

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202490321** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки  
**2024.04.19**

(22) Дата подачи заявки  
**2022.07.27**

(51) Int. Cl. **A61K 31/33** (2006.01)  
**A61K 31/18** (2006.01)  
**A61K 31/4375** (2006.01)  
**A61K 31/4433** (2006.01)  
**A61K 31/00** (2006.01)

(54) **КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АНОМАЛЬНОГО РОСТА КЛЕТОК**

(31) **63/203,555**

(32) **2021.07.27**

(33) **US**

(86) **PCT/US2022/038434**

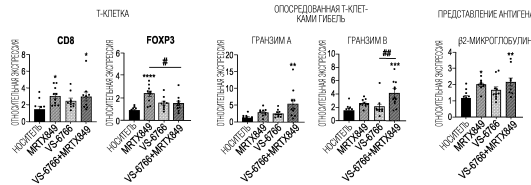
(87) **WO 2023/009572 2023.02.02**

(71) Заявитель:  
**ВЕРАСТЭМ, ИНК. (US); ДЗЕ  
ФРЭНСИЗ КРИК ИНСТИТЮТ  
ЛИМИТЕД (GB)**

(72) Изобретатель:  
**Кома Сильвия, Пахтер Джонатан А.,  
Стаглик Брайан М. (US), Даунворд  
Джулиан, Молина Аркес Мириам  
(GB)**

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

(57) Настоящее изобретение относится к способам, композициям и пероральным лекарственным формам двойного ингибитора RAF/MEK в комбинации с антителом к PD-1 или антителом к PD-L1 и ингибитором KRAS G12C и, необязательно, ингибитором FAK, для лечения аномального роста клеток (например, рака).



202490321

A1

A1

202490321

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-580368EA/23

### КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АНОМАЛЬНОГО РОСТА КЛЕТОК

#### Перекрестная ссылка на родственные заявки

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет и преимущество согласно предварительной заявке на патент США No. 63/203555, поданной 27 июля 2021 г., содержание которой полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки.

#### Уровень техники

[0002] Компоненты пути передачи сигнала RAS/RAF/MEK/ERK (MAPK) открывают возможности для лечения аномального роста клеток, например, рака. Например, RAS и RAF часто мутируют при раковых заболеваниях человека. Эти мутанты приводят к конститутивно активному каскаду киназы MAPK, что приводит к пролиферации, дифференцировке, выживанию и миграции опухолевых клеток. Селективные ингибиторы определенных компонентов пути передачи сигнала RAS/RAF/MEK/ERK, таких как RAS, RAF, MEK и ERK, полезны при лечении аномального роста клеток, в частности рака, у человека.

[0003] Гомолог вирусного онкогена саркомы крыс Кирстен 2 (KRAS) представляет собой малую ГТФазу и член семейства онкогенов Ras. KRAS служит молекулярным переключателем, циклически переключающимся между неактивным (связанным с GDP) и активным (связанным с GTP) состояниями для трансдукции вышестоящих клеточных сигналов, полученных от нескольких тирозинкиназ, к нижестоящим эффекторам для регулирования широкого спектра процессов, включая клеточную пролиферацию (например, см. Alamgeer et al., (2013) *Current Opin. Pharmacol.* 13:394-401). Мутации гена KRAS часто встречаются при раке, например, раке поджелудочной железы, аденокарциноме легких, колоректальном раке (CRC), раке желчного пузыря, раке щитовидной железы и раке желчных протоков (Kodaz et al., *EJMO* 2017).

[0004] Иммунные контрольные точки относятся к множеству ингибирующих путей, которые помогают поддерживать аутоотолерантность и модулировать продолжительность и амплитуду физиологических иммунных ответов в периферических тканях, чтобы минимизировать сопутствующее повреждение тканей. Опухоли кооптируют определенные пути иммунных контрольных точек в качестве механизма иммунной резистентности, особенно против Т-клеток, специфичных для опухолевых антигенов. Разработка антител, блокирующих контрольные точки, например, ингибирующих рецепторов, которые нацелены или направлены против, например, рецептора программируемой смерти 1 (PD-1), может облегчить лечение аномального роста клеток. PD-1 может функционировать как негативные регуляторы и играть незаменимую роль в модулировании иммунных ответов. Они экспрессируются на опухолеспецифичных Т-клетках и могут приводить к нарушению активации и подавлению эффекторных функций, например, пролиферации, секреции цитокинов и

лизису опухолевых клеток. PD-1 участвует в модулировании активности Т-клеток, например, в периферических тканях, например, посредством взаимодействия со своими лигандами, т.е. PD-L1 и PD-L2. Блокаторы пути иммунных контрольных точек могут усилить противоопухолевый иммунитет и предоставить возможности для лечения аномального роста клеток и обеспечить более эффективное лечение субъектов, страдающих раком.

[0005] Из-за тяжести и разнообразия заболеваний и расстройств, связанных с аномальным ростом клеток, например рака, существует потребность в эффективных терапевтических средствах и способах лечения. Соединения, комбинации соединений, композиции и способы, описанные в настоящем документе, направлены на достижение этой цели.

#### Сущность изобретения

[0006] В настоящем изобретении, в частности, представлены способы лечения аномального роста клеток (например, рака) у субъекта, нуждающегося в этом. Способы, раскрытые в настоящем документе, в некоторых вариантах осуществления, включают лечение рака у субъекта, нуждающегося в этом, путем введения эффективного количества двойного ингибитора RAF/MEK (например, соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли), эффективного количества антитела к PD-1 или антитела к PD-L1 и эффективного количества ингибитора KRAS G12C, тем самым обеспечивая лечение субъекта. Способы, раскрытые в настоящем документе, в некоторых вариантах осуществления, дополнительно включают введение субъекту эффективного количества ингибитора FAK (например, дефактиниб или его фармацевтически приемлемая соль).

[0007] В одном аспекте в настоящем документе предложен способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту эффективного количества двойного ингибитора RAF/MEK (например, соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль), эффективного количества антитела к PD-1 и эффективного количества ингибитора KRAS G12C, тем самым обеспечивая лечение субъекта.

[0008] В другом аспекте в настоящем документе предложен способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту эффективного количества двойного ингибитора RAF/MEK (например, соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль), эффективного количества антитела к PD-L1 и эффективного количества ингибитора KRAS G12C, тем самым обеспечивая лечение субъекта.

[0009] В другом аспекте в настоящем документе предложен способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту эффективного количества двойного ингибитора RAF/MEK (например, соединение 1 или его фармацевтически приемлемая соль), эффективного количества антитела к PD-1, эффективного количества ингибитора KRAS G12C и эффективного количества ингибитора FAK, тем самым обеспечивая лечение субъекта.

[00010] В другом аспекте в настоящем документе предложен способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту эффективного количества двойного ингибитора RAF/MEK (например, соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли), эффективного количества антитела к PD-L1, эффективного количества ингибитора KRAS G12C и эффективного количества ингибитора FAK, тем самым обеспечивая лечение субъекта.

[00011] В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK представляет собой соединение 1 или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK представляет собой соединение 1. В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK представляет собой фармацевтически приемлемую соль соединения 1 (например, калиевую соль соединения 1, т.е. VS-6766).

[00012] В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK вводят не реже одного раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK вводят два раза в неделю.

[00013] В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK вводят циклом, причем цикл включает введение двойного ингибитора RAF/MEK в течение трех недель и затем перерыв в введении двойного ингибитора RAF/MEK в течение одной недели. В некоторых вариантах осуществления цикл повторяют по меньшей мере один раз.

[00014] В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK вводят циклом, причем цикл включает введение двойного ингибитора RAF/MEK два раза в неделю в течение трех недель и затем перерыв в введении двойного ингибитора RAF/MEK в течение одной недели. В некоторых вариантах осуществления цикл повторяют по меньшей мере один раз.

[00015] В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK вводят в дозе от примерно 0,8 мг до примерно 10 мг на одно введение. В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK вводят в дозе от примерно 0,8 мг до примерно 5 мг на одно введение. В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK вводят в дозе примерно 2,4 мг на одно введение. В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK вводят в дозе примерно 3,2 мг на одно введение. В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK вводят в дозе примерно 4 мг на одно введение.

[00016] В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 выбрано из группы, состоящей из балстилимаба, будигалимаба, кадонилимаба, камрелизумаба, цемиплимаба, цетрелимаба, достарлимаба, эксабенлимаба, гептанолимаба, ниволумаба, пембролизумаба, пенпулимаба, пидилизумаба, пимивалимаба, пролголимаба, пукотенлимаба, ретифанлимаба, сасанлимаба, серплюлимаба, серплюлимаба, синтилимаба, спартализумаба, сулитузумаба, теботелимаба, терипалимаба, тислелизумаба, торипалимаба, торипалимаба, зимберелимаба, АК-112 (Akeso Inc), АК-123

(Akeso Inc), ALPN-202 (Alpine Immune Sciences Inc), AMG-404 (Amgen), AMP-224 (MedImmunne), AMP-514 (MedImmunne), ASKG-915 (AskGene Pharma), AT-16201 (AIMM Therapeutics BV), AVI-102 (AbVision Inc), AZD-7789 (Astrazeneca), BAT-1308 (Bio-Thera Solutions Ltd), BCD-217 (Biocad), BH-2950 (Beijing Hanmi Pharmaceutical Co Ltd), BSI-050K01 (Biosion Inc), CB-201 (Crescendo Biologics Ltd), CB-213 (Crescendo Biologics Ltd), CBT-103 (Collective BioTherapy Inc), CBT-107 (Collective BioTherapy Inc), CS-1003 (CStone Pharmaceuticals), CYTO-101 (Cytocom Inc), DB-004 (DotBio Pte Ltd), EX-105 (Excelmab Inc), EX-108 (Excelmab Inc), F-520 (Shandong New Time Pharmaceutical), GNR-051 (Generium), GR-1405 (Genrix Biopharmaceutical), HAB-21 (Suzhou Stainwei Biotech Inc), HX-009 (Waterstone Hanxbio Pty Ltd), IBI-319 (Innovent Biologics Inc), IBI-321 (Innovent Biologics Inc), IKT-202 (Icell Kealex Therapeutics LLC), IMU-201 (Imugene Ltd), JS-201 (Shanghai Junshi Bioscience Co Ltd), KD-050 (Kadmon), KJ-101 (KisoJi Biotechnology Inc), KLS-3021 (Kolon Life Science Inc), LBL-006 (Leads Biolabs Inc), LBL-024 (Leads Biolabs Inc), LD-01 (Leidos Health Holdings LLC), LNL-005 (L&L Biopharma), LQ-005 (Shanghai Novamab Biopharmaceuticals Co Ltd), LQ-008 (Shanghai Novamab Biopharmaceuticals Co Ltd), LZM-009 (Livzon Pharmaceutical Group), MEDI-5752 (Astrazeneca), MD-402 (MD Biosciences GmbH), MGD-019 (MacoGenics) OT-2 (OncoTrap Inc), OSE-279 (OSE Immunotherapeutics), PE-0105 (Shanghai Yunyi Health Technology Development Co Ltd), PF-07209960 (Pfizer Inc), PH-762 (Phio Pharmaceuticals Corp), PSB-205 (Qilu Puget Sound), QL-1604 (Qilu Pharmaceutical Co), REGN-PD-1/XX (Regeneron), RG-6139 (Hoffmann La Roche), RO7216661 (Hoffmann La Roche), RO7284755 (Hoffmann La Roche), SAUG-1 (Juvenescence UK Ltd), SAUG-2 (Juvenescence UK Ltd), SCTI-10A (Sinocelltech), SG-001 (CSPC Pharmaceutical Group Ltd), SHR-1701 (Jiangsu Hengrui Medicine), SIB-003 (SystImmune), SL-279137 (Shattuck Labs), SOT-201 (Sotio), SSI-361 (Lyvgen Biopharma Ltd), STIA-1015 (Sorrento Therapeutics), STI-A1110 (Servier), STM-418 (Stcube Inc), Sym-021 (Symphogen A/S), T-3011 (Immivira Co Ltd), TSR-075 (GlaxoSmithKline Plc), TY101 (Tayu Huaxia Biotech), Twist-PD-1 (Twist Bioscience), XmAb-TGF $\beta$ R2 (Xencor), XmAb-YYCD28 (Xencor), XmAb20717 (Xencor), XmAb23104 (Xencor), YBL-006 (Y Biologics), YBL-019 (Y Biologics) и mDX-400 (Merck & Co Inc). В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 выбрано из группы, состоящей из цемиплимаба, ниволумаба, пембролизумаба, пидилизумаба, спартализумаба, камрелизумаба, синтилимаба, тислелизумаба, торипалимаба, достарлимаба, AMP-224 и AMP-514. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 выбрано из группы, состоящей из балстилимаба, будигалимаба, кадонилимаба, камрелизумаба, цемиплимаба, цетрелимаба, достарлимаба, эксабенлимаба, гептанолимаба, ниволумаба, пембролизумаба, пенпулимаба, пидилизумаба, пимивалимаба, пролголимаба, пукотенлимаба, ретифанлимаба, сасанлимаба, серплюлимаба, серплюлимаба, синтилимаба, спартализумаба, сулитузумаба, теботелимаба, терипалимаба, тислелизумаба, торипалимаба, торипалимаба и зимберелимаба.

[00017] В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-L1 выбрано из

группы, состоящей из атезолизумаба, бинтрафуспа альфа, авелумаба, косибелимаба, дурвалумаба, энвафолимаба, лазертиниба, лодаполимаба, пакмилимаба, соказолимаба, сугемалимаб, ABL-501 (ABL Bio) ABM-101 (Abeome Corp), ABP-160 (Abpro Corp), ABM-101 (Abeome Corp), ABSK-043 (Abbisko Therapeutics), ACE-1708 (Acepodia), ADG-104 (Adagene Suzhou Ltd), AP-505 (AP Biosciences Inc), APL-502 (Apollomics, Inc), APL-801 (Apollomics Inc), ASC-61 (Ascleitis Pharma), ASC-63 (Ascleitis Pharma), ATG-101 (Antengene Corp Ltd), AVA-004 (Avacta Life Sciences), AVA-021 (Avacta Life Sciences), AVA-027 (Avacta Life Sciences Ltd), AVA-040 (Avacta Life Sciences), AUNP12 (Aurigene), B-1961 (AP Biosciences Inc), BAT-7104 (Bio-Thera), BBI-801 (Sumitomo Dainippon Pharma Oncology, Inc), BH-3012 (Hanmi Pharmaceuticals Co Ltd), BH-3120 (Hanmi Pharmaceuticals Co Ltd), BMS-986189 (Bristol Myers Squibb), BMX-101 (Onward Therapeutics SA), BNT-311 (BioNTech), BPI-9220 (Beta Pharma Inc), BPI-9320 (Beta Pharma Inc), CA-170 (Curis Inc), CCX-559 (ChemoCentryx Inc), CDR-1 (CDR-Life Inc), KJ-CDX-527 (Celldex Therapeutics), CK-301 (косибелимаб), CS-17938 (Shenzhen Chipscreen Biosciences Co Ltd), CTX-8371 (Compass Therapeutics Inc), CYTCDR-2 (CytImmune Sciences Inc), DB-002 (DotBio Pte Ltd), DB-003 (DotBio Pte Ltd), DF-002 (Suzhou Dingfu Target Biotechnology Co Ltd), DPDL-1E (Shanghai Hycharm Inc), DR-30207 (Zhejiang Doer Biologics Corp), DSP-105 (KAHR medical Ltd), DSP-502 (KAHR medical Ltd), EI-011 (Elixiron Immunotherapeutics Inc), EI-014 (Elixiron Immunotherapeutics Inc), EMB-08 (EpimAb Biotherapeutics Inc), ENN-101 (Ennovabio), ENN-102 (Ennovabio), EPIM-001 (Elpis Biopharmaceuticals Corp), FAZ-053 (Novartis), FS-118 (F-star Therapeutics Inc), GB-262 (Genor BioPharma Co Ltd), GB-7003 (Shanghai GeneChem Co Ltd), GR-1405 (Genrix (Shanghai) Biopharmaceutical Co Ltd), GS-19 (Gensun Biopharma Inc), GS-4224 (Gilead Sciences), Gensci-047 (GeneScience Pharmaceuticals Co Ltd), HB-0025 (Huabo Biopharm (Shanghai) Co Ltd), HB-0028 (Huabo Biopharm (Shanghai) Co Ltd), HB-0036 (Huabo Biopharm (Shanghai) Co Ltd), HBM-7015 (Harbour BioMed (Guangzhou) Co Ltd), HLX-20 (Shanghai Henlius Biotech), HS-636 (Zhejiang Hisun), IBI-318 (Innovent Biologics), IBI-322 (Innovent Biologics), IBI-323 (Innovent Biologics), IBI-327 (Innovent Biologics Inc), IGM-7354 (IGM Biosciences Inc), IKT-201 (Icell Kealex Therapeutics LLC), IMC-2101 (ImmuneOncia Therapeutics LLC), IMC-2102 (ImmuneOncia Therapeutics LLC), IMGS-002 (Immunogenesis Inc), IMM-2505 (ImmuneOnco Biopharmaceuticals (Shanghai) Co Ltd), IMM-2510 (ImmuneOnco Biopharmaceuticals (Shanghai) Co Ltd), IMM-2520 (ImmuneOnco Biopharmaceuticals (Shanghai) Co Ltd), IMM-010 (Tianjin Chase Sun Pharmaceutical Co Ltd), INCB-86550 (Incyte), INBRX-105 (Elpiscience Biopharmaceutical Ltd), IO-103 (IO Biotech), JBI-426 (Jubilant Therapeutics Inc), JNB-809 (JN Biosciences LLC), JNB-813 (JN Biosciences LLC), JS-003 (Shanghai Junshi Biosciences), KD-033 (Kadmon), KLA-167 (Sichuan Kelun Pharmaceutical), KN-046 (Alphamab Oncology), KN-052 (Alphamab Oncology), KY-1043 (Kymab Ltd), LP-002 (Lepu Biopharma Co Ltd), LP-008 (Lepu Biopharma Co Ltd), LQ-002 (Shanghai Novamab Biopharmaceuticals Co Ltd), LQ-004 (Shanghai Novamab Biopharmaceuticals Co Ltd), LVGN-1673 (Lyvgen Biopharma Ltd), LY-3434172 (Eli Lilly and Co), LYN-102 (LynkCell Inc), Max-

