

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202490899 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.07.25(51) Int. Cl. *A61P 35/00* (2006.01)
A61K 31/4353 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)(22) Дата подачи заявки
2022.10.04(54) КОМБИНАЦИИ ИНГИБИТОРОВ KRAS G12D С ИНГИБИТОРАМИ P13Ka И
СООТВЕТСТВУЮЩИЕ СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ

(31) 63/252,384

(72) Изобретатель:

(32) 2021.10.05

Халлин Джилл, Кристенсен Джеймс
Гейл, Боукат Вики, Олсон Питер (US)

(33) US

(86) PCT/US2022/045619

(74) Представитель:

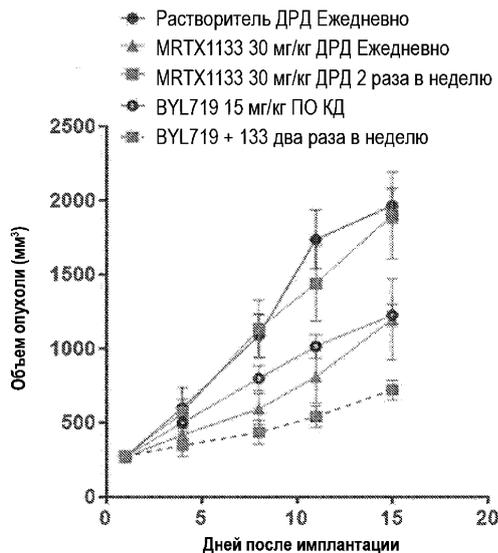
(87) WO 2023/059594 2023.04.13

Хмара М.В. (RU)

(71) Заявитель:

МИРАТИ ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК.
(US)

(57) Настоящее изобретение относится к комбинированным терапиям для лечения рака KRas G12D; в частности, настоящее изобретение относится к способам лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающим введение субъекту терапевтически эффективного количества комбинации ингибитора P13Ka и ингибитора KRas G12D, фармацевтическим композициям, включающим такие композиции, наборам, включающим такие композиции, и способам их использования.

LS180 (ксенотрансплантат колоректального рака KRAS^{G12D})

A1

202490899

202490899

A1

КОМБИНАЦИИ ИНГИБИТОРОВ KRAS G12D С ИНГИБИТОРАМИ PI3Ka И СООТВЕТСТВУЮЩИЕ СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[001] Настоящее изобретение относится к комбинированным терапиям, полезным для лечения рака. В частности, настоящее изобретение относится к терапевтически эффективным комбинациям ингибитора KRas G12D и ингибитора PI3Ka, а также к фармацевтическим композициям, содержащим эти агенты, наборам, содержащим такие композиции, и способам их применения.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Ингибиторы KRas

[002] Гомолог вирусного онкогена Kirsten Rat Sarcoma 2 ("KRas") является малой GTPазой и членом семейства онкогенов Ras. KRas служит молекулярным переключателем, циклически переходящим из неактивного (связанного с GDP) в активное (связанное с GTP) состояние для передачи восходящих клеточных сигналов, поступающих от множества тирозинкиназ, в нисходящие эффекторы, регулирующие широкий спектр процессов, включая клеточную пролиферацию (например, см. Alamgeer et al., (2013) *Current Opin Pharmacol.* 13:394-401).

[003] Роль активированного KRas в развитии злокачественных опухолей была отмечена более тридцати лет назад (например, см. Der et al., (1982) *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 79(11):3637-3640). Аберрантная экспрессия KRas составляет до 20% всех раковых заболеваний, и онкогенные мутации KRas, которые стабилизируют связывание GTP и приводят к конститутивной активации KRas и последующей сигнализации, были зарегистрированы в 25-30% аденокарцином легких. (например, см Samatar and Poulidakos (2014) *Nat Rev Drug Disc* 13(12): 928-942 doi: 10.1038/nrd428). Однонуклеотидные замещения, приводящие к миссенс-мутациям в кодонах 12 и 13 первичной аминокислотной последовательности KRas, составляют примерно 33 % этих драйверных мутаций KRas в аденокарциноме легкого, причем мутация G12D является распространенной активирующей мутацией (например, см. Li, Balmain and Counter, (2018) *Nat Rev Cancer* Dec; 18(12):767-777; Sanchez-Vega, et al, (2018) *Cell*; 173, 321-337).

[004] Хорошо известная роль KRas в развитии злокачественных опухолей и обнаружение частых мутаций в KRas в различных типах опухолей сделали KRas весьма привлекательной мишенью для фармацевтической промышленности при терапии рака. Несмотря на тридцать

лет масштабных усилий по разработке ингибиторов KRas для лечения рака, только один ингибитор KRas G12C (ингибитор KRas G12C соторасиб) продемонстрировал достаточную безопасность и/или эффективность, чтобы получить одобрение регулирующих органов (например, см: FDA Approves First KRAS Inhibitor: Sotorasib. [Авторы не указаны] Cancer Discov. 2021 Aug;11(8):OF4. doi: 10.1158/2159-8290.CD-NB2021-0362. Epub 2021 Jun 22). На сегодняшний день ни один ингибитор KRas G12D не продемонстрировал достаточной безопасности и/или эффективности, чтобы получить одобрение регулирующих органов.

[005] Соединения, подавляющие активность KRas, по-прежнему очень желательны и находятся в стадии изучения, включая те, которые разрушают эффекторы, такие как факторы обмена гуанин-нуклеотидов (например, см. Sun et al., (2012) Agnew Chem Int Ed Engl. 51(25):6140-6143 doi: 10.1002/anie.201201358), а также те, которые нацелены на KRas G12D (например, см. K-Ras(G12D) Has a Potential Allosteric Small Molecule Binding Site, Feng H, Zhang Y, Bos PH, Chambers JM, Dupont MM, Stockwell BR, Biochemistry, 2019 May 28;58(21):2542-2554. doi: 10.1021/acs.biochem.8b01300. Epub 2019 May 14; and Second harmonic generation detection of Ras conformational changes and discovery of a small molecule binder, Donohue E, Khorsand S, Mercado G, Varney KM, Wilder PT, Yu W, MacKerell AD Jr, Alexander P, Van QN, Moree B, Stephen AG, Weber DJ, Salafsky J, McCormick F., Proc Natl Acad Sci USA 2019 Aug 27;116(35):17290-17297, doi: 10.1073/pnas.1905516116. Epub 2019 Aug 9). Очевидно, что интерес и усилия по разработке ингибиторов KRas, особенно ингибиторов активирующих мутантов KRas, включая KRas G12D, не ослабевают.

[006] Хотя ингибиторы KRas G12D, раскрытые в настоящем документе, являются мощными ингибиторами сигнализации KRas G12D и проявляют активность одного агента в отношении пролиферации *in vitro* клеточных линий, содержащих мутацию KRas G12D, относительная сила и/или наблюдаемый максимальный эффект любого конкретного ингибитора KRas G12D может варьироваться между клеточными линиями, содержащими мутацию KRas. Причина или причины разброса потенциалов и наблюдаемого максимального эффекта до конца не выяснены, но некоторые клеточные линии, по-видимому, обладают различной внутренней резистентностью. Таким образом, существует необходимость в разработке альтернативных подходов, позволяющих максимизировать потенциальную эффективность, терапевтический индекс и/или клиническую пользу ингибиторов KRas G12D *in vitro* и *in vivo*.

Ингибиторы PI3Ka

[007] Ингибиторы фосфоинозитид-3-киназы (PI3K-ингибиторы) - это класс медицинских препаратов, которые действуют посредством ингибирования одного или нескольких ферментов фосфоинозитид-3-киназы, входящих в состав пути PI3K/AKT/mTOR, важного сигнального пути для многих клеточных функций, таких как контроль роста, метаболизм и инициация трансляции. Этот путь включает в себя множество компонентов, ингибирование которых может привести к подавлению опухоли.

[008] Существует несколько различных классов и изоформ PI3K. PI3K класса 1 имеют каталитическую субъединицу, известную как p110, и имеют четыре типа (изоформы), одна из которых - p110 альфа, или PI3Ka, или PI3KA. Ингибиторы PI3K, в том числе ингибиторы PI3Ka, активно исследуются для лечения различных видов рака, а также воспалительных заболеваний дыхательных путей.

[009] Фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат 3-киназа, каталитическая субъединица альфа (официальный символ, одобренный HUGO = PIK3CA; HGNC ID, HGNC:8975), также называемый белком p110 α , является каталитической субъединицей PI 3-киназы класса I. Человеческий белок p110 α кодируется геном PIK3CA.

[0010] Фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат-3-киназа (также называемая фосфатидилинозитол-3-киназой (PI3K)) состоит из регуляторной субъединицы 85 кДа и каталитической субъединицы 110 кДа. Белок, кодируемый этим геном, представляет собой каталитическую субъединицу, которая использует АТФ для фосфорилирования фосфатидилинозитолов (PtdIns), PtdIns4P и PtdIns(4,5)P2. Гипотеза об участии p110 α в развитии рака у человека выдвигается с 1995 года. Поддержку этой гипотезе оказали генетические и функциональные исследования, в том числе обнаружение распространенных активирующих миссенс-мутаций PIK3CA в распространенных опухолях человека. Он оказался онкогенным и причастен к развитию рака шейки матки. Мутации PIK3CA встречаются более чем в трети случаев рака молочной железы, причем в люминальном и 2-позитивном подтипах рецептора эпидермального фактора роста человека (HER2+). Три «горячие точки» мутаций (GLU542, GLU545 и HIS1047) были широко представлены. Хотя значительные доклинические данные свидетельствуют об ассоциации с сильной активацией пути и устойчивостью к распространенным методам лечения, клинические данные не указывают на то, что такие мутации связаны с высоким уровнем активации пути или с плохим прогнозом. Неизвестно, предсказывает ли эта мутация повышенную чувствительность к препаратам, направленным на путь P3K.

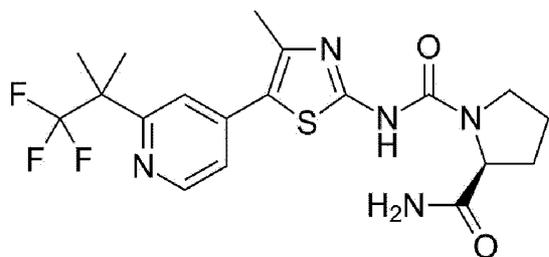
[0011] Фармацевтические компании разрабатывают и описывают потенциальные ингибиторы, специфичные для изоформы p110 α . Одним из таких соединений является BYL719, также известный как алпелисиб, пероральный препарат, одобренный для лечения некоторых типов рака молочной железы ((HR)-позитивного, (HER2)-негативного, PIK3CA-мутированного, распространенного или метастатического) с химиотерапевтическим препаратом фулвестрант.

[0012] Хотя ингибиторы PI3Ka, такие как BYL719 и другие, являются мощными противораковыми средствами, проявляющими активность самостоятельно и вместе с химиотерапевтическими препаратами, относительная сила действия и/или наблюдаемый максимальный эффект режимов на основе PI3Ka может варьироваться. Причина или причины такой вариации до конца не выяснены, однако некоторые клеточные линии, по-видимому, имеют различную внутреннюю резистентность. Таким образом, существует необходимость в разработке альтернативных подходов, позволяющих максимизировать потенцию, эффективность, терапевтический индекс и/или клиническую пользу ингибиторов PI3Ka.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

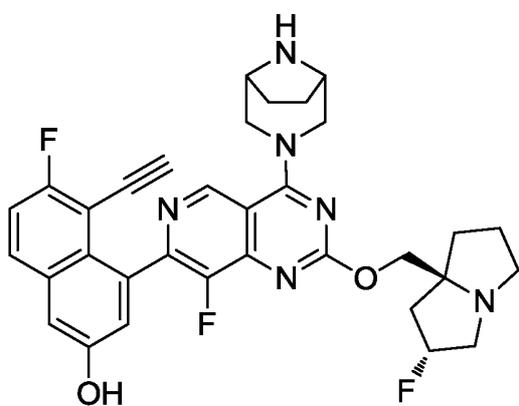
[0013] Комбинированная терапия настоящего изобретения, в одном из аспектов, усиливает действие ингибиторов KRas G12D, что приводит к повышению эффективности ингибиторов KRas G12D, раскрытых в настоящем документе. Комбинированная терапия настоящего изобретения, в другом аспекте, предлагает улучшенную клиническую пользу для пациентов по сравнению с лечением ингибиторами KRas G12D, раскрытыми в настоящем документе, в качестве одного агента.

[0014] Таким образом, в одном из аспектов изобретения предложены терапевтически эффективные комбинации ингибитора PI3Ka или его фармацевтически приемлемой соли, например ингибиторов PI3Ka, описанных в патентах США № 8227462 и 8476268, включая BYL719 (алпелисиб), без ограничения:



(2S)-N1-[4-Метил-5-[2-(2,2,2- трифтор-1,1-диметилэтил)-4-пиридинил]-2-тиазолил]-1,2-пирролидинекарбоксамид

или его фармацевтически приемлемую соль, и соединение MRTX1133, ингибирующее KRas G12D:



4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-этинил-6-фторнафталин-2-ол

или его фармацевтически приемлемую соль.

