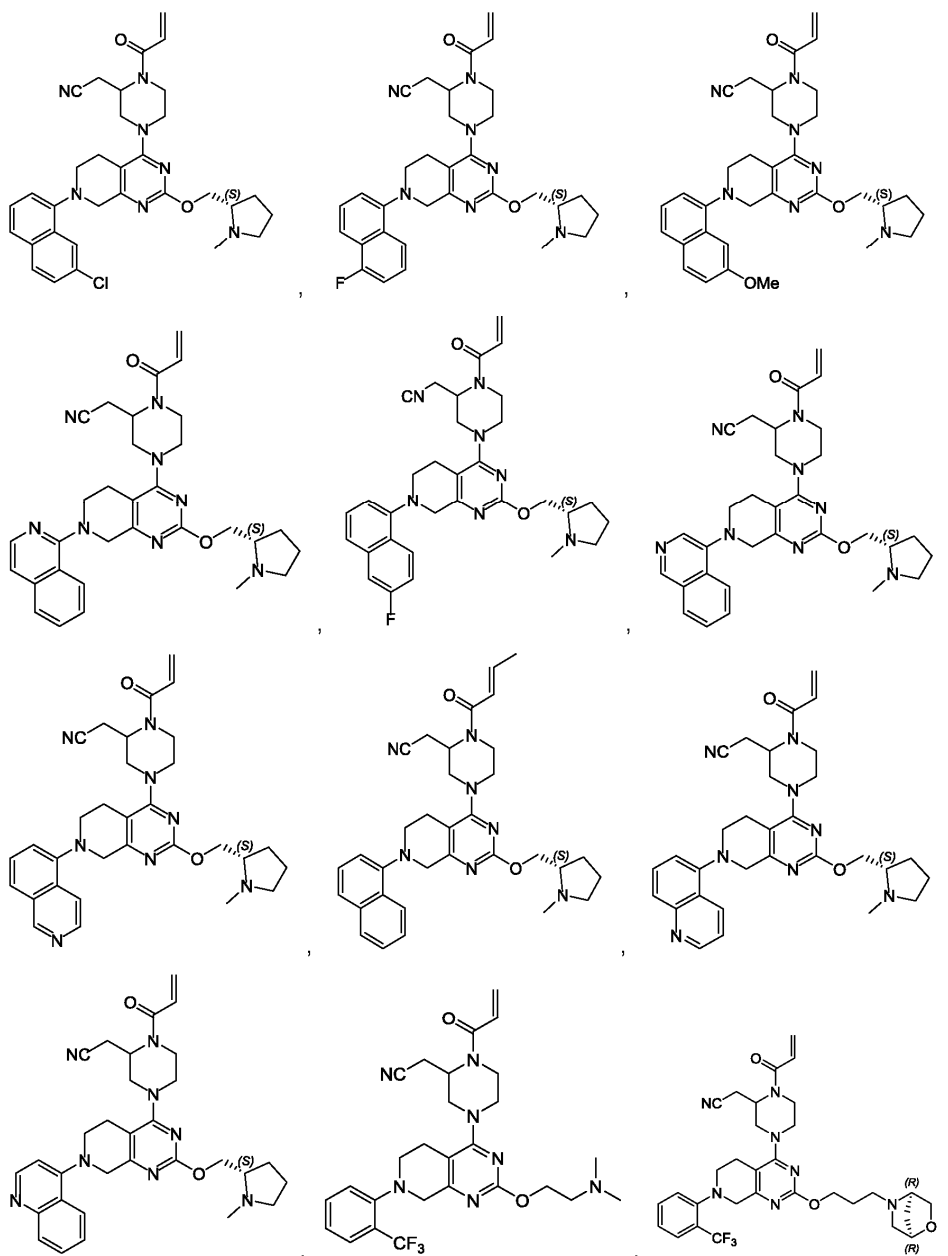


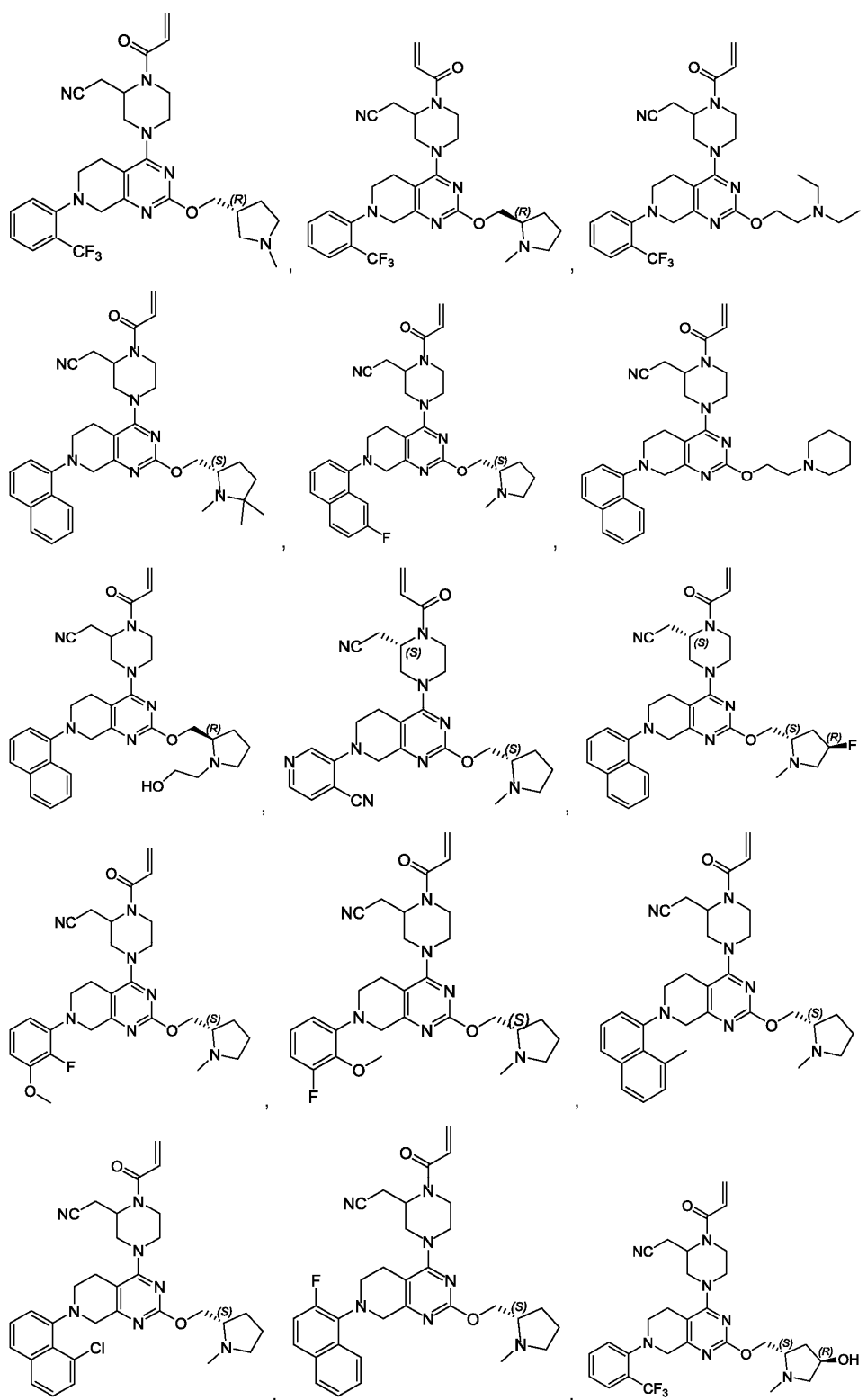


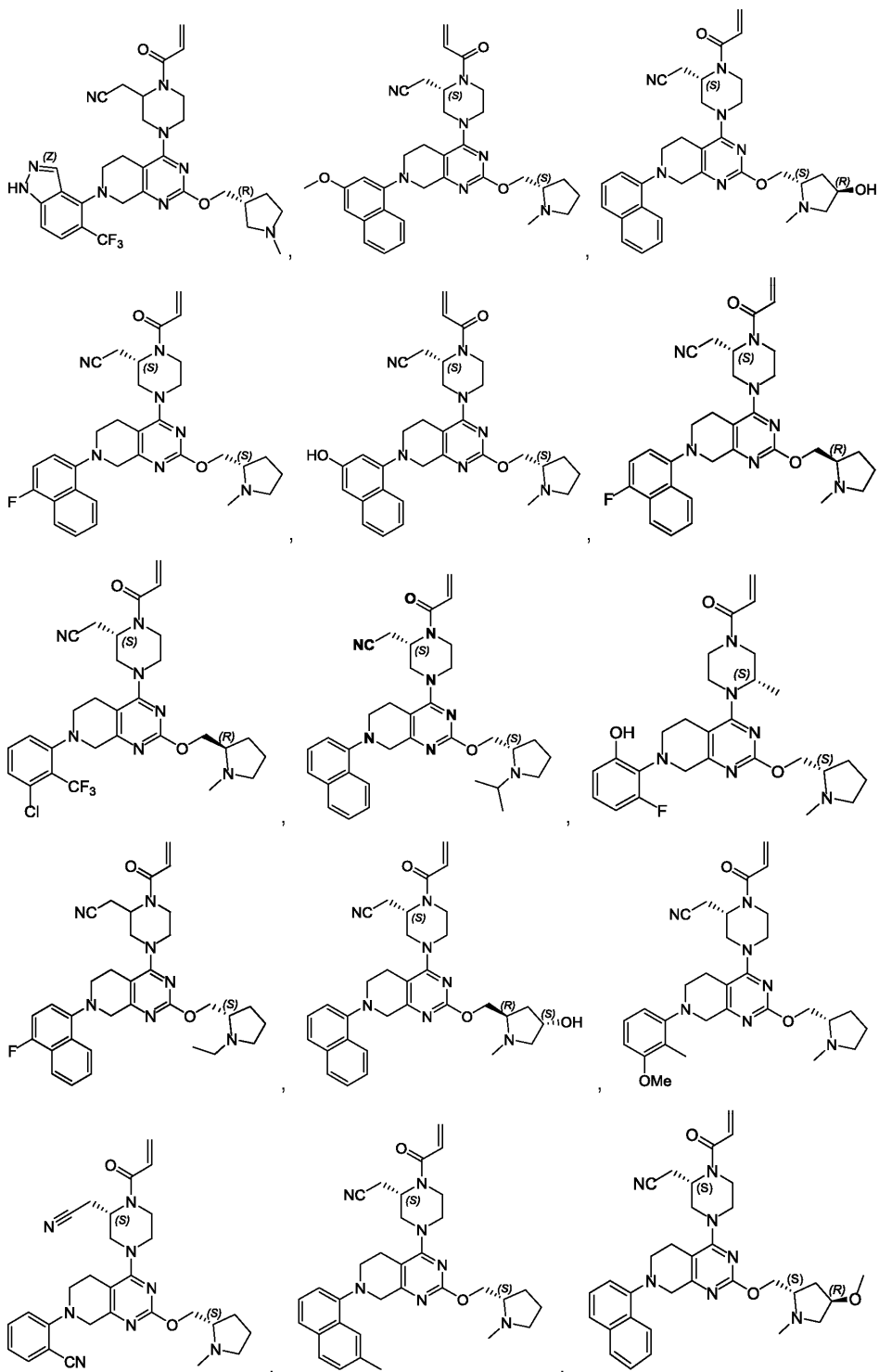


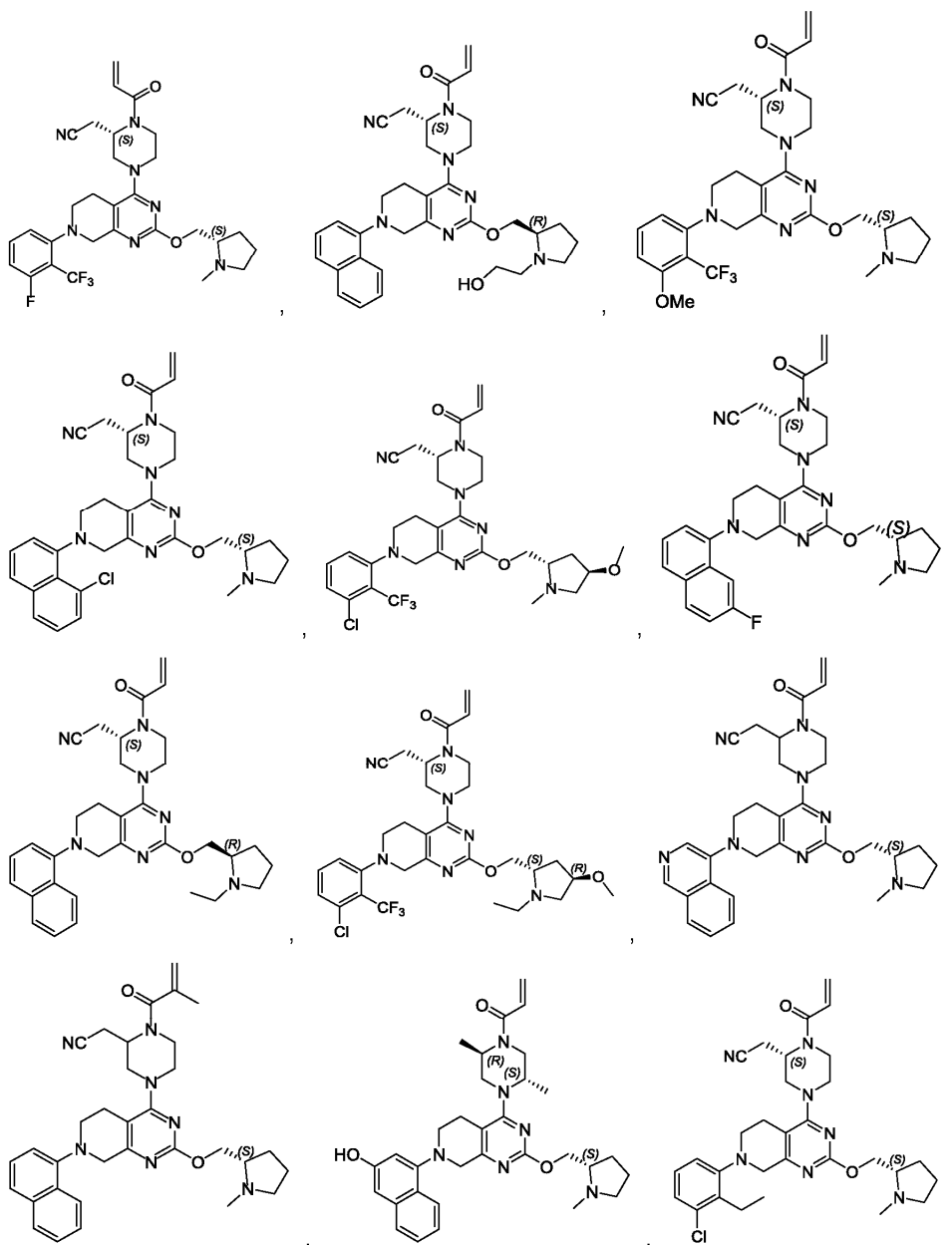


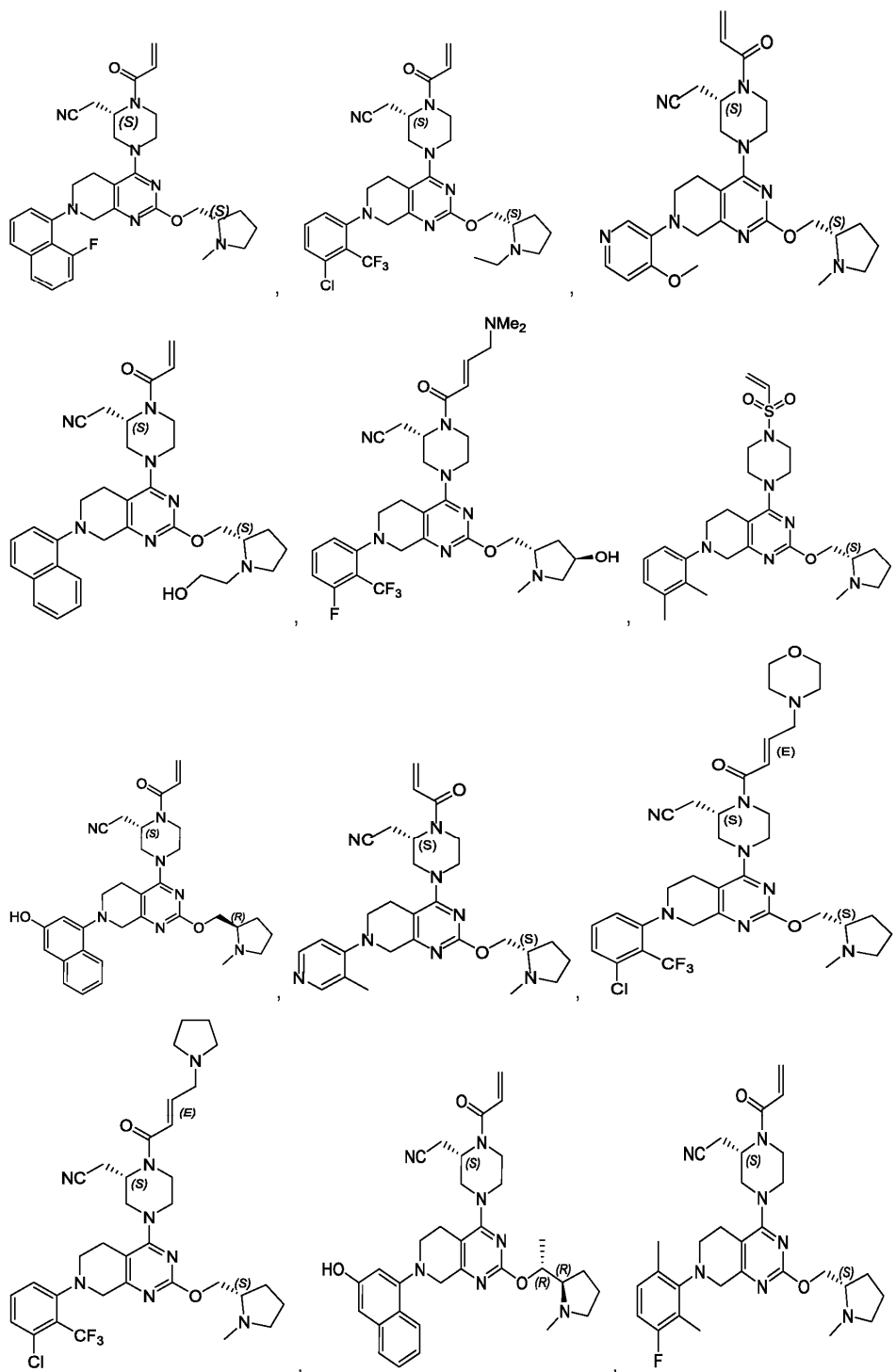


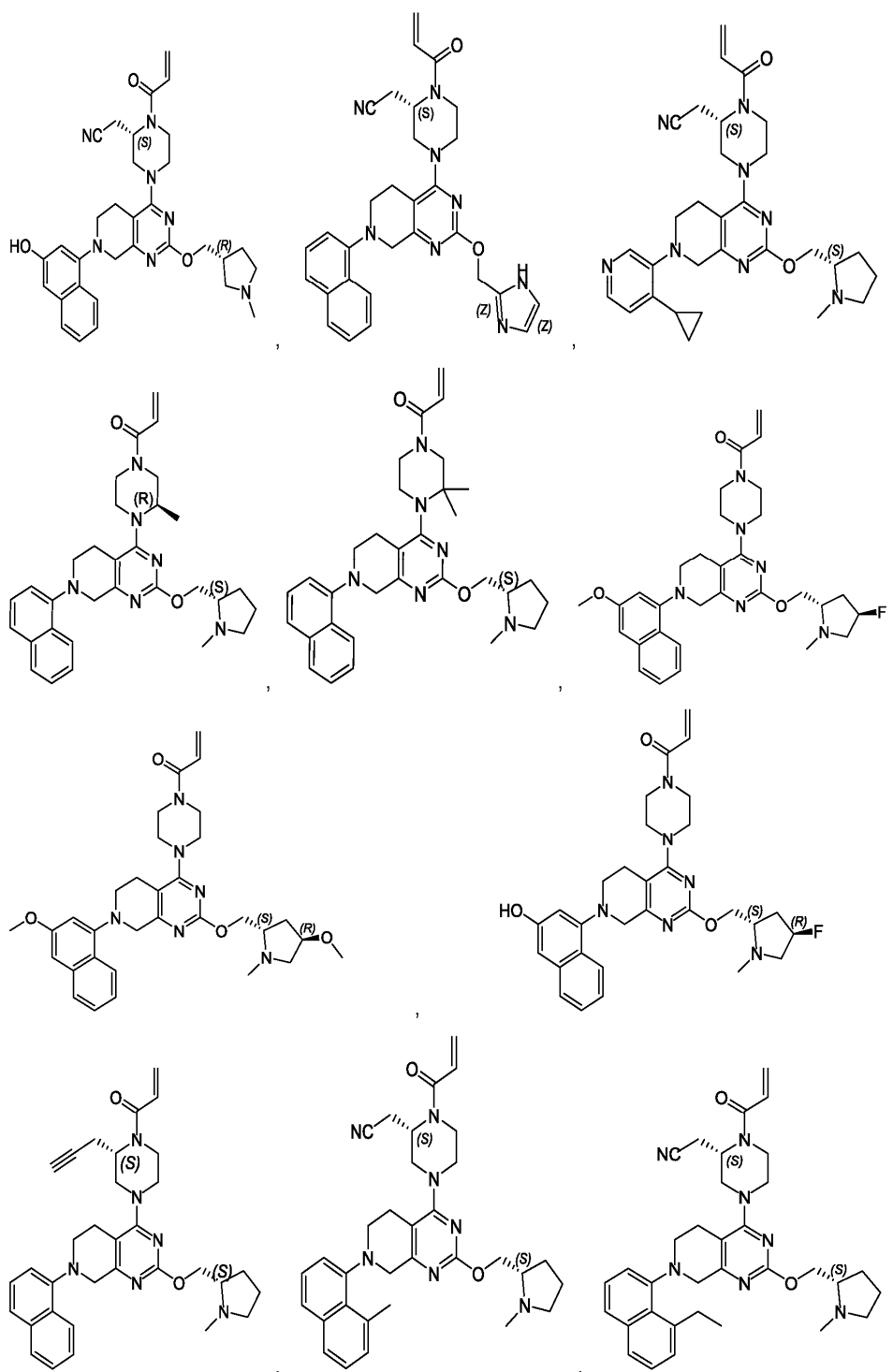


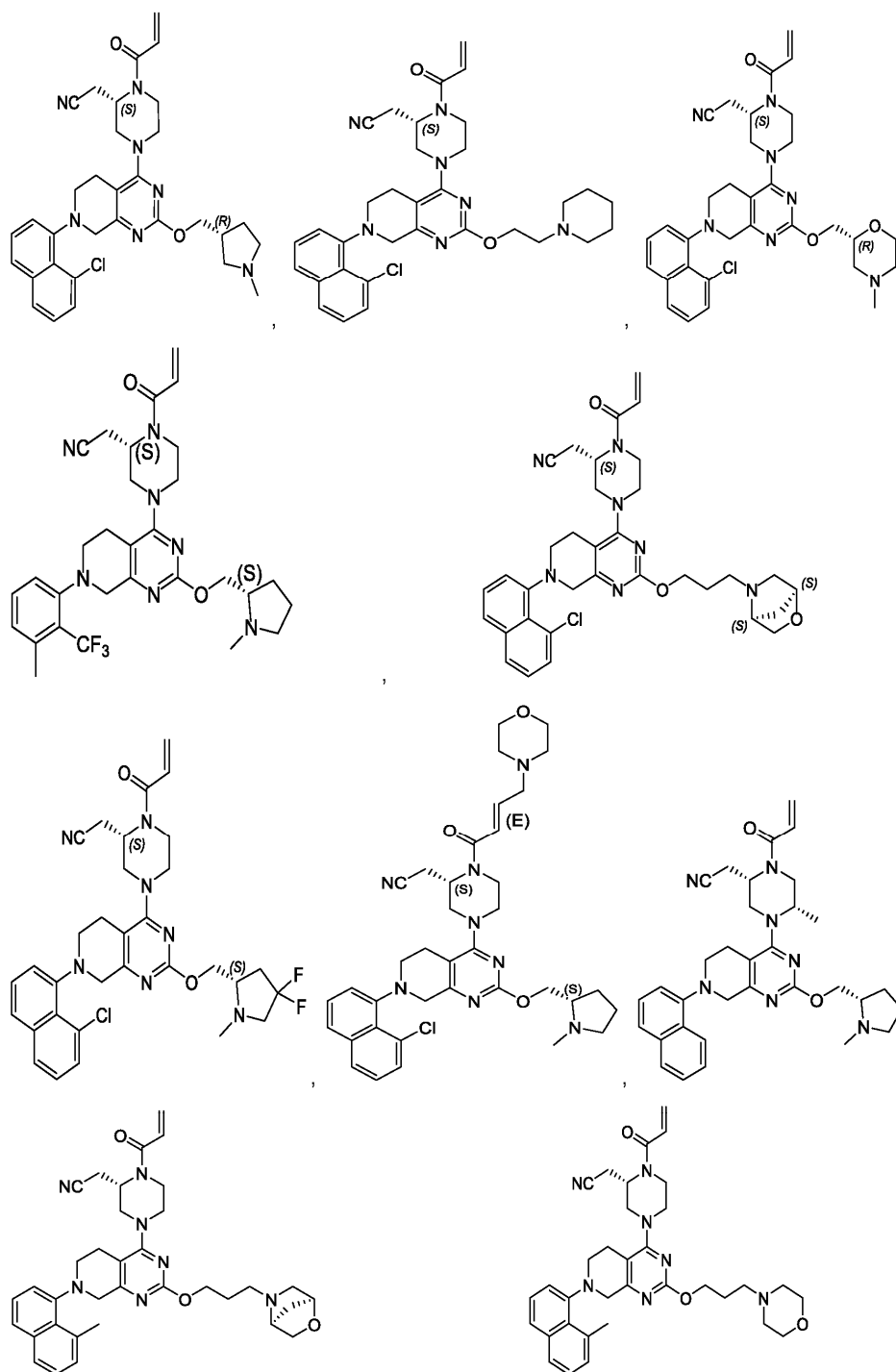


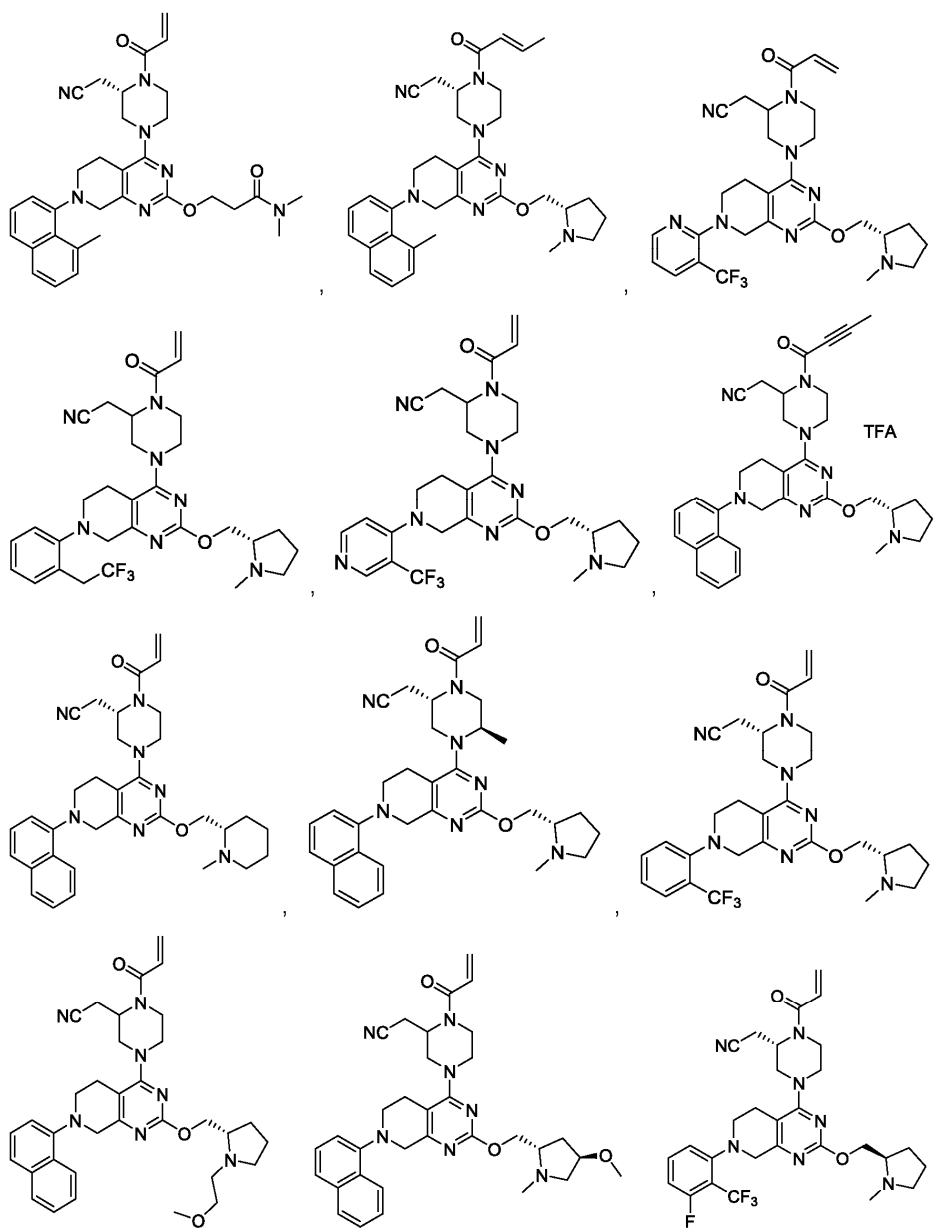


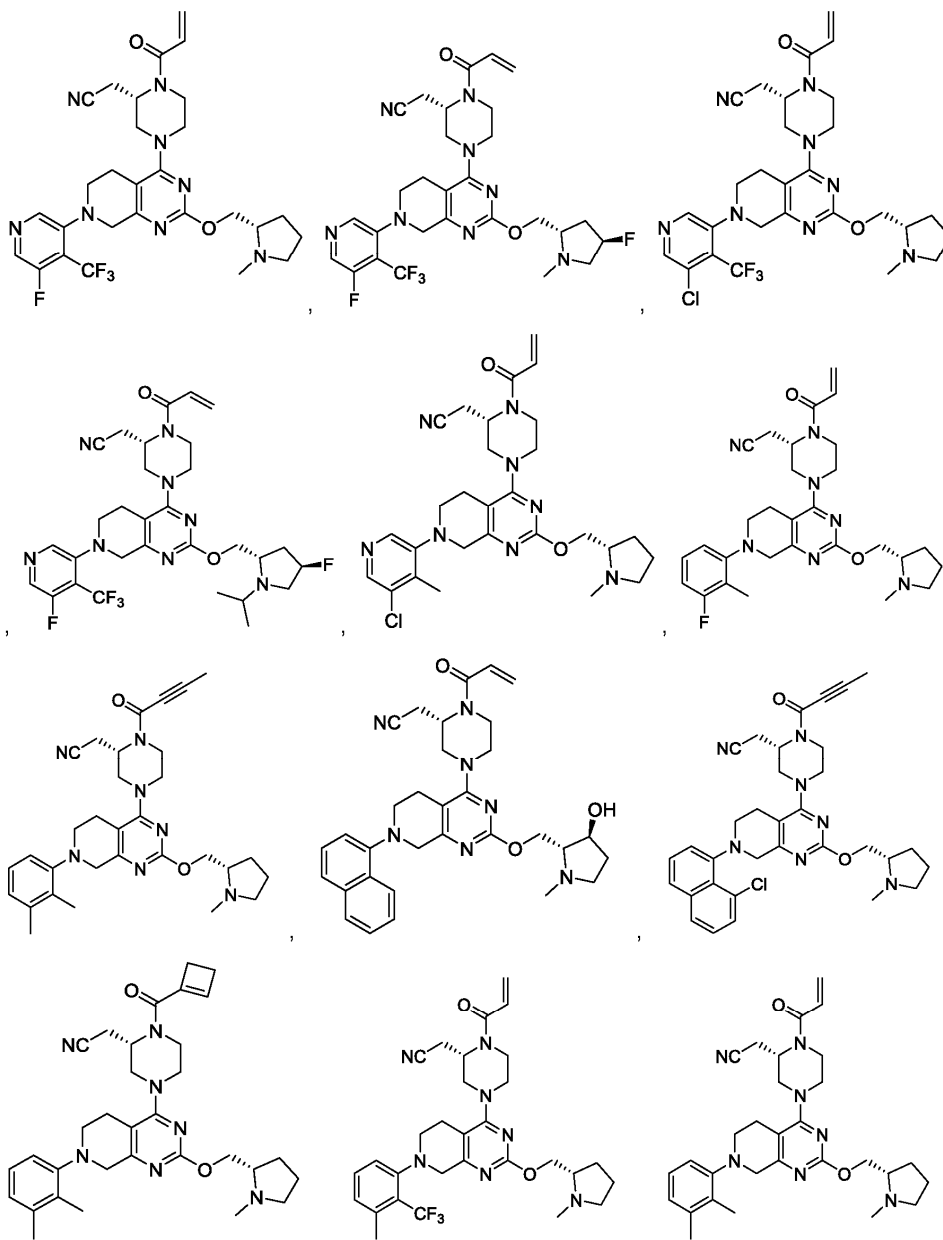


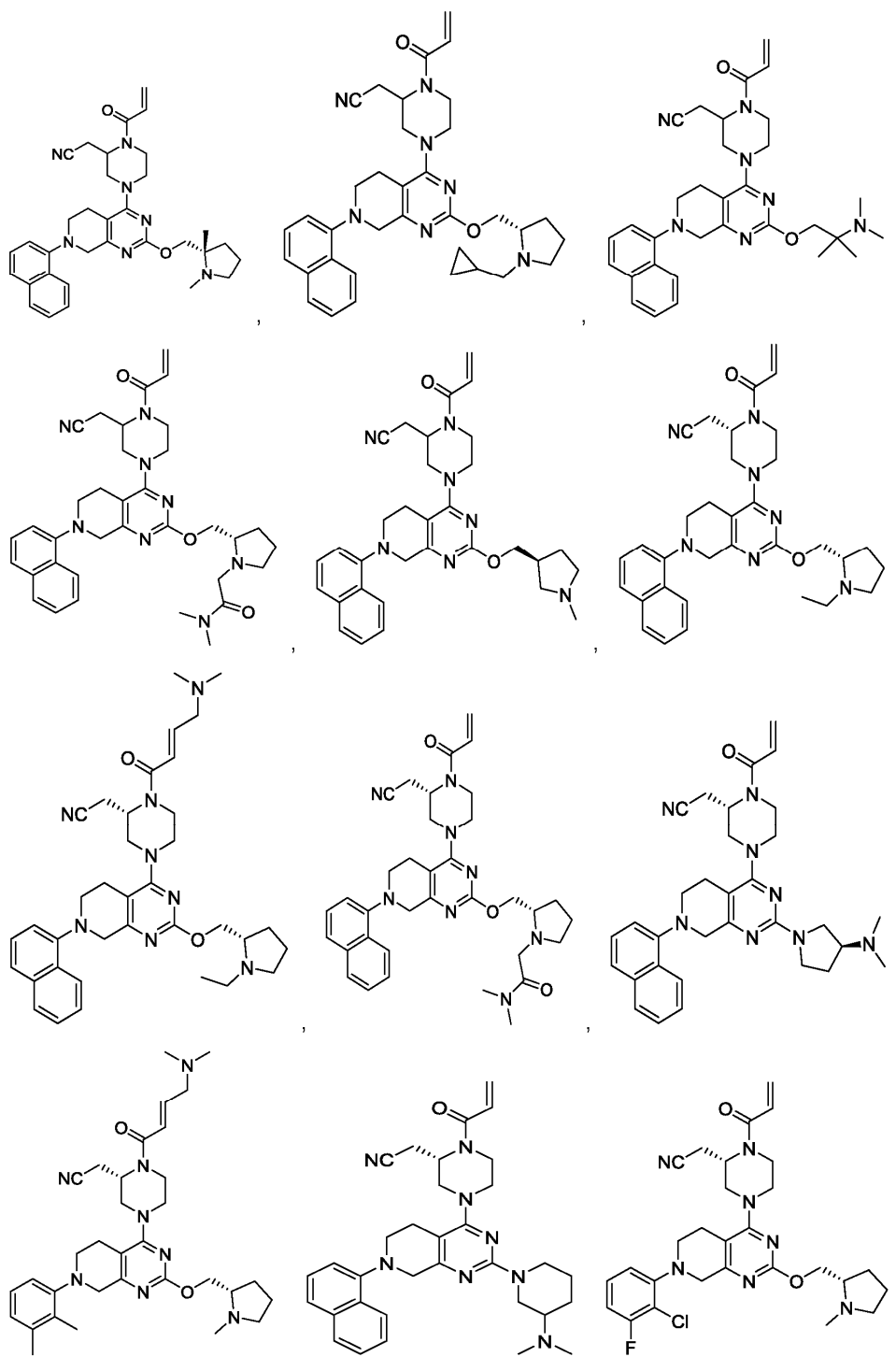