10181 (Maxinovel Pharmaceuticals), MCLA-145 (Merus NV), MEDI-7526 (AstraZeneca Plc), MSB-2311 (Transcenta Holding), ND-021 (Numab Therapeutics), PF-07257876 (Pfizer), PH-790 (Phio Pharmaceuticals Corp), PM-1003 (Biotheus Inc), PM-8001 (Biotheus Inc), PMC-122 (PharmAbcine Inc), PRS-344 (Pieris Pharmaceuticals Inc), Q-1802 (QureBio), QL-301 (QLSF Biotherapeutics Inc), QLS31901 (Qilu Pharmaceutical), RC98 (RemeGen), SHR-1316 (Jiangsu Hengrui Medicine Co Ltd), SHR-1701 (Jiangsu Hengrui Medicine Co Ltd), SIM-236 (Jiangsu Simcere Pharmaceutical Co Ltd), SIM-237 (Jiangsu Simcere Pharmaceutical Co Ltd), SL-279252 (Shattuck Labs Inc), SL-279258 (Shattuck Labs Inc), SLSP-03 (Salspera LLC), SNA-02 (Oneness Biotech Co Ltd), SPX-301 (Sparx Therapeutics Inc), STIA-1014 (Sorrento Therapeutics), STIA-1015 (Sorrento Therapeutics), STT-01 (Stcube Inc), TI-1007 (Timmune Biotech), TJL-1C4 (I-Mab Biopharma), TJL-1D5 (I-Mab Biopharma), TJL-1H3 (I-Mab Biopharma), TJL-1I7 (I-Mab Biopharma), TJL-14B (I-Mab Biopharma), TS1905 (Luye Pharma Group), TST-005 (Transcenta Holding Ltd), TST-006 (Transcenta Holding Ltd), TTXsiPDL-1 (Transcode Therapeutics Inc), TXB-4BC3 (Ossianix Inc), VS-161 (Virogin Biotech), VXM-10 (Vaximm AG), WP-1066 (Moleculin Biotech), Y-111 (Wuhan YZY), YBL-007 (Y-Biologics Inc), YBL-008 (Y-Biologics Inc), YBL-009 (Y-Biologics Inc), YBL-013 (Y-Biologics Inc), YBL-016 (Y-Biologics Inc) и YBL-020 (Y-Biologics Inc). В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-L1 выбрано из группы, состоящей из атезолизумаба, бинтрафуспа альфа, авелумаба, косибелимаба, дурвалумаба, энвафолимаба, лазертиниба, лодаполимаба, пакмилимаба, соказолимаба и сугемалимаба.

[00018] В некоторых вариантах осуществления ингибитор KRAS G12C выбран из группы, состоящей из ARS-853 (Araxes Pharma), ARS-1620 (Araxes Pharma), ARS-3248 (Araxes Pharma), LY3499446 (Eli Lilly), AMG-510 (соторасиб), MRTX849 (адаграсиб), APG-1842 (Ascentage Pharma), ингибитора AST KRAS G12C (Allist Pharmaceuticals), ингибитора AZ KRAS G12C (AstraZeneca), D-1553 (InventisBio), GDC-6036 (Genentech), JAB-21000 (Jacobio Pharmaceuticals), JAB-21822 (Jacobio Pharmaceuticals), JDQ443 (Novartis), JNJ-74699157 (Janssen), LY3537982 (Eli Lilly), MRTX1257 (Mirati Therapeutics), RMC-6291 (Revolution Medicines), ингибитора SF KRAS G12C (Sanofi), X-Chem KRAS (X-Chem Pharmaceuticals), BI 1823911 (Boehringer Ingelheim), MK-1084 (Merck), YL-15293 (Shanghai YingLi Pharmaceutical), GFH925 (GenFleet), GH35 (Genhouse Bio), BPI-421286 (Betta Pharmaceuticals Co.), D3S-001 (D3 Bui), ZG19018 (Zejing Pharmaceuticals), HS-10370 (Jiangsu Hansoh Pharmaceutical), ингибитор G12C (Frontier Medicines) и EB160 (Shanghai Euregen Biopharma), или их фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах осуществления ингибитор KRAS G12C представляет собой ARS-853, ARS-1620, ARS-3248, соторасиб, адаграсиб, APG-1842, D-1553, GDC-6036, JAB-21822, JDQ443, JNJ-74699157, LY3537982, MRTX1257, RMC-6291, BI 1823911, MK-1084 YL-15293, GFH925, GH35, BPI-421286, D3S-001, ZG19018, HS-10370 или EB160, или их фармацевтически приемлемые соли. В некоторых вариантах осуществления ингибитор KRAS G12C представляет собой ARS-853, ARS-1620, ARS-3248, соторасиб, адаграсиб, GDC-6036, JDQ443, LY3537982 или MRTX1257, или их фармацевтически приемлемые соли. В

некоторых вариантах осуществления ингибитор KRAS G12C представляет собой соторасиб или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления ингибитор KRAS G12C представляет собой адаграсиб или его фармацевтически приемлемую соль.

[00019] В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак, характеризующийся наличием мутации RAS. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак, характеризующийся наличием мутации KRAS. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак, характеризующийся наличием мутации KRAS G12C.

[00020] В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак легкого, колоректальный рак, увеальную меланому, рак яичников, эндометриоидную карциному матки, уротелиальный рак мочевого пузыря, инвазивный дольковый рак молочной железы, плоскоклеточный рак шейки матки, меланому кожи, эндоцервикальную аденокарциному, гепатоцеллюлярную карциному, аденокарциному поджелудочной железы, двухфазную мезотелиому плевры, светлоклеточный рак почки, светлоклеточный рак почки, аденокарциному желудка, тубулярную аденокарциному желудка, карциносаркому матки или злокачественную смешанную опухоль Мюллера матки.

[00021] Другие цели и преимущества станут очевидными для специалистов в данной области из рассмотрения последующего подробного описания, примеров и формулы изобретения.

#### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ФИГУР

[00022] На фиг.1 показана примерная комбинация двойного ингибитора RAF/MEK и ингибитора KRAS G12C, создающая иммунное микроокружение, благоприятное для комбинации с антителом к PD-1.

#### ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[00023] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предлагает способы и комбинации соединений, полезных для лечения аномального роста клеток (например, рака) у субъекта, нуждающегося в этом.

#### *Определения*

[00024] «Примерно» и «приблизительно» обычно означают приемлемую степень погрешности измеряемой величины с учетом характера или точности измерений. Примерные степени погрешности находятся в пределах 20 процентов (%), как правило, в пределах 10% и более типично в пределах 5% от заданного значения или диапазона значений.

[00025] Как используется в настоящем документе «фармацевтически приемлемая соль» относится к тем солям, которые в рамках здравого медицинского суждения подходят для использования в контакте с тканями человека и низших животных без излишней токсичности, раздражения, аллергической реакции и тому подобного, и соизмеримы с разумным соотношением польза/риск. Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в данной области. Например, Berge *et al.*, подробно описывает



фармацевтически приемлемые соли в *J. Pharmaceutical Sciences* (1977) 66:1-19. Фармацевтически приемлемые соли соединений по настоящему изобретению включают соли, полученные из подходящих неорганических и органических кислот и оснований. Примерами фармацевтически приемлемых нетоксичных кислотно-аддитивных солей являются соли аминогруппы, образованные с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота и перхлорная кислота, или с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота, или полученные с использованием других способов, которые применяют в данной области техники, таких как ионный обмен. Другие фармацевтически приемлемые соли включают адипат, альгинат, аскорбат, аспарат, бензолсульфонат, бензоат, бисульфат, борат, бутират, камфорат, камфорасульфат, цитрат, циклопентанпропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, формиат, fumarat, глюкогептаноат, глицерофосфат, глюконат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гидроиодид, 2-гидроксиэтансульфонат, лактобионат, лактат, лаурат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, метансульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, нитрат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, фосфат, пикрат, пивалат, пропионат, стеарат, сукцинат, сульфат, тартрат, тиоцианат, п-толуолсульфонат, ундеcanoat, соль валериановой кислоты и тому подобное. Фармацевтически приемлемые соли, полученные из соответствующих оснований, включают соли щелочных металлов, щелочноземельных металлов, соли аммония и соли  $N^+(C_{1-4}\text{алкил})_4$ . Примеры солей щелочных или щелочноземельных металлов включают соли натрия, лития, калия, кальция, магния и тому подобное. Кроме того фармацевтически приемлемые соли в необходимых случаях включают нетоксичные соли аммония, четверичные аммониевые соли и катионы аминов, которые образованы такими противоионами, как галогенид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, сульфат низшего алкила и арилсульфонат.

[00026] Используемый в настоящем документе «фармацевтически приемлемый носитель» относится к нетоксичному носителю, адьюванту или наполнителю, который не нарушает фармакологическую активность соединения, с которым он составлен. Фармацевтически приемлемые носители, адьюванты или наполнители, которые можно использовать в композициях, описанных в настоящем документе, включают, но не ограничиваются ими, ионообменники, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, сывороточные белки, такие как человеческий сывороточный альбумин, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновая кислота, сорбат калия, неполные глицеридные смеси насыщенных жирных кислот растительного происхождения, воду, соли или электролиты, такие как сульфат протамина, динатрия гидрофосфат, дикалия гидрофосфат, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, вещества на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, карбоксиметилцеллюлоза натрия, полиакрилаты, воски, полиэтилен-полиоксипропилен-

блок-полимеры, полиэтиленгликоль и ланолин.

[00027] Используемый в настоящем документе термин «субъект», которому предполагается введение, включает, но не ограничивается ими, человека (т.е. мужчину или женщину любой возрастной группы, например, пациента детского возраста (например, младенца, ребенка, подростка) или взрослого субъекта (например, юношеского возраста, взрослый среднего возраста или пожилой взрослый)) и/или животное, отличное от человека, например, млекопитающее, такое как приматы (например, яванские макаки, макаки-резусы), крупный рогатый скот, свиньи, лошади, овцы, коз, грызуны, кошки и/или собаки. В некоторых вариантах осуществления субъектом является человек. В некоторых вариантах осуществления субъектом является животное, отличное от человека. Термины «человек», «пациент» и «субъект» используются в настоящем описании взаимозаменяемо.

[00028] Заболевание, расстройство и состояние используются в настоящем документе взаимозаменяемо.

[00029] Используемые в настоящем документе и если не указано иное, термины «лечить», «лечение» и «терапия» предполагают действие, которое происходит, когда субъект страдает от указанного заболевания, расстройства или состояния, которое уменьшает тяжесть заболевания, расстройства или состояния, или задерживает или замедляет прогрессирование заболевания, расстройства или состояния (также «терапевтическое лечение»).

[00030] Как правило, «эффективное количество» соединения относится к количеству, достаточному для того, чтобы вызвать желаемый биологический ответ. Как будет понятно специалистам в данной области, эффективное количество соединения по изобретению может варьироваться в зависимости от таких факторов, как желаемая биологическая конечная точка, фармакокинетика соединения, заболевание, подлежащее лечению, способ введения, и возраст, масса, здоровье и состояние субъекта.

[00031] Как используется в настоящем документе и, если не указано иное, «терапевтически эффективное количество» соединения, представляет собой количество, достаточное для обеспечения терапевтического эффекта при лечении заболевания, расстройства или состояния или для задержки или сведения к минимуму одного или нескольких симптомов, связанных с заболеванием, расстройством или состоянием. Терапевтически эффективное количество соединения означает количество терапевтического средства, отдельно или в сочетании с другими видами терапий, которое обеспечивает терапевтический эффект при лечении заболевания, расстройства или состояния. Термин «терапевтически эффективное количество» может охватывать количество, которое улучшает общую терапию, уменьшает или устраняет симптомы или причины заболевания или состояния или повышает терапевтическую эффективность другого терапевтического средства.

[00032] Как используется в настоящем документе, «профилактическое лечение» предполагает действие, которое происходит до того, как субъект начнет страдать от указанного заболевания, расстройства или состояния.

[00033] Как используется в настоящем документе и, если не указано иное, «профилактически эффективное количество» соединения представляет собой количество, достаточное для предотвращения заболевания, расстройства или состояния, или одного или нескольких симптомов, связанных с заболеванием, расстройством или состоянием, или предотвращения его рецидива. Профилактически эффективное количество соединения означает количество терапевтического средства, отдельно или в комбинации с другими средствами, которое обеспечивает профилактический эффект при предупреждении заболевания, расстройства или состояния. Термин «профилактически эффективное количество» может охватывать количество, которое улучшает общую профилактику или усиливает профилактическую эффективность другого профилактического средства.

[00034] Термин «пероральная лекарственная форма», используемый в настоящем документе, относится к композиции или среде, используемой для введения средства субъекту. Как правило, пероральная лекарственная форма вводится через рот, однако «пероральная лекарственная форма» предназначена для обозначения любого вещества, которое вводится субъекту и всасывается через мембрану, например, слизистую оболочку, желудочно-кишечного тракта, включая, например, рот, пищевод, желудок, тонкий кишечник, толстый кишечник и толстую кишку. Например, «пероральная лекарственная форма» включает раствор, который вводят через зонд для питания в желудок.

[00035] «Цикл», используемый в настоящем документе, в контексте цикла введения лекарственного средства, относится к периоду времени, в течение которого вводят лекарственное средство, и может дополнительно включать период отдыха, когда лекарственное средство не вводится субъекту. В некоторых вариантах осуществления один цикл составляет четыре недели.

[00036] «Мутация RAS» представляет собой мутацию гена RAS. Например, «мутация KRAS» представляет собой мутацию гена KRAS (т.е. мутацию нуклеиновой кислоты) или белка Kras (т.е. мутацию аминокислоты), которая приводит к aberrантной функции белка Kras, связанной с повышенной и/или конститутивной активностью за счет благоприятствования активному GTP-связанному состоянию белка Kras. Мутация может быть в консервативных сайтах, которые способствуют связыванию GTP и конститутивно активному белку Kras. В некоторых случаях мутация происходит в одном или нескольких кодонах 12, 13 и 16 гена KRAS. Например, мутация KRAS может быть в кодоне 12 гена KRAS, например, как точечная мутация в виде замены в кодоне 12 (т.е. мутация KRAS G12X) (например, мутация KRAS G12V возникает в результате замены одного нуклеотида (с.35G>T) и приводит к аминокислотной замене глицина (G) в положении 12 на валин (V)).

#### *Способы лечения*

[00037] Комбинации, представленные в настоящем документе, например, комбинация двойного ингибитора RAF/MEK, антитела к PD-1 и/или антитела к PD-L1 и ингибитора KRAS G12C и, необязательно, ингибитора FAK, обеспечивают значительный

противоопухолевый эффект по сравнению с монотерапией, применяемой в течение эквивалентной продолжительности терапии, и/или величинами доз. Комбинации, представленные в настоящем документе, предоставляют возможности для улучшения общей выживаемости субъектов, снижения риска развития резистентности к монотерапии и уменьшения или предотвращения неблагоприятных побочных эффектов по сравнению с длительным применением монотерапии. Таким образом, комбинации соединений, описанных в настоящем документе (например, эффективное количество двойного ингибитора RAF/MEK, эффективное количество антитела к PD-1 и/или антитела к PD-L1 и эффективное количество ингибитора KRAS G12C и, необязательно, эффективное количество ингибитора FAK) и их фармацевтические композиции полезны в способах лечения аномального роста клеток, такого как рак.

[00038] В одном аспекте в настоящем документе предложен способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту эффективного количества двойного ингибитора RAF/MEK, эффективного количества антитела к PD-1 и эффективного количества ингибитора KRAS G12C, тем самым обеспечивая лечение субъекта.