[0015] В другом аспекте изобретения предложены терапевтически эффективные комбинации ингибитора PI3Ka или его фармацевтически приемлемой соли, например BYL719, инаволисиб (GDC-0077, (2S)-2-[[2-[(4S)-4-(дифторметил)-2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил]-5,6-дигидроимидазо[1,2-d][1,4]бензоксазепин-9-ил]амино]пропанамид), GDC-0326 ((S)-2-((1-изопропил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-5,6-дигидробензо[f]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-ил)окси)пропенамид), GSK1059615 (5-[[4-(4-пиридинил)-6-хинолинил]метилен]-2,4-тиазолидендион), дактолизиб (BEZ235, 2-метил-2-[4-(3-метил-2-оксо-8-хинолин-3-илимидазо[4,5-c]хинолин-1-ил)фенил]пропаненитрил), и пиктилисиб (GDC-0941, 2-(1H-индазол-4-ил)-6-(4-метансульфонил-пиперазин-1-илметил)-4-морфолин-4-ил-тиено[3,2-d]пиримидин) или его фармацевтически приемлемая соль; и ингибитор KRas G12D MRTX1133 или аналоги MRTX1133 или его фармацевтически приемлемая соль, например,

соединения, раскрытые и описанные в публикации ВОИС WO2021/041671, включая, без ограничения: Прим. 252 (MRTX1133), 4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-этинил-6-фторнафталин-2-ол; Прим. 243, 4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-этинилнафталин-2-ол; Прим. 246, 4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5,6-дифторнафталин-2-ол; Прим. 251, 4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-хлорнафталин-2-ол; Прим. 253, 4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-этил-6-фторнафталин-2-ол; Прим. 259, 4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-этилнафталин-2-ол; и Прим. 282, 4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-фторнафталин-2-ол; или его фармацевтически приемлемая соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

[0016] Дополнительные ингибиторы PI3Ka или их фармацевтически приемлемые соли включают: алпелисиб, GDC-0077, YM-201636, серабелисиб, PIK-75 гидрохлорид, GDC-0326, HS-173, A66, PF-4989216, аналог пиларалисиба, PI-828, бревианамид F, PI3K α -IN-4, BEBT-908, WYE-687, PF-06843195, CYN33, PI3K γ ингибитор 4, KU-0060648, WYE-687 дигидрохлорид, PIK-75, PI3K α /mTOR-IN-1, LY294002, AS-041164, идедалисиб, бупарлисиб, дактолисиб, пиктилисиб, эганелисиб, копанелисиб, дувелисиб, фимепиностат, омипалисиб, PI-103, тазелисиб, PF-04691502, ZSTK474, AZD 6482, самотолисиб, дактолисиб тозилат, AZD8186, AS-605240, копанлисиб дигидрохлорид, PKI-402, апитолисиб, Vps34-PIK-III, гедатолисиб, PIK-93, CH5132799, бимиралисиб, GSK1059615, CNX-1351, BGT226 малеат, VS-5584, сонолисиб, вокталисиб, PI4KIII β -IN-9, лениолисиб, немиралисиб, SF2523, AZD-8835, AMG 511, AZD3458, PIK-90, пиктилисиб диметансульфонат, AS-252424, AMG319, акалисиб, пиларалисиб, PI-103 гидрохлорид, SAR-260301, PI-3065, PQR530, hSMG-1 ингибитор 11j, GNE-477, PI3K/mTOR ингибитор-2, бупарлисиб гидрохлорид, MSC2360844, SRX3207, NSC781406, TG 100713, AS-604850, IPI-3063, PF-04979064, ETP-46321, GNE-493, PIK-294, (S)-PI3K α -IN-4, PKI-179, PIK-293, CAL-130 гидрохлорид, BGT226, PI3K-IN-6, PI3K δ -IN-8, FD223, PARP/PI3K-IN-1, CHMFL-PI3KD-317, PI3K/HDAC-IN-1, PI3K-IN-2, PI3K/mTOR

Ингибитор-1, PKI-179 гидрохлорид, hSMG-1 ингибитор 11e, NVP-BAG956, PI3K γ ингибитор 1, ON 146040, CAL-130, BAY1082439 и AZ2.

[0017] В другом аспекте изобретения для применения в способах предложены фармацевтические композиции, включающие терапевтически эффективное количество комбинации ингибитора PI3Ka или его фармацевтически приемлемой соли (например, BYL719) и ингибитора KRas G12D соединения MRTX1133 или аналогов MRTX1133 или его фармацевтически приемлемой соли, например, соединения, раскрытые и описанные в публикации ВОИС WO2021/041671, включая, без ограничения вышеуказанные соединения или их фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

[0018] В одном из аспектов изобретения предложены способы лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества комбинации ингибитора PI3Ka или его фармацевтически приемлемой его соли (например, BYL719) и ингибитора KRas G12D MRTX1133 или его фармацевтически приемлемой соли.

[0019] В другом аспекте изобретения предложены способы лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества комбинации ингибитора PI3Ka или его фармацевтически приемлемой соли (например, BYL719) и ингибитора KRas G12D (например, MRTX1133 или аналога MRTX1133) или его фармацевтически приемлемой соли или его фармацевтической композиции.

[0020] В одном из вариантов реализации изобретения рак представляет собой KRas G12D-ассоциированный рак. В одном из вариантов реализации KRas G12D-ассоциированный рак представляет собой рак поджелудочной железы, рак толстой кишки, рак эндометрия и немелкоклеточный рак легкого.

[0021] В некоторых аспектах изобретения ингибитор PI3Ka или его фармацевтически приемлемая соль (например, BYL719) и соединение, ингибирующее KRas G12D (например, MRTX1133), являются единственными активными агентами в представленных композициях и способах.

[0022] Помимо ингибитора PI3Ka BYL719 и указанных выше соединений из патентов США № 8227462 и 8476268, примеры ингибиторов PI3Ka и солей, пригодных для использования в представленных композициях и способах, включают, без ограничения: инаволисиб (GDC-0077, (2S)-2-[[2-[(4S)-4-(дифторметил)-2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил]-5,6-дигидроимидазо[1,2-d][1,4]бензоксазепин-9-ил]амино]пропанамид), GDC-0326 ((S)-2-((2-(1-изопропил-1H-1,2,4-

триазол-5-ил)-5,6-дигидробензо[f]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-ил)окси)пропенамид), GSK1059615 (5-[[4-(4-рпиридинил)-6-хинолинил]метиле́н]-2,4-тиазолидендион), дактолисиб (BEZ235, 2-метил-2-[4-(3-метил-2-оксо-8-хинолин-3-илимидазо[4, 5-с]хинолин-1-ил)фенил]пропаненитрил) и пиктилисиб (GDC-0941, 2-(1H-индазол-4-ил)-6-(4-метансульфонил-пиперазин-1-илметил)-4-морфолин-4-ил-тиено[3,2-d]пиримидин); или его фармацевтически приемлемая соль.

[0023] Помимо MRTX1133, примеры ингибиторов KRas G12D, пригодные для использования в предложенных композициях и способах, включают, без ограничения: 4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7а-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-этинилнафталин-2-ол; 4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7а-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5,6-дифторнафталин-2-ол; 4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7а-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-хлорнафталин-2-ол; 4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7а-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-этил-6-фторнафталин-2-ол; 4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7а(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-этилнафталин-2-ол и 4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7а-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-фторнафталин-2-ол или его фармацевтически приемлемая соль.

[0024] В другом аспекте изобретение предлагается способы повышения чувствительности раковой клетки к ингибитору KRas G12D, включающие контакт раковой клетки с терапевтически эффективным количеством комбинации ингибитора PI3Ka или его фармацевтически приемлемой соли (например, BYL719) и ингибитора KRas G12D, такого как MRTX1133 (или аналог MRTX1133) или его фармацевтически приемлемой соли, где ингибитор PI3Ka или его соль повышают чувствительность раковой клетки к ингибитору KRas G12D. В одном из вариантов реализации приведение в контакт происходит *in vitro*. В одном из вариантов реализации приведение в контакт происходит *in vivo*.

[0025] Также в настоящем документе предлагаются способы лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает (а) определение того, что рак связан с мутацией KRas G12D (например, KRas G12D-ассоциированный рак) (например, как определено с помощью одобренного регулирующим органом, например, FDA); и (b) введение пациенту терапевтически эффективного количества комбинации ингибитора PI3Ka или его

фармацевтически приемлемой соли (например, BYL719) и ингибитора KRas G12D, такого как MRTX1133 или аналог MRTX1133, или его фармацевтически приемлемой соли, при этом ингибитор PI3Ka или соль повышает чувствительность рака, связанного с KRas G12D, к MRTX1133 или аналогу MRTX1133.

[0026] Также в настоящем документе предлагаются наборы, содержащие ингибитор PI3Ka или его фармацевтически приемлемую соль (например, BYL719) и ингибитор KRas G12D MRTX1133 или аналог MRTX1133, или его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтическую композицию. Также предлагается набор, содержащий ингибитор PI3Ka или его фармацевтически приемлемую соль (например, BYL719) и ингибитор KRas G12D, соединение MRTX1133 или аналог MRTX1133, или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в лечении рака KRas G12D.

[0027] В другом аспекте изобретение предлагается набор, содержащий дозу ингибитора PI3Ka или его фармацевтически приемлемой соли (например, BYL719) и ингибитора KRas G12D соединения MRTX1133 или аналога MRTX1133, или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции в количестве, эффективном для ингибирования пролиферации раковых клеток у субъекта. В некоторых случаях набор содержит вкладыш с инструкцией по введению ингибитора PI3Ka или его соли и ингибитора KRas G12D соединения MRTX1133 или аналога MRTX1133, или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции. Вкладыш может содержать один набор инструкций по применению ингибитора PI3Ka или его соли в комбинации с ингибитором KRas G12D соединением MRTX1133 или аналогом MRTX1133, или его фармацевтически приемлемой солью или фармацевтической композицией.

[0028] Доказано, что более глубокий противоопухолевый ответ может быть достигнут, если ингибирование сигнализации KRAS сочетается с ингибированием сигнализации PI3K. (см. Ref: Effective Use of PI3K and MEK Inhibitors to Treat Mutant K-Ras G12D and PIK3CA H1047R Murine Lung Cancers, Engelman J, Chen L, Tan X, Crosby K, et al. Nature Medicine 2008 Dec 14 (12); 1351-1356, doi: 10.1038/nm.1890.) Комбинированная терапия настоящего изобретения, в одном из аспектов, синергически усиливает действие ингибиторов KRas G12D, что приводит к повышению эффективности ингибиторов KRas G12D, раскрытых в настоящем документе. Комбинированная терапия настоящего изобретения, в другом аспекте, предлагает улучшенную клиническую пользу для пациентов по сравнению с лечением ингибиторами KRas G12D, раскрытыми в настоящем документе, в качестве одного агента.

[0029] В некоторых вариантах реализации любого из описанных в настоящем документе способов до лечения композициями или способами по настоящему изобретению пациент получал одно или более из химиотерапии, целевого противоракового агента, лучевой терапии и хирургического вмешательства, и, необязательно, предыдущее лечение было безуспешным; и/или пациенту была назначена операция, и, необязательно, операция была безуспешной; и/или пациент получил химиотерапевтический препарат на основе платины, и, необязательно, ранее было установлено, что пациент не реагирует на лечение химиотерапевтическим препаратом на основе платины; и/или пациент получал ингибитор киназы, и, необязательно, предыдущее лечение ингибитором киназы было безуспешным; и/или пациент получал один или несколько других терапевтических агентов.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0030] На ФИГ. 1 показаны средние объемы опухолей в ксенотрансплантатах мышей для MRTX1133, отдельно и в комбинации с BYL719 (клеточная линия рака толстой кишки LS180).

[0031] На ФИГ. 2 показаны средние объемы опухолей в ксенотрансплантатах мышей для MRTX1133, отдельно и в комбинации с BYL719 (клеточная линия рака поджелудочной железы AsPC-1).

[0032] На ФИГ. 3 показаны средние объемы опухолей в ксенотрансплантатах мышей для MRTX1133, отдельно и в комбинации с BYL719 (клеточная линия рака толстой кишки GP2D).

[0033] На ФИГ. 4 показаны средние объемы опухолей в ксенотрансплантатах мышей для MRTX1133, отдельно и в комбинации с BYL719 (клеточная линия рака поджелудочной железы PANC0203).

ДЕТАЛЬНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0034] Настоящее изобретение относится к комбинированным терапиям для лечения рака KRas G12D. В частности, настоящее изобретение относится к способам лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающим введение субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора PI3Ka или его фармацевтически приемлемой соли (например, BYL719) и ингибитора KRas G12D MRTX1133 или аналога MRTX1133, или его фармацевтически приемлемой соли, фармацевтическим композициям, содержащим терапевтически эффективные количества этих двух агентов, наборам, содержащим композиции и способам их применения.

[0035] Комбинации ингибитора PI3Ka или его фармацевтически приемлемой соли (например, BYL719) с ингибитором KRas G12D, таким как MRTX1133 или аналог MRTX1133, или их фармацевтически приемлемой солью, увеличивают эффективность соединения ингибитора KRas G12D против раковых клеток, экспрессирующих KRas G12D, тем самым повышая эффективность и терапевтический индекс соединения ингибитора KRas G12D или его фармацевтически приемлемой соли.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

[0036] Если не определено иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в области техники, к которой относится настоящее изобретение. Все патенты, патентные заявки и публикации, упомянутые в настоящем документе, включены в него посредством ссылки.

[0037] Используемый в настоящем документе «KRas G12D» относится к мутантной форме белка KRas млекопитающих, которая содержит аминокислотную замену аспаргиновой кислоты на глицин в аминокислотном положении 12. Назначение кодонов и остатков аминокислот для KRas человека основано на последовательности аминокислот, идентифицированной в UniProtKB/Swiss-Prot P01116: Variant p.Gly12Asp.

[0038] Используемый в настоящем документе «ингибитор KRas G12D» относится к соединениям, подобным тем, которые представлены и описаны в WO2021/041671, или их фармацевтически приемлемым солям, а также в других публикациях. Эти соединения способны негативно модулировать или ингибировать всю или часть ферментативной активности KRas G12D. Ингибиторы KRas G12D настоящего изобретения взаимодействуют и нековалентно связываются с KRas G12D в кармане переключателя II и ингибируют белок-белковые взаимодействия, необходимые для активации KRAS-пути. MRTX1133 представляет собой пример ингибитора KRas G12D.

[0039] Используемое в настоящем документе «заболевание или расстройство, связанное с KRas G12D» относится к заболеваниям или расстройствам, связанным с мутацией KRas G12D, опосредованным ею или имеющим ее. Неограничивающим примером связанного с KRas G12D заболевания или расстройства является KRas G12D-ассоциированный рак.

[0040] Используемый в настоящем документе «ингибитор PI3Ka» означает соединение, которое, как известно, ингибирует или способно ингибировать активность альфа-субъединицы p110 фермента фосфоинозитид-3-киназы.

[0041] Используемый в настоящем документе термин «субъект», «особь» или «пациент» - используется взаимозаменяемо, относится к любому животному, включая млекопитающих, таких как мыши, крысы, другие грызуны, кролики, собаки, кошки, свиньи, крупный рогатый скот, овцы, лошади, приматы и люди. В некоторых вариантах реализации пациент - это человек. В некоторых вариантах реализации у субъекта наблюдается и/или проявляется по меньшей мере один симптом заболевания или расстройства, подлежащего лечению и/или предотвращению. В некоторых вариантах реализации субъект был идентифицирован или диагностирован как больной раком с мутацией KRas G12D (например, как определено с помощью одобренного регулирующим органом, например, одобренного FDA, анализом или набором). В некоторых вариантах реализации у субъекта имеется опухоль, положительная в отношении мутации KRas G12D (например, как определено с помощью анализа или набора, одобренного регуляторным органом). Субъект может быть субъектом с опухолью(ями), положительной в отношении мутации KRas G12D (например, идентифицированной как положительная с помощью одобренного регулирующим органом, например, FDA, анализом или набором). Субъект может быть субъектом, опухоль которого имеет мутацию KRas G12D (например, если опухоль идентифицирована как таковая с помощью одобренного регулирующим органом, например, FDA, анализом или набором). В некоторых вариантах реализации у субъекта подозревается рак, ассоциированный с геном KRas G12D. В некоторых вариантах реализации субъект имеет клиническую карту, указывающую на наличие у него опухоли с мутацией KRas G12D (и, необязательно, клиническая карта указывает на то, что субъекта следует лечить любой из композиций, предложенных в настоящем документе).