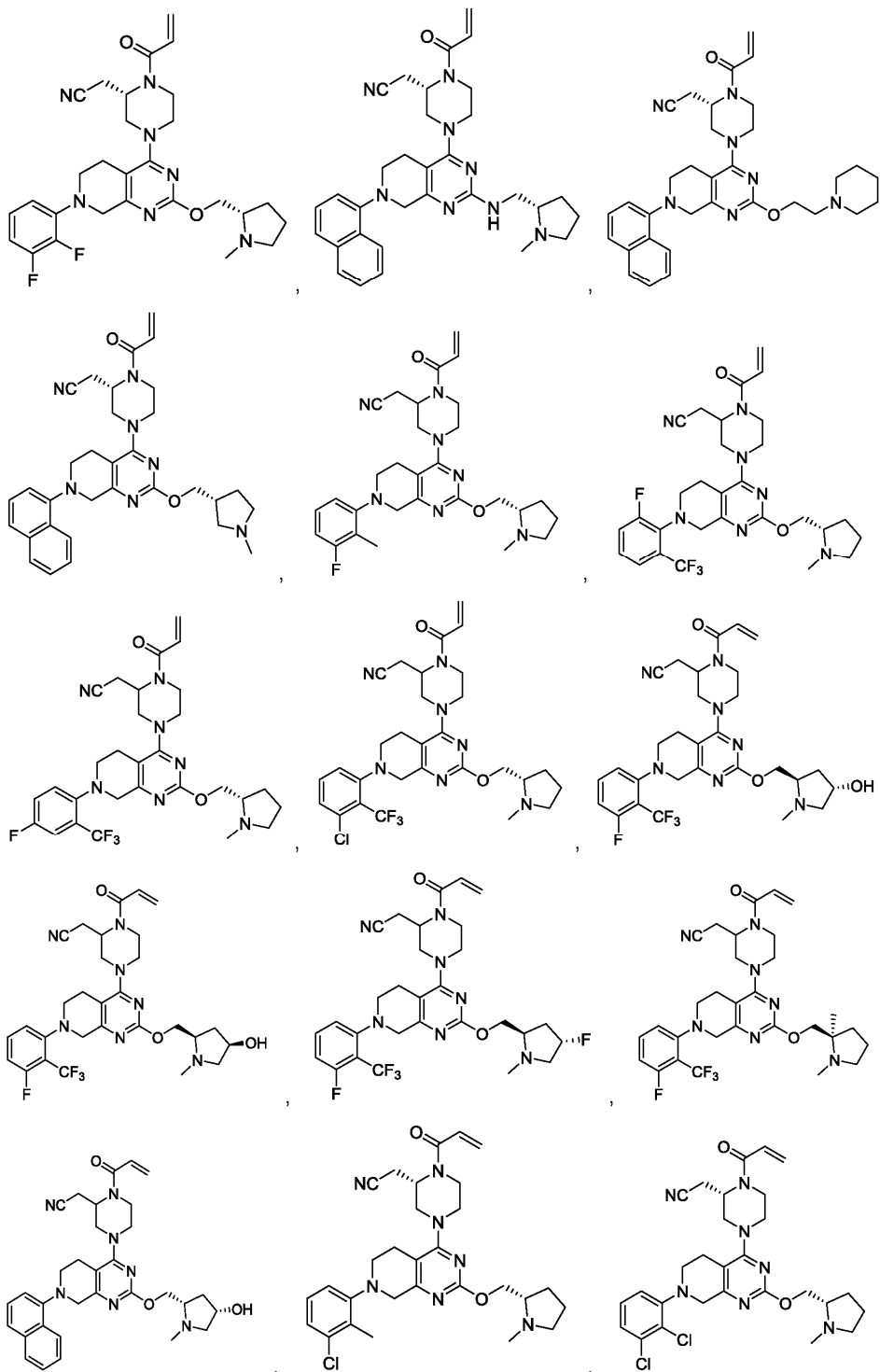


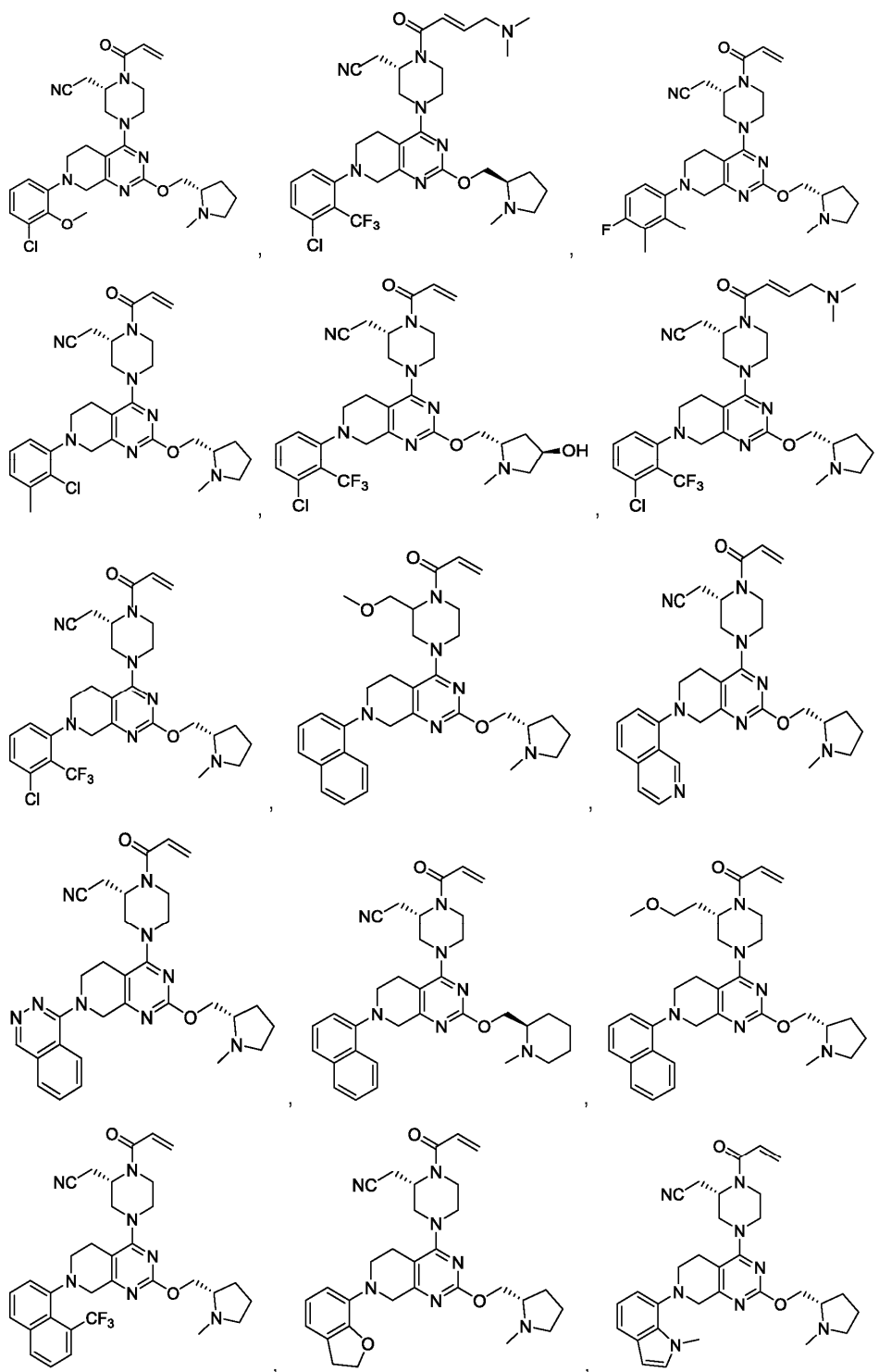


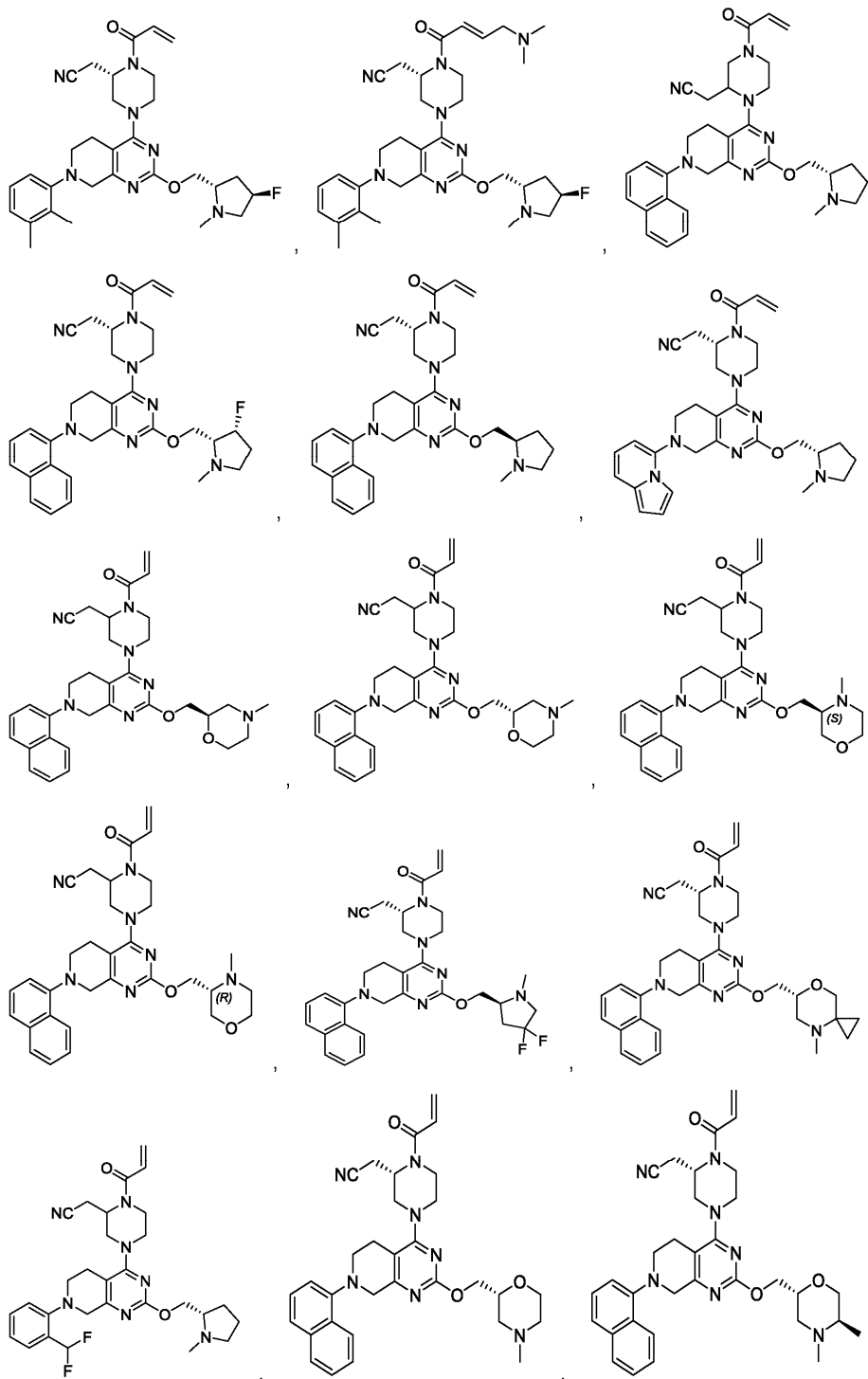


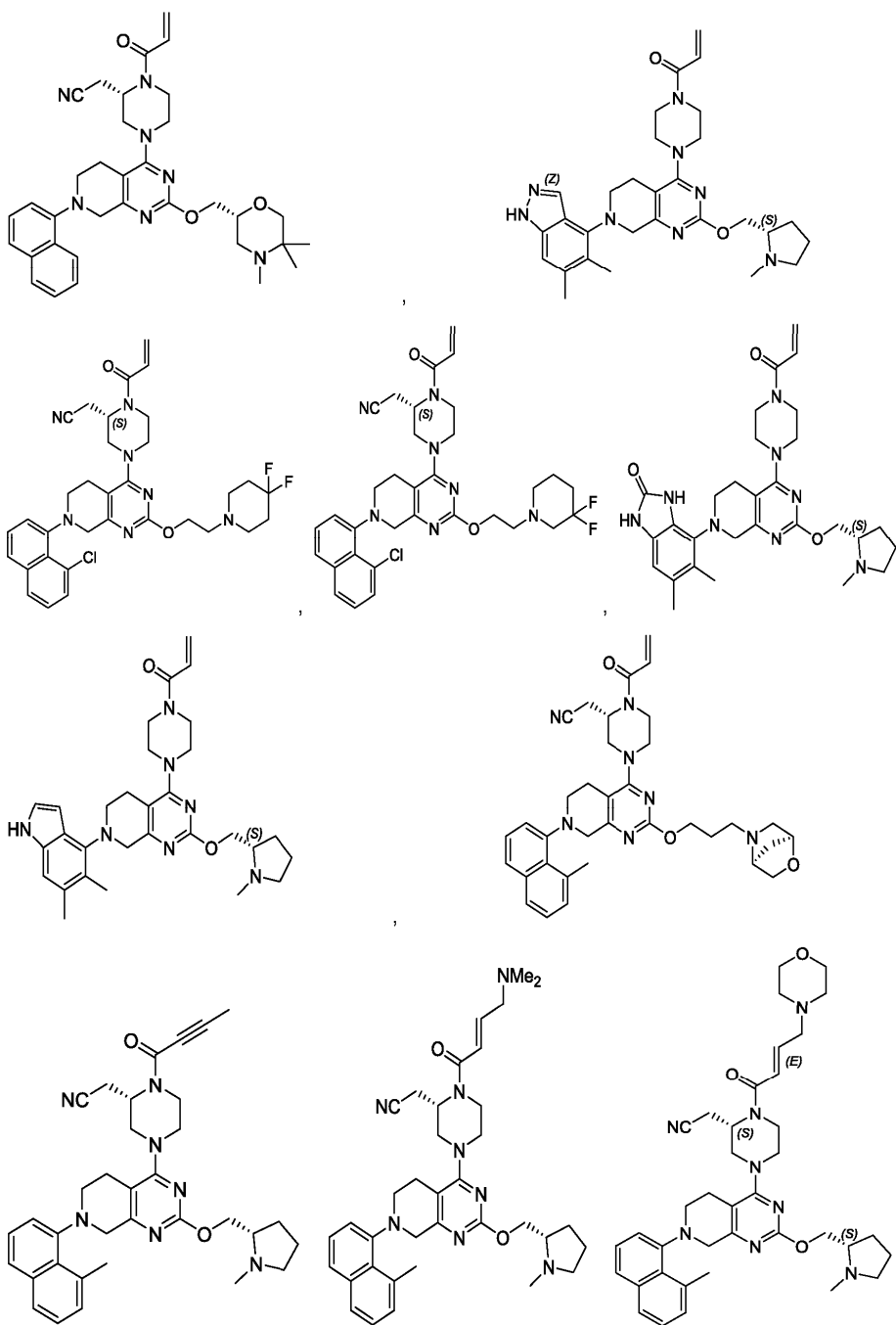


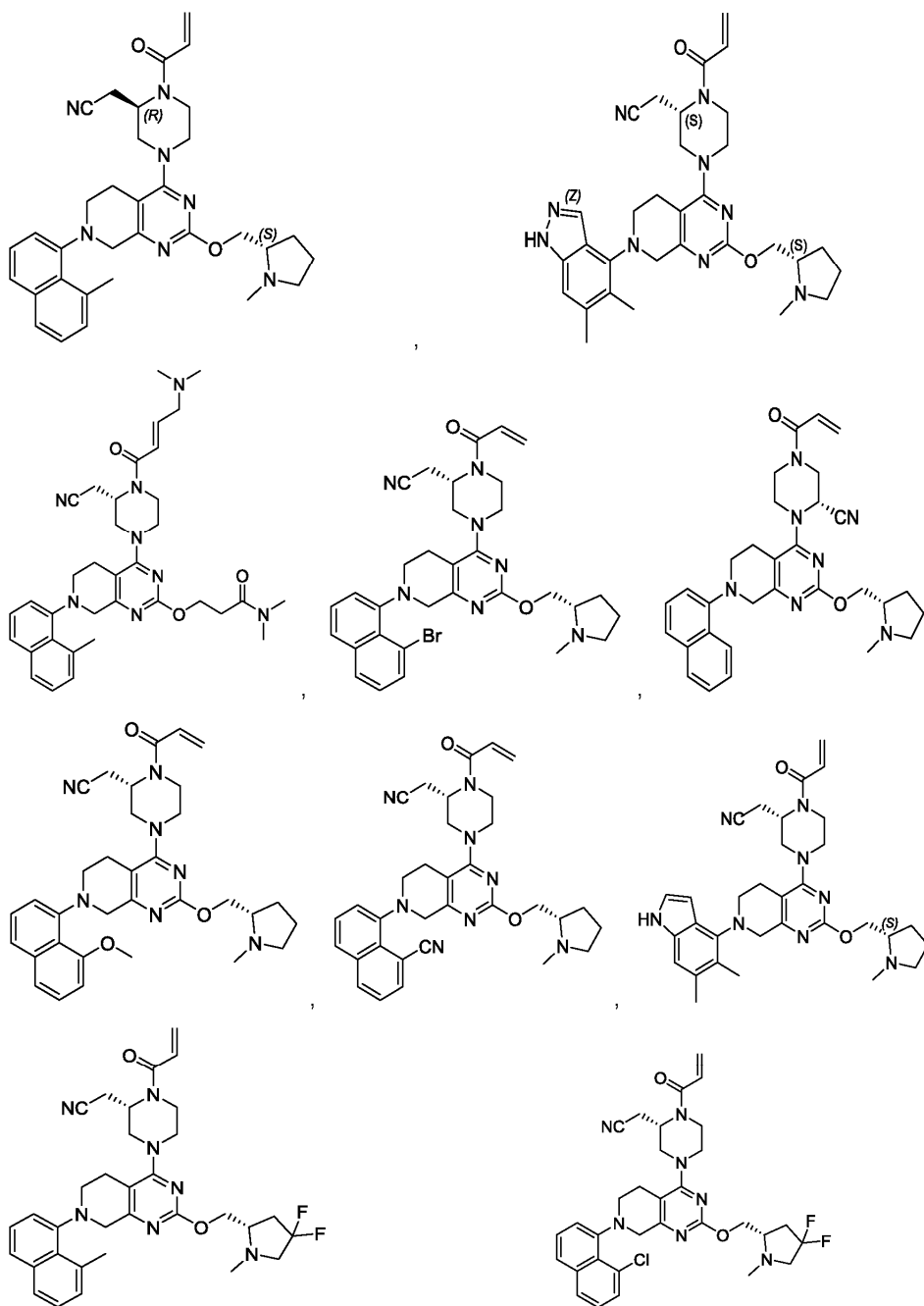


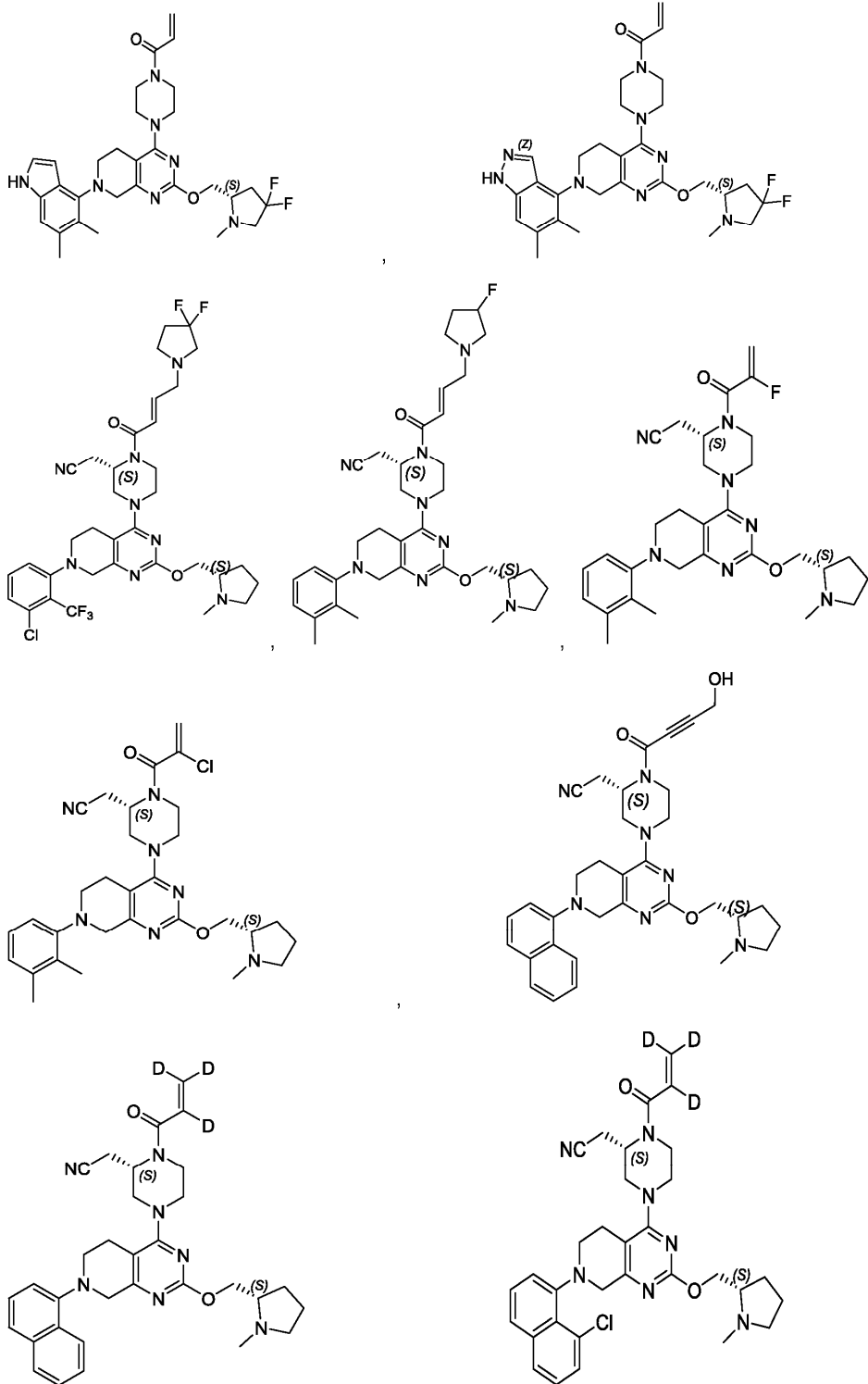


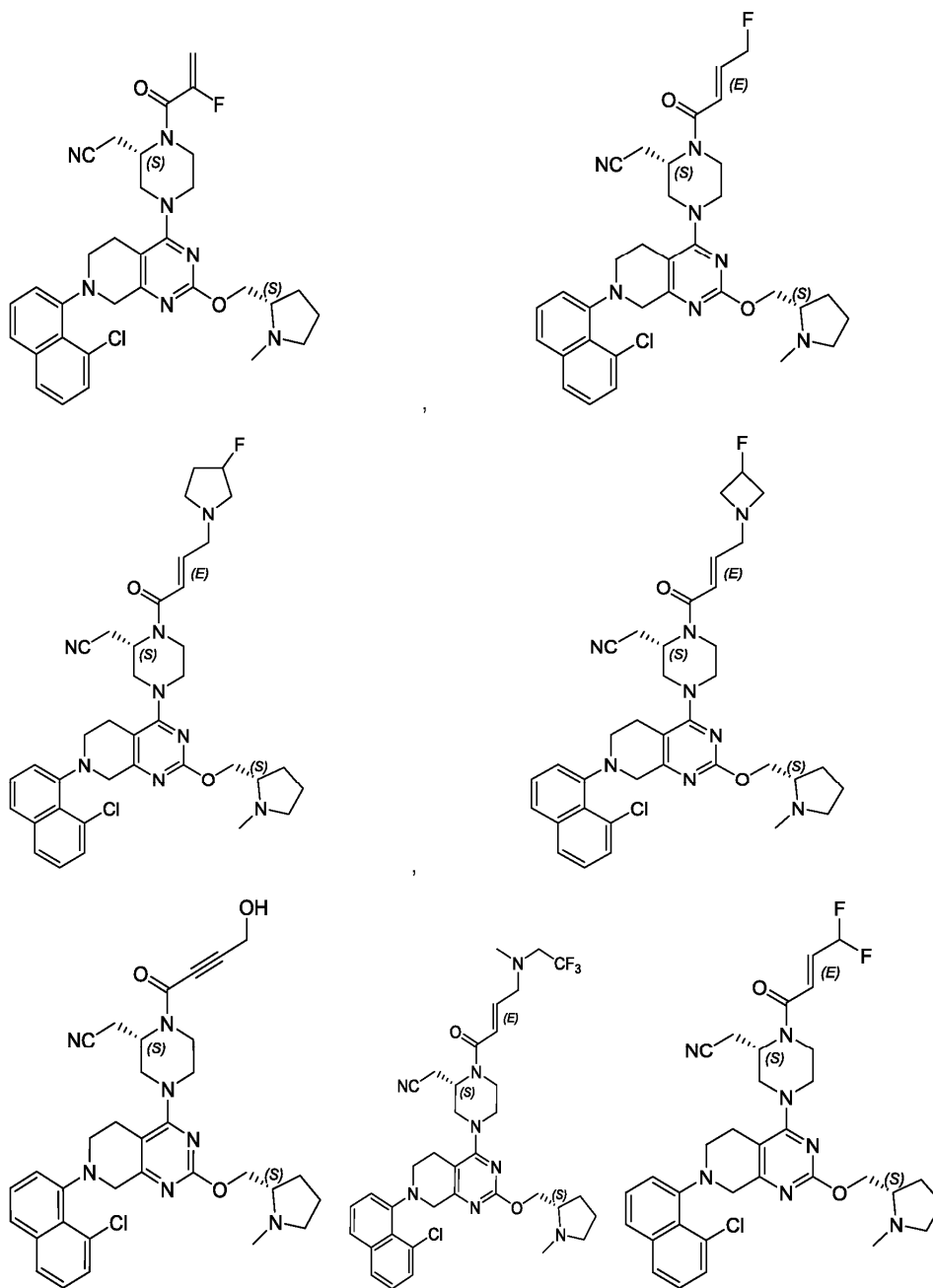


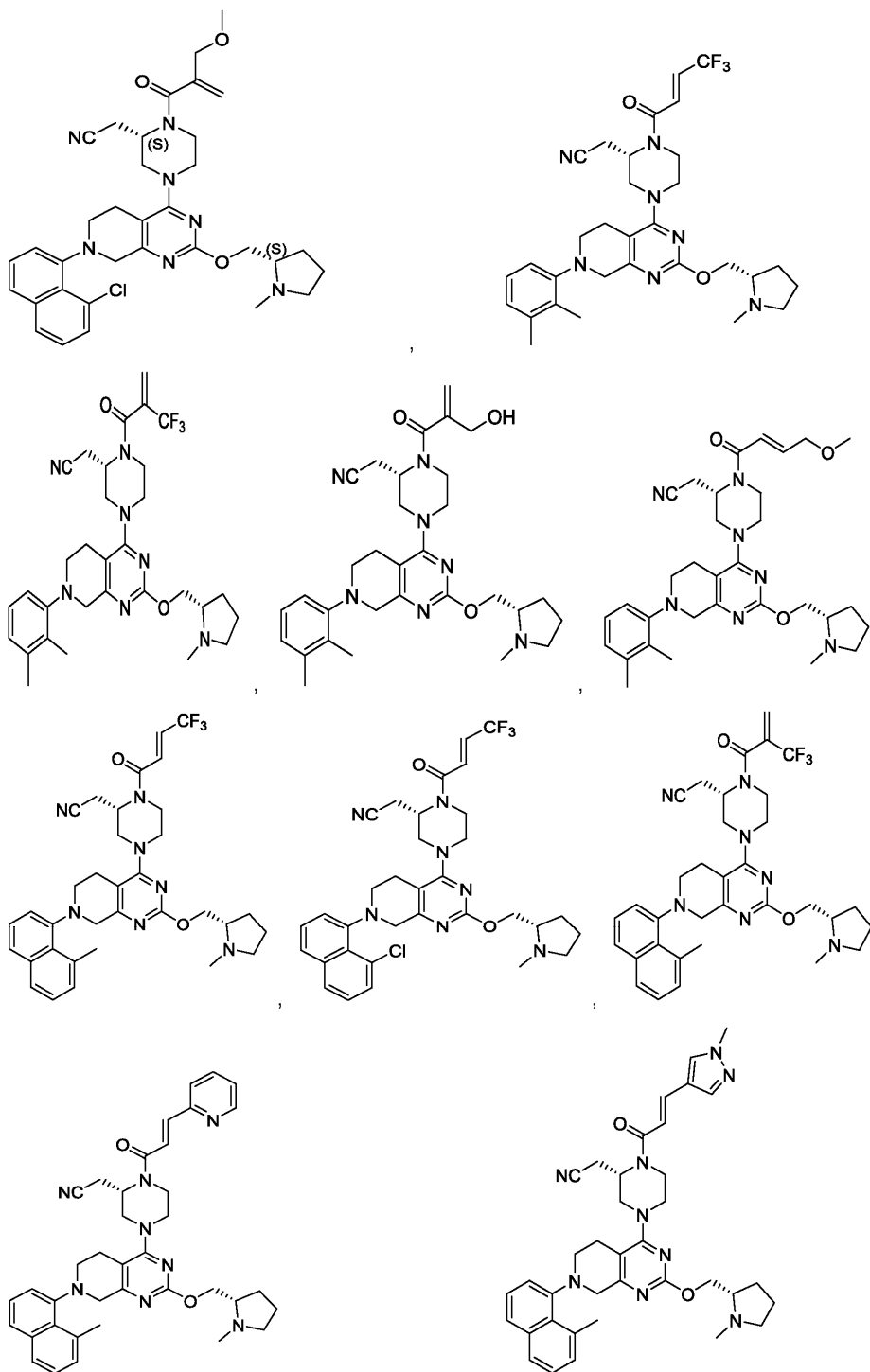


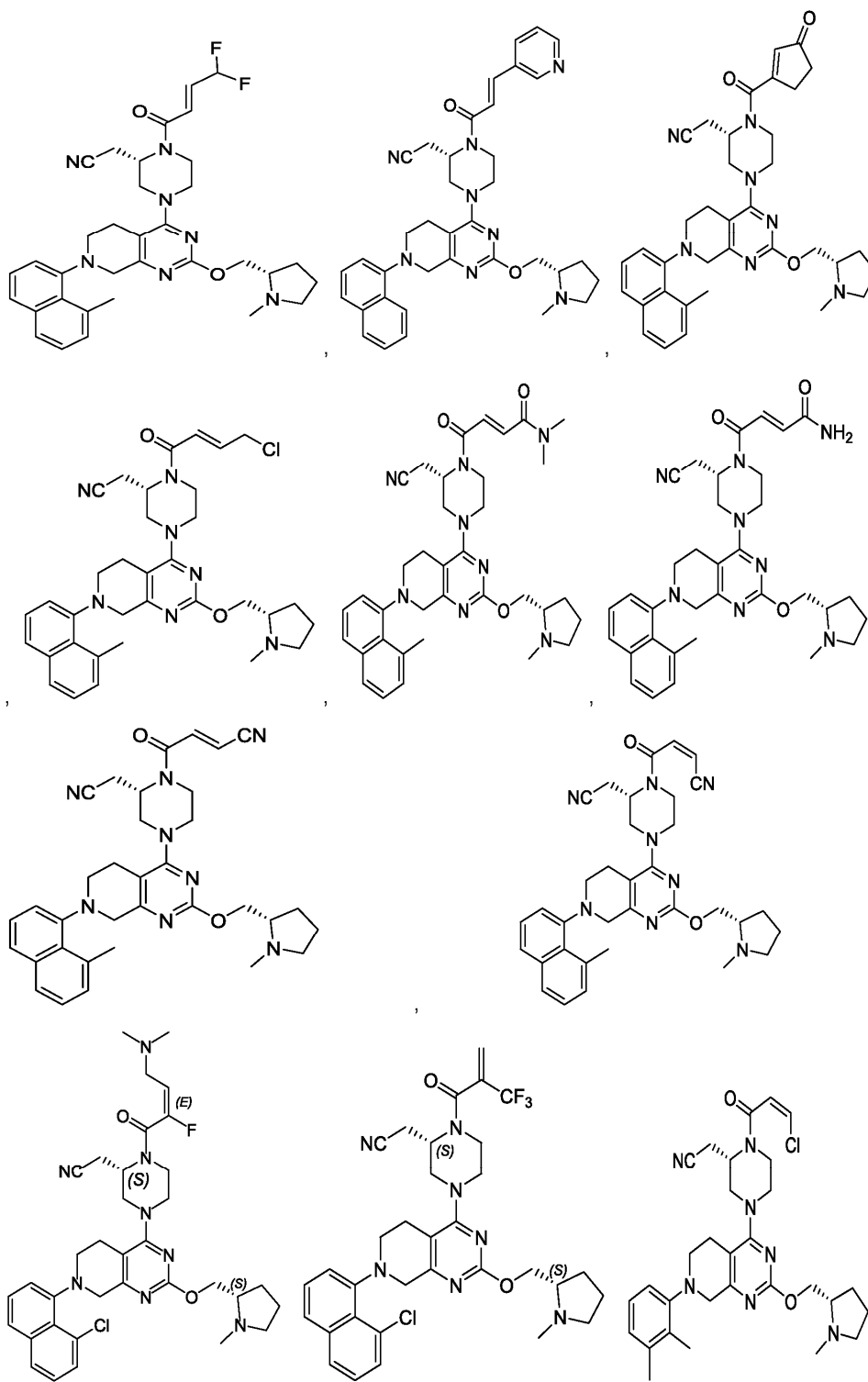