[00039] В другом аспекте в настоящем документе предложен способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту эффективного количества двойного ингибитора RAF/MEK, эффективного количества антитела к PD-L1 и эффективного количества ингибитора KRAS G12C, тем самым обеспечивая лечение субъекта.

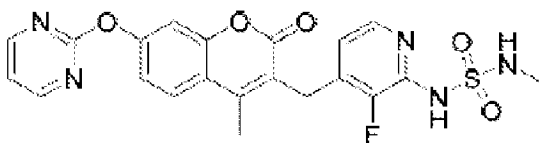
[00040] В другом аспекте в настоящем документе предложен способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту эффективного количества двойного ингибитора RAF/MEK, эффективного количества антитела к PD-1, эффективного количества ингибитора KRAS G12C и ингибитора FAK, тем самым обеспечивая лечение субъекта.

[00041] В другом аспекте в настоящем документе предложен способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту эффективного количества двойного ингибитора RAF/MEK, эффективного количества антитела к PD-L1, эффективного количества ингибитора KRAS G12C и ингибитора FAK, тем самым обеспечивая лечение субъекта.

#### Двойные ингибиторы RAF/MEK

[00042] Примером двойного ингибитора RAF/MEK, описанным в настоящем документе, является VS-6766 (также называемый SKI27, CH5126766 или RO5126766).

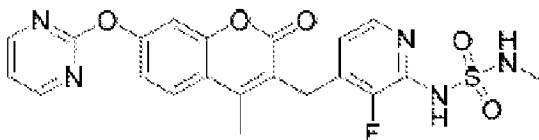
[00043] В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK представляет собой соединение формулы (I):



(I),

или его фармацевтически приемлемую соль.

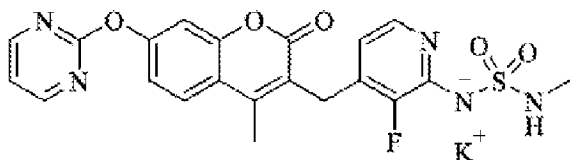
[00044] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой:



(I),

которое также упоминается в настоящем документе как соединение 1 или VS-6766 в виде свободной формы.

[00045] В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK представляет собой фармацевтически приемлемую соль соединения формулы (I). В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK представляет собой калиевую соль соединения формулы (I), которая также обозначается как VS-6766. В некоторых вариантах осуществления VS-6766 имеет следующую структуру:



[00046] Другие фармацевтически приемлемые соли соединения формулы (I) рассматриваются в настоящем документе.

[00047] В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK вводят не реже одного раза в неделю (например, один раз в неделю, два раза в неделю, три раза в неделю, четыре раза в неделю, пять раз в неделю, или шесть раз в неделю). В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK вводят один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK вводят два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK вводят три раза в неделю.

[00048] В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK вводят в дозе от примерно 0,1 мг до примерно 100 мг, например, от примерно 0,1 мг до примерно 50 мг, от примерно 0,1 мг до примерно 10 мг, от примерно 0,1 мг до примерно 5 мг, от примерно 0,1 мг до примерно 4 мг, от примерно 0,1 мг до примерно 3 мг, от примерно 0,1 мг до примерно 2 мг, от примерно 0,1 мг до примерно 1 мг, от примерно 1 мг до примерно 10 мг, от примерно 1 мг до примерно 20 мг, от примерно 1 мг до



некоторых вариантах осуществления цикл повторяют по меньшей мере один раз.

[00051] В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK вводят циклом, включающим введение двойного ингибитора RAF/MEK три раза в неделю в дозе от примерно 0,8 мг до примерно 10 мг на одно введение (например, примерно 4 мг, или примерно 3,2 мг, или примерно 2,4 мг на одно введение) в течение трех недель и затем перерыв в введении двойного ингибитора RAF/MEK в течение одной недели. В некоторых вариантах осуществления цикл повторяют по меньшей мере один раз.

[00052] В альтернативных вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK вводят непрерывно (т.е. без недельного перерыва в введении двойного ингибитора RAF/MEK). В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK вводят два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK вводят три раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK вводят в дозе от примерно 0,8 мг до примерно 10 мг (например, примерно 4 мг, или примерно 3,2 мг, или примерно 2,4 мг) на одно введение. В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK вводят в течение по меньшей мере четырех недель. В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK вводят в течение четырех недель.

[00053] В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK вводят субъекту два раза в неделю в дозе от примерно 0,8 мг до примерно 10 мг на одно введение (например, примерно 4 мг, или примерно 3,2 мг, или примерно 2,4 мг на одно введение), затем вводят циклически (как цикл, включающий введение двойного ингибитора RAF/MEK в течение трех недель и затем перерыв в введении двойного ингибитора RAF/MEK в течение одной недели), где цикл повторяют по меньшей мере один раз. В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK при введении в виде цикла включает введение двойного ингибитора RAF/MEK два раза в неделю в дозе от примерно 0,8 мг до примерно 10 мг на одно введение (например, примерно 4 мг, или примерно 3,2 мг, или примерно 2,4 мг на одно введение) в течение трех недель и затем перерыв в введении двойного ингибитора RAF/MEK в течение одной недели.

[00054] В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK вводят пациенту три раза в неделю в дозе от примерно 0,8 мг до примерно 10 мг на одно введение (например, примерно 4 мг, или примерно 3,2 мг, или примерно 2,4 мг на одно введение), затем вводят циклически (как цикл, включающий введение двойного ингибитора RAF/MEK в течение трех недель и затем перерыв в введении двойного ингибитора RAF/MEK в течение одной недели), где цикл повторяют по меньшей мере один раз. В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK при введении в виде цикла включает введение двойного ингибитора RAF/MEK три раза в неделю в дозе от примерно 0,8 мг до примерно 10 мг на одно введение (например, примерно 4 мг, или примерно 3,2 мг, или примерно 2,4 мг на одно введение) в течение трех недель и затем перерыв в введении двойного ингибитора RAF/MEK в течение одной

недели.

#### Антитела к PD-1/Антитела к PD-L1

[00055] Терапия антителами представляет собой белки антител, вырабатываемые иммунной системой и связывающиеся с антигеном-мишенью на поверхности клетки. Антитела обычно кодируются геном или генами иммуноглобулина или их фрагментами. В нормальной физиологии антитела используются иммунной системой для борьбы с патогенами. Каждое антитело специфично к одному или нескольким белкам, и используются те, которые связываются с раковыми антигенами, например, для лечения рака. Антитела способны специфически связывать антиген или эпитоп. (Fundamental Immunology, 3<sup>rd</sup> Edition, W.e., Paul, ed., Raven Press, N.Y. (1993)). Специфическое связывание с соответствующим антигеном или эпитопом происходит даже в присутствии гетерогенной популяции белков и других биологических объектов. Специфическое связывание антитела указывает на то, что оно связывается со своим целевым антигеном или эпитопом с аффинностью, которая существенно выше, чем связывание с нерелевантными антигенами. Относительная разница в аффинности часто по меньшей мере на 25% больше, чаще по меньшей мере на 50% больше, чаще всего по меньшей мере на 100% больше. Относительная разница может быть больше по меньшей мере в 2, по меньшей мере в 5 раз, по меньшей мере в 10 раз, по меньшей мере в 25 раз, по меньшей мере в 50 раз, по меньшей мере в 100 раз или по меньшей мере в 1000 раз, например.

[00056] Примеры типов антител включают, без ограничения, человеческие, гуманизированные, химерные, моноклональные, поликлональные, одноцепочечные, антителосвязывающие фрагменты и диатела. После связывания с раковым антигеном антитела могут индуцировать антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность, активировать систему комплемента, предотвращать взаимодействие рецептора с его лигандом или доставлять полезную нагрузку химиотерапии или облучения, все это может привести к гибели клетки.

[00057] В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 выбрано из группы, состоящей из балстилимаба, будигалимаба, кадонилимаба, камрелизумаба, цемиплимаба, цетрелимаба, достарлимаба, эксабенлимаба, гептанолимаба, ниволумаба, пембролизумаба, пенпулимаба, пидилизумаба, пимивалимаба, пролголимаба, пукотенлимаба, ретифанлимаба, сасанлимаба, серплюлимаба, серплюлимаба, синтилимаба, спартализумаба, сулитузумаба, теботелимаба, терипалимаба, тислелизумаба, торипалимаба, торипалимаба, зимберелимаба, АК-112 (Akeso Inc), АК-123 (Akeso Inc), ALPN-202 (Alpine Immune Sciences Inc), AMG-404 (Amgen), AMP-224 (MedImmunne), AMP-514 (MedImmunne), ASKG-915 (AskGene Pharma), AT-16201 (AIMM Therapeutics BV), AVI-102 (AbVision Inc), AZD-7789 (Astrazeneca), BAT-1308 (Bio-Thera Solutions Ltd), BCD-217 (Biocad), BH-2950 (Beijing Hanmi Pharmaceutical Co Ltd), BSI-050K01 (Biosion Inc), CB-201 (Crescendo Biologics Ltd), CB-213 (Crescendo Biologics Ltd), CBT-103 (Collective BioTherapy Inc), CBT-107 (Collective BioTherapy Inc), CS-1003 (CStone Pharmaceuticals), CYTO-101 (Cytocom Inc), DB-004 (DotBio Pte Ltd), EX-105 (Excelmab



Inc), EX-108 (Exelmab Inc), F-520 (Shandong New Time Pharmaceutical), GNR-051 (Generium), GR-1405 (Genrix Biopharmaceutical), HAB-21 (Suzhou Stainwei Biotech Inc), HX-009 (Waterstone Hanxbio Pty Ltd), IBI-319 (Innovent Biologics Inc), IBI-321 (Innovent Biologics Inc), IKT-202 (Icell Kealex Therapeutics LLC), IMU-201 (Imugene Ltd), JS-201 (Shanghai Junshi Bioscience Co Ltd), KD-050 (Kadmon), KJ-101 (KisoJi Biotechnology Inc), KLS-3021 (Kolon Life Science Inc), LBL-006 (Leads Biolabs Inc), LBL-024 (Leads Biolabs Inc), LD-01 (Leidos Health Holdings LLC), LNL-005 (L&L Biopharma), LQ-005 (Shanghai Novamab Biopharmaceuticals Co Ltd), LQ-008 (Shanghai Novamab Biopharmaceuticals Co Ltd), LZM-009 (Livzon Pharmaceutical Group), MEDI-5752 (Astrazeneca), MD-402 (MD Biosciences GmbH), MGD-019 (MacoGenics) OT-2 (OncoTrap Inc), OSE-279 (OSE Immunotherapeutics), PE-0105 (Shanghai Yunyi Health Technology Development Co Ltd), PF-07209960 (Pfizer Inc), PH-762 (Phio Pharmaceuticals Corp), PSB-205 (Qilu Puget Sound), QL-1604 (Qilu Pharmaceutical Co), REGN-PD-1/XX (Regeneron), RG-6139 (Hoffmann La Roche), RO7216661 (Hoffmann La Roche), RO7284755 (Hoffmann La Roche), SAUG-1 (Juvenescence UK Ltd), SAUG-2 (Juvenescence UK Ltd), SCTI-10A (Sinocelltech), SG-001 (CSPC Pharmaceutical Group Ltd), SHR-1701 (Jiangsu Hengrui Medicine), SIB-003 (SystImmune), SL-279137 (Shattuck Labs), SOT-201 (Sotio), SSI-361 (Lyvgen Biopharma Ltd), STIA-1015 (Sorrento Therapeutics), STI-A1110 (Servier), STM-418 (Stcube Inc), Sym-021 (Symphogen A/S), T-3011 (Immivira Co Ltd), TSR-075 (GlaxoSmithKline Plc), TY101 (Tayu Huaxia Biotech), Twist-PD-1 (Twist Bioscience), XmAb-TGF $\beta$ 2 (Xencor), XmAb-YYCD28 (Xencor), XmAb20717 (Xencor), XmAb23104 (Xencor), YBL-006 (Y Biologics), YBL-019 (Y Biologics) и mDX-400 (Merck & Co Inc). В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 выбрано из группы, состоящей из цемиплимаба, ниволумаба, пембролизумаба, пидилизумаба, спартализумаба, камрелизумаба, синтилимаба, тислелизумаба, торипалимаба, достарлимаба, AMP-224 и AMP-514. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 выбрано из группы, состоящей из балстилимаба, будигалимаба, кадонилимаба, камрелизумаба, цемиплимаба, цетрелимаба, достарлимаба, эксабенлимаба, гептанолимаба, ниволумаба, пембролизумаба, пенпулимаба, пидилизумаба, пимивалимаба, пролголимаба, пукотенлимаба, ретифанлимаба, сасанлимаба, серплюлимаба, серплюлимаба, синтилимаба, спартализумаба, сулитузумаба, теботелимаба, терипалимаба, тислелизумаба, торипалимаба, торипалимаба и зимберелимаба. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой ниволумаб. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой пембролизумаб.

[00058] В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 вводят не реже одного раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 вводят один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 вводят два раза в неделю. В других вариантах осуществления антитело к PD-1 вводят каждые 2 недели. В других вариантах осуществления антитело к PD-1 вводят каждые 3 недели. В других вариантах осуществления антитело к PD-1 вводят каждые 4 недели. В других

вариантах осуществления антитело к PD-1 вводят каждые 5 недель. В других вариантах осуществления антитело к PD-1 вводят каждые 6 недель.

[00059] В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 вводят в дозе от примерно 10 мг до примерно 5000 мг, от примерно 10 мг до примерно 4000 мг, от примерно 10 мг до примерно 3000 г, от примерно 10 мг до примерно 2000 мг, от примерно 10 мг до примерно 1000 мг, от примерно 100 мг до примерно 2000 мг, от примерно 100 мг до примерно 1500 мг, от примерно 100 мг до примерно 1000 мг, от примерно 100 мг до примерно 800 мг, от примерно 100 мг до примерно 500 мг, от примерно 200 мг до примерно 500 мг, (например, примерно 200 мг, 240 мг или примерно 480 мг) на одно введение.

[00060] В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 вводят парентерально (например, внутривенной инфузией).

[00061] В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-L1 выбрано из группы, состоящей из атезолизумаба, бинтрафуспа альфа, авелумаба, косибелимаба, дурвалумаба, энвафолимаба, лазертиниба, лодаполимаба, пакмилимаба, соказолимаба, сугемалимаба, ABL-501 (ABL Bio) ABM-101 (Abeome Corp), ABP-160 (Abpro Corp), ABM-101 (Abeome Corp), ABSK-043 (Abbisko Therapeutics), ACE-1708 (Acepodia), ADG-104 (Adagene Suzhou Ltd), AP-505 (AP Biosciences Inc), APL-502 (Apollomics, Inc), APL-801 (Apollomics Inc), ASC-61 (Ascleptis Pharma), ASC-63 (Ascleptis Pharma), ATG-101 (Antengene Corp Ltd), AVA-004 (Avacta Life Sciences), AVA-021 (Avacta Life Sciences), AVA-027 (Avacta Life Sciences Ltd), AVA-040 (Avacta Life Sciences), AUNP12 (Aurigene), B-1961 (AP Biosciences Inc), BAT-7104 (Bio-Thera), BBI-801 (Sumitomo Dainippon Pharma Oncology, Inc), BH-3012 (Hanmi Pharmaceuticals Co Ltd), BH-3120 (Hanmi Pharmaceuticals Co Ltd), BMS-986189 (Bristol Myers Squibb), BMX-101 (Onward Therapeutics SA), BNT-311 (BioNTech), BPI-9220 (Beta Pharma Inc), BPI-9320 (Beta Pharma Inc), CA-170 (Curis Inc), CCX-559 (ChemoCentryx Inc), CDR-1 (CDR-Life Inc), KJ-CDX-527 (Celldex Therapeutics), СК-301 (косибелимаба), CS-17938 (Shenzhen Chipscreen Biosciences Co Ltd), CTX-8371 (Compass Therapeutics Inc), CYTCDR-2 (CytImmune Sciences Inc), DB-002 (DotBio Pte Ltd), DB-003 (DotBio Pte Ltd), DF-002 (Suzhou Dingfu Target Biotechnology Co Ltd), DPDL-1E (Shanghai Hycharm Inc), DR-30207 (Zhejiang Doer Biologics Corp), DSP-105 (KAHR medical Ltd), DSP-502 (KAHR medical Ltd), EI-011 (Elixiron Immunotherapeutics Inc), EI-014 (Elixiron Immunotherapeutics Inc), EMB-08 (EpimAb Biotherapeutics Inc), ENN-101 (Ennovabio), ENN-102 (Ennovabio), EPIM-001 (Elpis Biopharmaceuticals Corp), FAZ-053 (Novartis), FS-118 (F-star Therapeutics Inc), GB-262 (Genor BioPharma Co Ltd), GB-7003 (Shanghai GeneChem Co Ltd), GR-1405 (Genrix (Shanghai) Biopharmaceutical Co Ltd), GS-19 (Gensun Biopharma Inc), GS-4224 (Gilead Sciences), Gensci-047 (GeneScience Pharmaceuticals Co Ltd), HB-0025 (Huabo Biopharm (Shanghai) Co Ltd), HB-0028 (Huabo Biopharm (Shanghai) Co Ltd), HB-0036 (Huabo Biopharm (Shanghai) Co Ltd), HBM-7015 (Harbour BioMed (Guangzhou) Co Ltd), HLX-20 (Shanghai Henlius Biotech), HS-636 (Zhejiang Hisun), IBI-318 (Innovent Biologics), IBI-322 (Innovent Biologics), IBI-323