[0042] Термин «педиатрический пациент», используемый в настоящем документе, относится к пациенту в возрасте до 16 лет на момент постановки диагноза или лечения. Термин «педиатрический» может быть дополнительно разделен на различные подгруппы, включая: новорожденные (от рождения до первого месяца жизни); младенцы (от одного месяца до двух лет); дети (от двух лет до 12 лет); подростки (от 12 лет до 21 года (вплоть до двадцать второго дня рождения, но не включая его)). Berhman RE, Kliegman R, Arvin AM, Nelson WE. Nelson Textbook of Pediatrics, 15th Ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1996; Rudolph AM, et al. Rudolph's Pediatrics, 21st Ed. New York: McGraw-Hill, 2002; и Avery MD, First LR. Pediatric Medicine, 2nd Ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1994.

[0043] В некоторых вариантах реализации любого из способов или способов применения, описанных в настоящем документе, используют анализ для определения наличия у пациента мутации KRas G12D с использованием образца (например, биологического образца или

образца биопсии, такого как образец биопсии с парафиновой эмбриональной оболочкой) от пациента (например, пациент с подозрением на KRas G12D-ассоциированный рак, пациент с одним или более симптомами KRas G12D-ассоциированного рака и/или пациент с повышенным риском развития KRas G12D-ассоциированного рака) может включать, например, секвенирование следующего поколения, иммуногистохимию, флуоресцентную микроскопию, анализ FISH с разрывом, саузерн-блоттинг, вестерн-блоттинг, анализ FACS, нозерн-блоттинг и амплификацию на основе ПЦР (например, RT-PCR, количественная RT-PCR в реальном времени, аллель-специфическое генотипирование или ddPCR). Как известно из уровня техники, анализы обычно проводятся, например, с использованием по меньшей мере одного меченого зонда нуклеиновой кислоты или по меньшей мере одного меченого антитела или его антигенсвязывающего фрагмента.

[0044] Термин «регуляторный орган» - это орган страны, занимающийся утверждением медицинского применения фармацевтических средств в данной стране. Например, не ограничивающим примером регулирующего органа является Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA).

[0045] Как используется в данном документе «эффективное количество» соединения - это количество, достаточное для негативной модуляции или ингибирования активности желаемой мишени, или, иначе, для остановки или замедления пролиферации клеток-мишеней, т.е. фосфоинозитид 3-киназы фермента p110 альфа-субъединицы или KRas G12D. Такое количество может быть назначено в виде разовой дозы или может быть назначено в соответствии с режимом, при котором оно является эффективным.

[0046] Используемое в настоящем документе «терапевтически эффективное количество» соединения представляет собой количество, достаточное для облегчения или уменьшения симптома, остановки или обратного прогрессирования состояния, или негативного модулирования или ингибирования активности KRas G12D. Такое количество может быть назначено в виде разовой дозы или может быть назначено в соответствии с режимом, при котором оно является эффективным.

[0047] Используемое в настоящем документе «терапевтически эффективное количество комбинации» двух соединений представляет собой количество, которое вместе увеличивает активность комбинации по сравнению с терапевтически эффективным количеством каждого соединения в комбинации, т.е. больше, чем просто добавка. Альтернативно, *in vivo* терапевтически эффективное количество комбинации ингибитора PI3Ka, или его фармацевтически приемлемой соли (например, BYL719), и ингибитора KRas G12D

соединения MRTX1133 или аналога MRTX1133, или его фармацевтически приемлемой соли, приводит к увеличению продолжительности общей выживаемости («ОВ») у субъектов по сравнению с лечением только ингибитором KRas G12D. В одном из вариантов реализации терапевтически эффективное количество комбинации ингибитора PI3Ka, или его фармацевтически приемлемой соли (например, BYL719), и ингибитора KRas G12D соединения MRTX1133 или аналога MRTX1133, или его фармацевтически приемлемой соли, приводит к увеличению продолжительности выживания без прогрессирования («ВБП») у пациентов по сравнению с лечением только ингибитором KRas G12D. В одном варианте реализации терапевтически эффективное количество комбинации ингибитора PI3Ka, или его фармацевтически приемлемой соли (например, BYL719), и ингибитора KRas G12D соединения MRTX1133 или аналога MRTX1133, или его фармацевтически приемлемой соли, приводит к увеличению регрессии опухоли у пациентов по сравнению с лечением только ингибитором KRas G12D. В одном варианте реализации терапевтически эффективное количество комбинации ингибитора PI3Ka, или его фармацевтически приемлемой соли (например, BYL719), и ингибитора KRas G12D соединения MRTX1133 или аналога MRTX1133, или его фармацевтически приемлемой соли, приводит к увеличению ингибирования роста опухоли у субъектов по сравнению с лечением только ингибитором KRas G12D. В одном из вариантов реализации терапевтически эффективное количество комбинации ингибитора PI3Ka, или его фармацевтически приемлемой соли (например, BYL719), и ингибитора KRas G12D соединения MRTX1133 или аналога MRTX1133, или его фармацевтически приемлемой соли, приводит к увеличению продолжительности стабильного заболевания у субъектов по сравнению с лечением только ингибитором KRas G12D. Количество каждого соединения в комбинации может быть таким же или другим, чем терапевтически эффективное количество каждого соединения при одиночном применении в качестве монотерапии. Такие количества могут быть назначены в виде разовой дозы или могут быть назначены в соответствии с режимом, при котором он является эффективным.

[0048] Используемое в настоящем документе «лечение» означает любой способ, с помощью которого симптомы или патология состояния, расстройства или заболевания ослабляются или иным образом изменяются в лучшую сторону. Лечение также охватывает любое фармацевтическое применение композиций, описанных в настоящем документе.

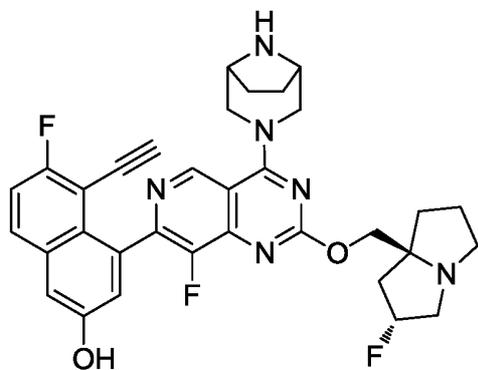
[0049] Используемое в настоящем документе «облегчение» симптомов конкретного расстройства при приеме конкретной фармацевтической композиции означает любое ослабление, постоянное или временное, длительное или преходящее, которое может быть отнесено к приему композиции или связано с ним.

[0050] Используемый в настоящем документе термин «около» при изменении численно определенного параметра (например, дозы ингибитора KRas или его фармацевтически приемлемой соли, или дозы иринотекана, или продолжительности лечения комбинированной терапией, описанной в настоящем документе) означает, что параметр может изменяться на 10% ниже или выше указанного численного значения для этого параметра. Например, доза около 5 мг/кг может варьироваться между 4,5 мг/кг и 5,5 мг/кг. «Около», используемый в начале перечисления параметров, предназначен для изменения каждого параметра. Например, около 0,5 мг, 0,75 мг или 1,0 мг означает около 0,5 мг, около 0,75 мг или около 1,0 мг. Аналогично, около 5% или более, 10% или более, 15% или более, 20% или более и 25% или более означает около 5% или более, около 10% или более, около 15% или более, около 20% или более и около 25% или более.

ИНГИБИТОРЫ KRas G12D

[0051] В одном из аспектов изобретения предлагаются способы лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества комбинации иринотекана, аналога иринотекана, или его фармацевтически приемлемой соли, и ингибитора KRas G12D соединения MRTX1133, или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции.

[0052] В одном из вариантов реализации ингибитор KRas G12D представляет собой:



(также упоминается как MRTX1133 и Пример 252 в WO2021/041671) или его фармацевтически приемлемую соль.

[0053] Ингибиторы KRas G12D, используемые в способах настоящего изобретения, могут иметь один или несколько хиральных центров и могут быть синтезированы в виде стереоизомерных смесей - изомеров одинакового состава, отличающихся расположением атомов в пространстве. Соединения могут быть использованы в виде смесей или отдельные

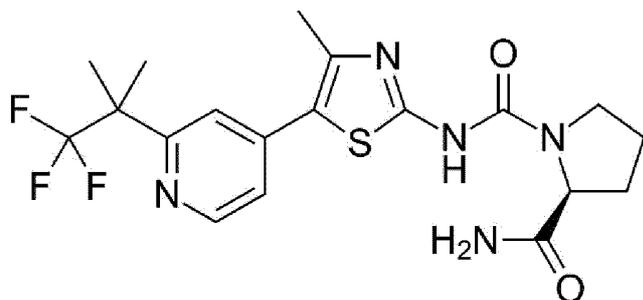
компоненты/изомеры могут быть разделены с использованием коммерчески доступных реагентов и обычных способов выделения стереоизомеров и энантиомеров, хорошо известных специалистам в данной области, например, с использованием хиральных хроматографических ВЭЖХ колонок CHIRALPAK® (Sigma-Aldrich) или CHIRALCEL® (Diacel Corp) в соответствии с инструкциями производителя. Альтернативно, соединения настоящего изобретения могут быть синтезированы с использованием оптически чистых, хиральных реагентов и промежуточных продуктов для получения отдельных изомеров или энантиомеров. Если не указано иное, все хиральные (энантиомерные и диастереомерные) и рацемические формы входят в объем изобретения. Если не указано иное, во всех случаях, когда в спецификации, включая формулу изобретения, говорится о соединениях изобретения, термин «соединение» следует понимать как охватывающий все хиральные (энантиомерные и диастереомерные) и рацемические формы.

[0054] В одном варианте реализации ингибитор KRas G12D соединение MRTX1133, используемое в способах, включает соли упомянутых соединений, например, соли, образованные с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, фосфорная кислота, азотная кислота, соли, образованные органическими кислотами, такими как уксусная кислота, щавелевая кислота, винная кислота, янтарная кислота, яблочная кислота, аскорбиновая кислота, бензойная кислота, дубильная кислота, памоиновая кислота, альгиновая кислота, полиглутаминовая кислота, нафталинсульфоновая кислота, нафталиндисульфоновая кислота и полигалактуроновая кислота, и соли, образованные из четвертичных аммониев формулы --NR⁺Z⁻, где R представляет собой водород, алкил или бензил, и Z представляет собой противоион, включая хлорид, бромид, йодид, --O-алкил, толуолсульфонат, метилсульфонат, сульфонат, фосфат или карбоксилат (например, бензоат, сукцинат, ацетат, гликолят, малеат, малат, цитрат, тартрат, аскорбат, бензоат, циннамоат, манделоат, бензилоат и дифенилацетат).

[0055] Способы получения ингибиторов KRas G12D, раскрытые в настоящем документе, известны. Например, в WO2021/041671 описаны общие реакционные схемы для получения соединений, включая MRTX1133 и аналоги MRTX1133, а также предложены подробные синтетические пути для получения этих соединений.

ИНГИБИТОРЫ PI3Ka

[0056] В одном из вариантов реализации ингибитор PI3Ka, или его фармацевтически приемлемая соль по настоящему изобретению, представляет собой BYL719 (алпелисиб):



(2S)-N1-[4-Метил-5-[2-(2,2,2-трифтор-1,1-диметилэтил)-4-пиридинил]-2-тиазолил]-1,2-пирролидинедикарбоксамид

[0057] В одном из вариантов реализации ингибитор PI3Ka, или его фармацевтически приемлемая соль по настоящему изобретению, выбран из: BYL719, инаволисиба (GDC-0077, (2S)-2-[[2-[(4S)-4-(дифторметил)-2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил]-5,6-дигидроимдазо[1,2-d][1,4]бензоксазепин-9-ил]амино]пропанамид), GDC-0326 ((S)-2-((2-(1-изопропил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-5,6-дигидробензо[f]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-ил)окси)пропенамид), GSK1059615 (5-[[4-(4-пиридинил)-6-хинолинил]метилден]-2,4-тиазолидендион), дактолисиба (BEZ235, 2-метил-2-[4-(3-метил-2-оксо-8-хиолин-3-илимидазо[4,5-с]хиолин-1-ил)фенил]пропаненитрил) и пиктилисиба (GDC-0941, 2-(1H-индазол-4-ил)-6-(4-метансульфонил-пиперазин-1-илметил)-4-морфолин-4-ил-тиено[3,2-d]пиримидин); или его фармацевтически приемлемой соли.

[0058] В другом варианте реализации ингибитор PI3Ka, или его фармацевтически приемлемая соль по настоящему изобретению, выбран из: аппелисиба, GDC-0077, YM-201636, серабелисиба, PIK-75 гидрохлорида, GDC-0326, HS-173, A66, PF-4989216, аналога пиларалисиба, PI-828, бревинамида F, PI3Ka-IN-4, BEBT-908, WYE-687, PF-06843195, СУН33, PI3Ky ингибитора 4, KU-0060648, WYE-687 дигидрохлорида, PIK-75, PI3Ka/mTOR-IN-1, LY294002, AS-041164, идедалисиба, бупарлисиба, дактолисиба, пиктилисиба, эганелисиба, копанелисиба, дувелисиба, фимепиностата, омипалисиба, PI-103, тазелисиба, PF-04691502, ZSTK474, AZD 6482, самотолисиба, дактолисиба тозилата, AZD8186, AS-605240, копанлисиба дигидрохлорида, PKI-402, апитолисиба, Vps34-PIK-III, гедатолисиба, PIK-93, CH5132799, бимиралисиба, GSK1059615, CNX-1351, BGT226 малеата, VS-5584, сонолисиба, вокталисиба, PI4KIIIbeta-IN-9, лениолисиба, немиралисиба, SF2523, AZD-8835, AMG 511, AZD3458, PIK-90, диметансульфоната пиктилисиба, AS-252424, AMG319, акалисиба, пиларалисиба, PI-103 гидрохлорида, SAR-260301, PI-3065, PQR530, hSMG-1

ингибитора 11j, GNE-477, PI3K/mTOR ингибитор-2, бупарлисиба гидрохлорида, MSC2360844, SRX3207, NSC781406, TG 100713, AS-604850, IPI-3063, PF-04979064, ETP-46321, GNE-493, PIK-294, (S)-PI3K α -IN-4, PKI-179, PIK-293, CAL-130 гидрохлорид, BGT226, PI3K-IN-6, PI3K δ -IN-8, FD223, PARP/PI3K-IN-1, CHMFL-PI3KD-317, PI3K/HDAC-IN-1, PI3K-IN-2, PI3K/mTOR Ингибитор-1, PKI-179 гидрохлорида, hSMG-1 ингибитора 11e, NVP-BAG956, PI3K γ ингибитора 1, ON 146040, CAL-130, BAY1082439 и AZ2, или его фармацевтически приемлемой соли.