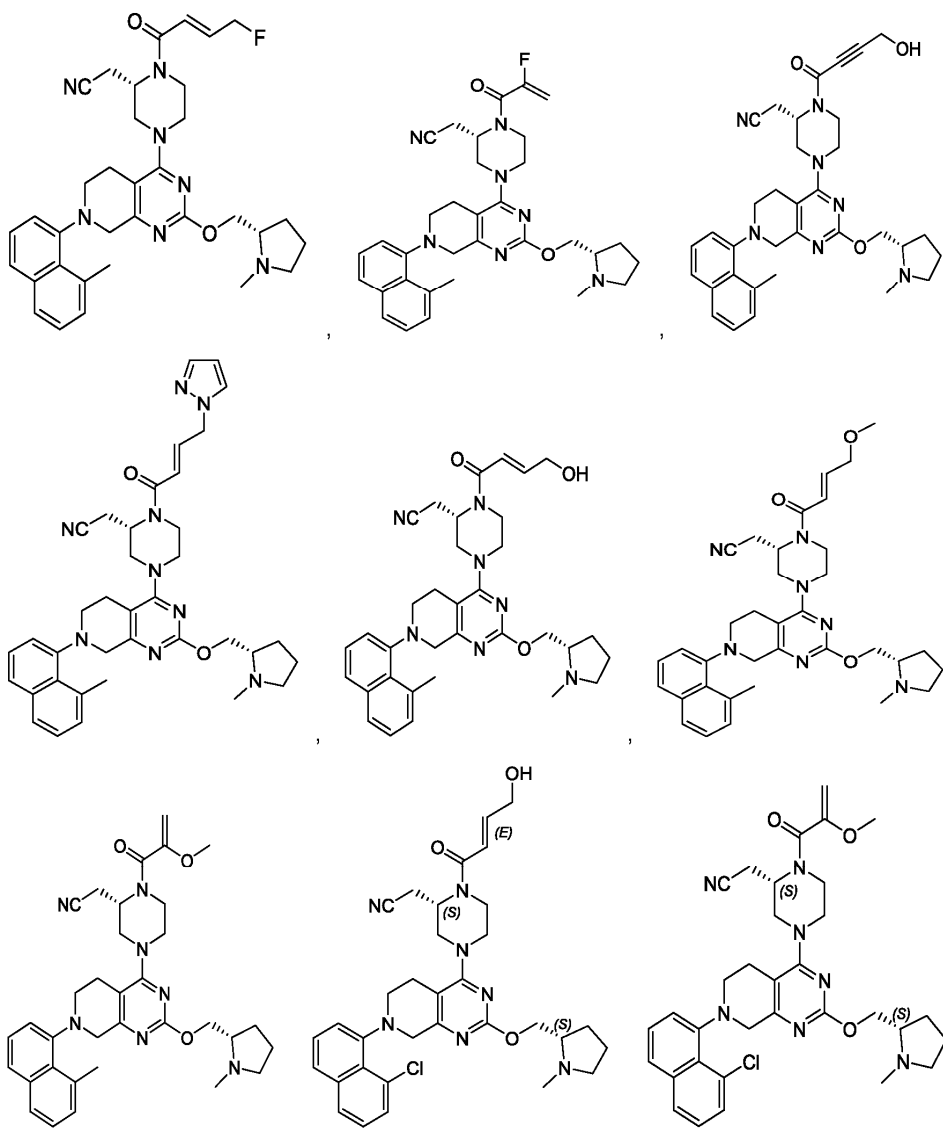


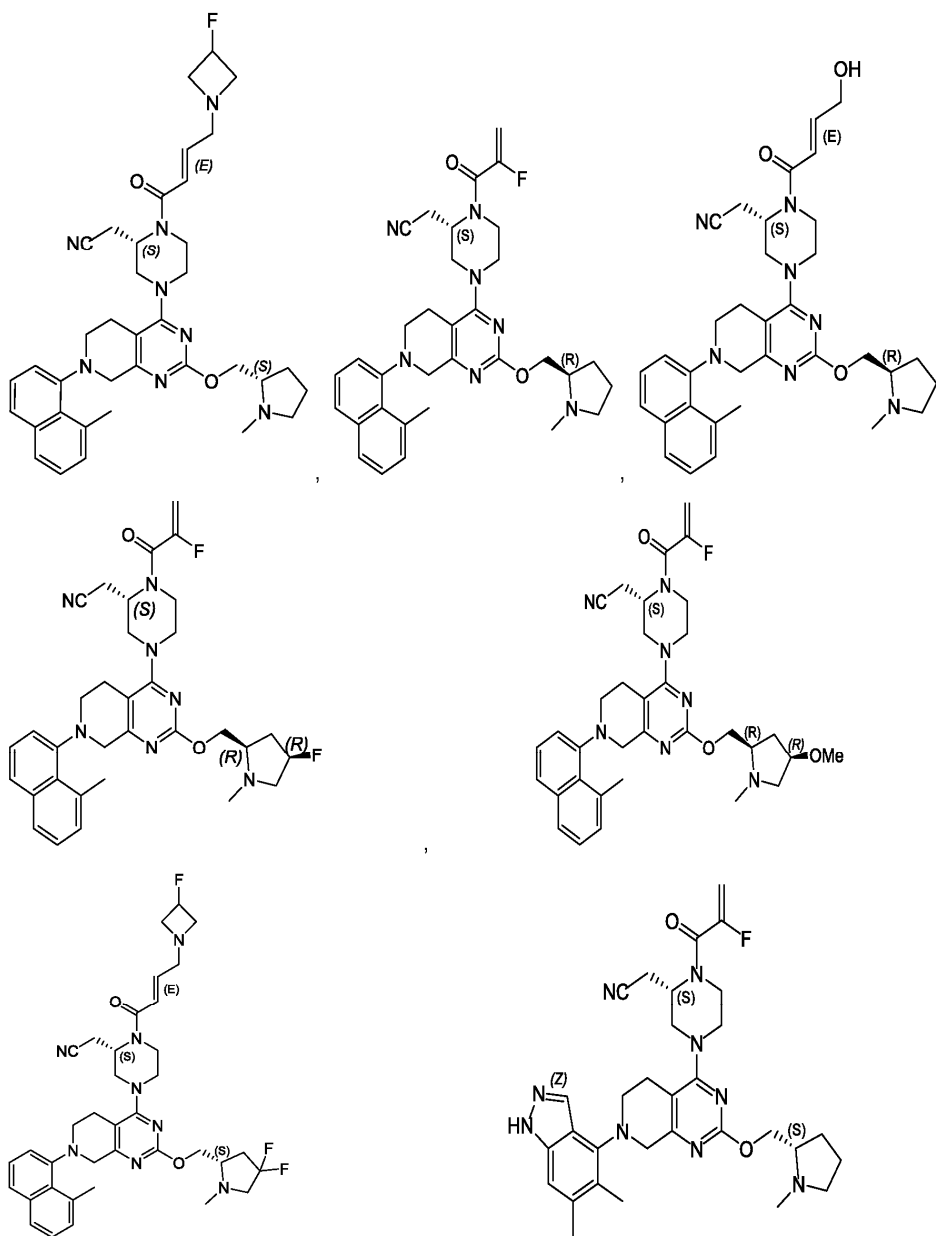


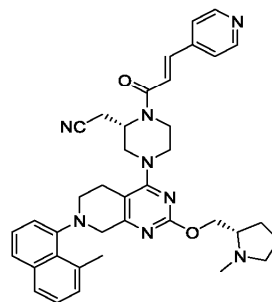
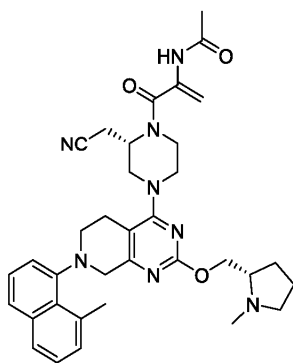
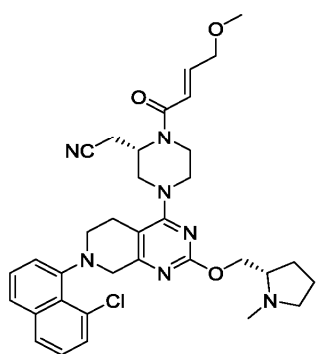
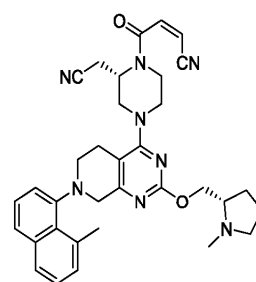
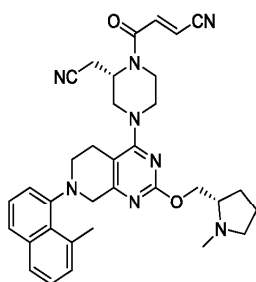
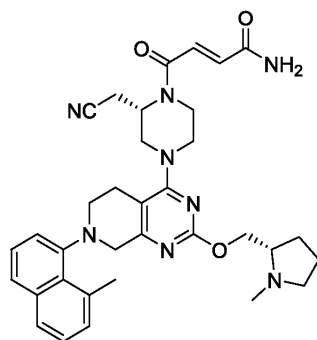
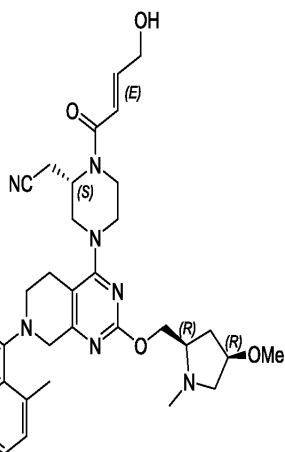
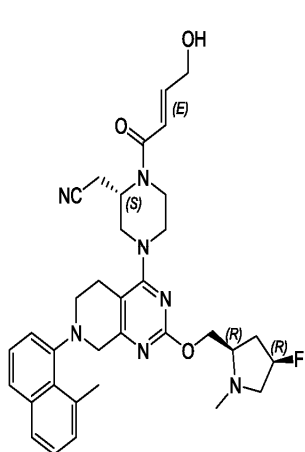