(Innovent Biologics), IBI-327 (Innovent Biologics Inc), IGM-7354 (IGM Biosciences Inc), IKT-201 (Icell Kealex Therapeutics LLC), IMC-2101 (ImmuneOncia Therapeutics LLC), IMC-2102 (ImmuneOncia Therapeutics LLC), IMGS-002 (Immunogenesis Inc), IMM-2505 (ImmuneOnco Biopharmaceuticals (Shanghai) Co Ltd), IMM-2510 (ImmuneOnco Biopharmaceuticals (Shanghai) Co Ltd), IMM-2520 (ImmuneOnco Biopharmaceuticals (Shanghai) Co Ltd), IMM-010 (Tianjin Chase Sun Pharmaceutical Co Ltd), INCB-86550 (Incyte), INBRX-105 (Elpiscience Biopharmaceutical Ltd), IO-103 (IO Biotech), JBI-426 (Jubilant Therapeutics Inc), JNB-809 (JN Biosciences LLC), JNB-813 (JN Biosciences LLC), JS-003 (Shanghai Junshi Biosciences), KD-033 (Kadmon), KLA-167 (Sichuan Kelun Pharmaceutical), KN-046 (Alphamab Oncology), KN-052 (Alphamab Oncology), KY-1043 (Kymab Ltd), LP-002 (Lepu Biopharma Co Ltd), LP-008 (Lepu Biopharma Co Ltd), LQ-002 (Shanghai Novamab Biopharmaceuticals Co Ltd), LQ-004 (Shanghai Novamab Biopharmaceuticals Co Ltd), LVGN-1673 (Lyvgen Biopharma Ltd), LY-3434172 (Eli Lilly and Co), LYN-102 (LynkCell Inc), Max-10181 (Maxinovel Pharmaceuticals), MCLA-145 (Merus NV), MEDI-7526 (AstraZeneca Plc), MSB-2311 (Transcenta Holding), ND-021 (Numab Therapeutics), PF-07257876 (Pfizer), PH-790 (Phio Pharmaceuticals Corp), PM-1003 (Biotheus Inc), PM-8001 (Biotheus Inc), PMC-122 (PharmAbcine Inc), PRS-344 (Pieris Pharmaceuticals Inc), Q-1802 (QureBio), QL-301 (QLSF Biotherapeutics Inc), QLS31901 (Qilu Pharmaceutical), RC98 (RemeGen), SHR-1316 (Jiangsu Hengrui Medicine Co Ltd), SHR-1701 (Jiangsu Hengrui Medicine Co Ltd), SIM-236 (Jiangsu Simcere Pharmaceutical Co Ltd), SIM-237 (Jiangsu Simcere Pharmaceutical Co Ltd), SL-279252 (Shattuck Labs Inc), SL-279258 (Shattuck Labs Inc), SLSP-03 (Salspera LLC), SNA-02 (Oneness Biotech Co Ltd), SPX-301 (Sparx Therapeutics Inc), STIA-1014 (Sorrento Therapeutics), STIA-1015 (Sorrento Therapeutics), STT-01 (Stcube Inc), TI-1007 (Timmune Biotech), TJL-1C4 (I-Mab Biopharma), TJL-1D5 (I-Mab Biopharma), TJL-1H3 (I-Mab Biopharma), TJL-1I7 (I-Mab Biopharma), TJL-14B (I-Mab Biopharma), TS1905 (Luye Pharma Group), TST-005 (Transcenta Holding Ltd), TST-006 (Transcenta Holding Ltd), TTXsiPDL-1 (Transcode Therapeutics Inc), TXB-4BC3 (Ossianix Inc), VS-161 (Virogin Biotech), VXM-10 (Vaximm AG), WP-1066 (Moleculin Biotech), Y-111 (Wuhan YZY), YBL-007 (Y-Biologics Inc), YBL-008 (Y-Biologics Inc), YBL-009 (Y-Biologics Inc), YBL-013 (Y-Biologics Inc), YBL-016 (Y-Biologics Inc) и YBL-020 (Y-Biologics Inc). В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-L1 выбрано из группы, состоящей из атезолизумаба, бинтрафуспа альфа, авелумаба, косибелимаба, дурвалумаба, энвафолимаба, лазертиниба, лодаполимаба, пакмилимаба, соказолимаба и сугемалимаба.

[00062] В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-L1 вводят не реже одного раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-L1 вводят один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-L1 вводят два раза в неделю. В других вариантах осуществления антитело к PD-L1 вводят каждые 2 недели. В других вариантах осуществления антитело к PD-L1 вводят каждые 3 недели. В других вариантах осуществления антитело к PD-L1 вводят каждые 4 недели. В других вариантах осуществления антитело к PD-L1 вводят каждые 5 недель. В других вариантах

осуществления антитело к PD-L1 вводят каждые 6 недель.

[00063] В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-L1 вводят в дозе от примерно 10 мг до примерно 5000 мг, от примерно 10 мг до примерно 4000 мг, от примерно 10 мг до примерно 3000 г, от примерно 10 мг до примерно 2000 мг, от примерно 10 мг до примерно 1000 мг, от примерно 100 мг до примерно 2000 мг, от примерно 100 мг до примерно 1500 мг, от примерно 100 мг до примерно 1000 мг, от примерно 100 мг до примерно 800 мг, от примерно 100 мг до примерно 500 мг, от примерно 200 мг до примерно 500 мг, от примерно 500 мг до примерно 1500 мг, от примерно 500 мг до примерно 1200 мг, от примерно 800 мг до примерно 1200 мг, от примерно 800 мг до примерно 1500 мг, на одно введение. Например, в некоторых вариантах осуществления антитело к PD-L1 вводят в дозе примерно 400 мг, примерно 800 мг или примерно 1200 мг на одно введение.

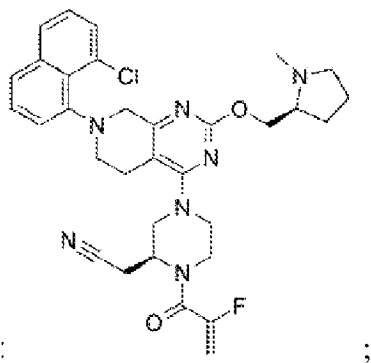
[00064] В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-L1 вводят парентерально (например, внутривенной инфузией).

[00065] В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в настоящем документе, предусматривают введение субъекту, нуждающемуся в этом, анти-PD-1 и анти-PD-L1 биспецифического антитела (например, где биспецифическое антитело нацелено как на PD-1, так и на PD-L1. Типичные анти-PD-1 и анти-PD-L1 биспецифические антитела включают, но не ограничиваются ими, СТХ-8371, LY 3434172 и IBI318.

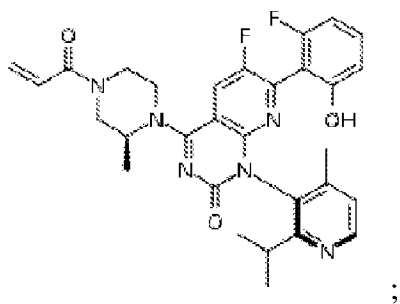
[00066] В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в настоящем документе, предусматривают введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества антитела к PD-1 и эффективного количества антитела к PD-L1. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 вводят одновременно с антителом к PD-L1. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 вводят до введения антитела к PD-L1. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 вводят после антитела к PD-L1.

#### Ингибиторы KRAS G12C

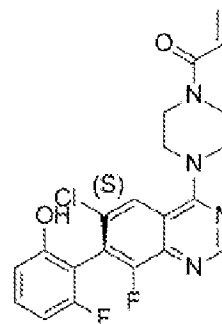
[00067] Примеры ингибиторов KRAS G12C включают, но не ограничиваются ими: MRTX849 (адаграсиб), имеющий следующую структуру:



AMG-510 (сотограсиб), имеющий следующую структуру:

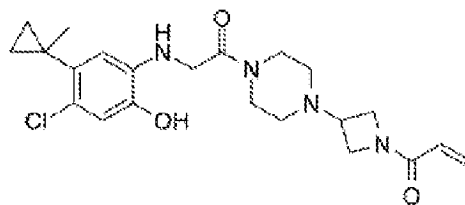


;



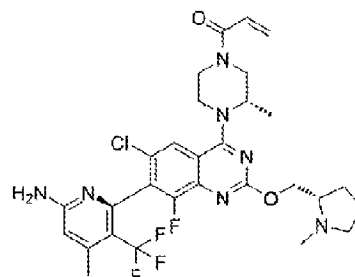
ARS-1620, имеющий следующую структуру:

;



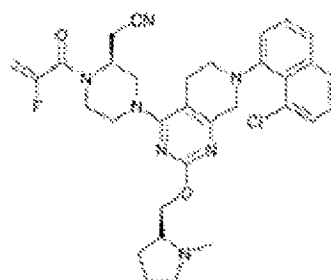
ARS-853, имеющий следующую структуру:

;



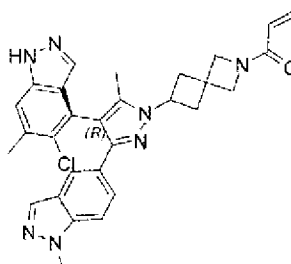
GDC-6036, имеющий следующую структуру:

;



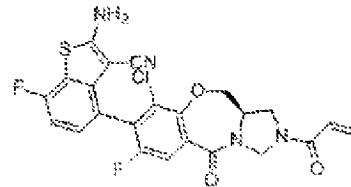
ARS-3248, имеющий следующую структуру:

;

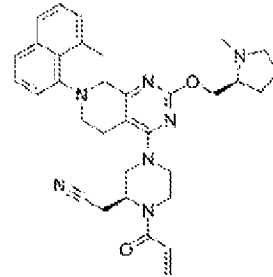


JDQ443, имеющий следующую структуру:

;



LY3537982, имеющий следующую структуру:



MRTX1257, имеющий следующую структуру:

LY3499446 (Eli Lilly); APG-1842 (Ascentage Pharma), AST KRAS ингибитор G12C (Allist Pharmaceuticals), ингибитор AZ KRAS G12C (AstraZeneca), D-1553 (InventisBio), JAB-21000 (Jacobio Pharmaceuticals), JAB-21822 (Jacobio Pharmaceuticals), JNJ-74699157 (Janssen), RMC-6291 (Revolution Medicines), ингибитор SF KRAS G12C (Sanofi), X-Chem KRAS (X-Chem Pharmaceuticals), BI 1823911 (Boehringer Ingelheim) MK-1084 (Merck), YL-15293 (Shanghai YingLi Pharmaceutical), GFH925 (GenFleet), GH35 (Genhouse Bio), BPI-421286 (Betta Pharmaceuticals Co.), D3S-001 (D3 Bio), ZG19018 (Zejing Pharmaceuticals), HS-10370 (Jiangsu Hansoh Pharmaceutical), ингибитор G12C (Frontier Medicines) и EB160 (Shanghai Euregen Biopharma), или их фармацевтически приемлемые соли. В некоторых вариантах осуществления ингибитор KRAS G12C представляет собой ARS-853, ARS-1620, ARS-3248, соторасиб, адаграсиб, APG-1842, D-1553, GDC-6036, JAB-21822, JDQ443, JNJ-74699157, LY3537982, MRTX1257, RMC-6291, BI 1823911, MK-1084, YL-15293, GFH925, GH35, BPI-421286, D3S-001, ZG19018, HS-10370 или EB160, или их фармацевтически приемлемые соли. В некоторых вариантах осуществления ингибитор KRAS G12C представляет собой ARS-853, ARS-1620, ARS-3248, соторасиб, адаграсиб, GDC-6036, JDQ443, LY3537982 или MRTX1257, или их фармацевтически приемлемые соли. В некоторых вариантах осуществления ингибитор KRAS G12C представляет собой соторасиб или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления ингибитор KRAS G12C представляет собой адаграсиб или его фармацевтически приемлемую соль.

[00068] В некоторых вариантах осуществления ингибитор KRAS G12C вводят по меньшей мере один раз в день. В некоторых вариантах осуществления ингибитор KRAS G12C вводят один раз в день. В некоторых вариантах осуществления ингибитор KRAS G12C вводят два раза в день. В некоторых вариантах осуществления ингибитор KRAS G12C вводят перорально.

[00069] В некоторых вариантах осуществления ингибитор KRAS G12C вводят в дозе от примерно 10 мг до примерно 2000 мг, например, от примерно 100 мг до примерно 2000 мг, от примерно 100 мг до примерно 1500 мг, от примерно 100 мг до примерно 1000

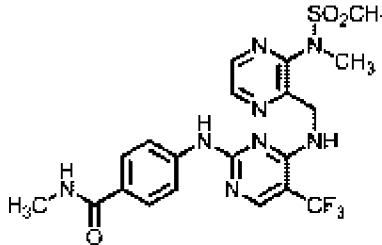
мг, от примерно 100 мг до примерно 800 мг, от примерно 100 мг до примерно 600 мг, от примерно 100 мг до примерно 400 мг, от примерно 100 мг до примерно 200 мг, от примерно 200 мг до примерно 2000 мг, от примерно 200 мг до примерно 1500 мг, от примерно 200 мг до примерно 1000 мг, от примерно 200 мг до примерно 800 мг, от примерно 200 мг до примерно 600 мг, от примерно 200 мг до примерно 400 мг, от примерно 400 мг до примерно 2000 мг, от примерно 400 мг до примерно 1500 мг, от примерно 400 мг до примерно 1000 мг, от примерно 400 мг до примерно 800 мг, от примерно 400 мг до примерно 600 мг, от примерно 600 мг до примерно 2000 мг, от примерно 600 мг до примерно 1500 мг, от примерно 600 мг до примерно 1000 мг, от примерно 600 мг до примерно 800 мг, от примерно 800 мг до примерно 2000 мг, 800 мг до примерно 1500 мг, от примерно 800 мг до примерно 1000 мг, от примерно 600 мг до примерно 2000 мг, от примерно 600 мг до примерно 1500 мг, от примерно 600 мг до примерно 1000 мг, от примерно 600 мг до примерно 800 мг на одно введение. В некоторых вариантах осуществления ингибитор KRAS G12C вводят в дозе примерно 100 мг на одно введение. В некоторых вариантах осуществления ингибитор KRAS G12C вводят в дозе примерно 200 мг на одно введение. В некоторых вариантах осуществления ингибитор KRAS G12C вводят в дозе примерно 300 мг на одно введение. В некоторых вариантах осуществления ингибитор KRAS G12C вводят в дозе примерно 400 мг на одно введение. В некоторых вариантах осуществления ингибитор KRAS G12C вводят в дозе примерно 500 мг на одно введение. В некоторых вариантах осуществления ингибитор KRAS G12C вводят в дозе примерно 600 мг на одно введение. В некоторых вариантах осуществления ингибитор KRAS G12C вводят в дозе примерно 700 мг на одно введение. В некоторых вариантах осуществления ингибитор KRAS G12C вводят в дозе примерно 800 мг на одно введение. В некоторых вариантах осуществления ингибитор KRAS G12C вводят в дозе примерно 900 мг на одно введение. В некоторых вариантах осуществления ингибитор KRAS G12C вводят в дозе примерно 1000 мг на одно введение.

#### Ингибиторы ФАК

[00070] Мощные ингибиторы протеинтирозинкиназ ФАК могут быть адаптированы для терапевтического применения в качестве антипролиферативных средств (например, противораковых), противоопухолевых (например, эффективных против солидных опухолей), антиангиогенных средств (например, остановки или предотвращения пролиферации кровеносных сосудов) у млекопитающих, особенно у человека. В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в настоящем документе, также предусматривают введение субъекту ингибитора ФАК, описанного в настоящем документе. Ингибиторы ФАК являются полезными для профилактики и лечения негематологических злокачественных новообразований, различных гиперпролиферативных заболеваний человека, таких как злокачественные и доброкачественные опухоли печени, почек, мочевого пузыря, молочной железы, желудка, яичников, толстой кишки, предстательной железы, поджелудочной железы, легких, вульвы, щитовидной железы, карциномы печени, саркомы, глиобластомы, опухоли

головы и шеи и другие гиперпластические состояния, такие как доброкачественная гиперплазия кожи (например, псориаз) и доброкачественная гиперплазия предстательной железы (например, ВРН), а также для профилактики и лечения заболеваний, таких как мезотелиома. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, например, ингибиторы FAK, ингибируют протеинтирозинкиназу 2 (PYK2).