[0059] Ингибиторы PI3K α по настоящему изобретению могут иметь один или несколько хиральных центров и могут быть синтезированы в виде стереоизомерных смесей - изомеров одинакового состава, отличающихся расположением атомов в пространстве. Соединения могут быть использованы в виде смесей или отдельные компоненты/изомеры могут быть разделены с использованием коммерчески доступных реагентов и обычных способов выделения стереоизомеров и энантиомеров, хорошо известных специалистам в данной области, например, с использованием хиральных хроматографических ВЭЖХ колонок CHIRALPAK® (Sigma-Aldrich) или CHIRALCEL® (Diacel Corp) в соответствии с инструкциями производителя. Альтернативно, соединения настоящего изобретения могут быть синтезированы с использованием оптически чистых, хиральных реагентов и промежуточных продуктов для получения отдельных изомеров или энантиомеров. Если не указано иное, все хиральные (энантиомерные и диастереомерные) и рацемические формы входят в объем изобретения. Если не указано иное, во всех случаях, когда в спецификации, включая формулу изобретения, говорится о соединениях изобретения, термин «соединение» следует понимать как охватывающий все хиральные (энантиомерные и диастереомерные) и рацемические формы.

[0060] В другом варианте реализации ингибиторы PI3K α по настоящему изобретению включают их соли, например, соли, образованные с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, фосфорная кислота, азотная кислота, соли, образованные органическими кислотами, такими как уксусная кислота, щавелевая кислота, винная кислота, янтарная кислота, яблочная кислота, аскорбиновая кислота, бензойная кислота, дубильная кислота, памоиновая кислота, альгиновая кислота, полиглутаминовая кислота, нафталинсульфоновая кислота, нафталиндисульфоновая кислота и полигалактуронозная кислота, и соли, образованные из четвертичных аммониев формулы --NR⁺Z⁻, где R представляет собой водород, алкил или бензил, и Z представляет собой противоион, включая хлорид, бромид, йодид, --O-алкил, толуолсульфонат, метилсульфонат, сульфонат, фосфат или карбоксилат (например,

бензоат, сукцинат, ацетат, гликолят, малеат, малат, цитрат, тартрат, аскорбат, бензоат, циннамоат, манделоат, бензилоат и дифенилацетат).

[0061] Способы получения определенных PI3Ka хорошо известны и раскрыты, в частности, в патентах, упомянутых в настоящем документе.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ

[0062] Ингибиторы PI3Ka, их фармацевтически приемлемая соль, и KRas G12D соединение MRTX1133 или аналоги MRTX1133, или их фармацевтически приемлемые соли, могут быть включены в фармацевтические композиции.

[0063] В другом аспекте изобретение предлагает фармацевтические композиции, содержащие ингибитор PI3Ka или его фармацевтически приемлемую соль (например, BYL719) и KRas G12D соединение MRTX1133 или аналоги MRTX1133, или их фармацевтически приемлемые соли, и один или более фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или разбавитель, которые могут быть использованы в способах, раскрытых в настоящем документе. Ингибитор PI3Ka или его фармацевтически приемлемая соль, и KRas G12D соединение MRTX1133 или аналоги MRTX1133, или их фармацевтически приемлемые соли, могут быть независимо составлены любым способом, известным в данной области техники, и могут быть получены для введения любым способом, включая, без ограничения, парентеральный, пероральный, сублингвальный, трансдермальный, местный, интраназальный, интратрахеальный, внутривенный или интаректальный. В некоторых вариантах реализации изобретения два вышеупомянутых компонента вводятся внутривенно в условиях стационара. В одном варианте реализации введение может быть пероральным.

[0064] Характеристики носителя зависят от способа введения. Используемый в настоящем документе термин «фармацевтически приемлемый» означает нетоксичный материал, совместимый с биологической системой, такой как клетка, культура клеток, ткань или организм, и не препятствующий эффективности биологической активности активного ингредиента(ов). Таким образом, композиции могут содержать, помимо ингибитора, разбавители, наполнители, соли, буферы, стабилизаторы, солюбилизаторы и другие материалы, хорошо известные в данной области техники. Получение фармацевтически приемлемых составов описано, например, в Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, ed. A. Gennaro, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1990.

[0065] Используемый в настоящем документе термин фармацевтически приемлемая соль относится к солям, которые сохраняют требуемую биологическую активность вышеупомянутых соединений и проявляют минимальные или отсутствующие нежелательные токсикологические эффекты. Примеры таких солей включают, без ограничения, соли кислотного присоединения, образованные с неорганическими кислотами (например, хлористоводородной, бромистоводородной, серной, фосфорной, азотной и т.п.), и соли, образованные с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, щавелевая кислота, винная кислота, янтарная кислота, яблочная кислота, аскорбиновая кислота, бензойная кислота, дубильная кислота, памоиновая кислота, альгиновая кислота, полиглутаминовая кислота, нафталинсульфоновая кислота, нафталиндисульфоновая кислота и полигалактуроновая кислота. Соединения также могут вводиться в виде фармацевтически приемлемых четвертичных солей, известных специалистам в данной области техники, которые конкретно включают четвертичную аммониевую соль формулы --NR⁺Z⁻, где R представляет собой водород, алкил или бензол, а Z представляет собой противоион, включая хлорид, бромид, йодид, --O-алкил, толуолсульфонат, метилсульфонат, сульфонат, фосфат или карбоксилат (например, бензоат, сукцинат, ацетат, гликолят, малеат, малат, цитрат, тартрат, аскорбат, бензоат, циннамоат, манделоат, бензолат и дифенилацетат).

[0066] Активное соединение включено в фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель в количестве, достаточном для доставки пациенту терапевтически эффективного количества, не вызывающего серьезных токсических эффектов у пациента. В одном из вариантов реализации доза активного соединения для всех вышеупомянутых состояний находится в диапазоне от 0,01 до 300 мг/кг, например, от 0,1 до 100 мг/кг в день, и, как еще один пример, от 0,5 до около 25 мг на килограмм массы тела пациента в день. Типичная дозировка для местного применения составляет 0,01-3% вес./вес. в подходящем носителе. Диапазон эффективных доз фармацевтически приемлемых производных может быть рассчитан на основе веса исходного соединения, которое должно быть доставлено. Если производное проявляет активность само по себе, эффективная доза может быть рассчитана, как указано выше, с использованием веса производного или другими способами, известными специалистам в данной области техники.

[0067] Фармацевтические композиции, содержащие ингибитор PI3Ka или его фармацевтически приемлемую соль, и KRas G12D соединение MRTX1133 или аналоги MRTX1133, или их фармацевтически приемлемые соли, могут быть использованы в описанных в настоящем документе способах применения.

СОВМЕСТНОЕ ВВЕДЕНИЕ

[0068] Ингибитор PI3Ka или его фармацевтически приемлемая соль (например, BYL719) и KRas G12D соединение MRTX1133 или аналоги MRTX1133, или их фармацевтически приемлемая соль, могут быть составлены в отдельных или индивидуальных лекарственных формах, которые могут быть совместно введены. Другой вариант заключается в том, что при одинаковом способе введения (например, пероральном) два активных соединения могут быть составлены в единичную форму для совместного введения, при этом оба способа совместного введения являются частью одного и того же терапевтического лечения или режима.

[0069] Фармацевтические композиции, содержащие ингибитор PI3Ka или его фармацевтически приемлемую соль (например, BYL719), и KRas G12D соединение MRTX1133 или аналоги MRTX1133, или их фармацевтически приемлемую соль, для использования в способах могут быть одновременными, отдельными или последовательными применениями. В одном варианте реализации ингибитор PI3Ka или его фармацевтически приемлемая соль (например, BYL719) вводится до введения KRas G12D соединения MRTX1133 или аналога MRTX1133, или его фармацевтически приемлемой соли. В другом варианте реализации ингибитор PI3Ka или его фармацевтически приемлемая соль вводится после введения KRas G12D соединения MRTX1133 или аналога MRTX1133, или его фармацевтически приемлемой соли. В другом варианте реализации изобретения ингибитор PI3Ka или его фармацевтически приемлемая соль вводится примерно одновременно с введением KRas G12D соединения MRTX1133 или аналога MRTX1133 или его фармацевтически приемлемой соли.

[0070] Раздельное введение каждого ингибитора, в разное время и разными путями, в некоторых случаях было бы выгодно. Таким образом, компоненты комбинации, т.е. ингибитор PI3Ka или его фармацевтически приемлемая соль (например, BYL719) и KRas G12D соединение MRTX1133 или аналоги MRTX1133, или их фармацевтически приемлемая соль, не обязательно должны быть введены в одно и то же время или в любом порядке.

[0071] Онкологические лекарственные средства обычно назначаются в максимально переносимой дозе («МПД»), которая представляет собой максимальную дозу лекарственного средства, не вызывающую неприемлемых побочных эффектов. В одном из вариантов реализации ингибитор PI3Ka или его фармацевтически приемлемая соль (например, BYL719) и KRas G12D соединение MRTX1133 или аналог MRTX1133, или его фармацевтически приемлемая соль, дозируются каждый в своей соответствующей МПД. В

одном из вариантов ингибитор PI3Ka или его фармацевтически приемлемая соль дозируется на уровне МПД, а KRas G12D соединение MRTX1133 или аналог MRTX1133, или его фармацевтически приемлемая соль, дозируется в количестве, меньшем, чем МПД. В одном из вариантов реализации ингибитор PI3Ka или его фармацевтически приемлемая соль дозируется в количестве, меньшем, чем МПД, и KRas G12D соединение MRTX1133 или аналог MRTX1133, или его фармацевтически приемлемая соль, дозируется в МПД. В одном из вариантов реализации оба компонента дозируются в количестве, меньшем, чем их соответствующие МПД. Введение может быть таким, чтобы пик фармакокинетического эффекта одного соединения совпадал с пиком фармакокинетического эффекта другого.

[0072] В одном из вариантов реализации одну дозу ингибитора KRas G12D соединения MRTX1133 или аналога MRTX1133, или его фармацевтически приемлемой соли, вводят в день (т.е. с интервалом примерно в 24 часа) (т.е. ОРД). В другом варианте реализации две дозы ингибитора KRas G12D соединения MRTX1133 или аналога MRTX1133, или его фармацевтически приемлемой соли, вводят в день (т.е. ДРД). В другом варианте реализации три дозы ингибитора KRas G12D соединения MRTX1133 или аналога MRTX1133, или его фармацевтически приемлемой соли, вводят в день (т.е. ТРД).

[0073] В одном из вариантов реализации ингибитор PI3Ka, или его фармацевтически приемлемую соль (например, BYL719), вводят ОРД. В другом варианте реализации ингибитор PI3Ka, или его фармацевтически приемлемую соль, вводят ДРД. В другом варианте реализации ингибитор PI3Ka, или его фармацевтически приемлемую соль, вводят ТРД.

[0074] В одном из вариантов реализации один раз в день вводят единичную дозу ингибитора PI3Ka, или его фармацевтически приемлемой соли (например, BYL719), и ингибитора KRas G12D соединение MRTX1133 или аналог MRTX1133, или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции.

[0075] Примеры ингибитора PI3Ka, или его фармацевтически приемлемой соли, пригодной для использования в предложенных композициях и способах, включают те, которые упомянуты в настоящем документе, например: BYL719, инаволисиб (GDC-0077, (2S)-2-[[2-[(4S)-4-(дифторметил)-2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил]-5,6-дигидроимидазо[1,2-d][1,4]бензоксазепин-9-ил]амино]пропанамид), GDC-0326 ((S)-2-((2-(1-изопропил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-5,6-дигидробензо[f]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-ил)окси)пропенамид), GSK1059615 (5-[[4-(4-пиридинил)-6-хинолинил]метилен]-2,4-тиазолидендион), дактолисиб (BEZ235, 2-метил-2-[4-(3-метил-2-оксо-8-хинолин-3-илимидазо[4, 5-с]хинолин-1-

ил)фенил]пропаненитрил) и пиктилисиб (GDC-0941, 2-(1H-индазол-4-ил)-6-(4-метансульфонил-пиперазин-1-илметил)-4-морфолин-4-ил-тиено[3,2-d]пиримидин); или его фармацевтически приемлемая соль.

[0076] Примеры ингибиторов KRas G12D, пригодных для использования в предложенных композициях и способах, включают те, которые упомянуты в настоящем документе, например: MRTX1133, 4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7а-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-этинилнафталин-2-ол; 4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7а-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5,6-дифторнафталин-2-ол; 4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7а-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-хлорнафталин-2-ол; 4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7а-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-этил-6-фторнафталин-2-ол; 4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7а(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-этилнафталин-2-ол и 4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7а-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-фторнафталин-2-ол или его фармацевтически приемлемая соль.

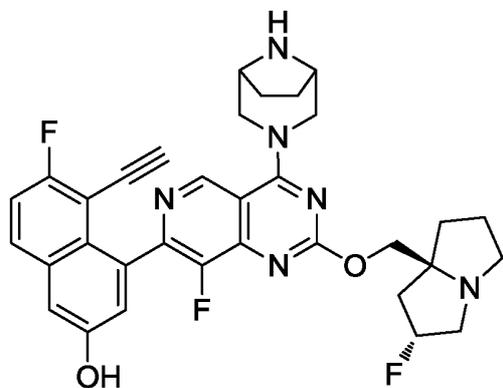
КОМБИНИРОВАННЫЕ ТЕРАПИИ

[0077] В одном из аспектов изобретения представлены способы лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества комбинации ингибитора PI3Ka или его фармацевтически приемлемой соли (например, BYL719) и ингибитора KRas G12D соединения MRTX1133 или аналога MRTX1133, или его фармацевтически приемлемой соли или его фармацевтической композиции. В одном из вариантов реализации изобретения рак представляет собой KRas G12D-ассоциированный рак. В одном из вариантов реализации KRas G12D-ассоциированный рак представляет собой рак поджелудочной железы, рак толстой кишки, рак эндометрия или немелкоклеточный рак легкого.

[0078] В другом аспекте изобретение предлагается способы повышения чувствительности раковой клетки к ингибитору KRas G12D, включающие приведение в контакт раковой клетки с эффективным количеством комбинации ингибитора PI3Ka или его фармацевтически приемлемой соли (например, BYL719) и ингибитора KRas G12D соединения MRTX1133 или аналога MRTX1133 или его фармацевтически приемлемой соли, где ингибитор PI3Ka или его

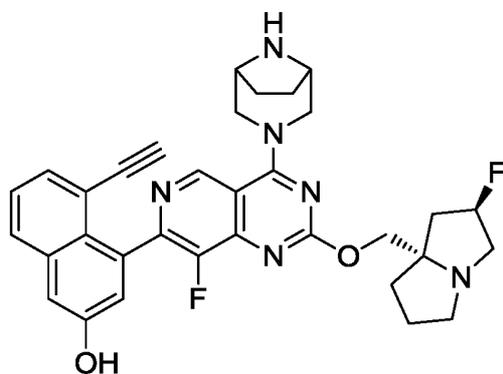
соль повышают чувствительность раковой клетки к ингибитору KRas G12D. В одном из вариантов реализации приведение в контакт происходит *in vitro*. В одном из вариантов реализации приведение в контакт происходит *in vivo*.