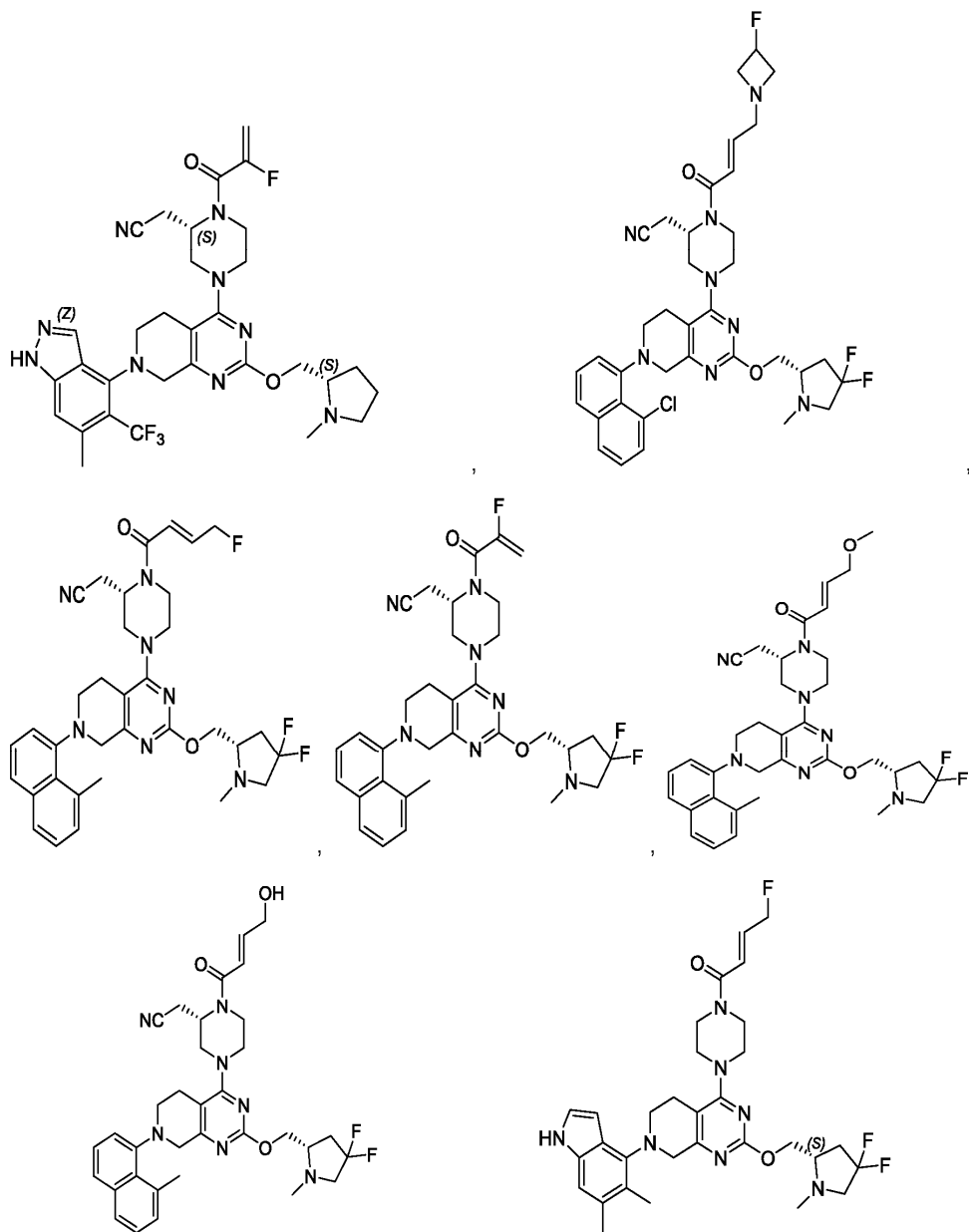


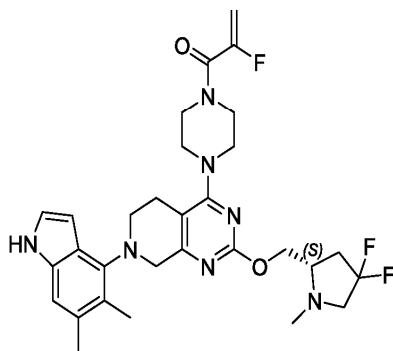
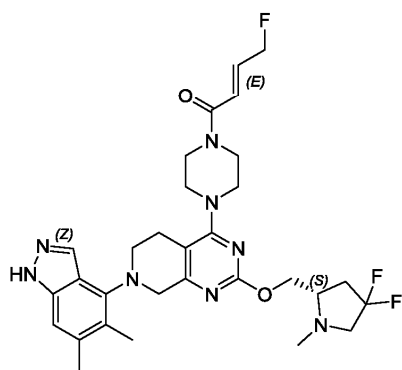
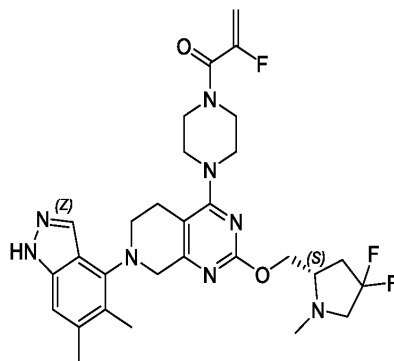
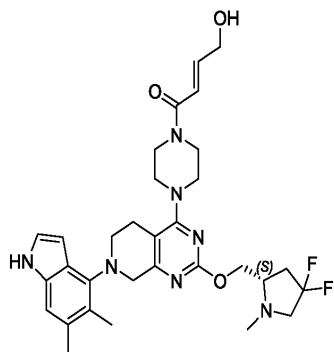
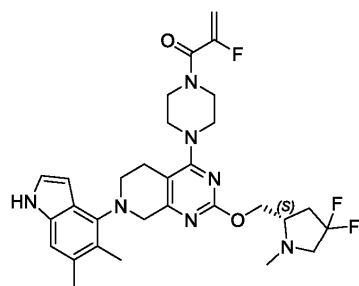
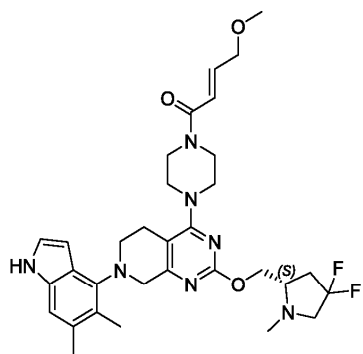


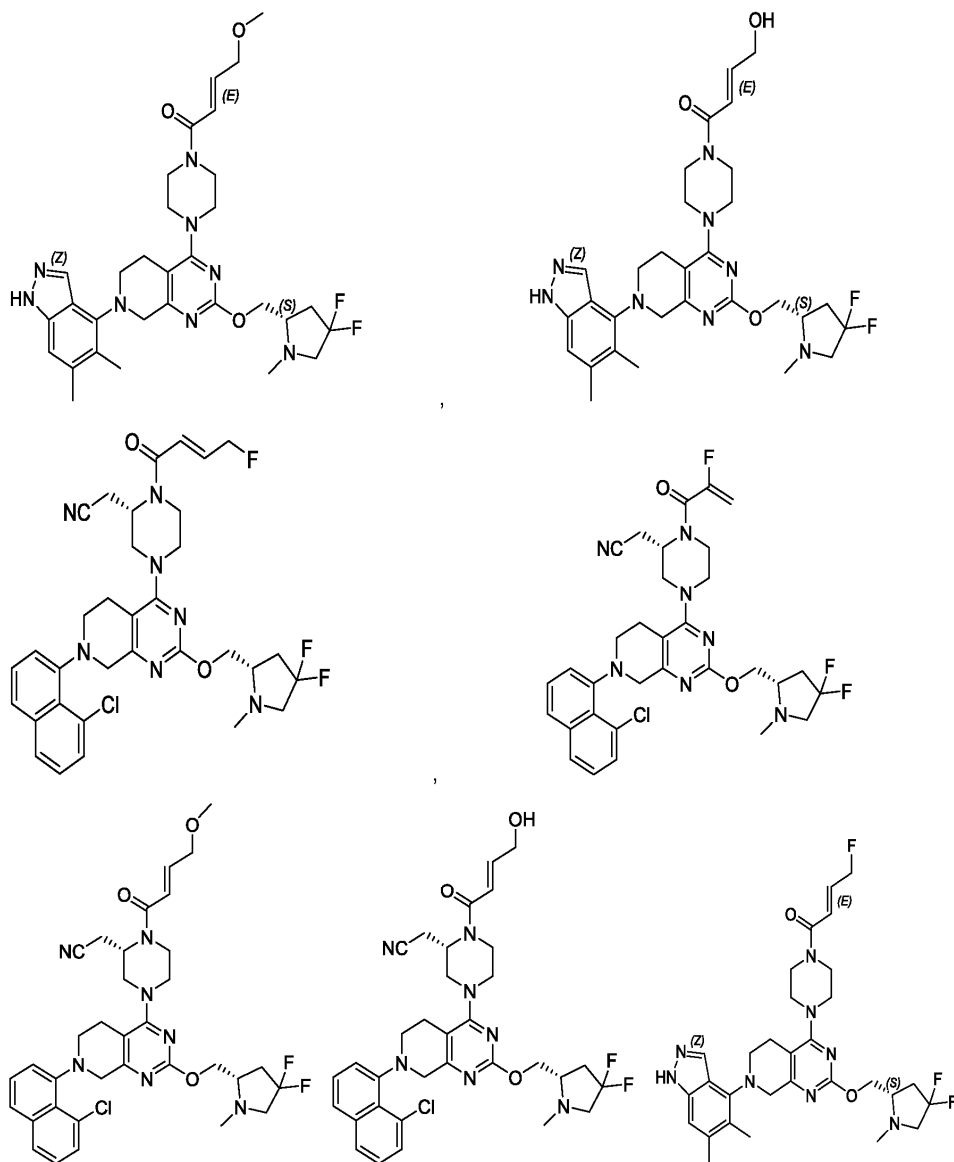


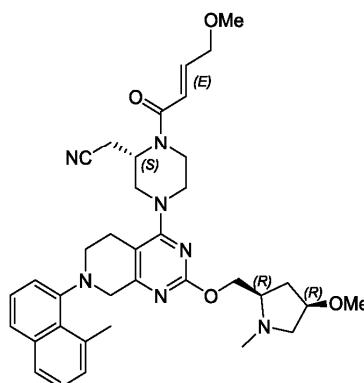
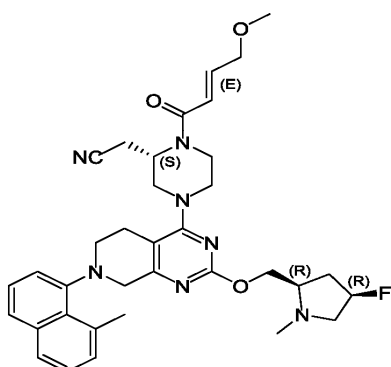
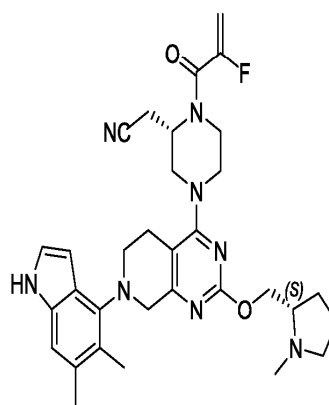
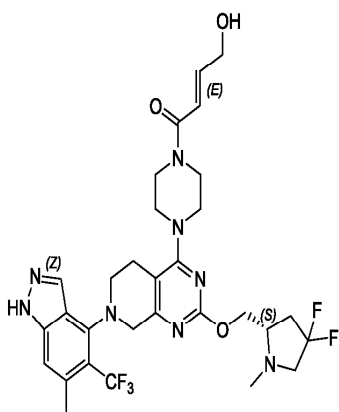
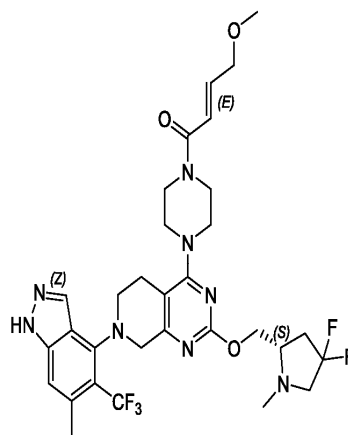
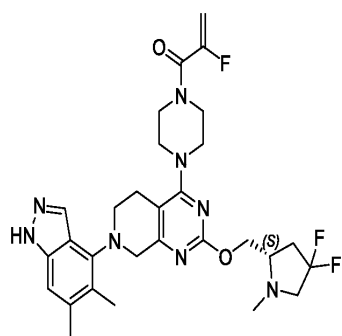


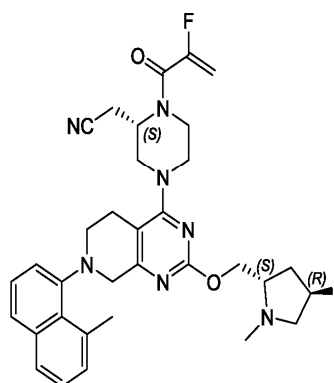
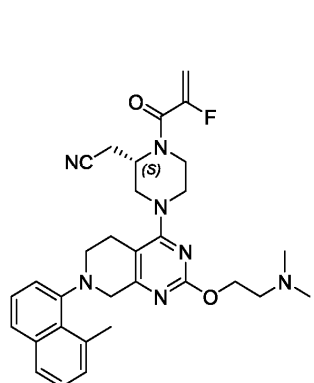
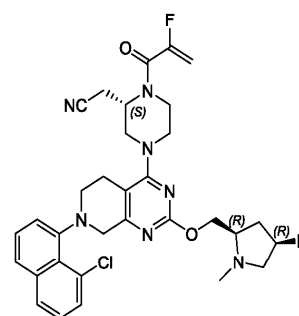
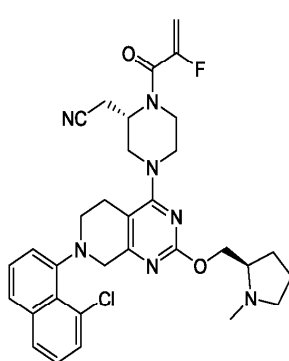
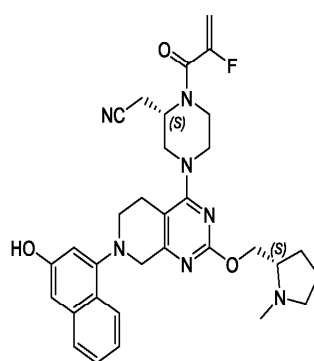
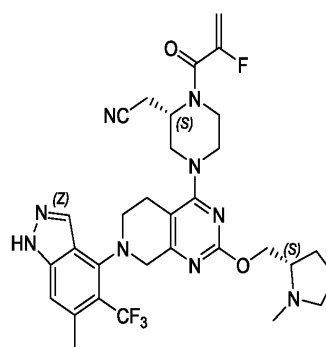
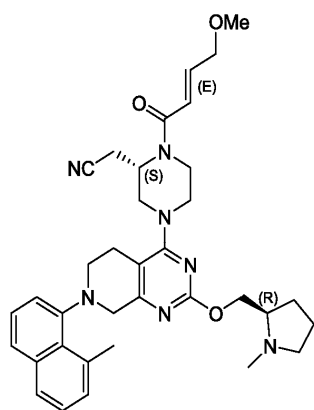


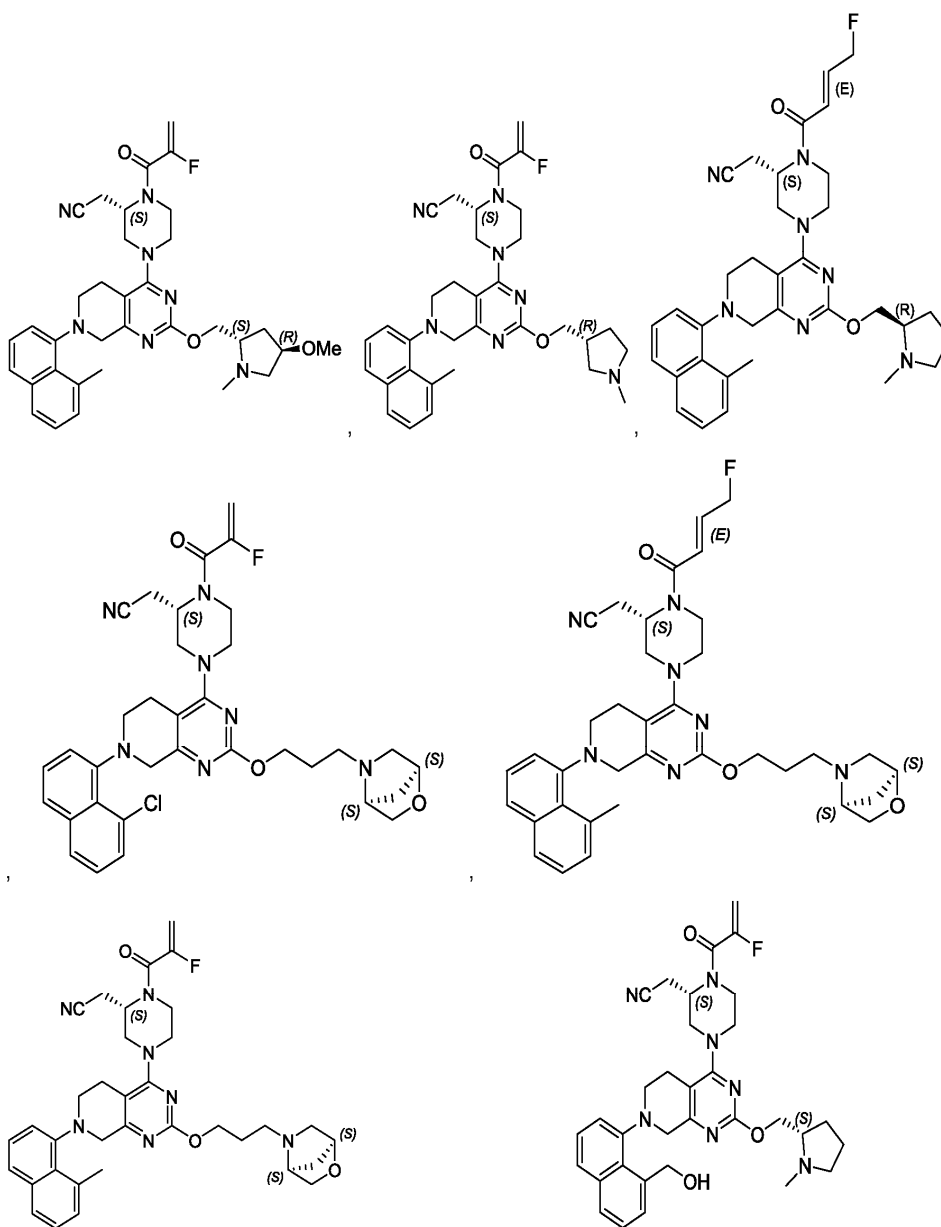


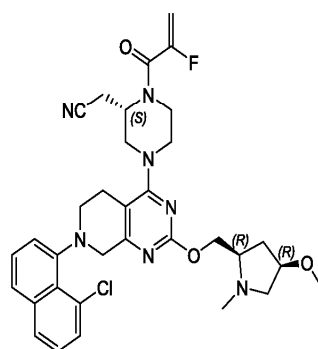
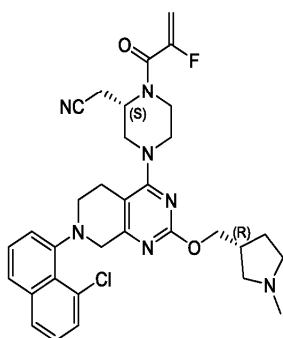
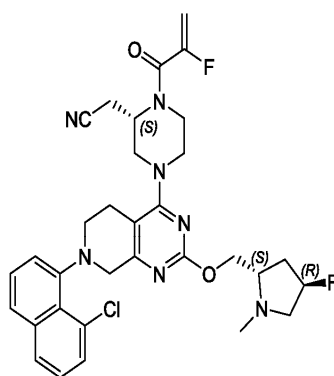
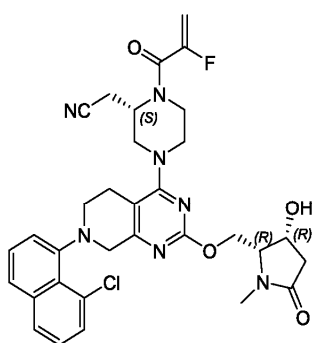
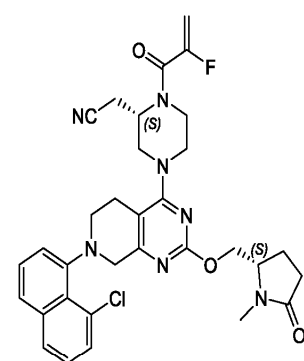
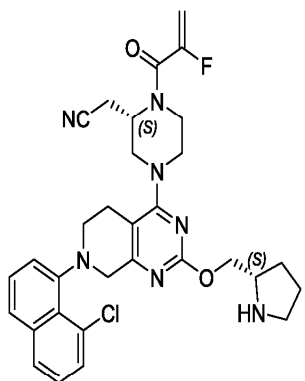
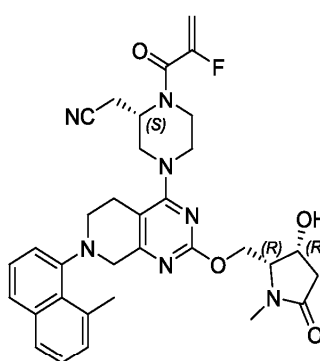
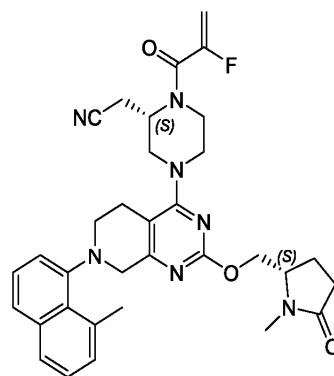
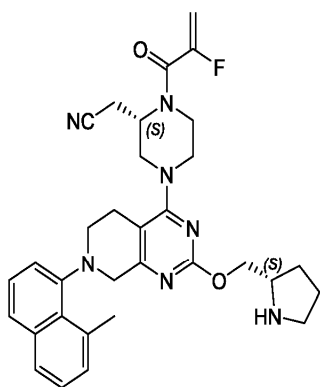


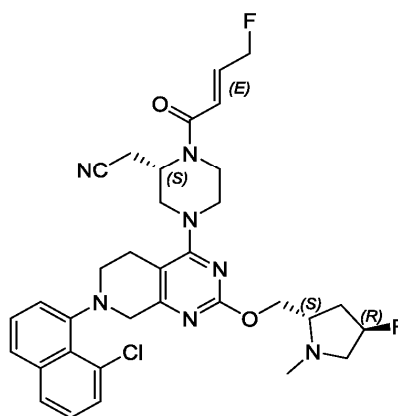
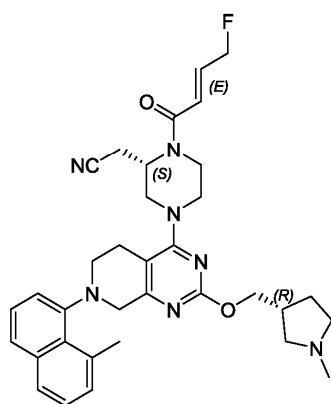
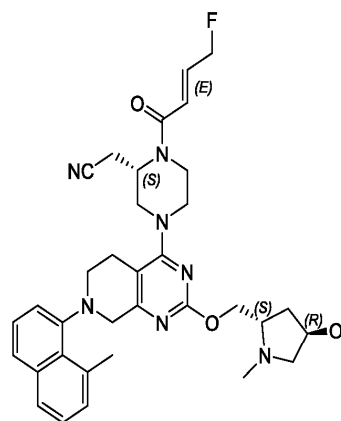
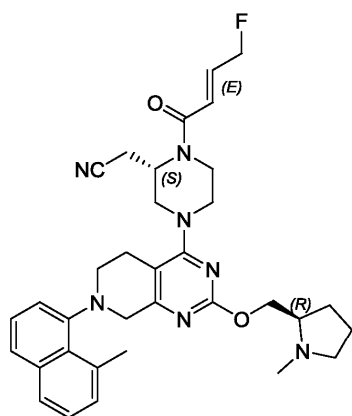
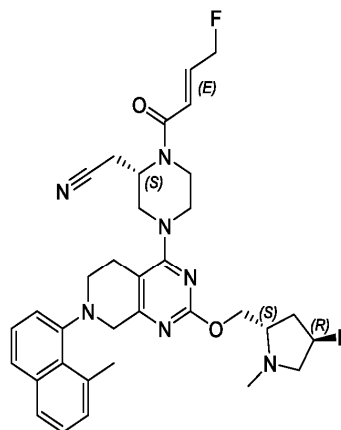
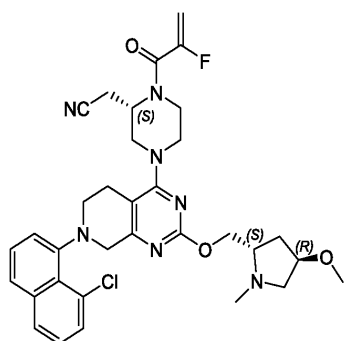


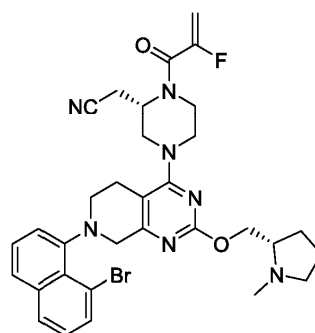
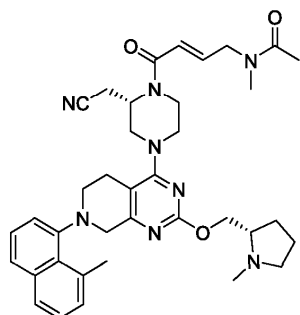
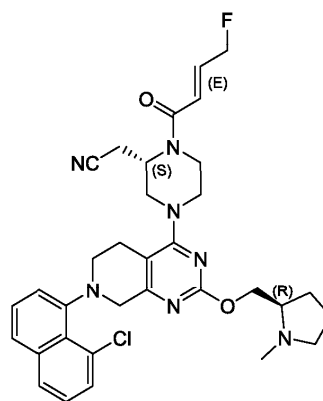
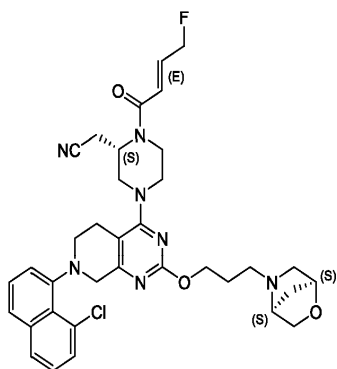
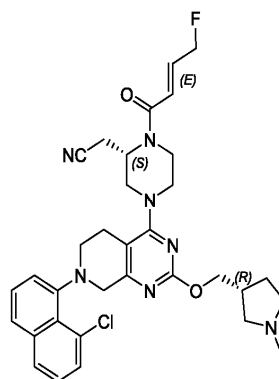
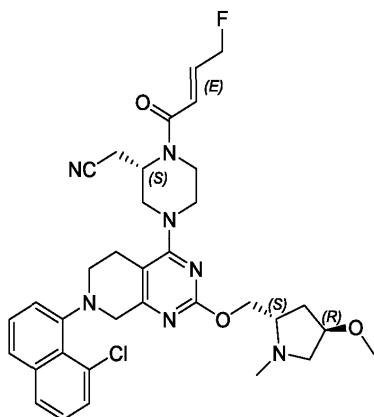