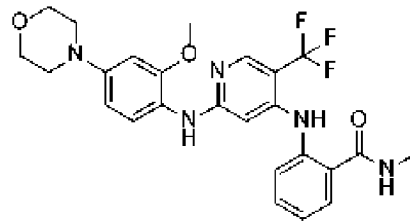
[00071] Пример ингибитора FAK включает, но не ограничивается ими, дефактиниб, имеющий следующую структуру:



или его фармацевтически приемлемую соль.

Дефактиниб также известен как VS-6063 (например, VS-6063 в форме свободного основания) или PF-04554878. VS-6063 и родственные соединения также раскрыты, например, в патенте США No. 7928109, содержание которого включено в настоящий документ посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления VS-6063 может образовывать фармацевтически приемлемую соль (например, VS-6063 гидрохлорид).

[00072] В некоторых вариантах осуществления ингибитор FAK представляет собой

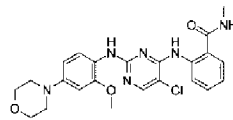


VS-4718, имеющий следующую структуру:

или его

фармацевтически приемлемую соль.

[00073] В некоторых вариантах осуществления ингибитор FAK представляет собой



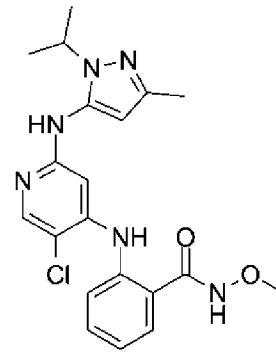
TAE226, имеющий следующую структуру:

или его фармацевтически

приемлемую соль.

[00074] В некоторых вариантах осуществления ингибитор FAK представляет собой

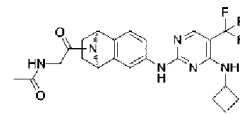




GSK2256098, имеющий следующую структуру:  
фармацевтически приемлемую соль.

или его

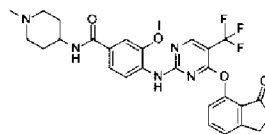
[00075] В некоторых вариантах осуществления ингибитор FAK представляет собой



PF-03814735, имеющий следующую структуру:  
фармацевтически приемлемую соль.

или его

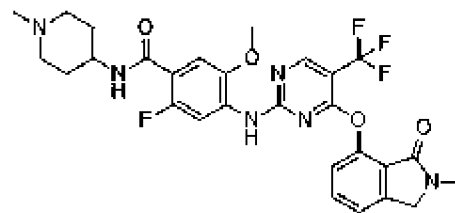
[00076] В некоторых вариантах осуществления ингибитор FAK представляет собой



VI-4464, имеющий следующую структуру:  
приемлемую соль.

или его фармацевтически

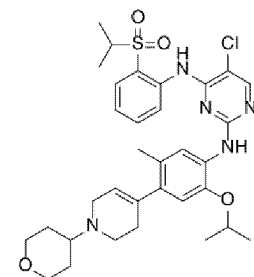
[00077] В некоторых вариантах осуществления ингибитор FAK представляет собой



VI-853520, имеющий следующую структуру:  
фармацевтически приемлемую соль.

или его

[00078] В некоторых других вариантах осуществления ингибитор FAK



представляет собой APG-2449, имеющий следующую структуру:

или

его фармацевтически приемлемую соль.

[00079] В некоторых вариантах осуществления ингибитор FAK выбран из группы, состоящей из дефактиниба, TAE226, BI-853520, GSK2256098, PF-03814735, BI-4464, VS-4718 и APG-2449, или их фармацевтически приемлемых солей. Например, в некоторых вариантах осуществления ингибитор FAK представляет собой дефактиниб или его фармацевтически приемлемую соль.

[00080] В некоторых вариантах осуществления ингибитор FAK вводят не реже одного раза в день. Например, в некоторых вариантах осуществления ингибитор FAK вводят два раза в день. В некоторых вариантах осуществления ингибитор FAK вводят один раз в день.

[00081] В некоторых вариантах осуществления ингибитор FAK вводят в дозе от примерно 100 мг до примерно 1000 мг, например, от примерно 100 мг до примерно 800 мг, от примерно 100 мг до примерно 600 мг, от примерно 100 мг до примерно 400 мг, от примерно 100 мг до примерно 200 мг, от примерно 200 мг до примерно 1000 мг, от примерно 400 мг до примерно 1000 мг, от примерно 600 мг до примерно 1000 мг, от примерно 800 мг до примерно 1000 мг, от примерно 200 мг до примерно 800 мг, от примерно 200 мг до примерно 600 мг, от примерно 200 мг до примерно 400 мг, от примерно 400 мг до примерно 800 мг, или от примерно 400 мг до примерно 600 мг на одно введение. В некоторых вариантах осуществления ингибитор FAK вводят в дозе от примерно 200 мг до примерно 400 мг на одно введение. В некоторых вариантах осуществления ингибитор FAK вводят в дозе примерно 100 мг на одно введение. В некоторых вариантах осуществления ингибитор FAK вводят в дозе примерно 200 мг на одно введение. В некоторых вариантах осуществления ингибитор FAK вводят в дозе примерно 300 мг на одно введение. В некоторых вариантах осуществления ингибитор FAK вводят в дозе примерно 400 мг на одно введение. В некоторых вариантах осуществления ингибитор FAK вводят в дозе примерно 500 мг на одно введение. В некоторых вариантах осуществления ингибитор FAK вводят в дозе примерно 600 мг на одно введение. В некоторых вариантах осуществления ингибитор FAK вводят перорально.

[00082] В некоторых вариантах осуществления ингибитор FAK вводят циклом, включающим введение ингибитора FAK в течение трех недель и затем перерыв в введении ингибитора FAK в течение одной недели. В некоторых вариантах осуществления цикл повторяют по меньшей мере один раз.

[00083] В альтернативных вариантах осуществления ингибитор FAK вводят непрерывно (т.е. без перерыва в введении ингибитора FAK в течение одной недели). В некоторых вариантах осуществления ингибитор FAK вводят в течение по меньшей мере четырех недель.

#### *Заболевания и расстройства*

##### Аномальный рост клеток

[00084] Аномальный рост клеток, как используется в настоящем документе и если не указано иное, относится к росту клеток, который не зависит от нормальных

механизмов регуляции (например, потеря контактного ингибирования). Это включает аномальный рост: (1) опухолевых клеток (опухолей), которые пролиферируют, например, за счет экспрессии мутированной тирозинкиназы или сверхэкспрессии рецепторной тирозинкиназы; (2) доброкачественных и злокачественных клеток других пролиферативных заболеваний, например, при которых происходит aberrantная активация тирозинкиназы; (3) любых опухолей, которые пролиферируют, например, с помощью рецепторных тирозинкиназ; (4) любых опухолей, которые могут пролиферировать, например, за счет aberrantной активации серин/треонинкиназы; и (5) доброкачественных и злокачественных клеток других пролиферативных заболеваний, например, при которых происходит aberrantная активация серин/треонинкиназы. Аномальный рост клеток может относиться к росту клеток в эпителиальных (например, карциномах, аденокарциномах): мезенхимальных (например, саркомах (например, лейомиосаркома, саркома Юинга)); гемопоэтических (например, лимфомы, лейкемии, миелодисплазии (например, предраковые)); или других (например, меланома, мезотелиома и другие опухоли неизвестного происхождения) клетках.

#### Неопластические заболевания

[00085] Аномальный рост клеток может относиться к неопластическому заболеванию. «Неопластическое заболевание» представляет собой заболевание или расстройство, характеризующееся клетками, обладающими способностью к автономному росту или репликации, например, аномальное состояние или состояние, характеризующееся пролиферативным ростом клеток. Аномальная масса ткани в результате аномального роста или деления клеток, или «новообразование», может быть доброкачественной, предраковой (карцинома *in situ*) или злокачественной (рак).

[00086] Примеры неопластических заболеваний включают: карциному, саркому, метастатические заболевания (например, опухоли, возникающие из предстательной железы, толстой кишки, легкого, молочной железы и печени), гемопоэтические неопластические заболевания, например, лейкозы, метастатические опухоли. Лечение соединением может быть в количестве, эффективном для облегчения по меньшей мере одного симптома неопластического заболевания, например, снижения пролиферации клеток, уменьшения массы опухоли и тому подобное.

#### Рак

[00087] Способы по настоящему изобретению могут быть полезны для профилактики и лечения рака, включая, например, солидные опухоли, опухоли мягких тканей и их метастазы. Способы по настоящему изобретению также применимы при лечении несолидных видов рака. Примеры солидных опухолей включают злокачественные новообразования (например, саркомы, аденокарциномы и карциномы) различных систем органов, такие как опухоли легкого, молочной железы, лимфоидной ткани, желудочно-кишечного тракта (например, толстой кишки) и мочеполовой системы (например, опухоли почек, уротелия или яичек), глотки, предстательной железы и яичников. Типичные аденокарциномы включают колоректальный рак, почечно-клеточный

рак, рак печени (например, гепатоцеллюлярную карциному), немелкоклеточный рак легкого, рак поджелудочной железы (например, метастатическую аденокарциному поджелудочной железы) и рак тонкой кишки.

[00088] Рак может включать мезотелиому; нейрофиброматоз; например, нейрофиброматоз 2 типа, нейрофиброматоз 1 типа; рак почки; рак легкого, немелкоклеточный рак легкого; рак печени; рак щитовидной железы; рак яичника; рак молочной железы; опухоль нервной системы; шванному; менингиому; шванноматоз; акустическую невриному; аденокистозный рак; эпендимому; эпендимальные опухоли или любые другие опухоли, которые демонстрируют пониженную экспрессию мерлина и/или мутацию, и/или делецию, и/или промоторное гиперметиличирование гена NF-2. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак почки.

[00089] Рак может включать виды рака, характеризующиеся тем, что они содержат раковые стволовые клетки, ассоциированные с раком мезенхимальные клетки или раковые клетки, инициирующие опухоль. Рак может включать рак, который был охарактеризован как обогащенный раковыми стволовыми клетками, ассоциированными с раком мезенхимальными клетками или раковыми клетками, инициирующими опухоль (например, опухоль, обогащенная клетками, претерпевшими эпителиально-мезенхимальный переход, или метастатическая опухоль).

[00090] Рак может быть первичной опухолью, т.е. локализоваться в анатомическом месте инициации роста опухоли. Рак также может быть метастатическим, т.е. появляющимся по меньшей мере во втором анатомическом месте, отличном от анатомического места инициации роста опухоли. Рак может быть рецидивирующим раком, т.е. раком, который возвращается после лечения и после периода времени, в течение которого рак не поддавался обнаружению. Рецидивирующий рак может быть анатомически локализован локально по отношению к исходной опухоли, например, анатомически рядом с исходной опухолью; регионально к исходной опухоли, например, в лимфатическом узле, расположенном рядом с исходной опухолью; или удаленно от исходной опухоли, например, анатомически в области, удаленной от исходной опухоли.

[00091] Рак также может включать, например, но не ограничивается ими, эпителиальный рак, рак молочной железы, легкого, поджелудочной железы, колоректальный рак (например, метастатический колоректальный рак, например, метастатический KRAS-мутированный), рак предстательной железы, головы и шеи, меланому (например, местно-распространенная или метастатическая злокачественная меланома кожи с мутациями NRAS), острый миелогенный лейкоз и глиобластому. Примеры рака молочной железы включают трижды негативный рак молочной железы, базально-подобный рак молочной железы, рак молочной железы с низким содержанием клаудина, инвазивный, воспалительный, метапластический и прогрессирующий HER-2-положительный или ER-положительный рак, устойчивый к терапии.

[00092] В некоторых вариантах осуществления рак включает рак, характеризующийся наличием мутации RAS. Рак также может включать рак,

характеризующийся наличием мутации KRAS. В некоторых вариантах осуществления мутация KRAS представляет собой мутацию KRAS G12C.

[00093] Рак также может включать рак легкого, колоректальный рак (CRC), рак поджелудочной железы, увеальную меланому, рак яичников, эндометриоидную карциному матки, уротелиальный рак мочевого пузыря, инвазивный дольковый рак молочной железы, плоскоклеточный рак шейки матки, меланому кожи, эндоцервикальную аденокарциному, гепатоцеллюлярную карциному, аденокарциному поджелудочной железы, двухфазную мезотелиому плевры, светлоклеточный рак почки, светлоклеточный рак почки, аденокарциному желудка, тубулярную аденокарциному желудка, карциносаркому матки или злокачественную смешанную опухоль Мюллера матки. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого, колоректальный рак, рак поджелудочной железы или рак яичников.

[00094] В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой неоперабельную или метастатическую меланому, меланому с поражением лимфатических узлов или метастазами после полной резекции, метастатический немелкоклеточный рак легкого и прогрессирование во время или после химиотерапии на основе платины, метастатический мелкоклеточный рак легкого с прогрессированием после химиотерапии на основе платины и по меньшей мере одной другой линии терапии, распространенный почечно-клеточный рак, ранее подвергавшийся антиангиогенной терапии, распространенный почечно-клеточный рак, классическую лимфому Ходжкина, рецидивирующий или метастатический плоскоклеточный рак головы и шеи с прогрессированием заболевания во время или после терапии препаратами на основе платины, местно-распространенный или метастатический уротелиальный рак, метастатический колоректальный рак с высокой микросателлитной нестабильностью (MSI-H) или дефицитом репарации неспаренных оснований (dMMR) или гепатоцеллюлярную карциному.

[00095] В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой меланому, немелкоклеточный рак легкого, мелкоклеточный рак легкого, плоскоклеточный рак головы и шеи, классическую лимфому Ходжкина, первичную медиастинальную В-крупноклеточную лимфому, уротелиальный рак, рак с высокой микросателлитной нестабильностью, рак желудка, рак пищевода, рак шейки матки, гепатоцеллюлярную карциному, карциному из клеток Меркеля, почечно-клеточный рак или рак эндометрия.

[00096] Другие виды рака включают, но не ограничиваются ими, увеальную меланому, рак головного мозга, брюшной полости, пищевода, желудочно-кишечного тракта, глиому, рак печени, языка, нейробластому, остеосаркому, рак яичников, ретинобластому, опухоль Вильмса, множественную миелому, рак кожи, лимфому, рак крови и костного мозга (например, прогрессирующие гематологические злокачественные новообразования, лейкоз, например, острый миелоидный лейкоз (например, первичный или вторичный), острый лимфобластный лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз, Т-клеточный лейкоз, лейкемия, гематологические злокачественные новообразования,

прогрессирующие миелопролиферативные заболевания, миелодиспластический синдром, рецидивирующая или рефрактерная множественная миелома, прогрессирующие миелопролиферативные заболевания), рак сетчатки, мочевого пузыря, шейки матки, почки, эндометрия, менингиому, лимфому, рак кожи, матки, легкого, немелкоклеточный рак легкого, рак носоглотки, нейробластома, солидную опухоль, гематологическую злокачественную опухоль, плоскоклеточный рак, рак яичек, щитовидной железы, мезотелиому, рак головного мозга вульвы, саркому, рак кишечника, ротовой полости, эндокринный, рак слюнных желез, сперматоцитов семинома, спорадическая медуллярная карцинома щитовидной железы, непролиферирующие клетки яичек, рак, связанный со злокачественными тучными клетками, неходжкинскую лимфому и диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому.

[00097] В некоторых вариантах осуществления опухоль представляет собой солидную опухоль. В некоторых вариантах осуществления солидная опухоль является местно-распространенной или метастатической, в некоторых вариантах осуществления, солидная опухоль является рефрактерной (например, резистентной) после стандартной терапии.

[00098] Способы, описанные в настоящем документе, могут уменьшить, облегчить или полностью устранить расстройство и/или связанные с ним симптомы, предотвратить ухудшение состояния, замедлить скорость прогрессирования или свести к минимуму частоту рецидивов расстройства после того, как оно было первоначально устранено (т.е. избежать рецидива). Подходящая доза и схема лечения могут варьироваться в зависимости от конкретных используемых соединений, комбинаций и/или фармацевтических композиций и способа доставки соединений, комбинаций и/или фармацевтических композиций. В некоторых вариантах осуществления способ увеличивает среднюю продолжительность выживания, увеличивает среднюю продолжительность жизни без прогрессирования и/или снижает частоту рецидивов у субъектов, получавших лечение комбинациями, описанными в настоящем документе, статистически значимым образом.

[00099] В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак легкого (например, немелкоклеточный рак легкого, CNSCLC), например, NSCLC с мутацией KRAS; метастатический рак), рак костей, рак поджелудочной железы, рак кожи, рак головы или шеи, кожную или интраокулярную меланому, рак матки, рак яичников (например, неоперабельный рак яичников низкой степени злокачественности, распространенный или метастатический рак яичников), рак прямой кишки, рак анальной области, рак желудка, рак толстой кишки, рак молочной железы (например, трижды негативный рак молочной железы (например, рак молочной железы, который не экспрессирует гены рецептора эстрогена, рецептора прогестерона, и Her2/neu)), рак матки, рак фаллопиевых труб, рак эндометрия, рак шейки матки, рак влагалища, рак вульвы, болезнь Ходжкина, рак пищевода, рак тонкой кишки, рак эндокринной системы, рак щитовидной железы, рак паращитовидной железы, рак надпочечника, саркому мягких

тканей, рак уретры, рак полового члена, рак предстательной железы, хронический или острый лейкоз, лимфоцитарные лимфомы, рак мочевого пузыря, рак почки или мочеточника, почечно-клеточный рак, рак почечной лоханки, новообразования центральной нервной системы (ЦНС), первичную лимфому ЦНС, опухоли оси позвоночника, глиому ствола головного мозга, аденому гипофиза, мезотелиому (например, злокачественную мезотелиому плевры, например, хирургически резектабельную злокачественную мезотелиому плевры) или комбинацию одного или нескольких из вышеуказанных видов рака. В некоторых вариантах осуществления рак является метастатическим. В некоторых вариантах осуществления аномальный рост клеток является локально рецидивирующим (например, у субъекта имеется локально рецидивирующее заболевание, например, рак).