[0079] В одном варианте реализации комбинированная терапия включает комбинацию соединения, имеющего формулу:



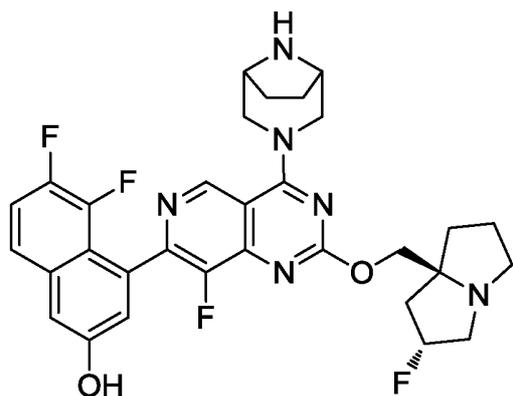
и ингибитора PI3Ka или его фармацевтически приемлемой соли (например, BYL719).

[0080] В одном варианте реализации комбинированная терапия включает комбинацию соединения, имеющего формулу:



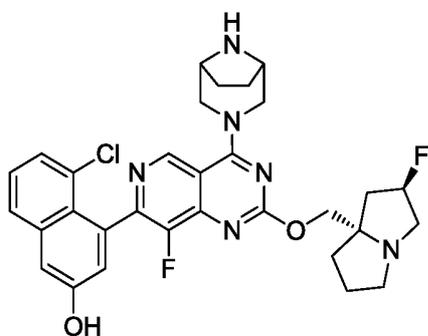
и ингибитора PI3Ka или его фармацевтически приемлемой соли.

[0081] В одном варианте реализации комбинированная терапия включает комбинацию соединения, имеющего формулу:



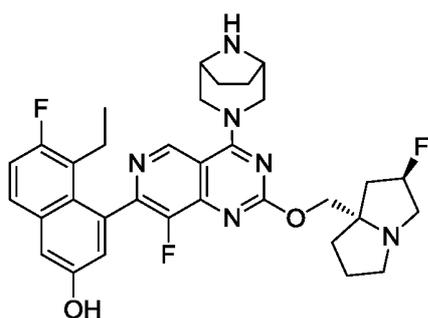
и ингибитора PI3Ka или его фармацевтически приемлемой соли.

[0082] В одном варианте реализации комбинированная терапия включает комбинацию соединения, имеющего формулу:



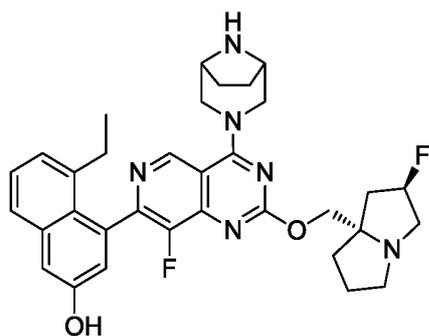
и ингибитора PI3Ka или его фармацевтически приемлемой соли.

[0083] В одном варианте реализации комбинированная терапия включает комбинацию соединения, имеющего формулу:



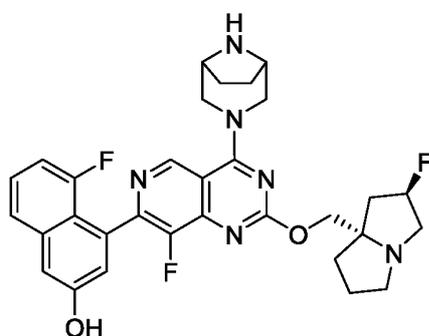
и ингибитора PI3Ka или его фармацевтически приемлемой соли.

[0084] В одном варианте реализации комбинированная терапия включает комбинацию соединения, имеющего формулу:



и ингибитора PI3Ka, или его фармацевтически приемлемой соли.

[0085] В одном варианте реализации реализация комбинированная терапия включает комбинацию соединения, имеющего формулу:



и ингибитора PI3Ka или его фармацевтически приемлемой соли.

[0086] В одном варианте реализации ингибитор или соль PI3Ka представляет собой BYL719, инаволисиб (GDC-0077, (2S)-2-[[2-[(4S)-4-(дифторметил)-2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил]-5,6-дигидроимидазо[1,2-d][1,4]бензоксазепин-9-ил]амино]пропанамид), GDC-0326 ((S)-2-((2-(1-изопропил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-5,6-дигидробензо[*f*]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-ил)окси)пропенамид), GSK1059615 (5-[[4-(4-пиридинил)-6-хинолинил]метилен]-2,4-тиазаolidендион), дактолисиб (BEZ235, 2-метил-2-[4-(3-метил-2-оксо-8-хинолин-3-илимидазо[4, 5-*c*]хинолин-1-ил)фенил]пропаненитрил) и пиктилисиб (GDC-0941, 2-(1H-индазол-4-ил)-6-(4-метансульфонил-пиперазин-1-илметил)-4-морфолин-4-ил-тиено[3,2-*d*]пиримидин); или его фармацевтически приемлемую соль.

[0087] Используемый в настоящем документе, термин «приведение в контакт» относится к сближению упомянутых фрагментов в системе *in vitro* или *in vivo*. Например, «приведение в контакт» с раковой клеткой включает введение комбинации, предложенной в настоящем документе, индивидууму или субъекту, например человеку, имеющему мутацию KRas G12D,

а также, например, введение комбинации, предложенной в настоящем документе, в образец, содержащий клеточный или очищенный препарат, содержащий мутацию KRas G12D.

[0088] Негативно модулируя активность KRas G12D, описанные в настоящем документе способы предназначены для ингибирования нежелательной клеточной пролиферации, возникающей в результате повышенной активности KRas G12D в клетке. Способность соединения ингибировать KRas G12D можно контролировать *in vitro* с помощью хорошо известных способов, в том числе описанных в опубликованной международной заявке PCT WO2021/041671. Аналогичным образом, ингибирующая активность комбинации в клетках может контролироваться, например, посредством измерения ингибирования активности KRas G12D и количества фосфорилированного ERK для оценки эффективности лечения, и дозы могут быть соответствующим образом скорректированы лечащим врачом.

[0089] Композиции и способы, предложенные в настоящем документе, могут быть использованы для лечения KRas G12D-ассоциированного рака у субъекта, нуждающегося в этом, включая введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества комбинации ингибитора PI3Ka или его фармацевтически приемлемой соли (например, BYL719), и ингибитора KRas G12D соединения MRTX1133 или аналога MRTX1133 или его фармацевтически приемлемой соли, где ингибитор PI3Ka или его соль повышают чувствительность KRas G12D-ассоциированного рака к ингибитору KRas G12D. В одном из вариантов реализации KRas G12C-ассоциированный рак представляет собой рак поджелудочной железы, рак толстой кишки, рак эндометрия или немелкоклеточный рак легкого.

[0090] В одном из вариантов реализации терапевтически эффективное количество комбинации ингибитора PI3Ka, или его фармацевтически приемлемой соли (например, BYL719), и ингибитора KRas G12D соединения MRTX1133 или аналога MRTX1133, или его фармацевтически приемлемой соли, приводит к увеличению продолжительности общей выживаемости («ОВ») у пациентов по сравнению с лечением только ингибитором KRas G12D. В одном из вариантов реализации терапевтически эффективное количество ингибитора PI3Ka или соли, и ингибитора KRas G12D соединения MRTX1133 или аналога MRTX1133, или его фармацевтически приемлемой соли, приводит к увеличению продолжительности выживания без прогрессирования («ВБП») у пациентов по сравнению с лечением только ингибитором KRas G12D. В одном варианте реализации терапевтически эффективное количество комбинации ингибитора PI3Ka или соли и ингибитора KRas G12D соединения MRTX1133 или аналога MRTX1133, или его фармацевтически приемлемой соли, приводит к увеличению регрессии опухоли у пациентов по сравнению с лечением только

ингибитором KRas G12D. В одном варианте реализации терапевтически эффективное количество комбинации ингибитора PI3Ka или соли и ингибитора KRas G12D соединения MRTX1133 или аналога MRTX1133, или его фармацевтически приемлемой соли, приводит к увеличению ингибирования роста опухоли у субъектов по сравнению с лечением только ингибитором KRas G12D. В одном из вариантов реализации терапевтически эффективное количество комбинации ингибитора PI3Ka или соли и ингибитора KRas G12D соединения MRTX1133 или аналога MRTX1133, или его фармацевтически приемлемой соли, приводит к увеличению продолжительности стабильного заболевания у субъектов по сравнению с лечением только ингибитором KRas G12D.

[0091] В другом варианте реализации изобретения ингибитор PI3Ka или его фармацевтически приемлемую соль (например, BYL719) вводят в комбинации с ингибитором KRas G12D соединением MRTX1133 или аналогом MRTX1133 или его фармацевтически приемлемой солью после того, как наблюдается прогрессирование заболевания при монотерапии KRas G12D, при этом комбинированная терапия приводит к усилению клинической пользы для пациента за счет увеличения ОБ, ВБП, регрессии опухоли, ингибирования роста опухоли или продолжительности стабильного заболевания у пациента. В одном варианте реализации изобретения ингибитор KRas G12D представляет собой соединение, выбранное из аналогов MRX-'1133 и MRTX1133, таких как 4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7а-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-этинилнафталин-2-ол; 4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7а-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5,6-дифторнафталин-2-ол; 4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7а-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-хлорнафталин-2-ол; 4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7а-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-этил-6-фторнафталин-2-ол; 4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7а(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-этилнафталин-2-ол и 4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7а-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-фторнафталин-2-ол или его фармацевтически приемлемая соль.

[0092] В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация включает терапевтически эффективные количества MRTX1133 или его фармацевтически приемлемой соли и BYL719 или его фармацевтически приемлемой соли.

[0093] В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация включает терапевтически эффективные количества MRTX1133 или его фармацевтически приемлемой соли и инаволисиба или его фармацевтически приемлемой соли.

[0094] В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация включает терапевтически эффективные количества MRTX1133 или его фармацевтически приемлемой соли и GDC-0326 или его фармацевтически приемлемой соли.

[0095] В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация включает терапевтически эффективные количества MRTX1133 или его фармацевтически приемлемой соли и GSK1059615 или его фармацевтически приемлемой соли.

[0096] В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация включает терапевтически эффективные количества MRTX1133 или его фармацевтически приемлемой соли и дактолисиба или его фармацевтически приемлемой соли.

[0097] В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация включает терапевтически эффективные количества MRTX1133 или его фармацевтически приемлемой соли и пиктилисиба или его фармацевтически приемлемой соли.

[0098] Композиции и способы, предложенные в настоящем документе, могут быть использованы для лечения широкого спектра раковых заболеваний, включая такие опухоли, как рак поджелудочной железы, толстой кишки, эндометрия и немелкоклеточный рак легких. Композиции и способы, предлагаемые в настоящем документе, также могут быть использованы для лечения широкого спектра раковых заболеваний, включая опухоли легких, толстой кишки, поджелудочной железы, простаты, молочной железы, мозга, кожи, карциномы шейки матки, карциномы яичек и т.д. В частности, раковые опухоли, которые можно лечить с помощью композиций и способов по изобретению, включают, без ограничения, такие типы опухолей, как астроцитарная опухоль, опухоль молочной железы, опухоль шейки матки, колоректальная опухоль, эндометриальная опухоль, опухоль пищеводная, опухоль желудка, опухоль головы и шеи, гепатоцеллюлярная опухоль, ларингеальная опухоль, опухоль легкого, опухоль ротовой полости, опухоль яичников, опухоль предстательной железы и тиреоидная карцинома и саркома. Более конкретно, эти соединения могут быть использованы для лечения: Сердце: саркома (ангиосаркома, фибросаркома, рабдомиосаркома, липосаркома), миксома, рабдомиома, фиброма, липома и тератома; Легкие: бронхогенная карцинома (плоскоклеточная, недифференцированная мелкоклеточная, недифференцированная крупноклеточная, аденокарцинома), альвеолярная (бронхиолярная) карцинома, бронхиальная аденома, саркома, лимфома, хондроматозная

гамартома, мезотелиома; Желудочно-кишечный тракт: пищевод (плоскоклеточная карцинома, аденокарцинома, лейомиосаркома, лимфома), желудок (карцинома, лимфома, лейомиосаркома), поджелудочная железа (протоковая аденокарцинома, инсулинома, глюкагонома, гастринома, карциноидные опухоли, випома), тонкая кишка (аденокарцинома, лимфома, карциноидные опухоли, саркома Капоши, лейомиома, гемангиома, липома, нейрофиброма, фиброма), толстая кишка (аденокарцинома, тубулярная аденома, ворсинчатая аденома, гамартома, лейомиома); Мочеполовой тракт: почка (аденокарцинома, опухоль Вильмса (нефробластома), лимфома, лейкоз), мочевого пузыря и уретра (плоскоклеточная карцинома, переходноклеточная карцинома, аденокарцинома), простата (аденокарцинома, саркома), яичко (семинома, тератома, эмбриональная карцинома, тератокарцинома, хориокарцинома, саркома, интерстициальная клеточная карцинома, фиброма, фиброаденома, аденоматоидные опухоли, липома); Печень: гепатома (гепатоцеллюлярная карцинома), холангиокарцинома, гепатобластома, ангиосаркома, гепатоцеллюлярная аденома, гемангиома; желчевыводящие пути: карцинома желчного пузыря, ампулярная карцинома, холангиокарцинома; Кость: остеогенная саркома (остеосаркома), фибросаркома, злокачественная фиброзная гистиоцитома, хондросаркома, саркома Юинга, злокачественная лимфома (ретикулоцитарная саркома), множественная миелома, злокачественная гигантоклеточная опухоль хордома, остеохондром (остеокартилагиновые экзостозы), доброкачественная хондрома, хондробластома, хондромиксофиброма, остеоидная остеома и гигантоклеточные опухоли; Нервная система: череп (остеома, гемангиома, гранулема, ксантома, деформирующий остеоит), менинги (менингиома, менингиосаркома, глиоматоз), головной мозг (астроцитомы, медуллобластома, глиома, эпендимомы, герминомы (пинеаломы), мультиформная глиобластома, олигодендроглиомы, шванномы, ретинобластома, врожденные опухоли), нейрофиброма спинного мозга, менингиома, глиома, саркома); Гинекологические: матка (карцинома эндометрия), шейка матки (карцинома шейки матки, предопухолева дисплазия шейки матки), яичники (карцинома яичников (серозная цистаденокарцинома, муцинозная цистаденокарцинома, неклассифицированная карцинома), гранулоза-текальные клеточные опухоли, опухоли клеток Сертоли-Лейдига, дисгерминома, злокачественная тератома), вульва (плоскоклеточная карцинома, интраэпителиальная карцинома, аденокарцинома, фибросаркома, меланома), влагалище (плоскоклеточная карцинома, плоскоклеточная карцинома, ботриоидная саркома (эмбриональная рабдомиосаркома), фаллопиевы трубы (карцинома); Гематологические: кровь (миелоидная лейкемия (острая и хроническая), острый лимфобластный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, миелопролиферативные заболевания, множественная миелома, миелодиспластический синдром), болезнь Ходжкина,

неходжкинская лимфома (злокачественная лимфома); Кожа: злокачественная меланома, базальноклеточная карцинома, плоскоклеточная карцинома, саркома Капоши, родинки, диспластические невусы, липома, ангиома, дерматофиброма, келоиды, псориаз; и надпочечники: нейробластома. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого.