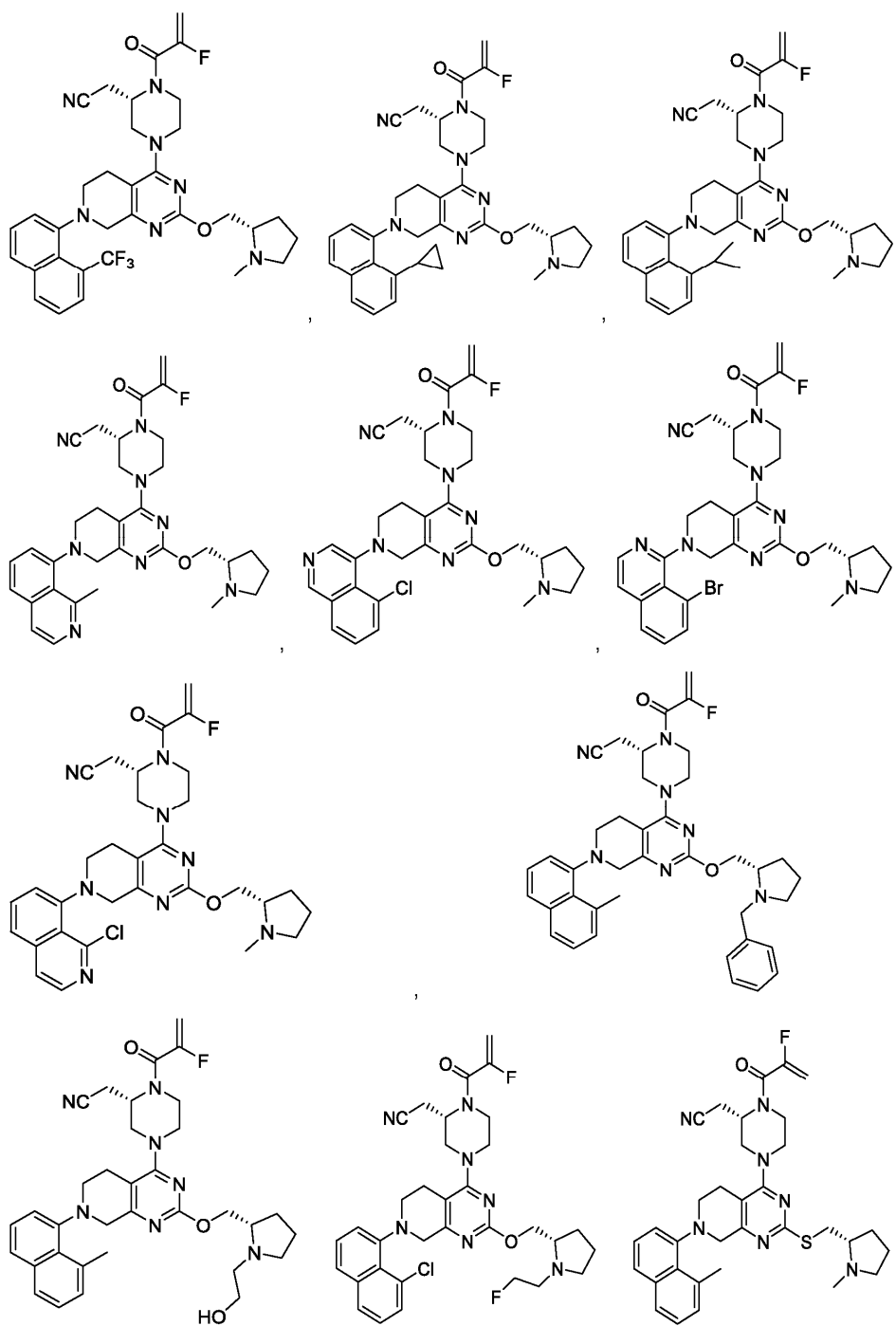


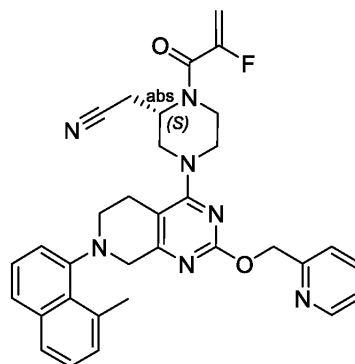
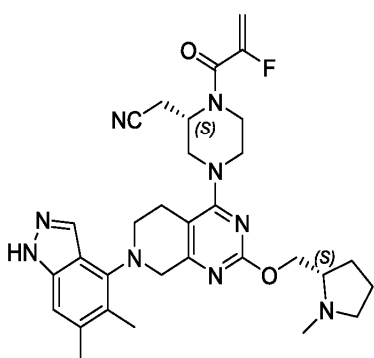
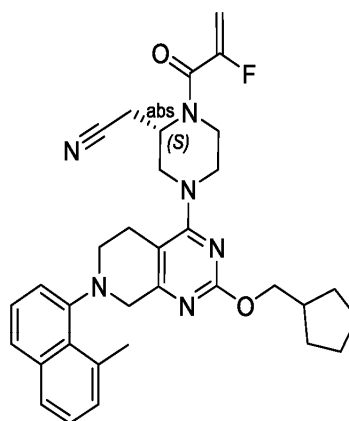
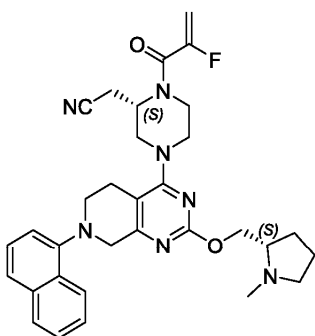
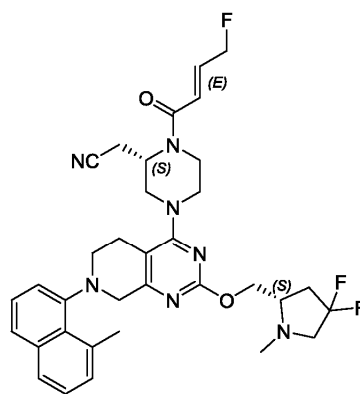
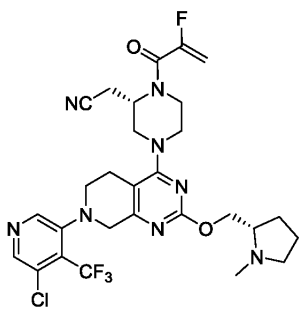