#### Дополнительные терапии

[000100] В некоторых вариантах осуществления способы и композиции, описанные в настоящем документе, вводят вместе с дополнительной терапией (например, лечением рака). В одном варианте осуществления смесь одного или нескольких соединений или фармацевтических композиций можно вводить вместе с комбинацией, описанной в настоящем документе, субъекту, нуждающемуся в этом. В еще одном варианте осуществления одно или несколько соединений или композиций (например, фармацевтических композиций) можно вводить с комбинацией, описанной в настоящем документе, для лечения или предотвращения различных заболеваний, включая, например, рак, диабет, нейродегенеративные заболевания, сердечно-сосудистые заболевания, свертывание крови, воспаление, гиперемию, ожирение, старение, стресс и тому подобное. В различных вариантах осуществления комбинированная терапия, включающая соединение или фармацевтическую композицию, описанную в настоящем документе, может относиться к (1) фармацевтическим композициям, которые включают одно или несколько соединений в сочетании с комбинацией, описанной в настоящем документе; и (2) совместному введению одного или нескольких соединений или фармацевтических композиций, описанных в настоящем документе, с комбинацией, описанной в настоящем документе, где соединение или фармацевтическая композиция, описанные в настоящем документе, не были сформулированы в таких же композициях. В некоторых вариантах осуществления комбинации, описанные в настоящем документе, вводят с дополнительным лечением (например, дополнительным лечением рака). В некоторых вариантах осуществления дополнительное лечение (например, дополнительное лечение рака) можно вводить одновременно (например, в одно и то же время), в одной и той же или в отдельных композициях или последовательно. Последовательное введение относится к введению одного лечения до (например, непосредственно перед, менее чем за 5, 10, 15, 30, 45, 60 минут; 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24, 48, 72, 96 или более часов; 4, 5, 6, 7, 8, 9 или более дней; 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или более недель до) введения дополнительного, например, вторичного лечения (например, соединения или терапии). Порядок введения первого и второго соединения или терапии также может быть

обратным.

[000101] Примеры лечений рака включают, например, химиотерапию, таргетные терапии, такие как лечение антителами, иммунотерапию и гормональную терапию. Примеры каждого из этих способов лечения приведены ниже.

#### *Химиотерапия*

[000102] В некоторых вариантах осуществления комбинацию, описанную в настоящем документе, вводят вместе с химиотерапией. Химиотерапия представляет собой лечение рака лекарственными средствами, способными разрушать раковые клетки. «Химиотерапия» обычно относится к цитотоксическим средствам, которые воздействуют на быстро делящиеся клетки в целом, в отличие от таргетной терапии. Химиотерапевтические лекарственные средства влияют на деление клеток различными возможными способами, например, с удвоением ДНК или разделением вновь образованных хромосом. Большинство форм химиотерапии направлены на все быстро делящиеся клетки и не являются специфичными для раковых клеток, хотя некоторая степень специфичности может быть обусловлена неспособностью многих раковых клеток восстанавливать повреждения ДНК, в то время как нормальные клетки, как правило, могут это делать.

[000103] Примеры химиотерапевтических средств, используемых в терапии рака, включают, например, антимаболиты (например, производные фолиевой кислоты, пурина и пиримидина) и алкилирующие средства (например, азотистые иприты, нитрозомочевины, платину, алкилсульфонаты, гидразины, триазены, азиридины, веретенный яд, цитотоксические средства, ингибиторы топоизомеразы и другие). Примеры средств включают акларубицин, актиномицин, алитретинон, алтретамин, аминоптерин, аминоклевулиновую кислоту, амрубицин, амсакрин, анагрелид, триоксид мышьяка, аспарагиназу, атразентан, белотекан, бексаротен, эндамустин, блеомицин, бортезомиб, бусульфан, камптотнецин, капецитабин, карбоплатин, карбоквон, кармофур, кармустин, целекоксиб, хлорамбуцил, хлорметин, цисплатин, кладрибин, клофарабин, крисантаспазу, циклофосфамид, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин, даунорубицин, децитабин, демеколцин, доцетаксел, доксорубицин, эфапроксирал, элескломол, элсамитруцин, эноцитабин, эпирубицин, эстрамустин, этоглюцид, этопозид, флоксуридин, флударабин, фторурацил (5FU), фотемустин, гемцитабин, глиадель импланты, гидроксикарбамид, гидроксимочевину, идарубицин, ифосфамид, иринотекан, ирофульвен, иксабепилон, ларотаксел, лейковорин, липосомальный доксорубицин, липосомальный даунорубицин, лонидамин, ломустин, люкантон, манносульфан, масопрокол, мелфалан, меркаптопурин, месну, метотрексат, метиламиноклевулилат, митобронитол, митогуазон, митотан, митомицин, митоксантрон, недаплатин, нимустин, облимерсен, омацетаксин, ортатаксел, оксалиплатин, паклитаксел, пегаспаргазу, пеметрексед, пентостатин, пирарубицин, пиксантрон, пликамицин, порфимер натрия, преднимустин, прокарбазин, ралтитрексед, ранимустин, рубитекан, сапацитабин, семустин, ситимаген, цераденовек, стратаплатин, стрептозоцин, талапорфм, тегафур-урацил, темопорфин, темозоломид, тенипозид,



тезетаксел, тестолактон, тетранитрат, тиотепа, тиазофурин, тиогуанин, типифарниб, топотекан, трабектедин, триазиквон, триэтиленмеламин, триплатин, третиноин, треосульфат, трофосфамид, урамустин, валрубицин, вертепорфин, винбластин, винкристин, виндезин, винфлунин, винорелбин, вориностат, зорубицин и другие цитостатические или цитотоксические средства, описанные в настоящем документе.

[000104] Поскольку некоторые лекарственные средства действуют лучше вместе, чем по отдельности, два или несколько лекарственных средства часто назначаются одновременно или последовательно. Часто в качестве комбинированной химиотерапии используют два или несколько химиотерапевтических средств. В некоторых вариантах осуществления химиотерапевтические средства (включая комбинированную химиотерапию) можно использовать в сочетании с комбинацией, описанной в настоящем документе.

#### *Таргетная терапия*

[000105] В некоторых вариантах осуществления комбинацию, описанную в настоящем документе, применяют с таргетной терапией. Таргетная терапия представляет собой использование средств, специфичных для deregулированных белков раковых клеток. Низкомолекулярные таргетные терапевтические препараты, как правило, являются ингибиторами ферментных доменов мутированных, сверхэкспрессированных или других критических белков в раковой клетке. Яркими примерами являются ингибиторы тирозинкиназы, такие как акситиниб, бозутиниб, цедираниб, дезатиниб, эролотиниб, иматиниб, гефитиниб, лапатиниб, лестауртиниб, нилотиниб, семаксаниб, сорафениб, сунитиниб и вандетаниб, а также ингибиторы циклинзависимой киназы, такие как алвоцидид и селициклиб. Терапия моноклональными антителами представляет собой еще одну стратегию, при которой терапевтическое средство представляет собой антитело, которое специфически связывается с белком на поверхности раковых клеток. Примеры включают анти-HER2/неу антитело трастузумаб (ГЕРЦЕПТИН®), обычно используемые при раке молочной железы, и анти-CD20-антитело ритуксимаб и тозитумомаб, обычно используемые при различных В-клеточных злокачественных опухолях. Другие примеры антител включают цетуксимаб, панитумумаб, трастузумаб, алемтузумаб, бевацизумаб, эдреколомаб и гемтузумаб. Примеры слитых белков включают афлиберцепт и денилейкин-дифтитокс. В некоторых вариантах осуществления таргетная терапия может использоваться в сочетании с комбинацией, описанной в настоящем документе.

[000106] Таргетная терапия может также включать малые пептиды в качестве «устройств самонаведения», которые могут связываться с рецепторами клеточной поверхности или пораженным внеклеточным матриксом, окружающим опухоль. Радионуклиды, присоединенные к этим пептидам (например, RGD), уничтожают раковую клетку, если нуклид распадается рядом с клеткой. Пример такой терапии включает ВЕХХАР®.

#### *Иммунотерапия*

[000107] В некоторых вариантах осуществления комбинацию, описанную в

настоящем документе, применяют с иммунотерапией. Иммунотерапия рака относится к разнообразным терапевтическим стратегиям, направленным на стимулирование собственной иммунной системы пациента для борьбы с опухолью.

[000108] Современные способы выработки иммунного ответа против опухолей включают внутривезикулярную БЦЖ-иммунотерапию при поверхностном раке мочевого пузыря и использование интерферонов и других цитокинов для индуцирования иммунного ответа у субъектов с почечно-клеточным раком и меланомой. Аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток можно рассматривать как форму иммунотерапии, поскольку иммунные клетки донора часто атакуют опухоль при эффекте «трансплантат против опухоли». В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтические средства можно использовать в сочетании с комбинацией, описанной в настоящем документе.

#### *Гормональная терапия*

[000109] В некоторых вариантах осуществления комбинацию, описанную в настоящем документе, применяют с гормональной терапией. Рост некоторых видов рака можно ингибировать, вводя или блокируя определенные гормоны. Распространенные примеры гормонально-чувствительных опухолей включают определенные типы рака молочной железы и рака предстательной железы. Удаление или блокирование эстрогена или тестостерона часто является важным дополнительным лечением. При некоторых видах рака назначение агонистов гормонов, таких как прогестогены, может быть терапевтически полезным. В некоторых вариантах осуществления средства гормональной терапии можно использовать в сочетании с комбинацией, описанной в настоящем документе.

#### *Радиационная терапия*

[000110] Комбинации, описанные в настоящем документе, можно использовать в сочетании с лечением направленной энергией или лечением частицами или радиоизотопами, например, лучевой терапией, например, радиационной терапией, для лечения пролиферативного заболевания, например, рака, например, рака, связанного с раковыми стволовыми клетками. Комбинации, описанные в настоящем документе, можно вводить субъекту одновременно или последовательно вместе с лечением направленной энергией, или частицами, или радиоизотопами. Например, комбинации, описанные в настоящем документе, можно вводить до, во время или после лечения направленной энергией или частицами, или радиоизотопами, или их комбинацией. Терапия направленной энергией или частицами может включать общее облучение организма, локальное облучение организма или точечное облучение. Направленная энергия или частица может исходить от ускорителя, синхротрона, ядерной реакции, вакуумной трубки, лазера или радиоизотопа. Терапия может включать дистанционную лучевую терапию, телетерапию, брахитерапию, лучевую терапию с закрытым источником, системную радиоизотопную терапию или лучевую терапию с открытым источником. Терапия может включать прием внутрь или размещение вблизи радиоактивного изотопа, например,

радиоактивного йода, кобальта, цезия, калия, брома, фтора, углерода. Дистанционная лучевая терапия может включать воздействие направленных альфа-частиц, электронов (например, бета-частиц), протонов, нейтронов, позитронов или фотонов (например, радиоволн, миллиметровых волн, микроволн, инфракрасного, видимого, ультрафиолетового, рентгеновского или фотон гамма-излучения). Излучение может быть направлено на любую часть тела субъекта, нуждающегося в лечении.

#### *Хирургическое вмешательство*

[000111] Комбинации, описанные в настоящем документе, можно использовать в сочетании с хирургическим вмешательством, например, хирургическим исследованием, вмешательством, биопсией, для лечения пролиферативного заболевания, например рака, например рака, связанного с раковыми стволовыми клетками. Комбинации, описанные в настоящем документе, можно вводить субъекту одновременно или последовательно вместе с хирургическим вмешательством. Например, комбинации, описанные в настоящем документе, можно вводить до (до операции), во время или после (после операции) хирургического вмешательства или их комбинацию. Хирургическое вмешательство может представлять собой биопсию, во время которой берут одну или несколько клеток для дальнейшего анализа. Биопсия может быть выполнена, например, скальпелем, иглой, катетером, эндоскопом, шпателем или ножницами. Биопсия может быть эксцизионной биопсией, инцизионной биопсией, кор-биопсией или пункционной биопсией, например пункционной аспирационной биопсией. Хирургическое вмешательство может включать удаление локализованных тканей, подозреваемых или идентифицированных как раковые. Например, процедура может включать удаление ракового поражения, узла, полипа или родинки. Процедура может включать удаление большего количества тканей, таких как грудь, кости, кожа, жир или мышцы. Процедура может включать удаление части или всего органа или узла, например, легкого, горла, языка, мочевого пузыря, шейки матки, яичника, яичка, лимфатического узла, печени, поджелудочной железы, головного мозга, глаза, почки, желчного пузыря, желудка, толстой кишки, прямой кишки или кишечника. В одном варианте осуществления, рак представляет собой рак молочной железы, например, трижды негативный рак молочной железы, и хирургическое вмешательство представляет собой мастэктомию или лампэктомию.

#### *Противовоспалительные средства*

[000112] Комбинацию, описанную в настоящем документе, можно вводить с противовоспалительным средством. Противовоспалительные средства могут включать, но не ограничиваются ими, нестероидные противовоспалительные средства (например, салицилаты (аспирин (ацетилсалициловая кислота), дифлунисал, салсалат), производные пропионовой кислоты (ибупрофен, напроксен, фенпрофен, кетопрофен, флурбипрофен, оксапрозин, локсопрофен), производные уксусной кислоты (индометацин, сулиндак, этодолак, кеторолак, диклофенак, набуметон), производные эноловой кислоты (оксикам) (пироксикам, мелоксикам, теноксикам, дроксикам, ломоксикам, изоксикам), производные

фенамовой кислоты (фенаматы) (мефенамовая кислота, меклофенамовая кислота, флуфенамовая кислота, толфенамовая кислота). Селективные ингибиторы ЦОГ-2 (коксибы) (целекоксиб), сульфонанилиды (нимесулид). Стероиды (например, гидрокортизон (кортизол), ацетат кортизона, преднизон, преднизолон, метилпреднизолон, дексаметазон, бетаметазон, триамцинолон, беклометазон, флудрокортизона ацетат, дезоксикортикостерона ацетат, альдостерон).

#### *Болеутоляющие средства*

[000113] Анальгетики могут включать, но не ограничиваются ими, опиаты (например, морфин, кодеин, оксикодон, гидрокодон, дигидроморфин, петидин, бупренорфин, трамадол, венлафаксин), парацетомол и нестероидные противовоспалительные средства (например, салицилаты (аспирин (ацетилсалициловая кислота), дифлунисал, салсалат), производные пропионовой кислоты (ибупрофен, напроксен, фенпрофен, кетопрофен, флурбипрофен, оксапрозин, локсопрофен), производные уксусной кислоты (индометацин, сулиндак, этодолак, кеторолак, диклофенак, набуметон), производные эноловой кислоты (оксикам) (пироксикам, мелоксикам, теноксикам, дроксикам, ломоксикам, изоксикам), производные фенамовой кислоты (фенаматы) (мефенамовая кислота, меклофенамовая кислота, флуфенамовая кислота, толфенамовая кислота). Селективные ингибиторы ЦОГ-2 (коксибы) (целекоксиб), сульфонанилиды (нимесулид).

#### *Противорвотные средства*

[000114] Комбинацию, описанную в настоящем документе, можно вводить с противорвотным средством. Противорвотные средства могут включать, но не ограничиваются ими, антагонисты рецепторов 5-НТЗ (доласетрон (анзетет), гранисетрон (китрил, санкузо), ондансетрон (зофран), трописетрон (навобан), палонсетрон (алокси), миртазапин (ремерон)), антагонисты дофамина (домперидон, оланзапин, дроперидол, галоперидол, хлорпромазин, прометазин, прохлорперазин, метоклопрамид (реглан), ализаприд, прохлорперазин (компазин, стемзин, букастем, стеметил, фенотил), антагонисты рецепторов NK1 (апрепитант (эменд), антигистаминные препараты (циклizin, дифенгидрамин (бенадрил), дименгидринат (гравол, драмамин), меклозин (бонин, антиверт), прометазин (пентазин, фенерган, промакот), гидроксизин), бензодиазапины (лоразепам, мидазолам), антихолинергические средства (гиосцин), стероиды (дексаметазон).