[0099] Также в настоящем документе предлагается способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает (а) определение того, что рак связан с мутацией KRas G12D (например, KRas G12D-ассоциированный рак) (например, как определено с помощью одобренного регулирующим органом, например, FDA); и (b) введение пациенту терапевтически эффективного количества комбинации ингибитора PI3Ka или его фармацевтически приемлемой соли (например, BYL719) и ингибитора KRas G12D соединение MRTX1133 или аналог MRTX1133, или его фармацевтически приемлемой соли, где ингибитор PI3Ka или соль повышает чувствительность KRas G12D-ассоциированного рака к ингибитору KRas G12D. В одном варианте реализации изобретения ингибитор KRas G12D представляет собой соединение, выбранное из аналогов MRX-1133 и MRTX1133, таких как 4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-этилнафталин-2-ол; 4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5,6-дифторнафталин-2-ол; 4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-хлорнафталин-2-ол; 4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-этил-6-фторнафталин-2-ол; 4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-этилнафталин-2-ол и 4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-фторнафталин-2-ол или его фармацевтически приемлемая соль.

[00100] В одном варианте реализации ингибитор или соль PI3Ka представляет собой BYL719, инаволисиб (GDC-0077, (2S)-2-[[2-[(4S)-4-(дифторметил)-2-оксо-1,3-оксазолдин-3-ил]-5,6-дигидроимидазо[1,2-d][1,4]бензоксазепин-9-ил]амино]пропанамида), GDC-0326 ((S)-2-((2-(1-изопропил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-5,6-дигидробензо[f]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-ил)окси)пропанамида), GSK1059615 (5-[[4-(4-пиридинил)-6-хинолинил]метилен]-2,4-тиазолидендион), дактолисиб (BEZ235, 2-метил-2-[4-(3-метил-2-оксо-8-хинолин-3-

илимидазо[4, 5-с]хинолин-1-ил)фенил]пропаненитрил) и пиктилисиб (GDC-0941, 2-(1H-индазол-4-ил)-6-(4-метансульфонил-пиперазин-1-илметил)-4-морфолин-4-ил-тиено[3,2-d]пиримидин); или его фармацевтически приемлемая соль.

[00101] В другом варианте реализации терапевтическая комбинация включает терапевтически эффективное количество MRTX1133.

[00102] В другом варианте реализации терапевтическая комбинация включает терапевтически эффективные количества 4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-этинилнафталин-2-ола; 4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5,6-дифторнафталин-2-ола; 4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-хлорнафталин-2-ола; 4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-этил-6-фторнафталин-2-ола; 4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-этилнафталин-2-ола или 4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-фторнафталин-2-ола; или его фармацевтически приемлемой соли.

[00103] В одном из вариантов реализации KRas G12D MRTX1133 или его фармацевтически приемлемую соль вводят парентерально, перорально, сублингвально, трансдермально, местно, интраназально, интратрахеально, внутривенно или интраректально в течение определенного периода времени. В одном из вариантов реализации доза MRTX1133 включает одно или более из: около 10 мг, около 25 мг, около 50 мг, около 75 мг, около 100 мг, около 150 мг, около 200 мг, около 250 мг, около 300 мг, около 350 мг, около 400 мг, около 450 мг, около 500 мг, около 600 мг, около 700 мг, около 800 мг, около 900 мг, около 1000 мг, около 1100 мг, около 1200 мг, около 1300 мг, около 1400 мг, около 1500 мг, около 1600 мг, около 1700 мг, около 1800 мг, около 1900 мг и около 2000 мг. В одном варианте реализации MRTX1133 вводят один раз в день (ОРД) на ежедневной основе в течение определенного периода времени. В одном из вариантов реализации MRTX1133 вводят перорально два раза в день (ДРД) на ежедневной основе в течение определенного периода времени.

[00104] В одном варианте реализации ингибитор PI3Ka или его фармацевтически приемлемую соль (например, BYL719) вводят перорально или внутривенно в количестве от

около 420 мг до около 440 мг, от около 440 мг до около 500 мг, от около 440 мг до около 480 мг, от около 440 мг до около 460 мг, от около 460 мг до около 500 мг, от около 460 мг до около 480 мг, от около 480 мг до около 500 мг, около 25, около 50, около 75, около 100, около 150, около 200, около 250, около 300, около 350, около 400, около 450 или около 500 мг), в случае внутривенного введения в течение определенного времени.

[00105] В одном из вариантов реализации 300 мг ингибитора PI3Ka BYL719 вводят перорально ежедневно.

[00106] В одном из вариантов реализации 250 мг ингибитора PI3Ka BYL719 вводят перорально ежедневно.

[00107] В одном из вариантов реализации 200 мг ингибитора PI3Ka BYL719 вводят перорально ежедневно.

[00108] Специалистам в данной области техники известно, что испытания *in vivo* и *in vitro* с использованием подходящих, известных и общепринятых моделей клеток и/или животных предсказывают способность испытуемого соединения комбинации или комбинации лечить или предотвращать данное расстройство.

[00109] Специалисты в данной области техники также понимают, что клинические испытания на людях, включая первые испытания на людях, испытания по определению дозы и эффективности, на здоровых пациентах и/или пациентах, страдающих определенным расстройством, могут быть проведены в соответствии со способами, хорошо известными в клинической и медицинской практике.

[00110] В некоторых вариантах реализации способы, описанные в настоящем документе, могут привести к снижению 1% - 99% (например, 1% - 98%, 1% - 95%, 1% - 90%, 1 - 85%, 1 - 80%, 1% - 75%, 1% - 70%, 1% - 65%, 1% - 60%, 1% - 55%, 1% - 50%, 1% - 45%, 1% - 40%, 1% - 35%, 1% - 30%, 1% - 25%, 1% - 20%, 1% - 15%, 1% - 10%, 1% - 5%, 2% - 99%, 2% - 90%, 2% - 85%, 2% - 80%, 2% - 75%, 2% - 70%, 2% - 65%, 2% - 60%, 2% - 55%, 2% - 50%, 2% - 45%, 2% - 40%, 2% - 35%, 2% - 30%, 2% - 25%, 2% - 20%, 2% - 15%, 2% - 10%, 2% - 5%, 4% - 99%, 4% - 95%, 4% - 90%, 4% - 85%, 4% - 80%, 4% - 75%, 4% - 70%, 4% - 65%, 4% - 60%, 4% - 55%, 4% - 50%, 4% - 45%, 4% - 40%, 4% - 35%, 4% - 30%, 4% - 25%, 4% - 20%, 4% - 15%, 4% - 10%, 6% - 99%, 6% - 95%, 6% - 90%, 6% - 85%, 6% - 80%, 6% - 75%, 6% - 70%, 6% - 65%, 6% - 60%, 6% - 55%, 6% - 50%, 6% - 45%, 6% - 40%, 6% - 35%, 6% - 30%, 6% - 25%, 6% - 20%, 6% - 15%, 6% - 10%, 8% - 99%, 8% - 95%, 8% - 90%, 8% - 85%, 8% - 80%, 8% - 75%, 8% - 70%, 8% - 65%, 8% - 60%, 8% - 55%, 8% - 50%, 8% - 45%, 8% - 40%, 8% - 35%, 8% - 30%, 8% - 25%, 8% - 20%, 8% -

15%, 10% - 99%, 10% - 95%, 10% - 90%, 10% - 85%, 10% - 80%, 10% - 75%, 10% - 70%, 10% - 65%, 10% - 60%, 10% - 55%, 10% - 50%, 10% - 45%, 10% - 40%, 10% - 35%, 10% - 30%, 10% - 25%, 10% - 20%, 10% - 15%, 15% - 99%, 15% - 95%, 15% - 90%, 15% - 85%, 15% - 80%, 15% - 75%, 15% - 70%, 15% - 65%, 15% - 60%, 15% - 55%, 15% - 50%, 15% - 55%, 15% - 50%, 15% - 45%, 15% - 40%, 15% - 35%, 15% - 30%, 15% - 25%, 15% - 20%, 20% - 99%, 20% - 95%, 20% - 90%, 20% - 85%, 20% - 80%, 20% - 75%, 20% - 70%, 20% - 65%, 20% - 60%, 20% - 55%, 20% - 50%, 20% - 45%, 20% - 40%, 20% - 35%, 20% - 30%, 20% - 25%, 25% - 99%, 25% - 95%, 25% - 90%, 25% - 85%, 25% - 80%, 25% - 75%, 25% - 70%, 25% - 65%, 25% - 60%, 25% - 55%, 25% - 50%, 25% - 45%, 25% - 40%, 25% - 35%, 25% - 30%, 30% - 99%, 30% - 95%, 30% - 90%, 30% - 85%, 30% - 80%, 30% - 75%, 30% - 70%, 30% - 65%, 30% - 60%, 30% - 55%, 30% - 50%, 30% - 45%, 30% - 40%, 30% - 35%, 35% - 99%, 35% - 95%, 35% - 90%, 35% - 85%, 35% - 80%, 35% - 75%, 35% - 70%, 35% - 65%, 35% - 60%, 35% - 55%, 35% - 50%, 35% - 45%, 35% - 40%, 40% - 99%, 40% - 95%, 40% - 90%, 40% - 85%, 40% - 80%, 40% - 75%, 40% - 70%, 40% - 65%, 40% - 60%, 40% - 55%, 40% - 50%, 40% - 45%, 45% - 99%, 45% - 95%, 45% - 90%, 45% - 85%, 45% - 80%, 45% - 75%, 45% - 70%, 45% - 65%, 45% - 60%, 45% - 55%, 45% - 50%, 50% - 99%, 50% - 95%, 50% - 90%, 50% - 85%, 50% - 80%, 50% - 75%, 50% - 70%, 50% - 65%, 50% - 60%, 50% - 55%, 55% - 99%, 55% - 95%, 55% - 90%, 55% - 85%, 55% - 80%, 55% - 75%, 55% - 70%, 55% - 65%, 55% - 60%, 60% - 99%, 60% - 95%, 60% - 90%, 60% - 85%, 60% - 80%, 60% - 75%, 60% - 70%, 60% - 65%, 65% - 99%, 60% - 95%, 60% - 90%, 60% - 85%, 60% - 80%, 60% - 75%, 60% - 70%, 60% - 65%, 70% - 99%, 70% - 95%, 70% - 90%, 70% - 85%, 70% - 80%, 70% - 75%, 75% - 99%, 75% - 95%, 75% - 90%, 75% - 85%, 75% - 80%, 80% - 99%, 80% - 95%, 80% - 90%, 80% - 85%, 85% - 99%, 85% - 95%, 85% - 90%, 90% - 99%, 90% - 95%, или 95% - 100%) в объеме одной или нескольких солидных опухолей у пациента после лечения комбинированной терапией в течение периода времени от 1 дня до 2 лет (например, от 1 дня до 22 месяцев, от 1 дня до 20 месяцев, от 1 дня до 18 месяцев, от 1 дня до 16 месяцев, от 1 дня до 14 месяцев, от 1 дня до 12 месяцев, от 1 дня до 10 месяцев, от 1 дня до 9 месяцев, от 1 дня до 8 месяцев, от 1 дня до 7 месяцев, от 1 дня до 6 месяцев, от 1 дня до 5 месяцев, от 1 дня до 4 месяцев, от 1 дня до 3 месяцев, от 1 дня до 2 месяцев, от 1 дня до 1 месяца, от одной недели до 2 лет, от 1 недели до 22 месяцев, от 1 недели до 20 месяцев, от 1 недели до 18 месяцев, от 1 недели до 16 месяцев, от 1 недели до 14 месяцев, от 1 недели до 12 месяцев, от 1 недели до 10 месяцев, от 1 недели до 9 месяцев, от 1 недели до 8 месяцев, от 1 недели до 7 месяцев, от 1 недели до 6 месяцев, от 1 недели до 5 месяцев, от 1 недели до 4 месяцев, от 1 недели до 3 месяцев, от 1 недели до 2 месяцев, от 1 недели до 1 месяца, от 2 недель до 2 лет, от 2 недель до 22 месяцев, от 2 недель до 20 месяцев, от 2 недель до 18 месяцев, от 2 недель до 16 месяцев, от 2 недель до 14 месяцев,

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

[00111]Фраза «время выживания» означает период времени между выявлением или диагностикой рака (например, любого из описанных в настоящем документе видов рака) у млекопитающего специалистом-медиком и моментом смерти млекопитающего (вызванной раком). В настоящем документе описаны способы увеличения времени выживания млекопитающего, страдающего раком.

[00112]В некоторых вариантах реализации любой из описанных в настоящем документе способов может привести к увеличению (например, 1% - 400%, 1% - 380%, 1% - 360%, 1% - 340%, 1% - 320%, 1% - 300%, 1% - 280%, 1% - 260%, 1% - 240%, 1% - 220%, 1% - 200%, 1% - 180%, 1% - 160%, 1% - 140%, 1% - 120%, 1% - 100%, 1% - 95%, 1% - 90%, 1% - 85%, 1% - 80%, 1% - 75%, 1% - 70%, 1% - 65%, 1% - 60%, 1% - 55%, 1% - 50%, 1% - 45%, 1% - 40%, 1% -