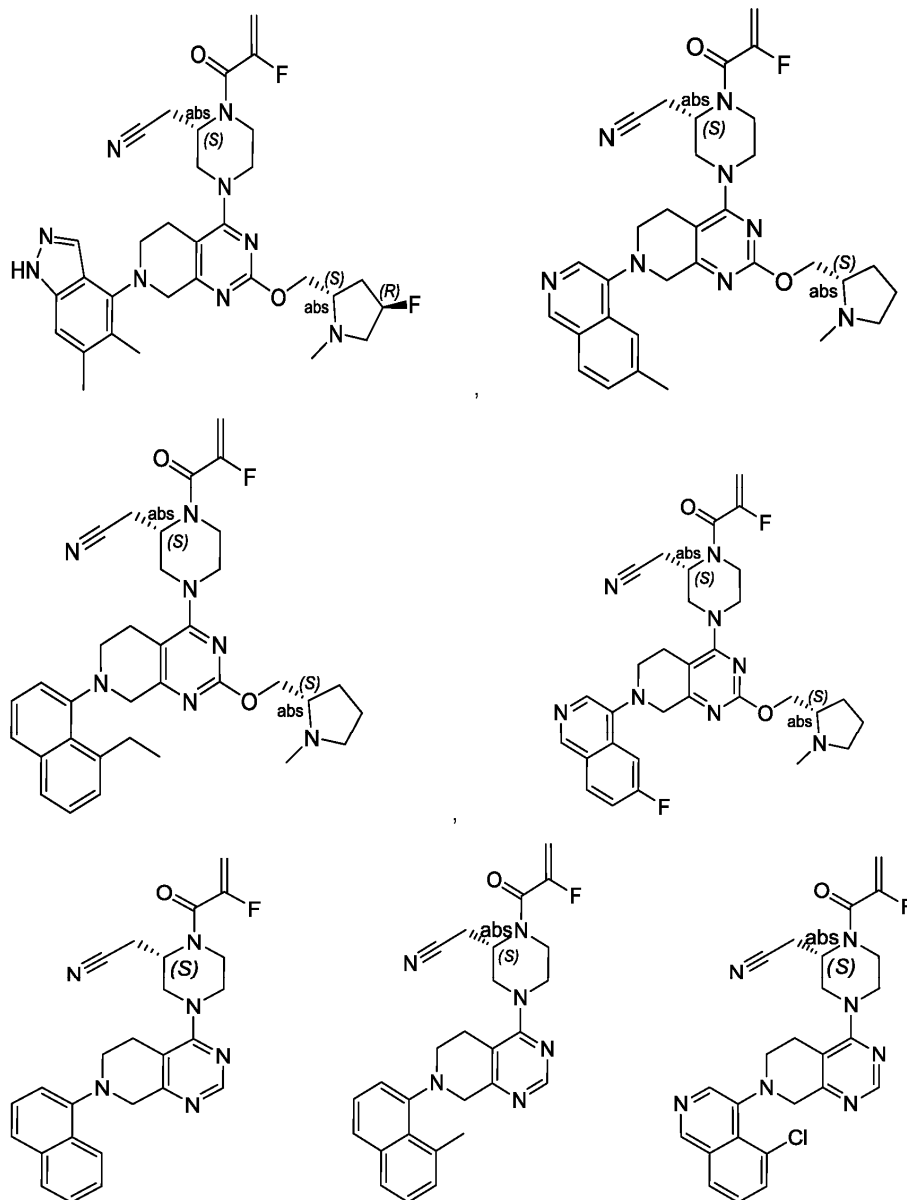


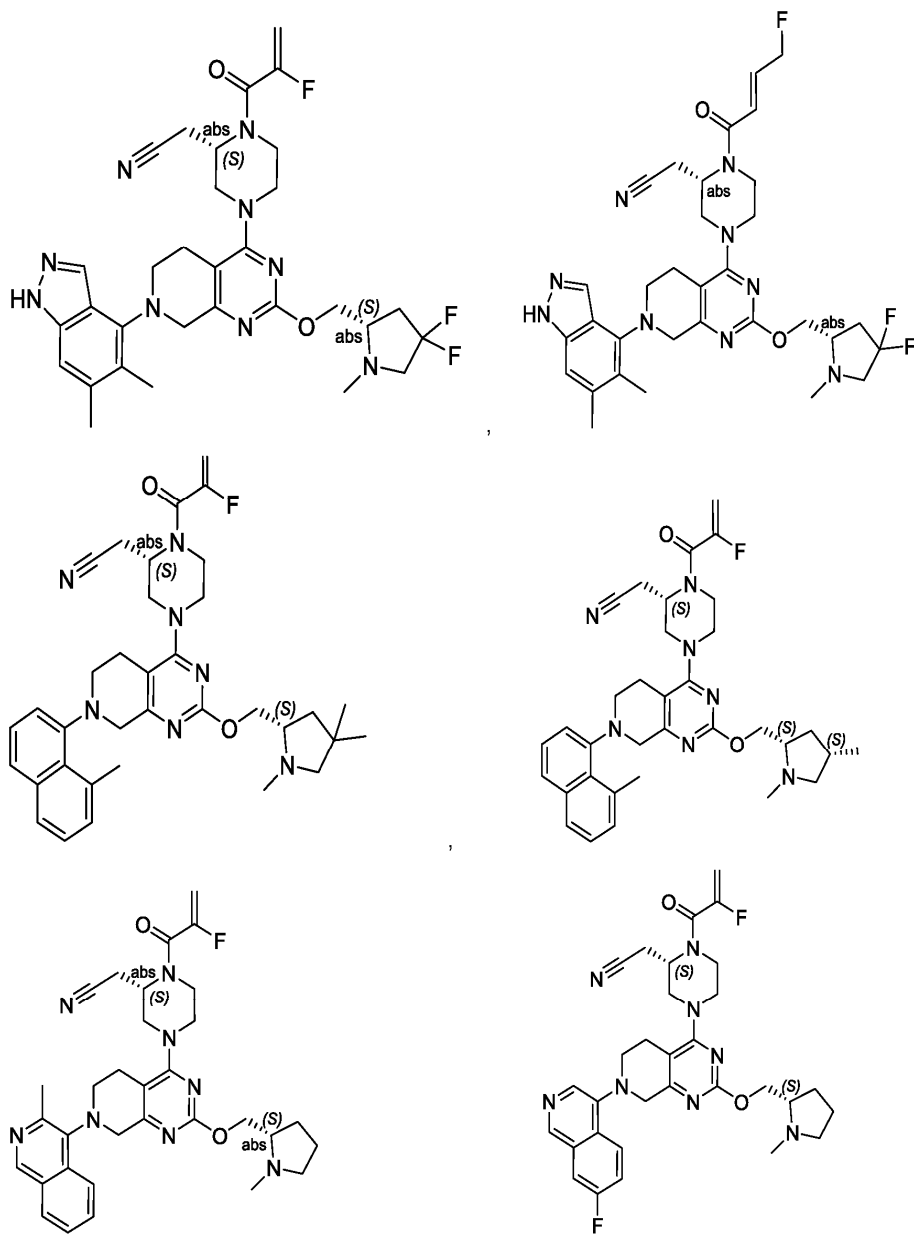


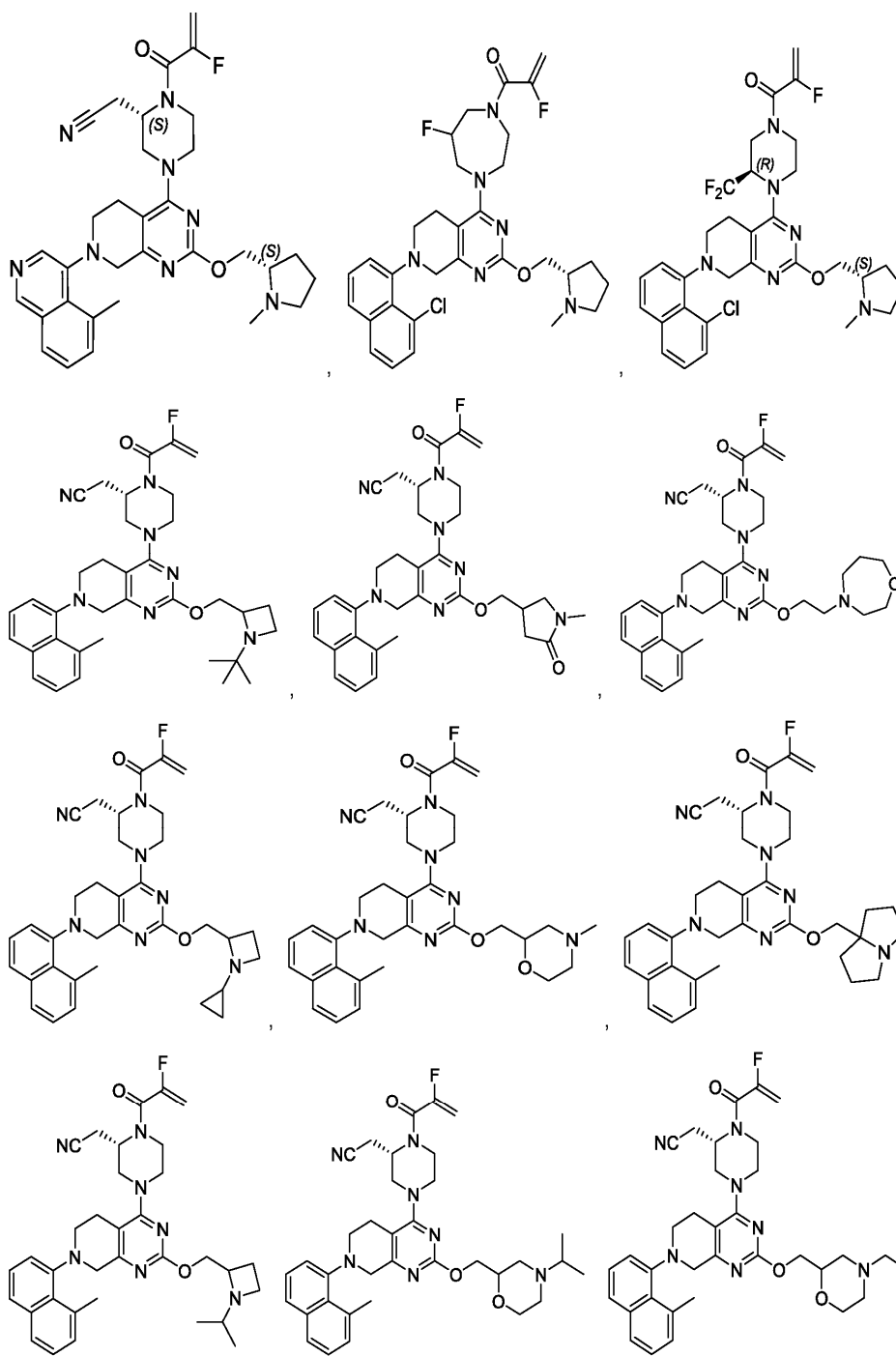


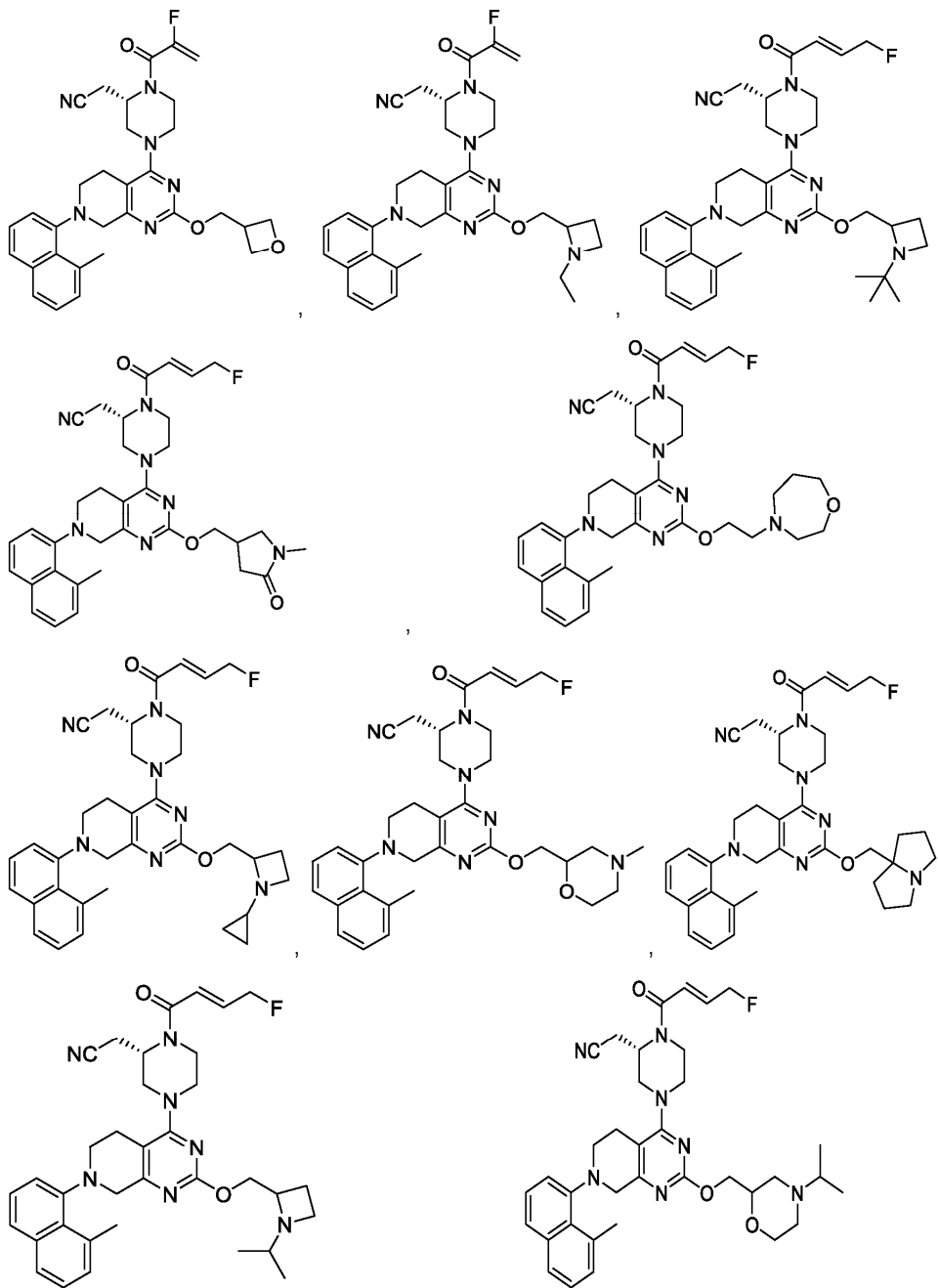


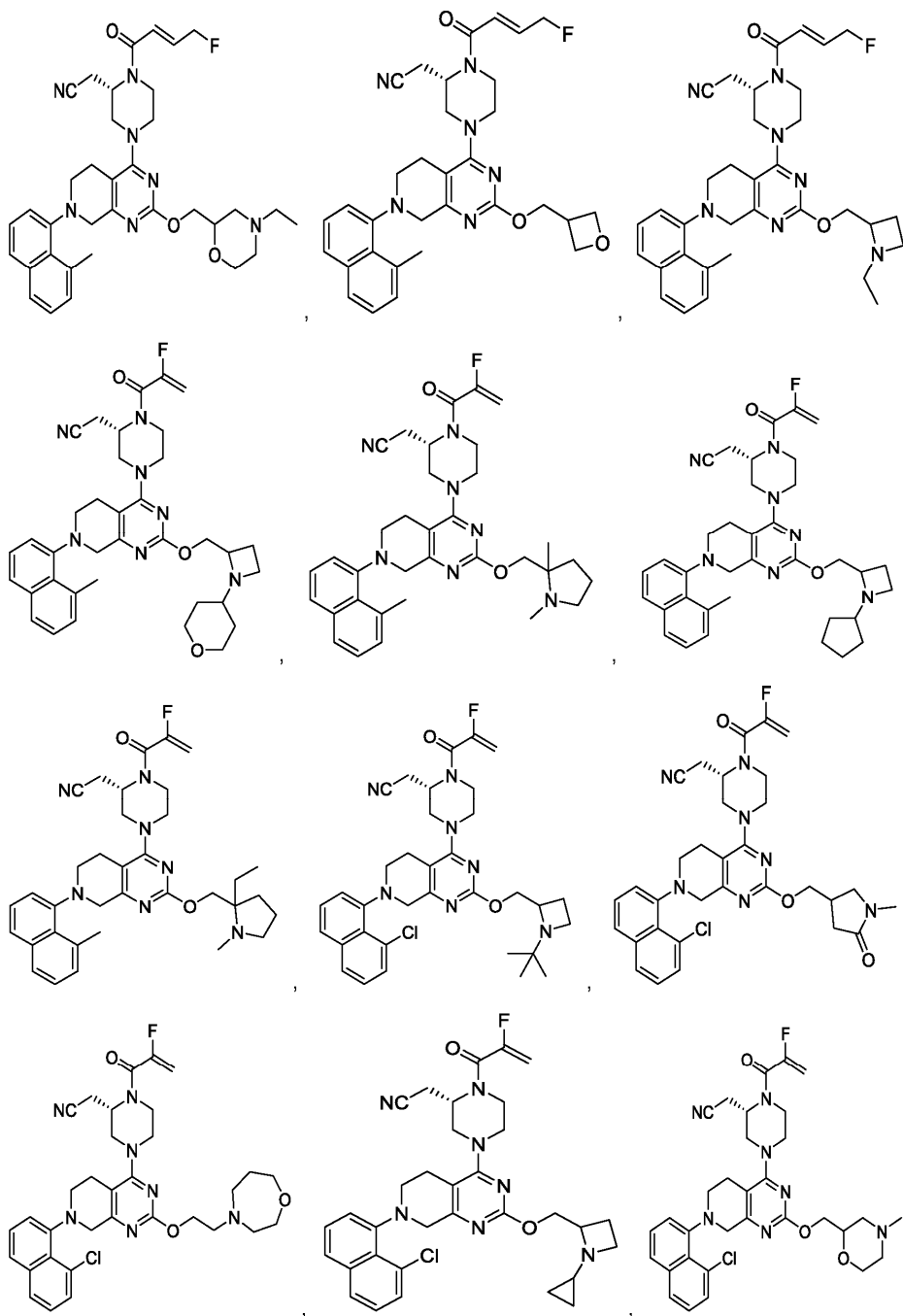


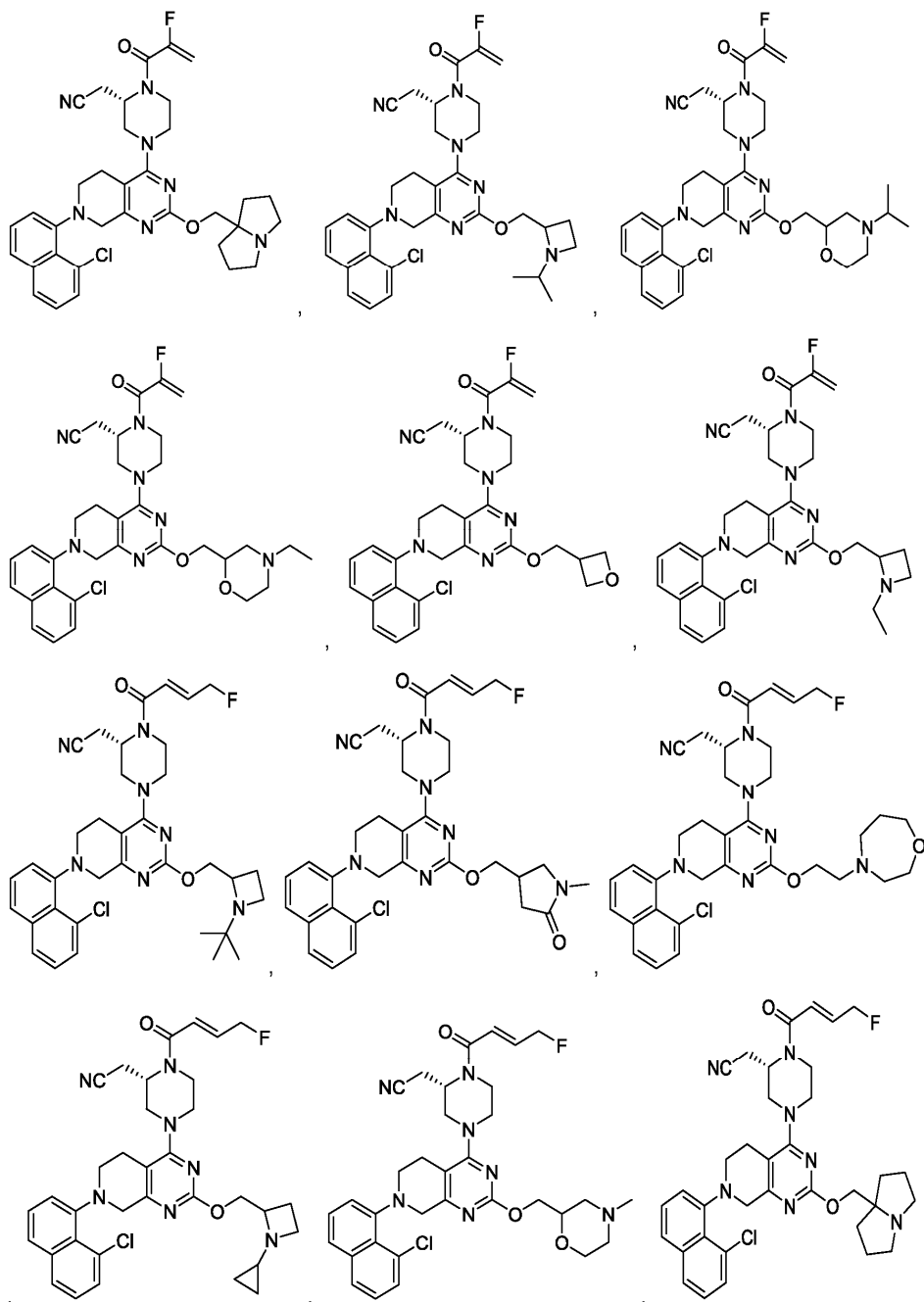


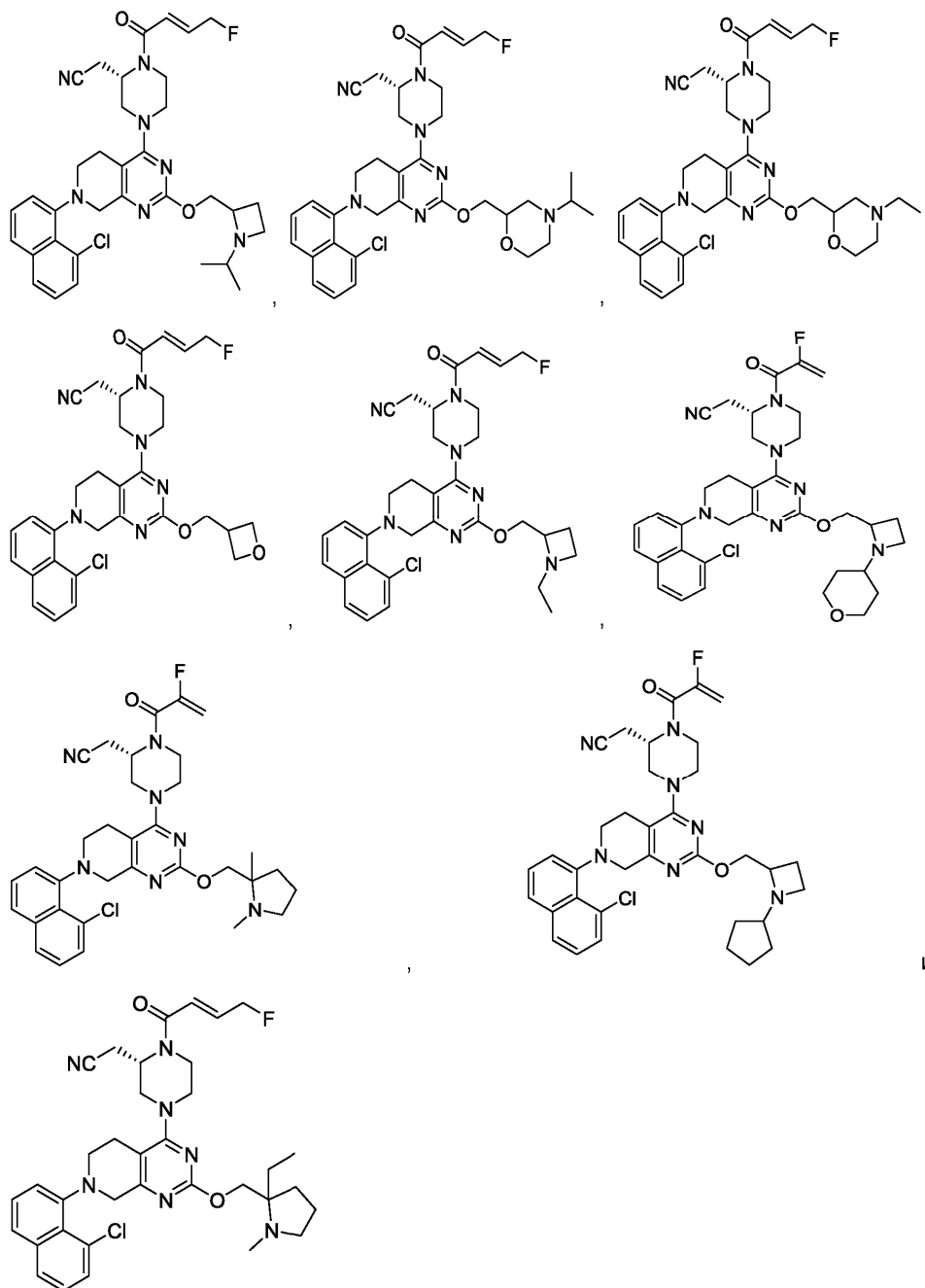






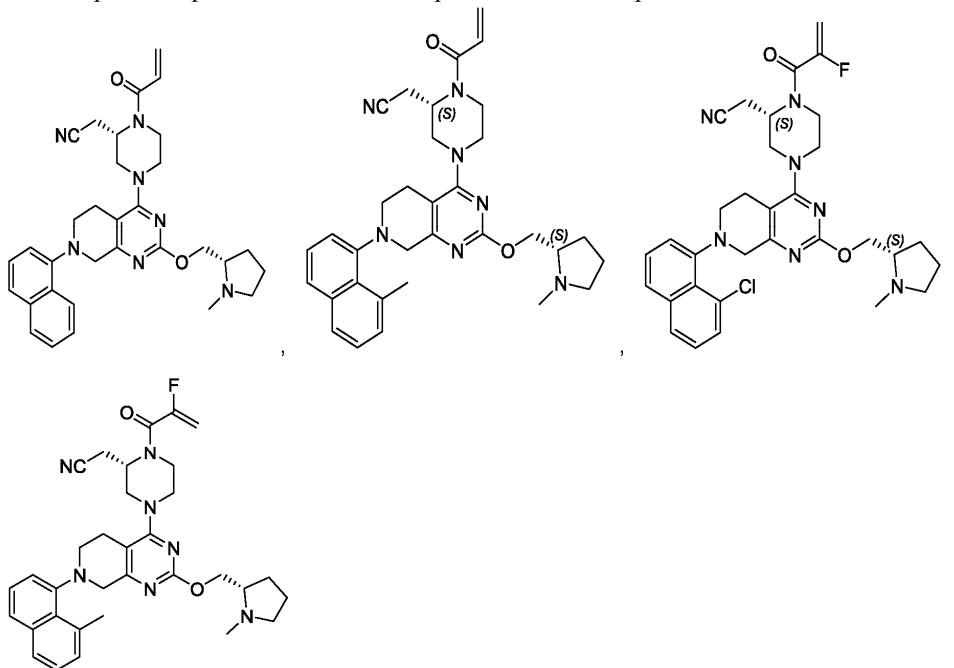






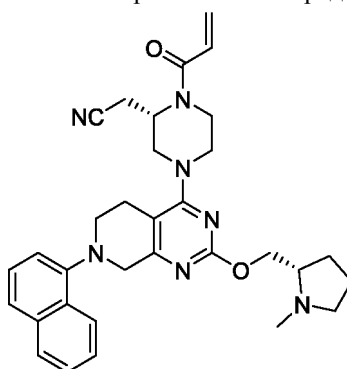
или фармацевтически приемлемых солей указанных соединений.

В одном из вариантов реализации ингибитор KRas G12C выбран из



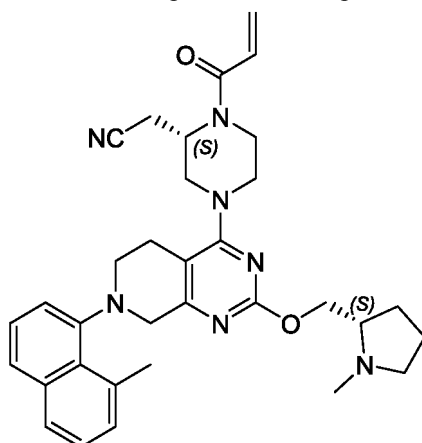
или фармацевтически приемлемых солей указанных соединений.

В одном из вариантов реализации ингибитор KRas G12C представляет собой



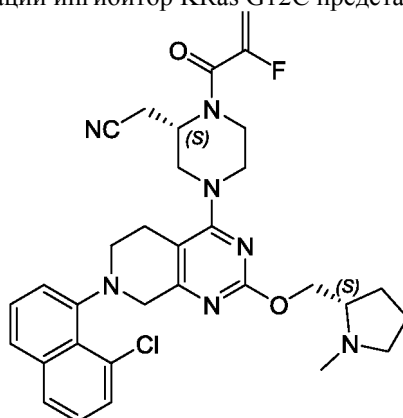
(также описан как пример 234) или его фармацевтически приемлемую соль.

В одном из вариантов реализации ингибитор KRas G12C представляет собой



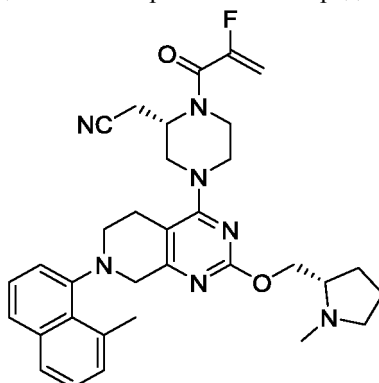
(также описан как пример 359) или его фармацевтически приемлемую соль.

В одном из вариантов реализации ингибитор KRas G12C представляет собой



(также описан как пример 478) или его фармацевтически приемлемую соль.

В одном из вариантов реализации ингибитор KRas G12C представляет собой



(также описан как пример 507) или его фармацевтически приемлемую соль. Ингибиторы KRas G12C, применяемые в способах согласно настоящему изобретению, могут иметь один или более хиральных центров и могут быть синтезированы в виде смесей стереоизомеров, изомеров одинакового состава, отличающихся расположением атомов в пространстве. Соединения можно применять в виде смесей, или можно отделять отдельные компоненты/изомеры с применением коммерчески доступных реагентов и традиционных способов выделения стереоизомеров и энантиомеров, известных специалистам в данной области техники, например, с использованием колонок для хиральной ВЭЖХ CHIRALPAK® (Sigma-Aldrich) или CHIRALCEL® (Diacel Corp) согласно инструкциям производителя. В качестве альтернативы, соединения согласно настоящему изобретению могут быть синтезированы с использованием оптически чистых хиральных реагентов и промежуточных соединений для получения отдельных изомеров или энантиомеров. Если не указано иное, то все хиральные (энантиомерные и диастереомерные) и рацемические формы включены в объем изобретения. Следует понимать, что если не указано иное, то каждый раз, когда в описании, включая формулу изобретения, упоминают соединения согласно изобретению, термин "соединение" включает все хиральные (энантиомерные и диастереомерные) и рацемические формы.

В одном из вариантов реализации соединения-ингибиторы KRas G12C формулы I, формулы I-A или формулы I-B, применяемые в способах, включают соли трифторуксусной кислоты указанных выше соединений.

Известны способы получения ингибиторов KRas G12C, описанных в настоящем документе. Например, в поданных совместными заявителями опубликованных международных заявках РСТ №WO2017201161 и WO 2019099524 описаны общие схемы реакций для получения соединений формулы I, формулы I-A или формулы I-B, а также предложены подробные способы синтеза для получения каждого ингибитора KRas G12C, описанного в настоящем документе.

Ингибиторы SHP-2 и соединения-ингибиторы KRas G12C формулы (I), формулы I-A или формулы I-B или их фармацевтически приемлемые соли могут быть включены в состав фармацевтических композиций.

Фармацевтические композиции.

Согласно другому аспекту в изобретении предложены фармацевтические композиции, содержащие ингибитор SHP-2 или его фармацевтически приемлемую соль и ингибитор KRas G12C или его фармацевтически приемлемую соль согласно изобретению и фармацевтически приемлемый(ое) носитель, вспомогательное вещество или разбавитель, которые можно применять в способах, описанных в настоящем документе. Ингибитор SHP-2 или его фармацевтически приемлемая соль и ингибитор KRas G12C или его фармацевтически приемлемая соль могут быть независимо включены в составы любым способом, хоро-

шо известным в данной области техники, и могут быть получены с возможностью введения любым способом, включая без ограничений парентеральный, пероральный, подъязычный, чрескожный, местный, интраназальный, внутритрахеальный или интаректальный. В определенных вариантах реализации ингибитор SHP-2 или его фармацевтически приемлемую соль и ингибитор KRas G12C или его фармацевтически приемлемую соль вводят внутривенно в условиях стационара. В одном из вариантов реализации введение можно проводить пероральным способом.

Характеристики носителя зависят от способа введения. В настоящем документе термин "фармацевтически приемлемый" обозначает нетоксичный материал, который совместим с биологической системой, такой как клетка, клеточная культура, ткань или организм, и который не влияет отрицательно на эффективность биологической активности активного(ых) ингредиента(ов). Таким образом, композиции могут содержать, помимо ингибитора, разбавители, наполнители, соли, буферы, стабилизаторы, вещества, повышающие растворимость, и другие материалы, хорошо известные в данной области техники. Получение фармацевтически приемлемых составов описано, например, в Remington's Pharmaceutical Sciences, 18e издание, ред. A. Gennaro, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1990.

В настоящем документе термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к солям, которые сохраняют желаемую биологическую активность указанных выше соединений и обладают минимальными нежелательными токсикологическими эффектами или вообще не имеют их. Примеры указанных солей включают, но не ограничиваются указанными, соли присоединения кислоты, полученные с неорганическими кислотами (например, с хлороводородной кислотой, бромоводородной кислотой, серной кислотой, фосфорной кислотой, азотной кислотой и т.д.), и соли, полученные с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, щавелевая кислота, винная кислота, янтарная кислота, яблочная кислота, аскорбиновая кислота, бензойная кислота, дубильная кислота, памовая кислота, альгиновая кислота, полиглутаминовая кислота, нафталинсульфокислота, нафталиндисульфокислота и полигалактуронозная кислота. Соединения также можно вводить в виде фармацевтически приемлемых четвертичных солей, известных специалистам в данной области техники, которые, в частности, включают соль формулы $-NR^+Z^-$, где R представляет собой водород, алкил или бензил, и Z представляет собой противоион, включая хлорид, бромид, йодид, -O-алкил, толуолсульфонат, метилсульфонат, сульфонат, фосфат или карбоксилат (такой как бензоат, сукцинат, ацетат, гликолят, малеат, малат, цитрат, тартрат, аскорбат, бензоат, циннамат, манделат, бензилат и дифенилацетат).

Активное соединение включают в фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель в количестве, достаточном для доставки пациенту терапевтически эффективного количества в отсутствие серьезных токсических эффектов у пациента, которого лечат. В одном из вариантов реализации доза активного соединения при всех указанных выше состояниях составляет от примерно 0,01 до 300 мг/кг, например, от 0,1 до 100 мг/кг в день, и в качестве дополнительного примера от 0,5 до примерно 25 мг на килограмм массы тела потребителя в день. Типовая местная дозировка составляет 0,01-3% (мас./мас.) в подходящем носителе. Диапазон эффективных дозировок фармацевтически приемлемых производных может быть вычислен на основании массы доставляемого исходного соединения. Если производное обладает активностью, как таковое, то эффективную дозировку можно оценивать, как описано выше, с учетом массы производного или другими средствами, известными специалистам в данной области техники.

Фармацевтические композиции, содержащие ингибитор SHP-2 или его фармацевтически приемлемую соль, или содержащую его фармацевтическую композицию, и ингибитор KRas G12C или его фармацевтически приемлемую соль, или содержащую его фармацевтическую композицию, можно применять в способах применения, описанных в настоящем документе.

Совместное введение

Ингибитор SHP-2 или его фармацевтически приемлемая соль и ингибитор KRas G12C или его фармацевтически приемлемая соль могут быть включены в разные или отдельные лекарственные формы, которые можно вводить совместно друг за другом. Если способы введения являются одинаковыми (например, пероральными), то другим вариантом может являться включение двух активных соединений в одну форму для совместного введения, тем не менее, оба способа совместного введения являются частью одного способа или режима терапевтического лечения.

Фармацевтические композиции, содержащие ингибитор SHP-2 или его фармацевтически приемлемую соль и/или ингибитор KRas G12C или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в способах могут быть предназначены для одновременного, раздельного или последовательного применения. В одном из вариантов реализации ингибитор SHP-2 или его фармацевтически приемлемую соль вводят до введения соединения-ингибитора KRas G12C формулы (I), формулы I-A или формулы I-B или его фармацевтически приемлемой соли. В другом варианте реализации ингибитор SHP-2 или его фармацевтически приемлемую соль вводят после введения соединения-ингибитора KRas G12C формулы (I), формулы I-A или формулы I-B или его фармацевтически приемлемой соли. В другом варианте реализации ингибитор SHP-2 или его фармацевтически приемлемую соль вводят примерно в то же время, что и соединение-ингибитор KRas G12C формулы (I), формулы I-A или формулы I-B, или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых случаях раздельное введение каждого ингибитора в разные моменты времени разными способами может быть предпочтительным. Таким образом, компоненты комбинации, т.е. соединение-

ингибитор KRas G12C формулы (I), формулы I-A или формулы I-B или его фармацевтически приемлемую соль и ингибитор SHP-2 или его фармацевтически приемлемую соль не обязательно необходимо вводить по существу в одно время или в каком-либо конкретном порядке.

Применяемые в онкологии лекарственные средства, как правило, вводят в максимальной переносимой дозе ("МПД"), которая представляет собой самую большую дозу лекарственного средства, которая не вызывает неприемлемые побочные эффекты. В одном из вариантов реализации каждый из ингибитора KRas G12C или его фармацевтически приемлемой соли, или содержащей его композиции, и ингибитора SHP-2 или его фармацевтически приемлемой соли, или содержащей его композиции, вводят в соответствующих МПД. В одном из вариантов реализации ингибитор KRas G12C или его фармацевтически приемлемую соль, или содержащую его фармацевтическую композицию, вводят в МПД, а ингибитор SHP-2 или его фармацевтически приемлемую соль, или содержащую его фармацевтическую композицию, вводят в более низком количестве по сравнению с МПД. В одном из вариантов реализации ингибитор KRas G12C или его фармацевтически приемлемую соль, или содержащую его фармацевтическую композицию, вводят в более низком количестве по сравнению с МПД, а ингибитор SHP-2 или его фармацевтически приемлемую соль, или содержащую его фармацевтическую композицию, вводят в МПД. В одном из вариантов реализации каждый из ингибитора KRas G12C или его фармацевтически приемлемой соли, или содержащей его композиции, и ингибитора SHP-2 или его фармацевтически приемлемой соли, или содержащей его композиции, вводят в более низких количествах по сравнению с соответствующими МПД. Время введения может быть подобрано таким образом, чтобы максимальный фармакокинетический эффект одного соединения совпадал с максимальным фармакокинетическим эффектом другого соединения.

В одном из вариантов реализации одну дозу соединения-ингибитора KRas G12C формулы (I), формулы I-A или формулы I-B или его фармацевтически приемлемой соли, или содержащей его фармацевтической композиции, вводят ежедневно (т.е. примерно с 24-часовыми интервалами) (или QD). В другом варианте реализации две дозы соединения-ингибитора KRas G12C формулы (I), формулы I-A или формулы I-B или его фармацевтически приемлемой соли, или содержащей его фармацевтической композиции, вводят ежедневно (т.е. BID). В другом варианте реализации три дозы соединения-ингибитора KRas G12C формулы (I), формулы I-A или формулы I-B или его фармацевтически приемлемой соли, или содержащей его фармацевтической композиции, вводят ежедневно (т.е. TID).

В одном из вариантов реализации ингибитор SHP-2 или его фармацевтически приемлемую соль, или содержащую его фармацевтическую композицию, вводят QD. В другом варианте реализации ингибитор SHP-2 или его фармацевтически приемлемую соль, или содержащую его фармацевтическую композицию, вводят BID. В другом варианте реализации ингибитор SHP-2 или его фармацевтически приемлемую соль, или содержащую его фармацевтическую композицию, согласно изобретению вводят TID.

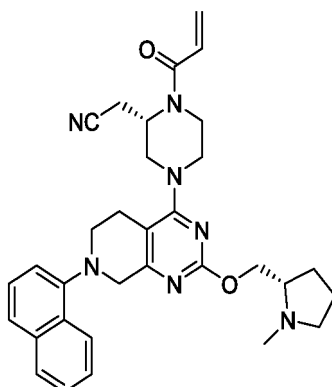
В одном из вариантов реализации каждую из одной дозы соединения-ингибитора KRas G12C формулы (I), формулы I-A или формулы I-B или его фармацевтически приемлемой соли, или содержащей его фармацевтической композиции, и ингибитора SHP-2 или его фармацевтически приемлемой соли, или содержащей его фармацевтической композиции, вводят раз в день. Примеры ингибиторов SHP-2, подходящих для предложенных композиций и способов, включают, но не ограничиваются указанными, SHP-099 (дигидрохлорид 6-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)-3-(2,3-дихлорфенил)пиазин-2-амин); RMC-4550 (3-(((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-(2,3-дихлорфенил)-5-метилпиазин-2-ил)метанол), RMC-4630 и TNO155 (Novartis).

Способы комбинированной терапии

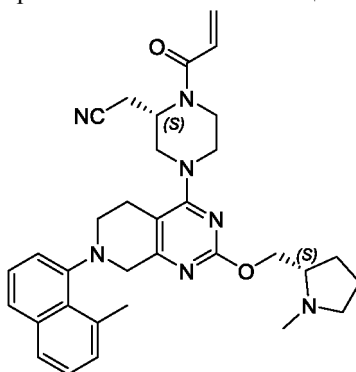
Согласно одному из аспектов изобретения в настоящем документе предложены способы лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества комбинации ингибитора SHP-2 или его фармацевтически приемлемой соли или содержащей его фармацевтической композиции и ингибитора KRAS G12C формулы (I), формулы I-A или формулы I-B или его фармацевтически приемлемой соли или содержащей его фармацевтической композиции. В одном из вариантов реализации рак представляет собой рак, связанный с KRas G12C. В одном из вариантов реализации рак, связанный с KRas G12C, представляет собой рак легкого.

Согласно еще одному аспекту в изобретении предложены способы повышения восприимчивости раковой клетки к ингибитору KRas G12C, включающие приведение раковой клетки в контакт с эффективным количеством комбинации соединения-ингибитора KRas G12C формулы (I), формулы I-A или формулы I-B или его фармацевтически приемлемой соли, или содержащей его фармацевтической композиции, и ингибитора SHP-2 или его фармацевтически приемлемой соли, или содержащей его фармацевтической композиции, где ингибитор SHP-2 синергически повышает восприимчивость раковой клетки к ингибитору KRas G12C. В одном из вариантов реализации приведение в контакт происходит *in vitro*. В одном из вариантов реализации приведение в контакт происходит *in vivo*.

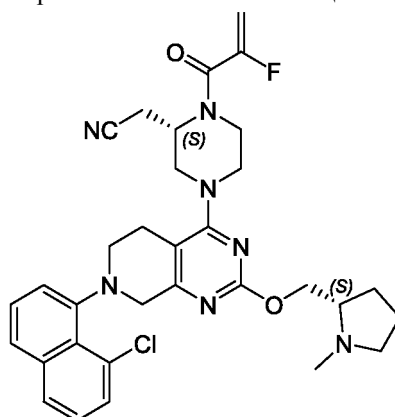
В одном из вариантов реализации комбинированная терапия включает комбинацию соединения, имеющего формулу



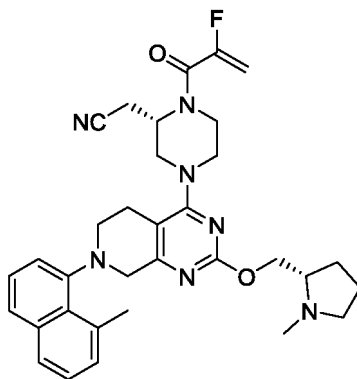
или его фармацевтически приемлемой соли и ингибитора SHP-2. В одном из вариантов реализации ингибитор SHP-2 представляет собой SHP-099. В одном из вариантов реализации ингибитор SHP-2 представляет собой RMC-4550. В одном из вариантов реализации ингибитор SHP-2 представляет собой RMC-4360. В одном из вариантов реализации ингибитор SHP-2 представляет собой TNO155. В одном из вариантов реализации комбинированная терапия включает комбинацию соединения, имеющего формулу



или его фармацевтически приемлемой соли и ингибитора SHP-2. В одном из вариантов реализации ингибитор SHP-2 представляет собой SHP-099. В одном из вариантов реализации ингибитор SHP-2 представляет собой RMC-4550. В одном из вариантов реализации ингибитор SHP-2 представляет собой RMC-4360. В одном из вариантов реализации ингибитор SHP-2 представляет собой TNO155. В одном из вариантов реализации комбинированная терапия включает комбинацию соединения, имеющего формулу



или его фармацевтически приемлемой соли и ингибитора SHP-2. В одном из вариантов реализации ингибитор SHP-2 представляет собой SHP-099. В одном из вариантов реализации ингибитор SHP-2 представляет собой RMC-4550. В одном из вариантов реализации ингибитор SHP-2 представляет собой RMC-4360. В одном из вариантов реализации ингибитор SHP-2 представляет собой TNO155. В одном из вариантов реализации комбинированная терапия включает комбинацию соединения, имеющего формулу



или его фармацевтически приемлемой соли и ингибитора SHP-2. В одном из вариантов реализации ингибитор SHP-2 представляет собой SHP-099. В одном из вариантов реализации ингибитор SHP-2 представляет собой RMC-4550. В одном из вариантов реализации ингибитор SHP-2 представляет собой RMC-4360. В одном из вариантов реализации ингибитор SHP-2 представляет собой TNO155. В настоящем документе термин "приведение в контакт" относится к объединению указанных фрагментов в системе *in vitro* или в системе *in vivo*. Например, "приведение в контакт" раковой клетки включает введение комбинации, предложенной в настоящем документе, индивидууму или субъекту, такому как человек, имеющему KRas G12C, а также, например, введение комбинации, предложенной в настоящем документе, в образец, содержащий клеточный или очищенный препарат, содержащий KRas G12C.

Благодаря отрицательной модуляции активности KRas G12C, способы, описанные в настоящем документе, разработаны с возможностью ингибирования нежелательной клеточной пролиферации, вызванной повышенной активностью KRas G12C в клетке. Степень ковалентной модификации KRas G12C можно отслеживать *in vitro* хорошо известными способами, включая те, что описаны в опубликованных международных патентных заявках PCTWO2017201161 и WO2019099524. Кроме того, ингибирующую активность комбинации в клетках можно отслеживать, например, измеряя уровень ингибирования активности KRas G12C по количеству фосфорилированного ERK для оценки эффективности лечения, и лечащий врач может соответствующим образом регулировать дозировки.

Композиции и способы, предложенные в настоящем документе, можно применять для лечения рака, связанного с KRas G12C, у субъекта, нуждающегося в этом, включающего введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества комбинации ингибитора SHP-2 или его фармацевтически приемлемой соли, или содержащей его фармацевтической композиции, и соединения-ингибитора KRas G12C формулы (I), формулы I-A или формулы I-B или его фармацевтически приемлемой соли, или содержащей его фармацевтической композиции, где ингибитор SHP-2 синергически повышает восприимчивость рака, связанного с KRas G12C, к ингибитору KRas G12C. В одном из вариантов реализации рак, связанный с KRas G12C, представляет собой рак легкого.