#### *Комбинации*

[000115] Фраза «в сочетании с» и термины «совместное введение», «совместно вводимый» или «совместное обеспечение», используемые в настоящем документе в контексте введения соединения, описанного в настоящем документе, или терапии, описанной в настоящем документе, означает, что два или более различных соединения или терапии предоставляются субъекту во время заболевания или расстройства субъекта (например, заболевания или расстройства, как описано в настоящем документе, например, рака), например, два или более различных соединения или терапии предоставляются

субъекту после того, как у субъекта было диагностировано заболевание или расстройство (например, заболевание или расстройство, как описано в настоящем документе, например, рак) и до того, как заболевание или расстройство было вылечено или устранено, или лечение было прекращено по другим причинам.

[000116] В некоторых вариантах осуществления введение одного соединения или терапии все еще продолжается, когда начинается введение второго, третьего или четвертого соединения или терапии, так что происходит перекрытие с точки зрения введения. Иногда это называют в настоящем документе «одновременной» или «сопутствующей доставкой». В других вариантах осуществления предоставление одного соединения или терапии заканчивается до того, как начинается предоставление другого соединения или терапии. В некоторых вариантах осуществления в любом случае лечение (например, введение соединения, композиции или терапии) более эффективно благодаря комбинированному введению. Например, второе соединение или терапия, и/или третье соединение или терапия, и/или четвертое соединение или терапия более эффективны, например, эквивалентный эффект наблюдается при меньшем количестве второго соединения или терапии, или второе соединение или терапия и/или третье соединение или терапия, и/или четвертое соединение или терапия уменьшают симптомы в большей степени, чем если бы второе соединение или терапия, и/или третье соединение или терапия, и/или четвертое соединение или терапия проводились в отсутствие первого соединения или терапии, или аналогичная ситуация наблюдается с первым соединением или терапией. В некоторых вариантах осуществления доставка такова, что уменьшение симптома или другого параметра, связанного с расстройством, больше, чем то, которое наблюдалось бы при применении одного соединения или терапии в отсутствие другого. Эффект двух, трех или четырех соединений или терапий может быть частично аддитивным, полностью аддитивным или более чем аддитивным (например, синергическим). В некоторых вариантах осуществления эффект комбинаций, раскрытых в настоящем документе, является синергическим. Доставка может быть такой, что доставленное первое соединение или терапия все еще можно обнаружить, когда доставляется второе, и/или третье, и/или четвертое соединение или терапия.

[000117] В некоторых вариантах осуществления первое соединение или терапию, и второе соединение или терапию, и третье соединение или терапию, и необязательно четвертое соединение или терапию можно вводить одновременно (например, в одно и то же время), в одной и той же композиции или в отдельных композициях, или последовательно. Последовательное введение относится к введению одного соединения или терапии до (например, непосредственно перед, менее чем за 5, 10, 15, 30, 45, 60 минут; 1, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24, 48, 72, 96 или более часов; 4, 5, 6, 7, 8, 9 или более дней; 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или более недель до) введения дополнительного, например второго соединения или терапии, и/или третьего соединения или терапии, и/или четвертого соединения или терапии. Порядок введения первого, и второго, и третьего соединения или терапии и, необязательно, четвертого соединения или терапии также

может быть обратным или осуществлен в любой комбинаторной последовательности соединений/терапий.

[000118] Комбинации, описанные в настоящем документе, могут представлять собой терапию первой линии при аномальном росте клеток, например, раке, т.е. их применяют у пациента, которому ранее не вводили другое лекарственное средство, предназначенное для лечения рака; терапию второй линии рака, т.е. его применяют у субъекта, нуждающегося в этом, которому ранее вводили другое лекарственное средство, предназначенное для лечения рака; третью или четвертую терапию рака, т.е. ее применяют у субъекта, которому ранее вводили два или три других лекарственных средства, предназначенных для лечения рака.

*Введение и дозировка*

[000119] Комбинации по настоящему изобретению можно вводить перорально, парентерально, местно, ректально или через имплантированный резервуар, предпочтительно путем перорального введения или введения путем инъекции. В некоторых случаях рН композиции (например, фармацевтической композиции) можно регулировать с помощью фармацевтически приемлемых кислот, оснований или буферов для повышения стабильности или эффективности композиции.

[000120] В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят композицию (например, фармацевтическую композицию) перорально. В некоторых вариантах осуществления композицию (например, фармацевтическую композицию) вводят перорально в любой приемлемой для перорального применения лекарственной форме, включая, но не ограничиваясь этим, *liqui-gels* таблетки или капсулы, сиропы, эмульсии и водные суспензии. *Liqui-gels* могут включать желатины, пластификаторы и/или замутнители, необходимые для достижения подходящей консистенции, и могут быть покрыты энтеросолюбильными покрытиями, одобренными для использования, например, шеллаками. Дополнительные загустители, например камеди, например, ксантановая камедь, крахмалы, например, кукурузный крахмал, или глютен могут быть добавлены для достижения желаемой консистенции композиции (например, фармацевтической композиции) при использовании в пероральной форме. При желании могут быть добавлены определенные подсластители, и/или ароматизаторы, и/или красители.

[000121] В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят композицию (например, фармацевтическую композицию) в форме, подходящей для перорального введения, такой как таблетка, капсула, пилюля, порошок, составы с замедленным высвобождением, раствор и суспензия. Композиция (например, фармацевтическая композиция) может быть представлена в виде стандартной лекарственной формы, подходящей для однократного введения точных доз. Фармацевтические композиции могут включать в дополнение к соединению, описанному в настоящем документе, фармацевтически приемлемый носитель и могут дополнительно включать один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов, таких как, например, стабилизаторы, разбавители, связующие и скользящие вещества. Кроме того, таблетка

может включать другие лекарственные или фармацевтические средства, носители и/или адъюванты. Примеры фармацевтических композиций включают прессованные таблетки (например, таблетки прямого прессования).

[000122] Также предлагаются таблетки, содержащие активный или терапевтический ингредиент (например, соединение, как описано в настоящем документе). В дополнение к активным или терапевтическим ингредиентам таблетки могут содержать ряд инертных веществ, таких как носители. Фармацевтически приемлемые носители могут представлять собой стерильные жидкости, такие как вода и масла, включая масла нефтяного, животного, растительного или синтетического происхождения, такие как арахисовое масло, кунжутное масло и т.п. Солевые растворы и водная декстроза также могут быть использованы в качестве жидких наполнителей. Таким образом, пероральные лекарственные формы для применения в соответствии с настоящим изобретением могут быть составлены обычным образом с использованием одного или нескольких фармацевтически приемлемых носителей, включающих эксципиенты и вспомогательные вещества, которые облегчают переработку активных ингредиентов в препараты, которые можно использовать в фармацевтике. Эксципиенты могут придавать прессуемым материалам хорошие характеристики текучести порошка и сжатия. Примеры эксципиентов описаны, например, в *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (5<sup>th</sup> edition), Edited by Raymond C Rowe, Paul J. Sheskey, and Sian C. Owen; Publisher: Pharmaceutical Press.

[000123] Для перорального введения активные ингредиенты, например соединение, как описано в настоящем документе, могут быть легко сформулированы путем объединения активных ингредиентов с фармацевтически приемлемыми носителями, хорошо известными в данной области. Такие носители позволяют получать активные ингредиенты по изобретению в виде таблеток, пилюль, капсул, жидкостей, гелей, сиропов, взвесей, порошков или гранул, суспензий или растворов в воде или неводных средах и тому подобное, для перорального приема субъектом. Фармакологические препараты для перорального применения могут быть изготовлены с использованием твердого эксципиента, необязательного измельчения полученной смеси и обработки смеси гранул после добавления при желании подходящих вспомогательных веществ с получением, например, таблеток. Могут быть желательны подходящие эксципиенты, такие как разбавители, связующие или разрыхлители.

[000124] Дозировка может варьироваться в зависимости от используемой лекарственной формы и используемого пути введения. Точный состав, способ введения и дозировка могут быть выбраны врачом в зависимости от состояния пациента. (см., например, Fingl, et al., 1975, in "Pharmacological Basis of Therapeutics"). Могут потребоваться более низкие или более высокие дозы, чем указанные выше. Конкретные дозы и схемы лечения для любого конкретного субъекта будут зависеть от множества факторов, включая активность конкретного используемого соединения, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, диету, время введения, скорость выведения,

комбинацию лекарственных средств, тяжесть и течение заболевания, состояние или симптомы, предрасположенность субъекта к заболеванию, состояние или симптомы, а также заключение лечащего врача. Курс терапии может включать одно или несколько отдельных введений соединения, как описано в настоящем документе. Курс терапии может включать один или несколько циклов соединения, как описано в настоящем документе.

[000125] В некоторых вариантах осуществления цикл, используемый в настоящем документе в контексте цикла введения лекарственного средства, относится к периоду времени, в течение которого лекарственное средство вводят пациенту. Например, если лекарственное средство вводят циклом 21 день, периодическое введение, например, ежедневно или два раза в день, проводят в течение 21 дня. Лекарственное средство можно вводить более одного цикла. Периоды отдыха могут быть вставлены между циклами. Цикл отдыха может составлять 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24 часа, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 дней или 1, 2, 3, 4 или более недель.

[000126] Лекарственные формы для перорального применения могут, при желании, быть представлены в упаковке или дозаторе, таком как одобренный FDA набор, который может содержать одну или несколько стандартных лекарственных форм, содержащих активный ингредиент. Упаковка может, например, состоять из металлической или пластиковой фольги, например, блистерная упаковка. Упаковка или дозирующее устройство могут сопровождаться инструкциями по применению. Упаковка или дозирующее устройство также могут сопровождаться уведомлением, связанным с контейнером, в форме, предписанной государственным органом, регулирующим производство, использование или продажу фармацевтических препаратов, которое отражает одобрение агентством формы композиций или их применения человеком или ветеринаром. Такое уведомление, например, может быть маркировкой, одобренной U.S. Food and Drug Administration для рецептурных препаратов, или вкладышем в одобренный лекарственный препарат.

## ПРИМЕРЫ

### Пример 1.

#### *Исследования опухолей на мышцах*

[000127] Эксперименты *in vivo* проводили с использованием мышинных моделей с перевиваемым раком KRAS G12C (например, рак легкого KRAS G12C). Клетки KPAR1.3<sup>G12C</sup> были получены из опухолей легких Kras<sup>G12D/WT</sup>; Trp53<sup>fl/fl</sup>, Rosa26<sup>AP0VЕС3Bi/WT</sup>; Rag1<sup>KO/KO</sup> и прайм-редактировали для экспрессии KRAS<sup>G12C</sup>. Эти клетки образуют иммунные горячие опухоли, которые отвечают на иммунотерапию (Boumelha et al, bioRxiv). Вкратце, опухоли формировали ортотопически в легких путем инъекции клеток KPAR1.3<sup>G12C</sup> в хвостовую вену. Мышей разделяли на 4 группы: носитель, VS-6766 (пероральное введение в дозе 0,3 мг/кг один раз в день), MRTX849 (пероральное введение в дозе 50 мг/кг один раз в день) и VS-6766+MRTX849. Через 5 дней лечения мышей подвергали эвтаназии и собирали ортотопические опухоли легких KPAR1.3<sup>G12C</sup>.



*кПЦР-анализ*

[000128] РНК экстрагировали и конвертировали в кДНК с использованием набора для обратной транскрипции кДНК High-Capacity cDNA. Для определения эффектов на микроокружение опухоли, проводили кПЦР TaqMan с использованием зондов CD8, FOXP3, гранзима А, гранзима В и  $\beta$ 2-микроглобулина от Applied Biosystems. Каждую реакцию ПЦР проводили в трех повторностях лунок. Уровни экспрессии рассчитывали как разницу ( $\Delta$ СТ) между целевым геном СТ и геном нормализации СТ.

[000129] На фиг. 1, мышей с ортотопическими опухолями легких KPAR1.3<sup>G12C</sup> лечили в течение 5 дней носителем, VS-6766 (0,3 мг/кг), MRTX849 (50 мг/кг) и VS-6766+MRTX849. Опухоли собирали и анализировали уровни мРНК с помощью кПЦР с использованием специфических праймеров для CD8, FOXP3, гранзима А, гранзима В и  $\beta$ 2-микроглобулина.

[000130] На фиг. 1 показано, что комбинация VS-6766 и ингибитора KRAS G12C делает иммунное микроокружение более благоприятным для комбинации с антителом к PD-1. Предполагаемые антитела к PD-1 описаны в настоящем документе (см., например, абзац [00057]). Также предусмотрены комбинации с антителом к PD-L1.

*Пример 2.**Исследования опухолей на мышцах*

[000131] Используют мышинные опухолевые модели с мутантным KRAS G12C (например, модель мутантной колоректальной опухоли СТ26 KRAS G12C). Провокацию опухоли инициируют подкожной инокуляцией суспензий опухолевых клеток мышам. Измеряют размеры опухолей (мм<sup>3</sup>). Как только опухоли достигают среднего объема 50-80 мм<sup>3</sup>, мышей разделяют на 8 групп: носитель; VS-6766; ингибитор G12C (G12Ci); анти-PD-1; VS-6766+G12Ci; VS-6766+анти-PD-1; G12Ci+анти-PD-1; VS-6766+G12Ci+анти-PD-1. Опухоли и массу тела измеряют на протяжении всего исследования. Животных проверяют на предмет любых эффектов роста опухоли и лечения на нормальное поведение, такое как подвижность, потребление пищи и воды (только на глаз), увеличение/потерю массы тела, тусклость глаз/волос и любые другие аномальные эффекты.

*Эквиваленты и область применения*

[000132] В формуле изобретения формы единственного числа могут означать один или более чем один, если не указано иное или иным образом не следует из контекста. Пункты формулы изобретения или описания, которые включают «или» между одним или несколькими членами группы, рассматриваются как исполненные, если один, более чем один или все из членов группы присутствуют в данном продукте или процессе, используются в нем или иным образом имеют отношение к нему, если только не оговорено противное или иное не следует из контекста. Изобретение включает варианты осуществления, в которых в данном продукте или процессе присутствует, используется в нем или имеет к нему отношение исключительно один член группы. Изобретение включает варианты осуществления, в которых более одного или все члены группы

присутствуют, используются или иным образом имеют отношение к данному продукту или процессу.

[000133] Кроме того, изобретение охватывает все варианты, комбинации и перестановки, в которых одно или несколько ограничений, элементов, пунктов и описательных терминов из одного или нескольких перечисленных пунктов формулы изобретения вводят в другой пункт формулы изобретения. Например, любой пункт формулы изобретения, зависящий от другого пункта формулы изобретения, может быть изменен для включения одного или нескольких ограничений, обнаруженных в любом другом пункте формулы изобретения, который зависит от того же основного пункта формулы. Если элементы представлены в виде перечислений, например, в формате группы Маркуша, каждая подгруппа элементов также является раскрытой, и любой элемент (элементы) может быть удален из группы. Следует понимать, что в целом, когда изобретение или аспекты изобретения упоминаются как содержащие определенные элементы и/или признаки, определенные варианты осуществления изобретения или аспекты изобретения состоят или состоят по существу из таких элементов и/или признаков. Для целей простоты эти варианты осуществления не были в каждом случае специально изложены в настоящем документе в буквальном выражении. Следует также отметить, что термины «включающий» и «содержащий» являются открытыми и допускают включение дополнительных элементов или стадий. Там, где указаны диапазоны, включены конечные точки. Кроме того, если не указано иное или иное не очевидно из контекста и понимания специалиста в данной области техники, значения, которые выражены в виде диапазонов, могут принимать любое конкретное значение или поддиапазон в пределах указанных диапазонов в различных вариантах осуществления изобретения, до десятых долей единицы нижнего предела диапазона, если из контекста явно не следует иное.

[000134] Настоящая заявка относится к различным выданным патентам, опубликованным патентным заявкам, журнальным статьям и другим публикациям, все из которых включены в настоящий документ посредством ссылки. В случае противоречия между любой из включенных ссылок и настоящей спецификацией, спецификация имеет преимущество. Кроме того, любой конкретный вариант осуществления настоящего изобретения, относящийся к известному уровню техники, может быть явно исключен из любого одного или нескольких пунктов формулы изобретения. Поскольку считается, что такие варианты осуществления известны специалистам в данной области техники, они могут быть исключены, даже если это исключение прямо не указано в настоящем документе. Любой конкретный вариант осуществления изобретения может быть исключен из формулы изобретения по любой причине, как связанной, так и не связанной с существованием известного уровня техники.

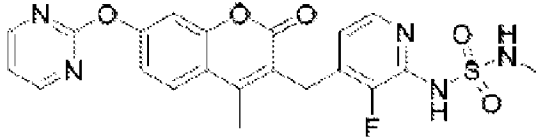
[000135] Специалисты в данной области узнают или смогут установить, используя не более чем рутинные эксперименты, многие эквиваленты конкретных вариантов осуществления, описанных в настоящем документе. Объем настоящих вариантов

осуществления изобретения, описанных в настоящем документе, не ограничивается приведенным выше описанием, а является таким, как указано в прилагаемой формуле изобретения. Специалистам в данной области техники будет понятно, что в это описание могут быть внесены различные изменения и модификации без отклонения от сущности или объема настоящего изобретения, как определено в следующей формуле изобретения.