35%, 1% - 30%, 1% - 25%, 1% - 20%, 1% - 15%, 1% - 10%, 1% - 5%, 5% - 400%, 5% - 380%, 5% - 360%, 5% - 340%, 5% - 320%, 5% - 300%, 5% - 280%, 5% - 260%, 5% - 240%, 5% - 220%, 5% - 200%, 5% - 180%, 5% - 160%, 5% - 140%, 5% - 120%, 5% - 100%, 5% - 90%, 5% - 80%, 5% - 70%, 5% - 60%, 5% - 50%, 5% - 40%, 5% - 30%, 5% - 20%, 5% - 10%, 10% - 400%, 10% - 380%, 10% - 360%, 10% - 340%, 10% - 320%, 10% - 300%, 10% - 280%, 10% - 260%, 10% - 240%, 10% - 220%, 10% - 200%, 10% - 180%, 10% - 160%, 10% - 140%, 10% - 120%, 10% - 100%, 10% - 90%, 10% - 80%, 10% - 70%, 10% - 60%, 10% - 50%, 10% - 40%, 10% - 30%, 10% - 20%, 20% - 400%, 20% - 380%, 20% - 360%, 20% - 340%, 20% - 320%, 20% - 300%, 20% - 280%, 20% - 260%, 20% - 240%, 20% - 220%, 20% - 200%, 20% - 180%, 20% - 160%, 20% - 140%, 20% - 120%, 20% - 100%, 20% - 90%, 20% - 80%, 20% - 70%, 20% - 60%, 20% - 50%, 20% - 40%, 20% - 30%, 30% - 400%, 30% - 380%, 30% - 360%, 30% - 340%, 30% - 320%, 30% - 300%, 30% - 280%, 30% - 260%, 30% - 240%, 30% - 220%, 30% - 200%, 30% - 180%, 30% - 160%, 30% - 140%, 30% - 120%, 30% - 100%, 30% - 90%, 30% - 80%, 30% - 70%, 30% - 60%, 30% - 50%, 30% - 40%, 40% - 400%, 40% - 380%, 40% - 360%, 40% - 340%, 40% - 320%, 40% - 300%, 40% - 280%, 40% - 260%, 40% - 240%, 40% - 220%, 40% - 200%, 40% - 180%, 40% - 160%, 40% - 140%, 40% - 120%, 40% - 100%, 40% - 90%, 40% - 80%, 40% - 70%, 40% - 60%, 40% - 50%, 50% - 400%, 50% - 380%, 50% - 360%, 50% - 340%, 50% - 320%, 50% - 300%, 50% - 280%, 50% - 260%, 50% - 240%, 50% - 220%, 50% - 200%, 50% - 180%, 50% - 160%, 50% - 140%, 50% - 120%, 50% - 100%, 50% - 90%, 50% - 80%, 50% - 70%, 50% - 60%, 60% - 400%, 60% - 380%, 60% - 360%, 60% - 340%, 60% - 320%, 60% - 300%, 60% - 280%, 60% - 260%, 60% - 240%, 60% - 220%, 60% - 200%, 60% - 180%, 60% - 160%, 60% - 140%, 60% - 120%, 60% - 100%, 60% - 90%, 60% - 80%, 60% - 70%, 70% - 400%, 70% - 380%, 70% - 360%, 70% - 340%, 70% - 320%, 70% - 300%, 70% - 280%, 70% - 260%, 70% - 240%, 70% - 220%, 70% - 200%, 70% - 180%, 70% - 160%, 70% - 140%, 70% - 120%, 70% - 100%, 70% - 90%, 70% - 80%, 80% - 400%, 80% - 380%, 80% - 360%, 80% - 340%, 80% - 320%, 80% - 300%, 80% - 280%, 80% - 260%, 80% - 240%, 80% - 220%, 80% - 200%, 80% - 180%, 80% - 160%, 80% - 140%, 80% - 120%, 80% - 100%, 80% - 90%, 90% - 400%, 90% - 380%, 90% - 360%, 90% - 340%, 90% - 320%, 90% - 300%, 90% - 280%, 90% - 260%, 90% - 240%, 90% - 220%, 90% - 200%, 90% - 180%, 90% - 160%, 90% - 140%, 90% - 120%, 90% - 100%, 100% - 400%, 100% - 380%, 100% - 360%, 100% - 340%, 100% - 320%, 100% - 300%, 100% - 280%, 100% - 260%, 100% - 240%, 100% - 220%, 100% - 200%, 100% - 180%, 100% - 160%, 100% - 140%, 100% - 120%, 120% - 400%, 120% - 380%, 120% - 360%, 120% - 340%, 120% - 320%, 120% - 300%, 120% - 280%, 120% - 260%, 120% - 240%, 120% - 220%, 120% - 200%, 120% - 180%, 120% - 160%, 120% - 140%, 140% - 400%, 140% - 380%, 140% - 360%, 140% - 340%, 140% - 320%, 140% - 300%, 140% - 280%, 140% - 260%, 140% - 240%, 140% - 220%, 140% - 200%, 140% - 180%, 140% - 160%, 160% -

400%, 160% - 380%, 160% - 360%, 160% - 340%, 160% - 320%, 160% - 300%, 160% - 280%, 160% - 260%, 160% - 240%, 160% - 220%, 160% - 200%, 160% - 180%, 180% - 400%, 180% - 380%, 180% - 360%, 180% - 340%, 180% - 320%, 180% - 300%, 180% - 280%, 180% - 260%, 180% - 240%, 180% - 220%, 180% - 200%, 200% - 400%, 200% - 380%, 200% - 360%, 200% - 340%, 200% - 320%, 200% - 300%, 200% - 280%, 200% - 260%, 200% - 240%, 200% - 220%, 220% - 400%, 220% - 380%, 220% - 360%, 220% - 340%, 220% - 320%, 220% - 300%, 220% - 280%, 220% - 260%, 220% - 240%, 240% - 400%, 240% - 380%, 240% - 360%, 240% - 340%, 240% - 320%, 240% - 300%, 240% - 280%, 240% - 260%, 260% - 400%, 260% - 380%, 260% - 360%, 260% - 340%, 260% - 320%, 260% - 300%, 260% - 280%, 280% - 400%, 280% - 380%, 280% - 360%, 280% - 340%, 280% - 320%, 280% - 300%, 300% - 400%, 300% - 380%, 300% - 360%, 300% - 340% или 300% - 320%) во времени выживания пациента (например, по сравнению с пациентом, имеющим аналогичный рак и получающим другое лечение или не получающим лечение).

[00113] В некоторых вариантах реализации любого из описанных в настоящем документе способов до лечения композициями или способами по настоящему изобретению пациент получал одно или более из химиотерапии, целевого противоракового агента, лучевой терапии и хирургического вмешательства, и, необязательно, предыдущее лечение было безуспешным; и/или пациенту была назначена операция, и, необязательно, операция была безуспешной; и/или пациент получил химиотерапевтический препарат на основе платины, и, необязательно, ранее было установлено, что пациент не реагирует на лечение химиотерапевтическим препаратом на основе платины; и/или пациент получал ингибитор киназы, и, необязательно, предыдущее лечение ингибитором киназы было безуспешным; и/или пациент получал один или несколько других терапевтических агентов.

НАБОРЫ

[00114] Настоящее изобретение также относится к набору, включающему ингибитор PI3Ka или его фармацевтически приемлемую соль и ингибитор KRas G12D MRTX1133 или аналог MRTX1133, или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в лечении рака.

[00115] В другом аспекте изобретение предлагается набор, содержащий дозу ингибитора PI3Ka или его фармацевтически приемлемой соли и дозу ингибитора KRas G12D MRTX1133 или аналога MRTX1133 или его фармацевтически приемлемой соли в количестве, эффективном для ингибирования пролиферации раковых клеток, в частности KRas G12D-экспрессирующих раковых клеток, у субъекта. В некоторых случаях набор включает в себя

вкладыш с инструкциями по применению этих средств, где вкладыш может предоставить пользователю один набор инструкций по применению этих средств в комбинации.

[00116] Следующие Примеры предназначены для дополнительной иллюстрации некоторых вариантов реализации изобретения и не предназначены для ограничения объема изобретения.

ПРИМЕР А

Модели in vivo для изучения комбинаций ингибитора KRas G12D и ингибитора PI3Ka

[00117] Иммунокомпрометированным голым/голым мышам инокулируют в правую заднюю конечность клетками, содержащими мутацию KRas G12D. Когда объем опухоли достигает 200-400 мм³, мышей делят на четыре-пять групп по 5 мышей в каждой. Первая группа получает только растворитель. Вторая группа получает дважды в день одноагентную дозу ингибитора KRas G12D в концентрации, обеспечивающей максимальный биологический эффект или менее чем максимальный биологический эффект, в зависимости от клеточной линии и активности одного агента, но не приводящей к полной регрессии опухоли. Второй группе, в зависимости от клеточной линии, может быть введен ингибитор KRas G12D в концентрации, обеспечивающей максимальный биологический эффект или менее чем максимальный биологический эффект, в зависимости от клеточной линии и активности одного агента, не приводящий к полной регрессии опухоли, дважды в день в течение 2 последовательных дней с последующим перерывом в 5 дней. Третья группа получает дозу BYL719 (алпелисиб) в концентрации, обеспечивающей максимальный биологический эффект или менее чем максимальный биологический эффект, в зависимости от клеточной линии и активности одного агента, который также не приводит к полной регрессии опухоли. Четвертая группа получает одноагентную дозу ингибитора KRas G12D дважды в день в течение 2 последовательных дней с последующим перерывом на 5 дней в комбинации с одноагентной дозой иринотекана. Период лечения варьируется от клеточной линии к клеточной линии, но обычно составляет 15-22 дней. Объем опухоли измеряется с помощью штангенциркуля каждые два-три дня, а объем опухоли рассчитывается по формуле: $0,5 \times (\text{Длина} \times \text{Ширина})^2$. Более высокая степень ингибирования роста опухоли при использовании комбинации в этой модели свидетельствует о том, что комбинированная терапия, вероятно, принесет клинически значимую пользу пациентам по сравнению с лечением только ингибитором KRas G12D.

[00118] 20-25 голым/голым мышам в каждом исследовании инокулировали в правую заднюю конечность 5×10^6 клеток LS180, клеток AsPC-1, клеток GP2D или клеток Panc 02.03. Когда

объем опухоли достигал ~ 200 мм³ - 400 мм³ (день исследования 0), 5 мышей в каждой из групп получали внутривенно только растворитель (10% каптизол в 50 мМ цитратном буфере pH 5,0), 30 мг/кг ингибитора Kras G12D MRTX1133 (10% каптизол в 50 мМ цитратном буфере, pH 5,0) либо по режиму два раза в день, либо по режиму два раза в день в течение 2 дней подряд с последующим перерывом в 5 дней, 15 мг/кг один раз в день ингибитора PI3Ka BYL719 (0,5% метилцеллюлозы) или 30 мг/кг ингибитора Kras G12D по любому режиму и BYL719. Объемы опухолей, измеренные в определенные дни, для пяти мышей в каждой группе были усреднены и представлены для LS180, AsPC-1, GP2D и Рапс 02,.03 и в Таблицах 1, 2, 3 и 4, соответственно.

ПРИМЕР В

Ингибитор KRas G12D MRTX1133 в комбинации с BYL719

(Клеточная линия рака толстой кишки LS180)

[00119] 25 голым/голым мышам инокулировали клетки LS180 в правую заднюю конечность. Когда опухоли достигали ~ 250 мм³, создавались пять групп лечения по 5 мышей на группу. Результаты этого исследования представлены в Таблице 1:

Таблица 1: Средние объемы опухоли (мм³) у голых/голых мышей-носителей опухоли, получавших отдельные агенты и их комбинации

| День исследования | Растворитель ДРД Ежедневно | MRTX1133 30 мг/кг ДРД Ежедневно | MRTX1133 30 мг/кг ДРД 2х/неделя | BLY719 15 мг/кг ОРД | BLY719 + MRTX1133 2х/неделя |
|-------------------|----------------------------------|--|--|---------------------------|-----------------------------------|
| 1 | 268,842 | 268,94 | 272,338 | 273,184 | 275,41 |
| 4 | 601,218 | 418,808 | 570,528 | 501,45 | 347,854 |
| 8 | 1089,326 | 593,71 | 1134,668 | 799,338 | 436,068 |
| 11 | 1738,074 | 808,808 | 1439,99 | 1016,09 | 541,39 |
| 15 | 1965,054 | 1197,106 | 1899,832 | 1225,468 | 720,182 |

[00120] Как показано в Таблице 1, при введении MRTX1133 в дозе 30 мг/кг ДРД (дважды в день) в качестве одного агента наблюдалось 45% подавление роста опухоли на 15-й день (при ежедневном введении) и 4% подавление роста опухоли на 15-й день (при введении дважды в неделю). Применение ингибитора PI3K BYL719 в дозе 15 мг/кг один раз в день в качестве единственного агента привело к подавлению роста опухоли на 44% на 15-й день.

Комбинация ингибитора PI3K BYL719 и MRTX1133, вводимая дважды в неделю, привела к подавлению роста на 73% на 15-й день. См. ФИГ. 1.

ПРИМЕР С

Ингибитор KRas G12D MRTX1133 в комбинации с BLY719

(Клеточная линия рака поджелудочной железы AsPC-1)

[00121] 30 голым/голым мышам инокулировали клетки AsPC-1 в правую заднюю конечность. Когда опухоли достигали ~ 300 мм³, создавались шесть групп лечения по 5 мышей на группу. Результаты этого исследования представлены в Таблице 2:

Таблица 2: Средние объемы опухоли (мм³) у голых/голых мышей-носителей опухоли, получавших отдельные агенты и их комбинации

| День исследования | Растворитель ДРД Ежедневно | MRTX1133 30 мг/кг ДРД Ежедневно | MRTX1133 30 мг/кг ДРД 2х/неделя | BYL719 15 мг/кг ОРД | BYL719 + MRTX1133 ДРД Ежедневно | BYL719 + MRTX1133 3 2х/неделя |
|-------------------|----------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------|---------------------------------|-------------------------------|
| 1 | 325,54208 | 323,454 | 325,894 | 331,29 | 332,47 | 333,582 |
| 6 | 460,79656 | 356,398 | 394,182 | 429,172 | 311,298 | 356,498 |
| 9 | 545,79776 | 374,684 | 472,586 | 473,138 | 277,396 | 436,136 |
| 13 | 618,26576 | 316,51 | 496,598 | 531,394 | 224,732 | 497,8 |
| 16 | 758,40264 | 291,71 | 554,052 | 580,446 | 175,634 | 520,042 |
| 20 | 857,15704 | 269,246 | 586,5625 | 688,564 | 116,562 | 511,334 |
| 23 | 949,84696 | 213,334 | 640,49 | 742,98 | 109,852 | 560,656 |
| 27 | 1047,63768 | 195,354 | 679,96 | 918,424 | 96,592 | 567,53 |
| 30 | 1109,212 | 216,072 | 795,11 | 1282,95667 | 133,766 | 605,776 |
| 34 | 1182,71952 | 266,324 | 862,74 | 1622,18667 | 180,834 | 669,406 |

[00122] Как показано в Таблице 2, при введении MRTX1133 в качестве единственного агента (30 мг/кг ДРД ежедневно) наблюдалась регрессия опухоли на -9% на 34-й день. Введение ингибитора PI3K BYL719 в дозе 15 мг/кг один раз в день в качестве единственного агента привело к подавлению роста опухоли на 0% на 34-й день. Комбинация ингибитора PI3K BYL719 и MRTX1133, вводимая ДРД ежедневно, привела к регрессу опухоли на -46% в день 34. Введение MRTX1133 в качестве единственного агента (30 мг/кг в ДРД, дважды в неделю) привело к подавлению роста опухоли на 43% на 34-й день. Комбинация MRTX1133 (30 мг/кг

ДРД, дважды в неделю) и BYL719 привела к 65%-ному подавлению роста опухоли на 34-й день. См. ФИГ. 2.