В одном из вариантов реализации терапевтически эффективное количество комбинации ингибитора SHP-2 или его фармацевтически приемлемой соли, или содержащей его фармацевтической композиции, и соединения-ингибитора KRas G12C формулы (I), формулы I-A или формулы I-B или его фармацевтически приемлемой соли, или содержащей его фармацевтической композиции, обеспечивает повышенную продолжительность общей выживаемости ("ОВ") у субъектов по сравнению с лечением только ингибитором KRas G12C. В одном из вариантов реализации терапевтически эффективное количество комбинации ингибитора SHP-2 или его фармацевтически приемлемой соли, или содержащей его фармацевтической композиции, и соединения-ингибитора KRas G12C формулы (I), формулы I-A или формулы I-B или его фармацевтически приемлемой соли, или содержащей его фармацевтической композиции, обеспечивает повышенную продолжительность выживаемости без прогрессирования ("БП") у субъектов по сравнению с лечением только ингибитором KRas G12C. В одном из вариантов реализации терапевтически эффективное количество комбинации ингибитора SHP-2 или его фармацевтически приемлемой соли, или содержащей его фармацевтической композиции, и соединения-ингибитора KRas G12C формулы (I), формулы I-A или формулы I-B или его фармацевтически приемлемой соли, или содержащей его фармацевтической композиции, обеспечивает повышенную регрессию опухоли у субъектов по сравнению с лечением только ингибитором KRas G12C. В одном из вариантов реализации терапевтически эффективное количество комбинации ингибитора SHP-2 или его фармацевтически приемлемой соли, или содержащей его фармацевтической композиции, и соединения-ингибитора KRas G12C формулы (I), формулы I-A или формулы I-B или его фармацевтически приемлемой соли, или содержащей его фармацевтической композиции, обеспечивает повышенное подавление роста опухоли у субъектов по сравнению с лечением только ингибитором KRas G12C. В одном из вариантов реализации терапевтически эффективное количество комбинации ингибитора SHP-2 или его фармацевтически приемлемой соли, или содержащей его фармацевтической композиции, и соединения-ингибитора KRas G12C формулы (I), формулы I-A или формулы I-B или его фармацевтически приемлемой соли, или содержащей его фармацевтической компо-

комбинация содержит терапевтически эффективные количества соединения согласно примеру № 507 и SHP-099. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация содержит терапевтически эффективные количества соединения согласно примеру № 507 и RMC-4550. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация содержит терапевтически эффективные количества соединения согласно примеру № 234 и RMC-4360. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация содержит терапевтически эффективные количества соединения согласно примеру № 507 и TNO155. Композиции и способы, предложенные в настоящем документе, можно применять для лечения разных раковых заболеваний, включая опухоли, такие как рак легкого, колоректальный рак, рак поджелудочной железы, предстательной железы, молочной железы, мозга, кожи, карциномы шейки матки, карциномы яичка и т.д. Более конкретно, раковые заболевания, которые можно лечить композициями и способами согласно изобретению, включают, но не ограничиваются указанными, такие типы опухолей, как астроцитарные опухоли, рак молочной железы, шейки матки, колоректальный рак, рак эндометрия, пищевода, желудка, головы и шеи, печеночноклеточный рак, рак гортани, легкого, полости рта, яичника, предстательной железы и карциномы щитовидной железы, и саркомы. Более конкретно, указанные соединения можно применять для лечения заболеваний сердца: саркомы (ангиосаркомы, фибросаркомы, рабдомиосаркомы, липосаркомы), миксомы, рабдомиомы, фибромы, липомы и тератомы; легких: бронхогенной карциномы (плоскоклеточной, недифференцированной мелкоклеточной, недифференцированной крупноклеточной, аденокарциномы), альвеолярной (бронхиолярной) карциномы, бронхиальной аденомы, саркомы, лимфомы, хондроматозной гамартомы, мезотелиомы; желудочно-кишечного тракта: пищевода (плоскоклеточной карциномы, аденокарциномы, лейомиосаркомы, лимфомы), желудка (карциномы, лимфомы, лейомиосаркомы), поджелудочной железы (протоковой аденокарциномы, инсулиномы, глюкагономы, гастриномы, карциноидных опухолей, випомы), тонкого кишечника (аденокарциномы, лимфомы, карциноидных опухолей, саркомы Капоши, лейомиомы, гемангиомы, липомы, нейрофибромы, фибромы), толстого кишечника (аденокарциномы, канальцевой аденомы, ворсинчатой аденомы, гамартомы, лейомиомы); мочеполовой системы: почки (аденокарциномы, опухоли Вильмса (нефробластомы), лимфомы, лейкоза), мочевого пузыря и мочеиспускательного канала (плоскоклеточной карциномы, переходноклеточной карциномы, аденокарциномы), предстательной железы (аденокарциномы, саркомы), яичек (семиномы, тератомы, эмбриональной карциномы, тератокарциномы, хориокарциномы, саркомы, карциномы из интерстициальных клеток, фибромы, фиброаденомы, аденоматоидных опухолей, липомы); печени: гематомы (печеночноклеточной карциномы), холангиокарциномы, гепатобластомы, ангиосаркомы, почечноклеточной аденомы, гемангиомы; желчных путей: карциномы желчного пузыря, ампулярной карциномы, холангиокарциномы; кости: остеогенной саркомы (остеосаркомы), фибросаркомы, злокачественной фиброзной гистиоцитомы, хондросаркомы, саркомы Юинга, злокачественной лимфомы (ретикулоклеточной саркомы), множественной миеломы, злокачественной гигантоклеточной опухоли, хордомы, остеохондромы (костно-хрящевой экзостоза), доброкачественной хондромы, хондробластомы, хондромиксофибромы, остеоидной остеомы и гигантоклеточных опухолей; нервной системы: черепа (остеомы, гемангиомы, гранулемы, ксантомы, деформирующего остеита), мягкой оболочки головного мозга (менингиомы, менингиосаркомы, глиоматоза), головного мозга (астроцитомы, медуллобластомы, глиомы, эпендимомы, герминомы (пинеаломы), мультиформной глиобластомы, олигодендроглиомы, шванномы, ретинобластомы, врожденных опухолей), нейрофибромы позвоночника, менингиомы, глиомы, саркомы); гинекологических заболеваний: матки (карциномы эндометрия), шейки матки (карциномы шейки матки, предопухоловой дисплазии шейки матки), яичников (карциномы яичника (серозной цистаденокарциномы, муцинозной цистаденокарциномы, неклассифицированной карциномы), гранулеза-тека-клеточных опухолей, опухолей из клеток Сертоли-Лейдига, дисгерминомы, злокачественной тератомы), наружных половых органов (плоскоклеточной карциномы, внутриэпителиальной карциномы, аденокарциномы, фибросаркомы, меланомы), влагалища (прозрачноклеточной карциномы, плоскоклеточной карциномы, ботриоидной саркомы (эмбриональной рабдомиосаркомы), фаллопиевых труб (карциномы); гематологических заболеваний: крови (миелоидного лейкоза (острого и хронического), острого лимфобластного лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза, миелолиферативных заболеваний, множественной миеломы, миелодиспластического синдрома), лимфомы Ходжкина, неходжкинской лимфомы (злокачественной лимфомы); кожи: злокачественной меланомы, базальноклеточной карциномы, плоскоклеточной карциномы, саркомы Капоши, синдрома диспластических невусов, липомы, ангиомы, дерматофибромы, келоидов, псориаза; и надпочечников: нейробластомы. В определенных вариантах реализации рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого.

В настоящем документе также предложен способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий (а) определение того, что рак связан с мутацией KRas G12C (например, представляет собой рак, связанный с KRas G12C) (например, с использованием одобренного регулирующим органом, например, одобренного FDA, исследования или набора); и (б) введение пациенту терапевтически эффективного количества комбинации ингибитора SHP-2 или его фармацевтически приемлемой соли, или содержащей его фармацевтической композиции, и соединения-ингибитора KRas G12C формулы I, формулы I-A, формулы I-B или его фармацевтически приемлемой соли, или содержащей его фармацевтической композиции, где ингибитор SHP-2 синергически повышает восприимчивость рака, связанного с

360 мг, от примерно 340 мг до примерно 400 мг, от примерно 340 мг до примерно 380 мг, от примерно 340 мг до примерно 360 мг, от примерно 360 мг до примерно 400 мг, от примерно 360 мг до примерно 380 мг, от примерно 380 мг до примерно 400 мг, примерно 100 мг, примерно 200 мг, примерно 300 мг или примерно 400 мг) и пероральное введение ингибитора SHP-2 или его фармацевтически приемлемой соли, или содержащей его фармацевтической композиции, который(ую) вводят, например, раз в день ежедневно (в течение периода времени). В одном из вариантов реализации ингибитор KRAS G12C или его фармацевтически приемлемую соль, или содержащую его фармацевтическую композицию, вводят перорально раз в день. В одном из вариантов реализации ингибитор KRAS G12C или его фармацевтически приемлемую соль, или содержащую его фармацевтическую композицию, вводят перорально два раза в день.

Специалисту в данной области техники будет понятно, что испытания как *in vivo*, так и *in vitro*, с использованием подходящих, известных и общепринятых клеточных и/или животных моделей, позволяют предсказывать способность исследуемого соединения в составе комбинации или комбинации лечить или предотвращать данное нарушение.

Специалисту в данной области техники также будет понятно, что клинические испытания на людях, включая испытания, впервые проводящиеся у человека, испытания с подбором дозы и испытания эффективности, на здоровых пациентах и/или пациентах, страдающих от данного нарушения, могут быть проведены согласно способам, хорошо известным в клинической практике и в области медицины.

Синергия

В одном из вариантов реализации добавление ингибитора SHP-2 или его фармацевтически приемлемой соли, или содержащей его фармацевтической композиции, синергически повышает активность соединения-ингибитора KRas G12C формулы (I), формулы I-A или формулы I-B или его фармацевтически приемлемой соли, или содержащей его фармацевтической композиции, в отношении рака или раковых клеточных линий, экспрессирующих KRas G12C. Для определения синергического эффекта комбинации можно применять любой способ определения возможного проявления синергии двумя соединениями.

Было разработано несколько математических моделей для определения возможного синергического действия двух соединений, т.е. наличия более чем просто аддитивного эффекта. Например, модель аддитивности Лева (Loewe (1928) *Physiol.* 27: 47-187), модель независимости Блисса (Bliss (1939) *Ann. Appl. Biol.* 26: 585-615), модель максимального эффекта отдельного агента, ZIP (Yadav et al. (2015) *Comput Struct Biotech J* 13: 504-513) и другие модели (Chou & Talalay (1984) *Adv Enzyme Regul* 22: 27-55. #6382953; и Greco et al. (1995) *Pharmacol Rev* 47(2): 331-85. #7568331) представляют собой хорошо известные в фармацевтической промышленности модели и могут использоваться для вычисления "индекса синергии", который указывает на возможное наличие синергии и величину указанной синергии. В совокупности, указанные индексы синергии составляют комплексный индекс синергии, который можно использовать для оценки и описания характеристик соединений-ингибиторов KRas G12C формулы (I), формулы I-A или формулы I-B в комбинации с ингибитором SHP-2.

В целом, в математических моделях используют данные, полученные на основании значений для отдельных агентов, для определения прогностического аддитивного эффекта комбинации, который сравнивают с наблюдаемым эффектом комбинации. Если наблюдаемый эффект превышает прогностический эффект, то комбинацию считают синергической. Например, в модели независимости Блисса сравнивают наблюдаемый ответ на комбинацию (Y_0) с прогностическим ответом на комбинацию (Y_p), который определяют на основании предположения об отсутствии эффекта межлекарственных взаимодействий. Как правило, эффект комбинации относят к синергическому, если Y_0 превышает Y_p .

В некоторых вариантах реализации "синергический эффект" в настоящем документе относится к комбинации ингибитора KRAS или его фармацевтически приемлемой соли и ингибитора SHP-2 или его фармацевтически приемлемой соли, если она обеспечивает эффект, например, любой из благоприятных или желаемых результатов, включая клинические результаты или критерии оценки, такие как описано в настоящем документе, который превышает сумму эффектов, наблюдаемых при отдельном введении соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли (например, соединения, выбранного из соединений № 1-678 согласно нумерации, приведенной в WO2019099524) и ингибитора SHP-2 или его фармацевтически приемлемой соли. В одном из вариантов реализации ингибитор KRas G12C представляет собой соединение, выбранное из соединений № 1-678 (согласно нумерации, приведенной в WO2019099524) или их фармацевтически приемлемых солей (например, примеры № 234, 359, 478 или 507, или их фармацевтически приемлемые соли). В одном из вариантов реализации ингибитор SHP-2 выбран из SHP-099, RMC-4550 и TNO155. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация содержит терапевтически эффективные количества соединения согласно примеру № 234 и SHP-099. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация содержит терапевтически эффективные количества соединения согласно примеру № 234 и RMC-4550. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация содержит терапевтически эффективные количества соединения согласно примеру № 234 и TNO155. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация содержит терапевтически эффективные количества соединения согласно примеру № 359 и SHP-099. В одном из вари-

антов реализации терапевтическая комбинация содержит терапевтически эффективные количества соединения согласно примеру № 359 и RMC-4550. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация содержит терапевтически эффективные количества соединения согласно примеру № 359 и TNO155. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация содержит терапевтически эффективные количества соединения согласно примеру № 478 и SHP-099. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация содержит терапевтически эффективные количества соединения согласно примеру № 478 и RMC-4550. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация содержит терапевтически эффективные количества соединения согласно примеру № 478 и TNO155. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация содержит терапевтически эффективные количества соединения согласно примеру № 507 и SHP-099. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация содержит терапевтически эффективные количества соединения согласно примеру № 507 и RMC-4550. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация содержит терапевтически эффективные количества соединения согласно примеру № 507 и TNO155.

В некоторых вариантах реализации способы, предложенные в настоящем документе, могут обеспечивать уменьшение объема одной или более солидных опухолей у пациента после лечения способом комбинированной терапии на величину от 1% до 99% (например, от 1% до 98%, от 1% до 95%, от 1% до 90%, от 1% до 85%, от 1% до 80%, от 1% до 75%, от 1% до 70%, от 1% до 65%, от 1% до 60%, от 1% до 55%, от 1% до 50%, от 1% до 45%, от 1% до 40%, от 1% до 35%, от 1% до 30%, от 1% до 25%, от 1% до 20%, от 1% до 15%, от 1% до 10%, от 1% до 5%, от 2% до 99%, от 2% до 90%, от 2% до 85%, от 2% до 80%, от 2% до 75%, от 2% до 70%, от 2% до 65%, от 2% до 60%, от 2% до 55%, от 2% до 50%, от 2% до 45%, от 2% до 40%, от 2% до 35%, от 2% до 30%, от 2% до 25%, от 2% до 20%, от 2% до 15%, от 2% до 10%, от 2% до 5%, от 4% до 99%, от 4% до 95%, от 4% до 90%, от 4% до 85%, от 4% до 80%, от 4% до 75%, от 4% до 70%, от 4% до 65%, от 4% до 60%, от 4% до 55%, от 4% до 50%, от 4% до 45%, от 4% до 40%, от 4% до 35%, от 4% до 30%, от 4% до 25%, от 4% до 20%, от 4% до 15%, от 4% до 10%, от 6% до 99%, от 6% до 95%, от 6% до 90%, от 6% до 85%, от 6% до 80%, от 6% до 75%, от 6% до 70%, от 6% до 65%, от 6% до 60%, от 6% до 55%, от 6% до 50%, от 6% до 45%, от 6% до 40%, от 6% до 35%, от 6% до 30%, от 6% до 25%, от 6% до 20%, от 6% до 15%, от 6% до 10%, от 8% до 99%, от 8% до 95%, от 8% до 90%, от 8% до 85%, от 8% до 80%, от 8% до 75%, от 8% до 70%, от 8% до 65%, от 8% до 60%, от 8% до 55%, от 8% до 50%, от 8% до 45%, от 8% до 40%, от 8% до 35%, от 8% до 30%, от 8% до 25%, от 8% до 20%, от 8% до 15%, от 10% до 99%, от 10% до 95%, от 10% до 90%, от 10% до 85%, от 10% до 80%, от 10% до 75%, от 10% до 70%, от 10% до 65%, от 10% до 60%, от 10% до 55%, от 10% до 50%, от 10% до 45%, от 10% до 40%, от 10% до 35%, от 10% до 30%, от 10% до 25%, от 10% до 20%, от 10% до 15%, от 15% до 99%, от 15% до 95%, от 15% до 90%, от 15% до 85%, от 15% до 80%, от 15% до 75%, от 15% до 70%, от 15% до 65%, от 15% до 60%, от 15% до 55%, от 15% до 50%, от 15% до 55%, от 15% до 50%, от 15% до 45%, от 15% до 40%, от 15% до 35%, от 15% до 30%, от 15% до 25%, от 15% до 20%, от 20% до 99%, от 20% до 95%, от 20% до 90%, от 20% до 85%, от 20% до 80%, от 20% до 75%, от 20% до 70%, от 20% до 65%, от 20% до 60%, от 20% до 55%, от 20% до 50%, от 20% до 45%, от 20% до 40%, от 20% до 35%, от 20% до 30%, от 20% до 25%, от 25% до 99%, от 25% до 95%, от 25% до 90%, от 25% до 85%, от 25% до 80%, от 25% до 75%, от 25% до 70%, от 25% до 65%, от 25% до 60%, от 25% до 55%, от 25% до 50%, от 25% до 45%, от 25% до 40%, от 25% до 35%, от 25% до 30%, от 30% до 99%, от 30% до 95%, от 30% до 90%, от 30% до 85%, от 30% до 80%, от 30% до 75%, от 30% до 70%, от 30% до 65%, от 30% до 60%, от 30% до 55%, от 30% до 50%, от 30% до 45%, от 30% до 40%, от 30% до 35%, от 35% до 99%, от 35% до 95%, от 35% до 90%, от 35% до 85%, от 35% до 80%, от 35% до 75%, от 35% до 70%, от 35% до 65%, от 35% до 60%, от 35% до 55%, от 35% до 50%, от 35% до 45%, от 35% до 40%, от 40% до 99%, от 40% до 95%, от 40% до 90%, от 40% до 85%, от 40% до 80%, от 40% до 75%, от 40% до 70%, от 40% до 65%, от 40% до 60%, от 40% до 55%, от 40% до 60%, от 40% до 55%, от 40% до 50%, от 40% до 45%, от 45% до 99%, от 45% до 95%, от 45% до 95%, от 45% до 90%, от 45% до 85%, от 45% до 80%, от 45% до 75%, от 45% до 70%, от 45% до 65%, от 45% до 60%, от 45% до 55%, от 45% до 50%, от 50% до 99%, от 50% до 95%, от 50% до 90%, от 50% до 85%, от 50% до 80%, от 50% до 75%, от 50% до 70%, от 50% до 65%, от 50% до 60%, от 50% до 55%, от 55% до 99%, от 55% до 95%, от 55% до 90%, от 55% до 85%, от 55% до 80%, от 55% до 75%, от 55% до 70%, от 55% до 65%, от 55% до 60%, от 60% до 99%, от 60% до 95%, от 60% до 90%, от 60% до 85%, от 60% до 80%, от 60% до 75%, от 60% до 70%, от 60% до 65%, от 65% до 99%, от 60% до 95%, от 60% до 90%, от 60% до 85%, от 60% до 80%, от 60% до 75%, от 60% до 70%, от 60% до 65%, от 70% до 99%, от 70% до 95%, от 70% до 90%, от 70% до 85%, от 70% до 80%, от 70% до 75%, от 75% до 99%, от 75% до 95%, от 75% до 90%, от 75% до 85%, от 75% до 80%, от 80% до 99%, от 80% до 95%, от 80% до 90%, от 80% до 85%, от 85% до 99%, от 85% до 95%, от 85% до 90%, от 90% до 99%, от 90% до 95% или от 95% до 100%) в течение периода времени от 1 дня до 2 лет (например, от 1 дня до 22 месяцев, от 1 дня до 20 месяцев, от 1 дня до 18 месяцев, от 1 дня до 16 месяцев, от 1 дня до 14 месяцев, от 1 дня до 12 месяцев, от 1 дня до 10 месяцев, от 1 дня до 9 месяцев, от 1 дня до 8 месяцев, от 1 дня до 7 месяцев, от 1 дня до 6 месяцев, от 1 дня до 5 месяцев, от 1 дня до 4 месяцев, от 1 дня до 3 месяцев, от 1 дня до 2 месяцев, от 1 дня до 1 месяца, от одной недели до 2 лет, от 1 недели до 22 месяцев, от 1 недели до 20 месяцев, от 1 недели до 18 месяцев, от 1 недели до 16 месяцев, от 1 недели до 14 месяцев,

от 1 недели до 12 месяцев, от 1 недели до 10 месяцев, от 1 недели до 9 месяцев, от 1 недели до 8 месяцев, от 1 недели до 7 месяцев, от 1 недели до 6 месяцев, от 1 недели до 5 месяцев, от 1 недели до 4 месяцев, от 1 недели до 3 месяцев, от 1 недели до 2 месяцев, от 1 недели до 1 месяца, от 2 недель до 2 лет, от 2 недель до 22 месяцев, от 2 недель до 20 месяцев, от 2 недель до 18 месяцев, от 2 недель до 16 месяцев, от 2 недель до 14 месяцев, от 2 недель до 12 месяцев, от 2 недель до 10 месяцев, от 2 недель до 9 месяцев, от 2 недель до 8 месяцев, от 2 недель до 7 месяцев, от 2 недель до 6 месяцев, от 2 недель до 5 месяцев, от 2 недель до 4 месяцев, от 2 недель до 3 месяцев, от 2 недель до 2 месяцев, от 2 недель до 1 месяца, от 1 месяца до 2 лет, от 1 месяца до 22 месяцев, от 1 месяца до 20 месяцев, от 1 месяца до 18 месяцев, от 1 месяца до 16 месяцев, от 1 месяца до 14 месяцев, от 1 месяца до 12 месяцев, от 1 месяца до 10 месяцев, от 1 месяца до 9 месяцев, от 1 месяца до 8 месяцев, от 1 месяца до 7 месяцев, от 1 месяца до 6 месяцев, от 1 месяца до 5 месяцев, от 1 месяца до 4 месяцев, от 1 месяца до 3 месяцев, от 1 месяца до 2 месяцев, от 2 месяцев до 2 лет, от 2 месяцев до 22 месяцев, от 2 месяцев до 20 месяцев, от 2 месяцев до 18 месяцев, от 2 месяцев до 16 месяцев, от 2 месяцев до 14 месяцев, от 2 месяцев до 12 месяцев, от 2 месяцев до 10 месяцев, от 2 месяцев до 9 месяцев, от 2 месяцев до 8 месяцев, от 2 месяцев до 7 месяцев, от 2 месяцев до 6 месяцев или от 2 месяцев до 5 месяцев, от 2 месяцев до 4 месяцев, от 3 месяцев до 2 лет, от 3 месяцев до 22 месяцев, от 3 месяцев до 20 месяцев, от 3 месяцев до 18 месяцев, от 3 месяцев до 16 месяцев, от 3 месяцев до 14 месяцев, от 3 месяцев до 12 месяцев, от 3 месяцев до 10 месяцев, от 3 месяцев до 8 месяцев, от 3 месяцев до 6 месяцев, от 4 месяцев до 2 лет, от 4 месяцев до 22 месяцев, от 4 месяцев до 20 месяцев, от 4 месяцев до 18 месяцев, от 4 месяцев до 16 месяцев, от 4 месяцев до 14 месяцев, от 4 месяцев до 12 месяцев, от 4 месяцев до 10 месяцев, от 4 месяцев до 8 месяцев, от 4 месяцев до 6 месяцев, от 6 месяцев до 2 лет, от 6 месяцев до 22 месяцев, от 6 месяцев до 20 месяцев, от 6 месяцев до 18 месяцев, от 6 месяцев до 16 месяцев, от 6 месяцев до 14 месяцев, от 6 месяцев до 12 месяцев, от 6 месяцев до 10 месяцев или от 6 месяцев до 8 месяцев) (например, по сравнению с размером одной или более солидных опухолей у пациента перед лечением).

Фраза "продолжительность выживания" обозначает промежуток времени между выявлением или постановкой диагноза рак (например, любого из раковых заболеваний, описанных в настоящем документе) у млекопитающего профессиональным медиком и моментом смерти млекопитающего (вызванной раком). В настоящем документе описаны способы повышения продолжительности выживаемости млекопитающего, страдающего от рака.

В некоторых вариантах реализации любые из способов, описанных в настоящем документе, могут обеспечивать повышение продолжительности выживаемости пациента (например, на величину от 1% до 400%, от 1% до 380%, от 1% до 360%, от 1% до 340%, от 1% до 320%, от 1% до 300%, от 1% до 280%, от 1% до 260%, от 1% до 240%, от 1% до 220%, от 1% до 200%, от 1% до 180%, от 1% до 160%, от 1% до 140%, от 1% до 120%, от 1% до 100%, от 1% до 95%, от 1% до 90%, от 1% до 85%, от 1% до 80%, от 1% до 75%, от 1% до 70%, от 1% до 65%, от 1% до 60%, от 1% до 55%, от 1% до 50%, от 1% до 45%, от 1% до 40%, от 1% до 35%, от 1% до 30%, от 1% до 25%, от 1% до 20%, от 1% до 15%, от 1% до 10%, от 1% до 5%, от 5% до 400%, от 5% до 380%, от 5% до 360%, от 5% до 340%, от 5% до 320%, от 5% до 300%, от 5% до 280%, от 5% до 260%, от 5% до 240%, от 5% до 220%, от 5% до 200%, от 5% до 180%, от 5% до 160%, от 5% до 140%, от 5% до 120%, от 5% до 100%, от 5% до 90%, от 5% до 80%, от 5% до 70%, от 5% до 60%, от 5% до 50%, от 5% до 40%, от 5% до 30%, от 5% до 20%, от 5% до 10%, от 10% до 400%, от 10% до 380%, от 10% до 360%, от 10% до 340%, от 10% до 320%, от 10% до 300%, от 10% до 280%, от 10% до 260%, от 10% до 240%, от 10% до 220%, от 10% до 200%, от 10% до 180%, от 10% до 160%, от 10% до 140%, от 10% до 120%, от 10% до 100%, от 10% до 90%, от 10% до 80%, от 10% до 70%, от 10% до 60%, от 10% до 50%, от 10% до 40%, от 10% до 30%, от 10% до 20%, от 20% до 400%, от 20% до 380%, от 20% до 360%, от 20% до 340%, от 20% до 320%, от 20% до 300%, от 20% до 280%, от 20% до 260%, от 20% до 240%, от 20% до 220%, от 20% до 200%, от 20% до 180%, от 20% до 160%, от 20% до 140%, от 20% до 120%, от 20% до 100%, от 20% до 90%, от 20% до 80%, от 20% до 70%, от 20% до 60%, от 20% до 50%, от 20% до 40%, от 20% до 30%, от 30% до 400%, от 30% до 380%, от 30% до 360%, от 30% до 340%, от 30% до 320%, от 30% до 300%, от 30% до 280%, от 30% до 260%, от 30% до 240%, от 30% до 220%, от 30% до 200%, от 30% до 180%, от 30% до 160%, от 30% до 140%, от 30% до 120%, от 30% до 100%, от 30% до 90%, от 30% до 80%, от 30% до 70%, от 30% до 60%, от 30% до 50%, от 30% до 40%, от 40% до 400%, от 40% до 380%, от 40% до 360%, от 40% до 340%, от 40% до 320%, от 40% до 300%, от 40% до 280%, от 40% до 260%, от 40% до 240%, от 40% до 220%, от 40% до 200%, от 40% до 180%, от 40% до 160%, от 40% до 140%, от 40% до 120%, от 40% до 100%, от 40% до 90%, от 40% до 80%, от 40% до 70%, от 40% до 60%, от 40% до 50%, от 50% до 400%, от 50% до 380%, от 50% до 360%, от 50% до 340%, от 50% до 320%, от 50% до 300%, от 50% до 280%, от 50% до 260%, от 50% до 240%, от 50% до 220%, от 50% до 200%, от 50% до 180%, от 50% до 160%, от 50% до 140%, от 50% до 120%, от 50% до 100%, от 50% до 90%, от 50% до 80%, от 50% до 70%, от 50% до 60%, от 60% до 400%, от 60% до 380%, от 60% до 360%, от 60% до 340%, от 60% до 320%, от 60% до 300%, от 60% до 280%, от 60% до 260%, от 60% до 240%, от 60% до 220%, от 60% до 200%, от 60% до 180%, от 60% до 160%, от 60% до 140%, от 60% до 120%, от 60% до 100%, от 60% до 90%, от 60% до 80%, от 60% до 70%, от 70% до 400%, от 70% до 380%, от 70% до 360%, от 70% до 340%, от 70% до 320%, от 70% до 300%, от

70% до 280%, от 70% до 260%, от 70% до 240%, от 70% до 220%, от 70% до 200%, от 70% до 180%, от 70% до 160%, от 70% до 140%, от 70% до 120%, от 70% до 100%, от 70% до 90%, от 70% до 80%, от 80% до 400%, от 80% до 380%, от 80% до 360%, от 80% до 340%, от 80% до 320%, от 80% до 300%, от 80% до 280%, от 80% до 260%, от 80% до 240%, от 80% до 220%, от 80% до 200%, от 80% до 180%, от 80% до 160%, от 80% до 140%, от 80% до 120%, от 80% до 100%, от 80% до 90%, от 90% до 400%, от 90% до 380%, от 90% до 360%, от 90% до 340%, от 90% до 320%, от 90% до 300%, от 90% до 280%, от 90% до 260%, от 90% до 240%, от 90% до 220%, от 90% до 200%, от 90% до 180%, от 90% до 160%, от 90% до 140%, от 90% до 120%, от 90% до 100%, от 100% до 400%, от 100% до 380%, от 100% до 360%, от 100% до 340%, от 100% до 320%, от 100% до 300%, от 100% до 280%, от 100% до 260%, от 100% до 240%, от 100% до 220%, от 100% до 200%, от 100% до 180%, от 100% до 160%, от 100% до 140%, от 100% до 120%, от 120% до 400%, от 120% до 380%, от 120% до 360%, от 120% до 340%, от 120% до 320%, от 120% до 300%, от 120% до 280%, от 120% до 260%, от 120% до 240%, от 120% до 220%, от 120% до 200%, от 120% до 180%, от 120% до 160%, от 120% до 140%, от 140% до 400%, от 140% до 380%, от 140% до 360%, от 140% до 340%, от 140% до 320%, от 140% до 300%, от 140% до 280%, от 140% до 260%, от 140% до 240%, от 140% до 220%, от 140% до 200%, от 140% до 180%, от 140% до 160%, от 160% до 400%, от 160% до 380%, от 160% до 360%, от 160% до 340%, от 160% до 320%, от 160% до 300%, от 160% до 280%, от 160% до 260%, от 160% до 240%, от 160% до 220%, от 160% до 200%, от 160% до 180%, от 180% до 400%, от 180% до 380%, от 180% до 360%, от 180% до 340%, от 180% до 320%, от 180% до 300%, от 180% до 280%, от 180% до 260%, от 180% до 240%, от 180% до 220%, от 180% до 200%, от 200% до 400%, от 200% до 380%, от 200% до 360%, от 200% до 340%, от 200% до 320%, от 200% до 300%, от 200% до 280%, от 200% до 260%, от 200% до 240%, от 200% до 220%, от 220% до 400%, от 220% до 380%, от 220% до 360%, от 220% до 340%, от 220% до 320%, от 220% до 300%, от 220% до 280%, от 220% до 260%, от 220% до 240%, от 240% до 400%, от 240% до 380%, от 240% до 360%, от 240% до 340%, от 240% до 320%, от 240% до 300%, от 240% до 280%, от 240% до 260%, от 260% до 400%, от 260% до 380%, от 260% до 360%, от 260% до 340%, от 260% до 320%, от 260% до 300%, от 260% до 280%, от 280% до 400%, от 280% до 380%, от 280% до 360%, от 280% до 340%, от 280% до 320%, от 280% до 300%, от 300% до 400%, от 300% до 380%, от 300% до 360%, от 300% до 340% или от 300% до 320%) (например, по сравнению с пациентом, страдающим от схожего ракового заболевания, который получает другое лечение или не получает лечение).