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества двойного ингибитора RAF/MEK, эффективного количества антитела к PD-1 и эффективного количества ингибитора KRAS G12C, таким образом обеспечивая лечение субъекта.

2. Способ по п. 1, где двойной ингибитор RAF/MEK представляет собой соединение формулы (I):



(I),

или его фармацевтически приемлемую соль.

3. Способ по п. 1 или 2, где двойной ингибитор RAF/MEK вводят не реже одного раза в неделю.

4. Способ по любому из п.п. 1-3, где двойной ингибитор RAF/MEK вводят два раза в неделю.

5. Способ по п. 1 или 2, где двойной ингибитор RAF/MEK вводят циклом, где цикл включает введение двойного ингибитора RAF/MEK два раза в неделю в течение трех недель и затем перерыв в введении двойного ингибитора RAF/MEK в течение одной недели.

6. Способ по п. 5, где цикл повторяют по меньшей мере один раз.

7. Способ по любому из п.п. 1-6, где двойной ингибитор RAF/MEK вводят в дозе от примерно 0,8 мг до примерно 10 мг на одно введение.

8. Способ по любому из п.п. 1-7, где двойной ингибитор RAF/MEK вводят в дозе примерно 2,4 мг на одно введение.

9. Способ по любому из п.п. 1-7, где двойной ингибитор RAF/MEK вводят в дозе примерно 3,2 мг на одно введение.

10. Способ по любому из п.п. 1-7, где двойной ингибитор RAF/MEK вводят в дозе примерно 4 мг на одно введение.

11. Способ по любому из п.п. 1-10, где двойной ингибитор RAF/MEK вводят перорально.

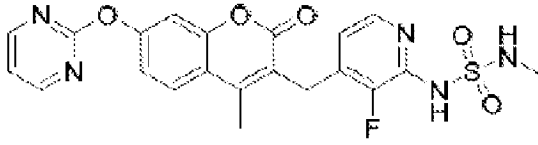
12. Способ по любому из п.п. 1-11, где антитело к PD-1 выбрано из группы, состоящей из балстилимаба, будигалимаба, кадонилимаба, камрелизумаба, цемиплимаба, цетрелимаба, достарлимаба, эксабенлимаба, гептанолимаба, ниволумаба, пембролизумаба, пенпулимаба, пидилизумаба, пимивалимаба, пролголимаба, пукотенлимаба, ретифанлимаба, сасанлимаба, серплюлимаба, синтилимаба, спартализумаба, сулитузумаба, теботелимаба, терипалимаба, тислелизумаба, торипалимаба, торипалимаба и зимберелимаба.

13. Способ по любому из п.п. 1-12, где антитело к PD-1 вводят не реже одного раза

в неделю.

14. Способ по любому из п.п. 1-12, где антитело к PD-1 вводят каждые две недели.
15. Способ по любому из п.п. 1-12, где антитело к PD-1 вводят каждые три недели.
16. Способ по любому из п.п. 1-12, где антитело к PD-1 вводят каждые четыре недели.
17. Способ по любому из п.п. 1-12, где антитело к PD-1 вводят каждые шесть недель.
18. Способ по любому из п.п. 1-17, где антитело к PD-1 вводят в дозе от примерно 100 мг до примерно 1000 мг на одно введение.
19. Способ по любому из п.п. 1-18, где антитело к PD-1 вводят парентерально.
20. Способ по любому из п.п. 1-19, где ингибитор KRAS G12C выбран из группы, состоящей из ARS-853, ARS-1620, ARS-3248, LY3499446, соторасиба, адаграсиба, APG-1842, ингибитора AST KRAS G12C, ингибитора AZ KRAS G12C, D-1553, GDC-6036, JAB-21000, JAB-21822, JDQ443, JNJ-74699157, LY3537892, MRTX1257, RMC-6291, ингибитора SF KRAS G12C, X-Chem KRAS, BI 1823911, МК-1084, YL-15293, GFH925, GH35, BPI-421286, D3S-001, ZG19018, HS-10370 и EB160, или его фармацевтически приемлемой соли.
21. Способ по любому из п.п. 1-20, где ингибитор KRAS G12C представляет собой ARS-853, ARS-1620, ARS-3248, соторасиб, адаграсиб, APG-1842, D-1553, GDC-6036, JAB-21822, JDQ443, JNJ-74699157, LY3537982, MRTX1257, RMC-6291, BI 1823911, МК-1084, YL-15293, GFH925, GH35, BPI-421286, D3S-001, ZG19018, HS-10370, или EB160, или его фармацевтически приемлемая соль.
22. Способ по любому из п.п. 1-21, где ингибитор KRAS G12C представляет собой ARS-853, ARS-1620, ARS-3248, соторасиб, адаграсиб, GDC-6036, JDQ443, LY3537982 или MRTX1257, или его фармацевтически приемлемая соль.
23. Способ по любому из п.п. 1-22, где ингибитор KRAS G12C представляет собой соторасиб или его фармацевтически приемлемую соль.
24. Способ по любому из п.п. 1-22, где ингибитор KRAS G12C представляет собой адаграсиб или его фармацевтически приемлемую соль.
25. Способ по любому из п.п. 1-24, где ингибитор KRAS G12C вводят в дозе от примерно 100 мг до примерно 2000 мг на одно введение.
26. Способ по любому из п.п. 1-25, где ингибитор KRAS G12C вводят один раз в день.
27. Способ по любому из п.п. 1-25, где ингибитор KRAS G12C вводят два раза в день.
28. Способ по любому из п.п. 1-27, где ингибитор KRAS G12C вводят перорально.
29. Способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества двойного ингибитора RAF/MEK, эффективного количества антитела к PD-L1 и эффективного количества ингибитора KRAS G12C, таким образом обеспечивая лечение субъекта.

30. Способ по п. 29, где двойной ингибитор RAF/MEK представляет собой соединение формулы (I):



(I),

или его фармацевтически приемлемую соль.

31. Способ по п. 29 или 30, где двойной ингибитор RAF/MEK вводят не реже одного раза в неделю.

32. Способ по любому из п.п. 29-31, где двойной ингибитор RAF/MEK вводят два раза в неделю.

33. Способ по п. 29 или 30, где двойной ингибитор RAF/MEK вводят циклом, где цикл включает введение двойного ингибитора RAF/MEK два раза в неделю в течение трех недель и затем перерыв в введении двойного ингибитора RAF/MEK в течение одной недели.

34. Способ по п. 33, где цикл повторяют по меньшей мере один раз.

35. Способ по любому из п.п. 29-34, где двойной ингибитор RAF/MEK вводят в дозе от примерно 0,8 мг до примерно 10 мг на одно введение.

36. Способ по любому из п.п. 29-35, где двойной ингибитор RAF/MEK вводят в дозе примерно 2,4 мг на одно введение.

37. Способ по любому из п.п. 29-35, где двойной ингибитор RAF/MEK вводят в дозе примерно 3,2 мг на одно введение.

38. Способ по любому из п.п. 29-35, где двойной ингибитор RAF/MEK вводят в дозе примерно 4 мг на одно введение.

39. Способ по любому из п.п. 29-38, где двойной ингибитор RAF/MEK вводят перорально.

40. Способ по любому из п.п. 29-39, где антитело к PD-L1 выбрано из группы, состоящей из атезолизумаба, бинтрафуспа альфа, авелумаба, косибелимаба, дурвалумаба, энвафолимаба, лазертиниба, лодаполимаба, пакмилимаба, соказолимаба и сугемалимаба.

41. Способ по любому из п.п. 29-40, где антитело к PD-L1 вводят парентерально.

42. Способ по любому из п.п. 29-41, где антитело к PD-L1 вводят не реже одного раза в неделю.

43. Способ по любому из п.п. 29-41, где антитело к PD-L1 вводят каждые две недели.

44. Способ по любому из п.п. 29-41, где антитело к PD-L1 вводят каждые три недели.

45. Способ по любому из п.п. 29-41, где антитело к PD-L1 вводят каждые четыре недели.

46. Способ по любому из п.п. 29-45, где антитело к PD-L1 вводят в дозе от

примерно 100 мг до примерно 2000 мг на одно введение.

47. Способ по любому из п.п. 29-46, где ингибитор KRAS G12C выбран из группы, состоящей из ARS-853, ARS-1620, ARS-3248, LY3499446, соторасиба, адаграсиба, APG-1842, ингибитора AST KRAS G12C, ингибитора AZ KRAS G12C, D-1553, GDC-6036, JAB-21000, JAB-21822, JDQ443, JNJ-74699157, LY3537892, MRTX1257, RMC-6291, ингибитора SF KRAS G12C, X-Chem KRAS, BI 1823911, МК-1084, YL-15293, GFH925, GH35, BPI-421286, D3S-001, ZG19018, HS-10370 и EB160, или его фармацевтически приемлемой соли.

48. Способ по любому из п.п. 29-47, где ингибитор KRAS G12C представляет собой ARS-853, ARS-1620, ARS-3248, соторасиб, адаграсиб, APG-1842, D-1553, GDC-6036, JAB-21822, JDQ443, JNJ-74699157, LY3537982, MRTX1257, RMC-6291, BI 1823911, МК-1084, YL-15293, GFH925, GH35, BPI-421286, D3S-001, ZG19018, HS-10370 или EB160, или его фармацевтически приемлемую соль.

49. Способ по любому из п.п. 29-48, где ингибитор KRAS G12C представляет собой ARS-853, ARS-1620, ARS-3248, соторасиб, адаграсиб, GDC-6036, JDQ443, LY3537982 или MRTX1257, или его фармацевтически приемлемую соль.

50. Способ по любому из п.п. 29-49, где ингибитор KRAS G12C представляет собой соторасиб или его фармацевтически приемлемую соль.

51. Способ по любому из п.п. 29-49, где ингибитор KRAS G12C представляет собой адаграсиб или его фармацевтически приемлемую соль.

52. Способ по любому из п.п. 29-51, где ингибитор KRAS G12C вводят в дозе от примерно 100 мг до примерно 2000 мг на одно введение.

53. Способ по любому из п.п. 29-52, где ингибитор KRAS G12C вводят один раз в день.

54. Способ по любому из п.п. 29-52, где ингибитор KRAS G12C вводят два раза в день.

55. Способ по любому из п.п. 29-54, где ингибитор KRAS G12C вводят перорально.

56. Способ по любому из п.п. 1-55, где способ также включает введение субъекту эффективного количества ингибитора ФАК.

57. Способ по п. 56, где ингибитор ФАК представляет собой дефактиниб или его фармацевтически приемлемую соль.

58. Способ по п. 56 или 57, где ингибитор ФАК вводят два раза в день.

59. Способ по п. 56 или 57, где ингибитор ФАК вводят один раз в день.

60. Способ по любому из п.п. 56-59, где ингибитор ФАК вводят в дозе от примерно 100 мг до примерно 1000 мг на одно введение.

61. Способ по любому из п.п. 56-60, где ингибитор ФАК вводят в дозе от примерно 200 мг до примерно 400 мг на одно введение.

62. Способ по любому из п.п. 56-61, где ингибитор ФАК вводят в дозе примерно 200 мг на одно введение.

63. Способ по любому из п.п. 56-61, где ингибитор ФАК вводят в дозе примерно

400 мг на одно введение.

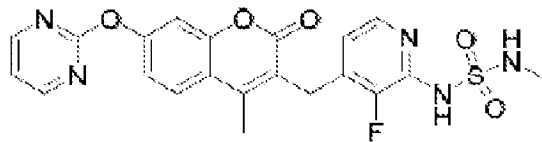
64. Способ по любому из п.п. 56-63, где ингибитор FAK вводят перорально.

65. Способ по любому из п.п. 56-64, где ингибитор FAK вводят циклом, где цикл включает введение ингибитора FAK в течение трех недель и затем перерыв в введении двойного ингибитора RAF/MEK в течение одной недели.

66. Способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества двойного ингибитора RAF/MEK, эффективного количества антитела к PD-1 и эффективного количества ингибитора KRAS G12C, и эффективного количества ингибитора FAK, таким образом обеспечивая лечение субъекта.

67. Способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества двойного ингибитора RAF/MEK, эффективного количества антитела к PD-L1, эффективного количества ингибитора KRAS G12C и эффективного количества ингибитора FAK, таким образом обеспечивая лечение субъекта.

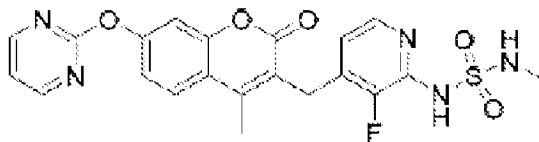
68. Способ по п. 66 или 67, где двойной ингибитор RAF/MEK представляет собой соединение формулы (I):



(I),

или его фармацевтически приемлемую соль.

69. Способ по любому из п.п. 1-68, где двойной ингибитор RAF/MEK представляет собой калиевую соль соединения формулы (I):



(I).

70. Способ по любому из п.п. 1-69, где рак представляет собой рак, характеризующийся наличием мутации RAS.

71. Способ по п. 70, где мутация RAS представляет собой мутацию KRAS.

72. Способ по п. 71, где мутация KRAS представляет собой мутацию KRAS G12C.

73. Способ по любому из п.п. 1-72, где рак представляет собой рак легкого, колоректальный рак, рак поджелудочной железы, увеальную меланому, рак яичников, эндометриоидную карциному матки, уротелиальный рак мочевого пузыря, инвазивный дольковый рак молочной железы, плоскоклеточный рак шейки матки, меланому кожи, эндоцервикальную аденокарциному, гепатоцеллюлярную карциному, аденокарциному поджелудочной железы, двухфазную мезотелиому плевры, светлоклеточный рак почки, аденокарциному желудка, тубулярную аденокарциному желудка, карциносаркому матки или злокачественную смешанную опухоль Мюллера матки.

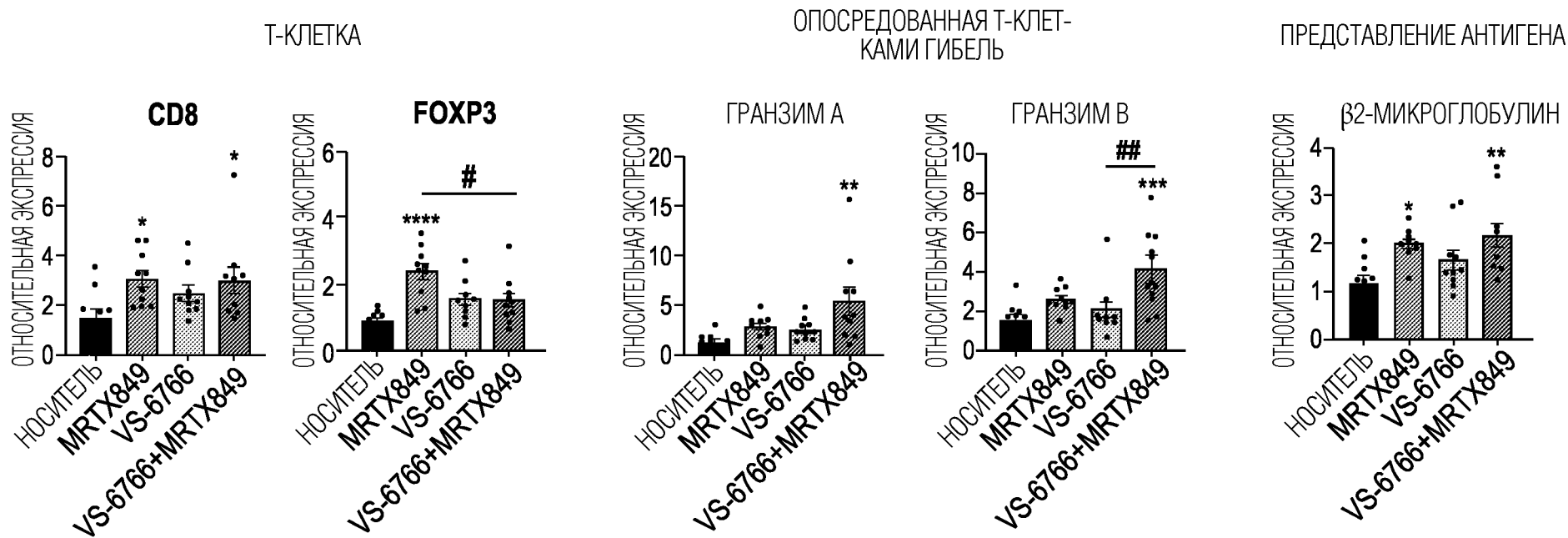


74. Способ по любому из п.п. 1-73, где рак представляет собой рак легкого, колоректальный рак, рак поджелудочной железы или рак яичников.

75. Способ по п. 73 или 74, где рак легкого представляет собой немелкоклеточный рак легкого.

76. Способ по п. 73 или 74, где рак яичников представляет собой серозный рак яичников низкой степени злокачественности.

77. Способ по п. 73 или 74, где рак представляет собой колоректальный рак.



1/1

ФИГ. 1