В некоторых вариантах реализации любого из способов, описанных в настоящем документе, перед лечением композициями или способами согласно изобретению пациента лечили одним или более способами, выбранными из химиотерапии, противоракового агента направленного действия, лучевой терапии и хирургии, и, необязательно, предшествующее лечение было неэффективным; и/или пациенту проводили хирургию, и, необязательно, хирургия была неэффективной; и/или пациента лечили химиотерапевтическим агентом на основе платины, и, необязательно, ранее было определено, что пациент не восприимчив к лечению химиотерапевтическим агентом на основе платины; и/или пациента лечили ингибитором киназы, и, необязательно, предшествующее лечение ингибитором киназы было неэффективным; и/или пациента лечили одним или более другими терапевтическими агентами.

Наборы

Настоящее изобретение также относится к набору, содержащему ингибитор SHP-2 или его фармацевтически приемлемую соль, или содержащую его фармацевтическую композицию, и соединение-ингибитор KRas G12C формулы (I), формулы I-A или формулы I-B или его фармацевтически приемлемую соль, или содержащую его фармацевтическую композицию. Также предложен набор, содержащий ингибитор SHP-2 или его фармацевтически приемлемую соль, или содержащую его фармацевтическую композицию, и соединение-ингибитор KRas G12C формулы (I), формулы I-A или формулы I-B или его фармацевтически приемлемую соль, или содержащую его фармацевтическую композицию, для применения в лечении гематологического рака.

Согласно родственному аспекту в изобретении предложен набор, содержащий дозу ингибитора SHP-2 или его фармацевтически приемлемой соли, или содержащей его фармацевтической композиции, и дозу соединения-ингибитора KRas G12C формулы (I), формулы I-A или формулы I-B или его фармацевтически приемлемой соли, или содержащей его фармацевтической композиции, в количестве, эффективном для ингибирования пролиферации раковых клеток, в частности, раковых клеток, экспрессирующих KRas G12C, у субъекта. Набор в некоторых случаях включает вкладыш с инструкциями по введению ингибитора SHP-2 или его фармацевтически приемлемой соли, или содержащей его фармацевтической композиции, и соединения-ингибитора KRas G12C формулы (I), формулы I-A или формулы I-B или его фармацевтически приемлемой соли, или содержащей его фармацевтической композиции. Вкладыш может предоставлять пользователю набор инструкций по применению ингибитора SHP-2 или его фармацевтически приемлемой соли, или содержащей его фармацевтической композиции, в комбинации с соединением-ингибитором KRas G12C формулы (I), формулы I-A или формулы I-B или его фармацевтически приемлемой солью, или содержащей его фармацевтической композицией.

Пример А. Ингибиторы SHP-2 синергически повышают активность ингибиторов KRas G12C в отношении клеточных линий, экспрессирующих KRas G12C.

В данном примере проиллюстрировано, что комбинация предложенных соединений-ингибиторов KRas G12C формулы I, формулы I-A и формулы I-B и ингибитора SHP-2 синергически подавляет рост опухолевых клеточных линий, экспрессирующих KRas G12C.

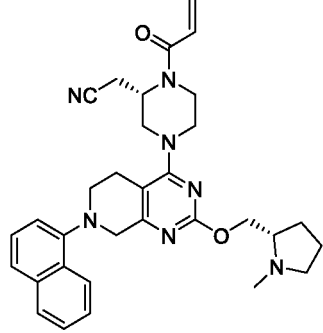
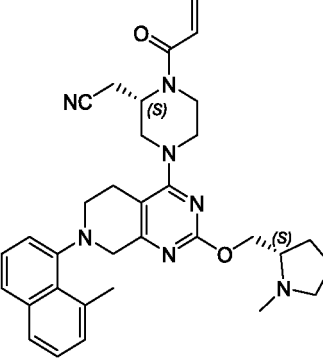
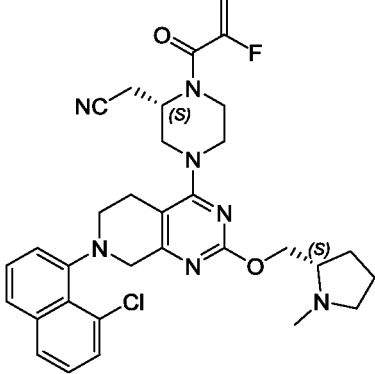
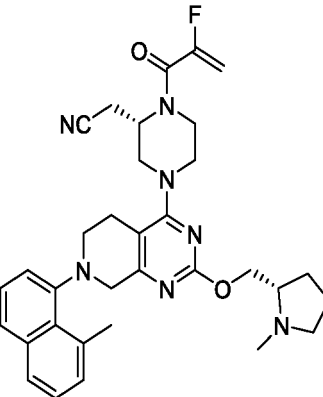
Подбирали панель из 8 клеточных линий рака легкого 1 клеточной линии колоректального рака, имевших мутации KRas G12C, для определения возможной синергической активности при объединении ингибиторов SHP-2 с предложенными ингибиторами KRas G12C, описанными в настоящем документе. Коллекция включала NCI-H1373 (ATCC CRL-5866); NCI-H1792 (ATCC CRL-5895); NCI-H2030 (ATCC CRL-5985); NCI-H2122 (ATCC CRL-5985); HCC1171 (KCLB 71171); HCC44 (DSMZ ACC-534); LU99 (RCB1900); SW1573 (ATCC CRL-2170) и SW837 (ATCC CCL-235).

Исследования для определения индекса синергии для парных комбинаций в отношении каждой клеточной линии проводили в трех повторностях. В три 96-луночных планшета, а также в 4 лунки отдельного контрольного 96-луночного планшета для определения люминесценции на исходном уровне высевали 2000 клеток/лунка конкретной клеточной линии при общем объеме 90 мкл в подходящей для данной клеточной линии питательной среде, например, в среде RPMI 1640, дополненной 10% ЭБС или любыми специфическими реагентами, необходимыми для роста клеточной линии. Инкубировали планшеты в течение ночи при 37°C в атмосфере 5% CO₂.

В каждую из обозначенных лунок для определения исходного уровня добавляли по 30 мкл реагента Cell-Titer Glo (CTG; Promega Corporation) и инкубировали планшеты в течение 20 мин при встряхивании при комнатной температуре. Количественно оценивали люминесценцию на исходном уровне на мульти-модальном планшет-ридере BMG ClarioStar согласно инструкциям производителя.

Получали набор рабочих маточных растворов лекарственного средства, разбавленных 1000X в 100% ДМСО, который включал 8 разных уровней разбавления предложенного ингибитора KRas G12C формулы (I), формулы I-A и формулы I-B и 5 разных уровней разбавления ингибитора SHP-2. Уровни разбавления ингибитора KRas G12C и ингибитора SHP-2 были разными для каждого конкретного соединения, но соответствовали примерно 3-6-кратному/последовательному разбавлению.

Предложенные ингибиторы KRas G12C, которые исследовали в данном примере, включали следующее.

№ примера*	Структура
234	
359	
478	
507	

* № примера относится к номеру примера каждого соединения, как описано в опубликованной международной заявке РСТ WO2019099524.

Подготавливали планшет с 10X промежуточной дозировкой в бессывороточной среде RPMI, который содержал ряды с разбавленными по отдельности предложенным ингибитором KRas G12C формулы (I) или ингибитором SHP-2. Кроме того, в качестве исследуемых образцов готовили матрицу из 40 комбинаций разбавленного предложенного ингибитора KRas G12C формулы (I), формулы I-A или формулы I-B и ингибитора SHP-2.

В каждую соответствующую лунку в трех 96-луночных планшетах, в которые высевали соответствующие клеточные линии, приведенные выше, добавляли 10 мкл каждого из отдельных агентов в разбавлении 10X и 40 комбинаций, выбранных из матрицы доз, и инкубировали планшеты в течение 72 ч при 37°C в атмосфере 5% CO₂. В каждую исследуемую лунку добавляли 30 мкл аликвоту реагента Cell-Titer Glo (CTG), инкубировали планшеты в течение 20 мин при встряхивании при комнатной температуре количественно оценивали люминесценцию на исходном уровне на мультимодальном планшет-ридере BMG ClarioStar согласно инструкциям производителя.

Использовали файлы с исходными данными и метаданными в качестве входных файлов для вычисления эффекта в процентах для каждого условия обработки и анализировали при помощи четырех независимых математических эталонных моделей, разработанных для определения возможной синергии двух исследуемых соединений: модели аддитивности Лева, модели независимости Бласса, модели максимального эффекта отдельного агента и ZIP.

Выходные данные каждой математической модели позволяли определять относительный индекс синергии. Данные, представленные в табл. 1, представляют собой совокупную сумму индексов аддитивности Лева, независимости Бласса, максимального эффекта отдельного агента и ZIP ("комплексный индекс синергии").

Таблица 1

Комплексные индексы синергии для предложенных ингибиторов SHP-2 в комбинации с предложенными ингибиторами KRas G12C формулы (I), формулы I-A и формулы I-B в отношении клеточных линий KRas G12C

Ингибитор SHP-2	RMC-4550
KRas G12C, № примера	478
Клеточная линия	
H1792	5,2
H2030	-6,0
H2122	12,3
HCC1171	3,0
HCC44	-4,3
KYSE410	15,0
LU99	-5,8
SW1573	9,6
SW837	-0,5

Комплексный индекс, составляющий 27 или более, интерпретировали как точное наличие синергии, при этом комплексный индекс от 17 до 26 указывает на возможную синергию. Полученные результаты демонстрируют, что комбинация ингибитора SHP-2 с предложенным соединением-ингибитором KRas G12C формулы (I), формулы I-A и формулы I-B обеспечивала небольшой синергический эффект в отношении определенных членов из панели клеточных линий, экспрессирующих KRas G12C, что явилось основанием для дальнейшего исследования эффективности комбинаций на моделях *in vivo*.

Пример В. Модели для оценки комбинаций ингибитора KRas G12C - ингибитора SHP-2 *in vivo*.

Бестимусным/"голым" мышам с ослабленным иммунитетом в правый задний бок инокулировали клетки или выделенные у пациента образцы опухолей, имеющие мутацию KRas G12C. Когда объем опухоли достигал 200-400 мм³, делили мышей на четыре группы из 5-12 мышей. Первой группе вводили только носитель. Второй группе вводили дозу только ингибитора KRas G12C в концентрации, обеспечивающей максимальный биологический эффект или более низкий, по сравнению с максимальным, биологический эффект, в зависимости от клеточной линии и активности отдельного агента, которая не приводила к полной регрессии опухоли.

Третьей группе вводили дозу только ингибитора SHP-2 в концентрации, обеспечивающей максимальный биологический эффект или более низкий, по сравнению с максимальным, биологический эффект, в зависимости от клеточной линии и активности отдельного агента, которая также не приводила к полной регрессии опухоли. Четвертой группе вводили одну дозу ингибитора KRas G12C в комбинации с одной дозой ингибитора SHP-2. Период лечения был разным для разных клеточных линий, но, как правило, составлял 21-35 дней. Измеряли размеры опухолей штангенциркулем каждые два-три дня и вычисляли объем опухоли по формуле: $0,5 \times (\text{длина} \times \text{ширина})^2$. Более высокая степень подавления роста опу-

холи при использовании комбинации в указанной модели демонстрирует, что комбинированная терапия с большой вероятностью может обеспечивать клинически значимое благоприятное действие у субъектов после лечения по сравнению с лечением только ингибитором KRas G12C.

20 бестимусным/"голым" мышам в каждом исследовании в правую заднюю конечность инокулировали 5×10^6 клеток SW1573, клеток KYSE410 или клеток H358. Когда объем опухоли достигал $\sim 300-350 \text{ мм}^3$ (0 день исследования), 5 мышам в каждой из четырех групп вводили п.о. ежедневно в течение 28 дней: только носитель (10% каптисол в 50 мМ цитратном буфере, pH 5,0), 100 мг/кг ингибитора KRas G12C, соединения 478 (10% каптисол в 50 мМ цитратном буфере, pH 5,0), 30 мг/кг ингибитора SHP-2 RMC-4550 (10% каптисол в 50 мМ цитратном буфере, pH 5,0) или 100 мг/кг ингибитора KRas G12C, соединения 478, и 30 мг/кг RMC-4550. Определяли средний объем опухолей, измеренный в предварительно определенные дни у пяти мышей в каждой группе, результаты для клеток SW1573, клеток KYSE410 и клеток H358 указаны в табл. 2-4, соответственно.

Таблица 2

Средний объем опухолей (мм^3) у мышей с опухолью SW1573
после лечения отдельными агентами или комбинацией

День исследования	Носитель	Соединение 478	RMC-4550	Комбинация Соединение 478 \pm RMC-4550
0	328	335	336	343
2	369	281	280	310
4	388	318	286	288
7	449	345	336	239
9	446	336	305	230
11	521	346	326	240
14	554	363	418	284
16	631	379	421	258
18	636	380	375	252
21	655	419	392	284
22	891	433	510	264

Как показано в табл. 2, введение соединения 478 или RMC-4550 в качестве единственного агента обеспечивало подавление роста опухоли на 81% и 68% на 22 день, соответственно. Комбинация ингибитора SHP-2 RMC-4550 и соединения 478 обеспечивала регрессию опухоли на 23% на 22 день.

Таблица 3

Средний объем опухолей (мм^3) у мышей с опухолью KYSE410
после лечения отдельными агентами или комбинацией

День исследования	Носитель	Соединение 478	RMC-4550	Комбинация Соединение 478 \pm RMC-4550
0	309	312	314	315
2	355	320	311	241
4	433	302	316	148
7	570	281	299	107
9	654	265	316	102
11	710	277	309	91
14	819	340	309	75
18	890	349	303	76
21	992	384	372	74
22	1011	359	377	71

Как показано в табл. 3, введение соединения 478 или RMC-4550 в качестве единственного агента обеспечивало подавление роста опухоли на 93% и 90% на 22 день, соответственно. Комбинация ингибитора SHP-2 RMC-4550 и соединения 478 обеспечивала регрессию опухоли на 78% на 22 день.

Таблица 4

Средний объем опухолей (мм³) у мышей с опухолью H358 после лечения отдельными агентами или комбинацией

День исследования	Носитель	Соединение 478	RMC-4550	Комбинация Соединение 478 ± RMC-4550
0	336	335	333	336
4	407	277	336	237
6	478	244	343	193
8	523	200	372	150
12	558	156	388	120
15	589	133	399	110
18	617	120	422	87
20	631	113	454	71
22	536	109	492‡	63
25	557	90		54
27	622	92		49
29	605	81		46
32	606	82		43
34	615	84		43
36	623	81		40
39	641	73		25
41	643	58		10

‡ - После 22 дня введение прекращали

Как показано в табл. 4, введение соединения 478 или RMC-4550 в качестве единственного агента обеспечивало регрессию опухоли на 68% и подавление роста опухоли на 22% на 22 день, соответственно. Комбинация ингибитора SHP-2 RMC-4550 и соединения 478 обеспечивала регрессию опухоли на 81% на 22 день.

Аналогично, 25 бестимусным/"голым" мышам в правую заднюю конечность инокулировали 5×10^6 клеток H2122. Когда объем опухоли достигал ~ 350 мм³ (0 день исследования), 5 мышам в каждой из пяти групп вводили п.о. ежедневно в течение 21 дня: только носитель (10% каптизол в 50 мМ цитратном буфере, pH 5,0), 100 мг/кг ингибитора KRas G12C, соединения 478 (10% каптизол в 50 мМ цитратном буфере, pH 5,0), 30 мг/кг ингибитора SHP-2 RMC-4550 (10% каптизол в 50 мМ цитратном буфере, pH 5,0), 100 мг/кг ингибитора KRas G12C, соединения 478, и 30 мг/кг RMC-4550 или 100 мг/кг ингибитора KRas G12C, соединения 478, в течение шестнадцати дней, после чего продолжали вводить соединение 478 совместно с 30 мг/кг RMC-4550 в течение еще 13 дней (отдельная группа). Определяли средний объем опухолей, измеренный в предварительно определенные дни у пяти мышей в каждой группе, результаты указаны в табл. 5.

Средний объем опухолей (мм³) у мышей с опухолью H2122 после лечения отдельными агентами или комбинацией

День исследования	Носитель	Соединение 478	RMC-4550	Комбинация Соединения 478 ±RMC-4550	Соед. 478, дни 1-16; 478 ± RMC4550, дни 17-29
0	346	347	350	354	353
4	567	369	515	312	368
6	659	379	578	286	381
8	842	387	614	259	373
11	1053	382	683	248	370
13	1298	391	750	249	377
15	1429	396	856	250	401
18	1618	405	880	241	399
21	1685	430	916	252	398
24	1781	427	1026	259	398
27	1854	444	1137	262	384
29	1894	455	1166	252	373

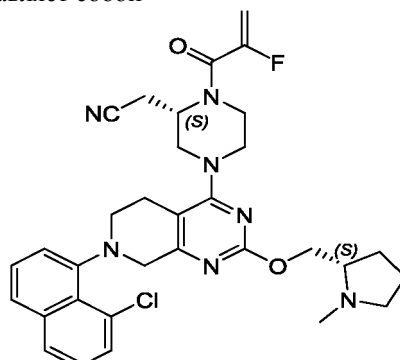
Как показано в табл. 5, введение соединения 478 или RMC-4550 в качестве единственного агента обеспечивало подавление роста опухоли на 93% и 47% на 29 день, соответственно. Комбинация ингибитора SHP-2 RMC-4550 и соединения 478 обеспечивала регрессию опухоли на 29% на 29 день.

Полученные результаты демонстрируют, что комбинированная терапия обеспечивала повышенный уровень подавления роста опухоли по сравнению с любым из агентов по отдельности, что подтверждает повышенную противоопухолевую эффективность комбинации *in vivo* в отношении рака, экспрессирующего KRas G12C.

Следует понимать, что несмотря на то, что изобретение было описано совместно с конкретными вариантами реализации, возможны его дополнительные модификации, и предполагается, что настоящая заявка охватывает любые измененные варианты, применения или адаптации изобретения, соответствующие, в целом, основным принципам изобретения, включая отклонения от настоящего изобретения, которые соответствуют известной или общепринятой практике в области техники, к которой относится изобретения, и изменения, которые могут быть применены к ключевым отличительным признакам, приведенным выше в настоящем документе, а также к объему последующей прилагаемой формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества комбинации ингибитора SHP-2 и ингибитора KRAS G12C, где указанный ингибитор KRas G12C представляет собой



или его фармацевтически приемлемую соль.

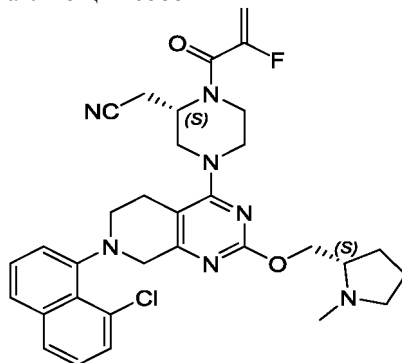
2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанный ингибитор SHP-2 представляет собой SHP-099 (дигидрохлорид 6-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)-3-(2,3-дихлорфенил)пиазин-2-амин); RMC-4550 (3-(((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-6-(2,3-дихлорфенил)-5-метилпиазин-2-ил)метанол), RMC-4360 или TNO155 (Novartis).

3. Способ по п.2, отличающийся тем, что указанный ингибитор SHP-2 представляет собой SHP-099.
4. Способ по п.2, отличающийся тем, что указанный ингибитор SHP-2 представляет собой RMC-4550.
5. Способ по п.2, отличающийся тем, что указанный ингибитор SHP-2 представляет собой RMC-4360 или TNO155.
6. Способ по п.1, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество указанной комбинации ингибитора SHP-2 и ингибитора KRAS G12C обеспечивает повышенную продолжительность общей выживаемости, повышенную продолжительность выживаемости без прогрессирования, повышенную регрессию роста опухоли, повышенное подавление роста опухоли или повышенную продолжительность стабилизации заболевания у субъектов по сравнению с лечением только ингибитором KRas G12C.
7. Фармацевтическая композиция для лечения рака, экспрессирующего KRas G12C, содержащая терапевтически эффективное количество комбинации ингибитора SHP-2 и ингибитора KRas G12C по п.1 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.
8. Способ ингибирования активности KRas G12C в клетке, включающий приведение клетки, в которой желательнo ингибировать активность KRas G12C, в контакт с эффективным количеством ингибитора SHP-2 и соединения-ингибитора KRas G12C по п.1 или его фармацевтически приемлемой соли, или содержащих их фармацевтических композиций.
9. Способ повышения восприимчивости раковой клетки, экспрессирующей KRas G12C, к соединению-ингибитору KRas G12C, включающий введение субъекту, проходящему лечение, нацеленное на KRas G12C, соединения или его фармацевтически приемлемой соли по п.1, отдельно или в комбинации с фармацевтически приемлемыми носителями, вспомогательными веществами или разбавителями, и терапевтически эффективного количества ингибитора SHP-2.
10. Способ по п.9, отличающийся тем, что указанное терапевтически эффективное количество ингибитора KRas G12C в комбинации составляет от 0,01 до 100 мг/кг в день.
11. Способ по любому из пп.1-6 и 9-10, отличающийся тем, что указанный рак представляет собой рак, экспрессирующий KRas G12C, выбранный из группы, состоящей из заболеваний сердца: саркомы (ангиосаркомы, фибросаркомы, рабдомиосаркомы, липосаркомы), миксомы, рабдомиомы, фибромы, липомы и тератомы; легких: бронхогенной карциномы (плоскоклеточной, недифференцированной мелко-клеточной, недифференцированной крупноклеточной, аденокарциномы), альвеолярной (бронхиолярной) карциномы, бронхиальной аденомы, саркомы, лимфомы, хондроматозной гамартомы, мезотелиомы; желудочно-кишечного тракта: пищевода (плоскоклеточной карциномы, аденокарциномы, лейомиосаркомы, лимфомы), желудка (карциномы, лимфомы, лейомиосаркомы), поджелудочной железы (протоковой аденокарциномы, инсулиномы, глюкагономы, гастриномы, карциноидных опухолей, випомы), тонкого кишечника (аденокарциномы, лимфомы, карциноидных опухолей, саркомы Капоши, лейомиомы, гемангиомы, липомы, нейрофибромы, фибромы), толстого кишечника (аденокарциномы, канальцевой аденомы, ворсинчатой аденомы, гамартомы, лейомиомы); мочеполовой системы: почки (аденокарциномы, опухоли Вильмса (нефробластомы), лимфомы, лейкоза), мочевого пузыря и мочеиспускательного канала (плоскоклеточной карциномы, переходноклеточной карциномы, аденокарциномы), предстательной железы (аденокарциномы, саркомы), яичек (семиномы, тератомы, эмбриональной карциномы, тератоканциномы, хориокарциномы, саркомы, карциномы из интерстициальных клеток, фибромы, фиброаденомы, аденоматоидных опухолей, липомы); печени: гематомы (печеночноклеточной карциномы), холангиокарциномы, гепатобластомы, ангиосаркомы, почечноклеточной аденомы, гемангиомы; желчных путей: карциномы желчного пузыря, ампулярной карциномы, холангиокарциномы; кости: остеогенной саркомы (остеосаркомы), фибросаркомы, злокачественной фиброзной гистиоцитомы, хондросаркомы, саркомы Юинга, злокачественной лимфомы (ретикулоклеточной саркомы), множественной миеломы, злокачественной гигантоклеточной опухоли, хордомы, остеохондромы (костно-хрящевого экзостоза), доброкачественной хондромы, хондробластомы, хондромиксофибромы, остеоидной остеомы и гигантоклеточных опухолей; нервной системы: черепа (остеомы, гемангиомы, гранулемы, ксантомы, деформирующего остеоита), мягкой оболочки головного мозга (менингиомы, менингиосаркомы, глиоматоза), головного мозга (астроцитомы, медуллобластомы, глиомы, эпендимомы, герминомы (пинеаломы), мультиформной глиобластомы, олигодендроглиомы, шванномы, ретинобластомы, врожденных опухолей), нейрофибромы позвоночника, менингиомы, глиомы, саркомы); гинекологических заболеваний: матки (карциномы эндометрия (серозной цистаденокарциномы, муцинозной цистаденокарциномы, неклассифицированной карциномы), гранулеза-тека-клеточных опухолей, опухолей из клеток Сертоли-Лейдига, дисгерминомы, злокачественной тератомы), наружных половых органов (плоскоклеточной карциномы, внутриэпителиальной карциномы, аденокарциномы, фибросаркомы, меланомы), влагалища (прозрачноклеточной карциномы, плоскоклеточной карциномы, ботриоидной саркомы (эмбриональной рабдомиосаркомы), фаллопиевых труб (карциномы); гематологических заболеваний: крови (миелоидного лейкоза (острого и хронического), острого лимфобластного лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза, миелопролиферативных заболеваний, множественной миеломы, миелодиспластического синдрома), лимфомы Ходжкина, неходжкинской лимфомы (злокачественной лимфомы); кожи: злокачественной меланомы, базальноклеточной карциномы, плоскоклеточной карциномы, саркомы Капоши, синдрома диспластических невусов, липомы, ангиомы, дерматофибромы, келоидов, псориаза; и надпочечников: нейробластомы.

12. Способ по п.11, отличающийся тем, что указанный рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого.

13. Набор для лечения рака, экспрессирующего KRas G12C, у субъекта, содержащий фармацевтическую композицию по п.7 и вкладыш с инструкциями по введению указанной композиции.

14. Набор для лечения рака, экспрессирующего KRas G12C, у субъекта, содержащий: а) фармацевтическую композицию, содержащую ингибитор SHP-2, и б) фармацевтическую композицию, содержащую ингибитор KRas G12C, представляющий собой



или его фармацевтически приемлемую соль, а также вкладыш с инструкциями по введению указанных композиций.