ПРИМЕР D

Ингибитор KRas G12D MRTX1133 в комбинации с BYL719

(Клеточная линия колоректального рака GP2D)

[00123] 20 голым/голым мышам инокулировали клетки GP2D в правую заднюю конечность. Когда опухоли достигали ~ 300 мм³, создавались четыре группы лечения по 5 мышей на группу. Результаты этого исследования представлены в Таблице 3:

Таблица 3: Средние объемы опухоли (мм³) у голых/голых мышей-носителей опухоли, получавших отдельные агенты и их комбинации

| День исследования | Растворитель ДРД Ежедневно | MRTX1133 30 мг/кг ДРД Ежедневно | BYL719 15 мг/кг ОРД | BYL719 + MRTX1133 ДРД Ежедневно |
|-------------------|----------------------------|---------------------------------|---------------------|---------------------------------|
| 1 | 299,576 | 300,778 | 307,604 | 318,162 |
| 7 | 356,556 | 263,132 | 369,474 | 243,966 |
| 10 | 402,696 | 237,628 | 395,68 | 226,618 |
| 14 | 511,574 | 221,728 | 467,526 | 183,378 |
| 17 | 627,104 | 221,788 | 546,962 | 133,908 |
| 21 | 798,57 | 242,56 | 681,056 | 151,062 |
| 26 | 1179,594 | 254,57 | 901,144 | 149,842 |
| 28 | 1354,81 | 307,03 | 1053,732 | 154,004 |
| 31 | 1589,53 | 333,20 | 1102,87 | 147,39 |
| 35 | 1912,86 | 358,75 | 1202,89 | 171,49 |

[00124] Как показано в Таблице 3, при введении MRTX1133 в качестве единственного агента наблюдалось 96%-ное подавление роста опухоли на 35-й день. Комбинация MRTX1133 и BYL719 привела к регрессу опухоли на -46% 35-й день. См. ФИГ. 3.

ПРИМЕР E

Ингибитор KRas G12D MRTX1133 в комбинации с BYL719

(Клеточная линия рака поджелудочной железы PANC0203)

[00125] 20 голым/голым мышам инокулировали клетки Panc 02.03 в правую заднюю конечность. Когда опухоли достигали ~ 300мм³, создавались четыре группы лечения по 5 мышей на группу. Результаты этого исследования представлены в Таблице 4:

Таблица 4: Средние объемы опухоли (мм³) у голых/голых мышей-носителей опухоли, получавших отдельные агенты и их комбинации

| День исследования | Растворитель ДРД Ежедневно | MRTX1133 30 мг/кг ДРД 2х/неделя | BYL719 15 мг/кг ОРД | BYL719 + MRTX1133 2х/неделя |
|-------------------|----------------------------|---------------------------------|---------------------|-----------------------------|
| 1 | 328,896 | 329,18 | 330,188 | 332,236 |
| 4 | 446,116 | 265,246 | 341,414 | 245,512 |
| 8 | 544,424 | 386,354 | 367,35 | 223,012 |
| 11 | 647,874 | 392,042 | 487,664 | 222,548 |
| 15 | 786,634 | 480,434 | 572,82 | 282,214 |
| 18 | 927,746 | 496,496 | 680,306 | 305,212 |
| 22 | 1113,464 | 549,618 | 774,992 | 342,742 |

[00126] Как показано в Таблице 4, при введении MRTX1133 в качестве единственного агента наблюдалось 72%-ное подавление роста опухоли на 22-й день. Комбинация MRTX1133 и BYL719 привела к подавлению роста опухоли на 98% на 22-й день. См. ФИГ. 4.

ПРИМЕР F

Данные in vitro, демонстрирующие синергический эффект

MRTX1133 в комбинации с BYL719

[00127] Для выявления синергических комбинаций с ингибитором KRAS G12D, MRTX1133, была использована панель мутантных клеточных линий KRAS G12D. Клетки выращивали в монослое в 2D, с обработкой препаратом в течение 72 часов. Разведения, использованные для ингибитора KRAS G12D MRTX1133 и комбинированного партнера, были разными для каждого соединения, но находились в диапазоне от 3- до 6-кратного/серийного разведения. В матрицу доз добавляли каждый отдельный агент и соответствующие комбинации, и планшеты инкубировали в течение 72 часов при 370C в атмосфере 5% CO₂. Для определения жизнеспособности каждого отдельного агента и комбинации генерировали конечные показатели Cell-Titer-Glow (CTG).

[00128]Для пакетной обработки файлов метаданных, содержащих экспериментальные параметры, и файлов необработанных данных был создан собственный R-скрипт, интегрирующий пакеты Bioconductor с открытым исходным кодом. Для обобщения данных были получены различные числовые и графические результаты. Параметры одного агента генерировались с помощью GRmetrics (Hafner M et al.), а пакет synergyfinder использовали для определения синергизма двух тестируемых соединений с помощью четырех независимых математических эталонных моделей (аддитивность Лоу, независимость Бласса, наивысший единичный агент и ZIP) (He L et al.) Результатом обработки данных каждой математической модели является присвоение относительного балла синергии. Данные, приведенные в таблице, представляют собой общую сумму оценок аддитивности Лоу, независимости Бласса, наивысшего единичного агента и ZIP («композиционная оценка синергии»). Композитный балл синергии 22 - 80 = синергия. Композитный балл синергии 11 - 21 = аддитивный. Композитный балл синергии <0 - 10 = нет преимуществ.

[00129]Результаты этого исследования представлены в Таблице 5:

Таблица 5: Синергические показатели для комбинации MRTX1133 и BLY719

| Комбинация: Ингибитор KRas G12D MRTX1133 и ингибитор PI3Ka BLY719 | |
|--|----------------------------|
| Клеточная линия: | Синергический балл: |
| SNU61 | 9 |
| LS180 | 18 |
| Panc0504 | 17 |
| Panc0203 | 77 |
| SNU407 | 23 |
| LS513 | 14 |
| A427 | 51 |
| HPAC | 44 |
| AGS | 64 |
| SNU1197 | 30 |
| SNU1033 | 26 |
| SNU410 | 8 |
| Heц1B | 21 |
| SU8684 | 12 |
| SNUC2B | -5 |

| | |
|-----------------|----|
| Panc0813 | 28 |
| SUIT2 | 6 |
| HPAFII | 27 |
| Panc0403 | 34 |
| Panc1005 | 34 |
| HCC1588 | 2 |
| GP2D | 49 |
| ASPC1 | 16 |
| SW1990 | 34 |
| KP4 | 41 |
| Panc1 | -4 |

[00130] Эти результаты свидетельствуют о синергизме комбинации для большинства испытанных клеточных линий и аддитивности для большинства остальных клеточных линий.

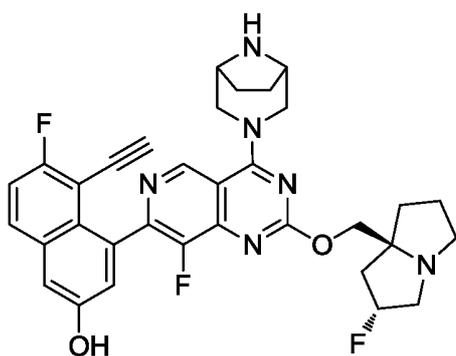
[00131] Хотя изобретение было описано в связи с конкретными вариантами реализации, следует понимать, что оно может быть модифицировано, и настоящая заявка предназначена для охвата любых вариаций, применений или адаптаций изобретения, следующих, в целом, принципам изобретения и включающих такие отступления от настоящего описания, которые соответствуют известной или обычной практике в области, к которой относится изобретение, и которые могут быть применены к существенным признакам, изложенным выше, и как следует из объема прилагаемой формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

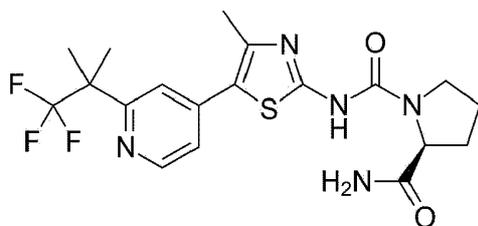
1. Способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества комбинации ингибитора KRas G12D или его фармацевтически приемлемой соли и ингибитора PI3Ka или его фармацевтически приемлемой соли.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что ингибитор KRas G12D или его соль выбраны из: MRTX1133, 4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-этилнафталин-2-ола; 4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5,6-дифторнафталин-2-ола; 4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-хлорнафталин-2-ола; 4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-этил-6-фторнафталин-2-ола; 4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-этилнафталин-2-ола и 4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-фторнафталин-2-ола; или его фармацевтически приемлемой соли.

3. Способ по п. 1, отличающийся тем, что ингибитор KRas G12D представляет собой MRTX1133:



или его фармацевтически приемлемую соль, и ингибитор PI3Ka представляет собой BYL719:



или его фармацевтически приемлемую соль.

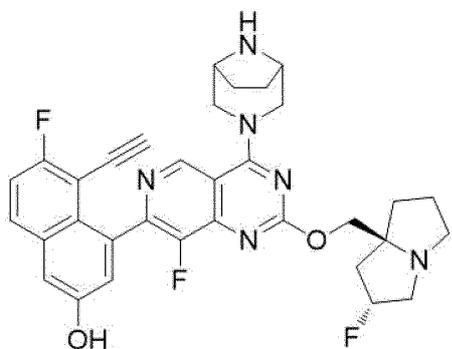
4. Способ по любому из пп. 1-3, отличающийся тем, что ингибитор KRas G12D или соль и ингибитор PI3Ka или соль вводятся в один и тот же день.
5. Способ по любому из пп. 1-3, отличающийся тем, что ингибитор KRas G12D или соль и ингибитор PI3Ka или соль вводят в разные дни.
6. Способ по любому из пп. 1-5, отличающийся тем, что ингибитор KRas G12D или соль вводят в максимально переносимой дозе.
7. Способ по любому из пп. 1-5, отличающийся тем, что ингибитор PI3Ka или соль вводят в максимально переносимой дозе.
8. Способ по любому из пп. 1-5, где ингибитор KRas G12D или соль и ингибитор PI3Ka или соль вводят в максимально переносимой дозе.
9. Способ по любому из пп. 1-5, отличающийся тем, что ингибитор KRas G12D или соль вводят в дозе ниже максимально переносимой.
10. Способ по любому из пп. 1-5, отличающийся тем, что ингибитор PI3Ka или соль вводят в дозе ниже максимально переносимой.
11. Способ по любому из пп. 1-5, отличающийся тем, что ингибитор KRas G12D или соль и ингибитор PI3Ka или соль вводят в дозе ниже максимально переносимой.
12. Способ по любому из пп. 1-11, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество комбинации ингибитора KRas G12D или соли и ингибитора PI3Ka или соли приводит к увеличению продолжительности общей выживаемости, увеличению

продолжительности выживаемости без прогрессирования, увеличению регрессии роста опухоли, увеличению ингибирования роста опухоли или увеличению продолжительности стабильного заболевания у субъектов по сравнению с лечением только ингибитором KRas G12D или солью.

13. Способ по любому из пп. 1-11, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество комбинации ингибитора KRas G12D или соли и ингибитора PI3Ka или соли приводит к увеличению продолжительности общей выживаемости, увеличению продолжительности выживаемости без прогрессирования, увеличению регрессии роста опухоли, увеличению ингибирования роста опухоли или увеличению продолжительности стабильного заболевания у субъектов по сравнению с лечением только цитотоксическим соединением.

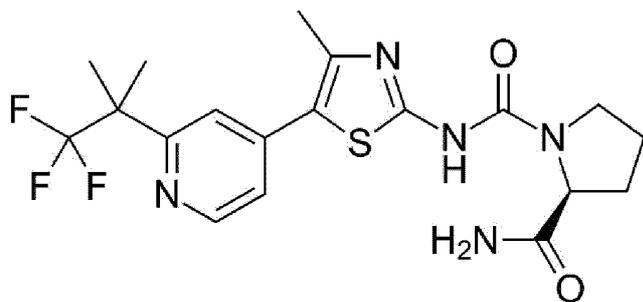
14. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество комбинации ингибитора KRas G12D или его фармацевтически приемлемой соли и ингибитора PI3Ka или соли, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

15. Композиция по п. 14, содержащая MRTX1133:



или его фармацевтически приемлемую соль, и

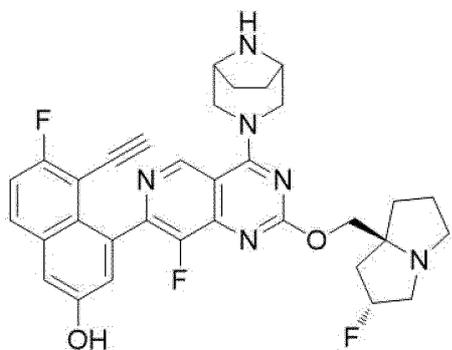
BYL719:



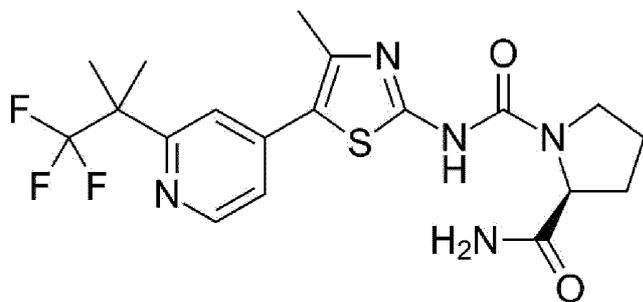
или его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

16. Способ ингибирования активности KRas G12D в клетке, включающий приведение в контакт клетки, в которой требуется ингибирование активности KRas G12D, с эффективным количеством комбинации ингибитора KRas G12D или его фармацевтически приемлемой солью и ингибитора PI3Ka или его фармацевтически приемлемой солью.

17. Способ по п. 16, отличающийся тем, что ингибитор KRas G12D представляет собой MRTX1133:



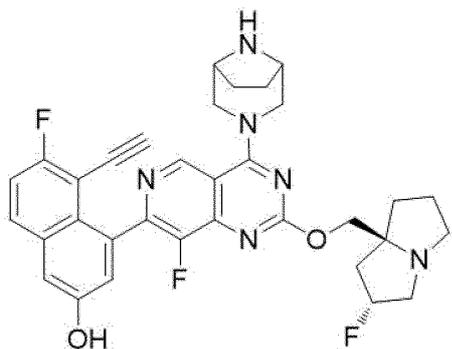
или его фармацевтически приемлемую соль, и ингибитор PI3Ka представляет собой BYL719:



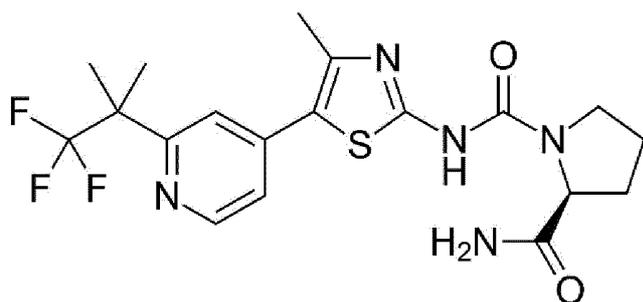
или его фармацевтически приемлемую соль

18. Способ по любому из пп. 1-17, отличающийся тем, что ингибитор PI3Ka повышает чувствительность раковых клеток к ингибитору KRas G12D.

19. Способ повышения чувствительности раковых клеток к ингибитору KRas G12D, включающий введение субъекту, проходящему лечение KRas G12DC, эффективного количества комбинации ингибитора KRas G12C MRTX1133:



или его фармацевтически приемлемой соли, и BYL719:



или его фармацевтически приемлемой соли, где BYL719 повышает чувствительность раковой клетки к ингибитору KRas G12D.

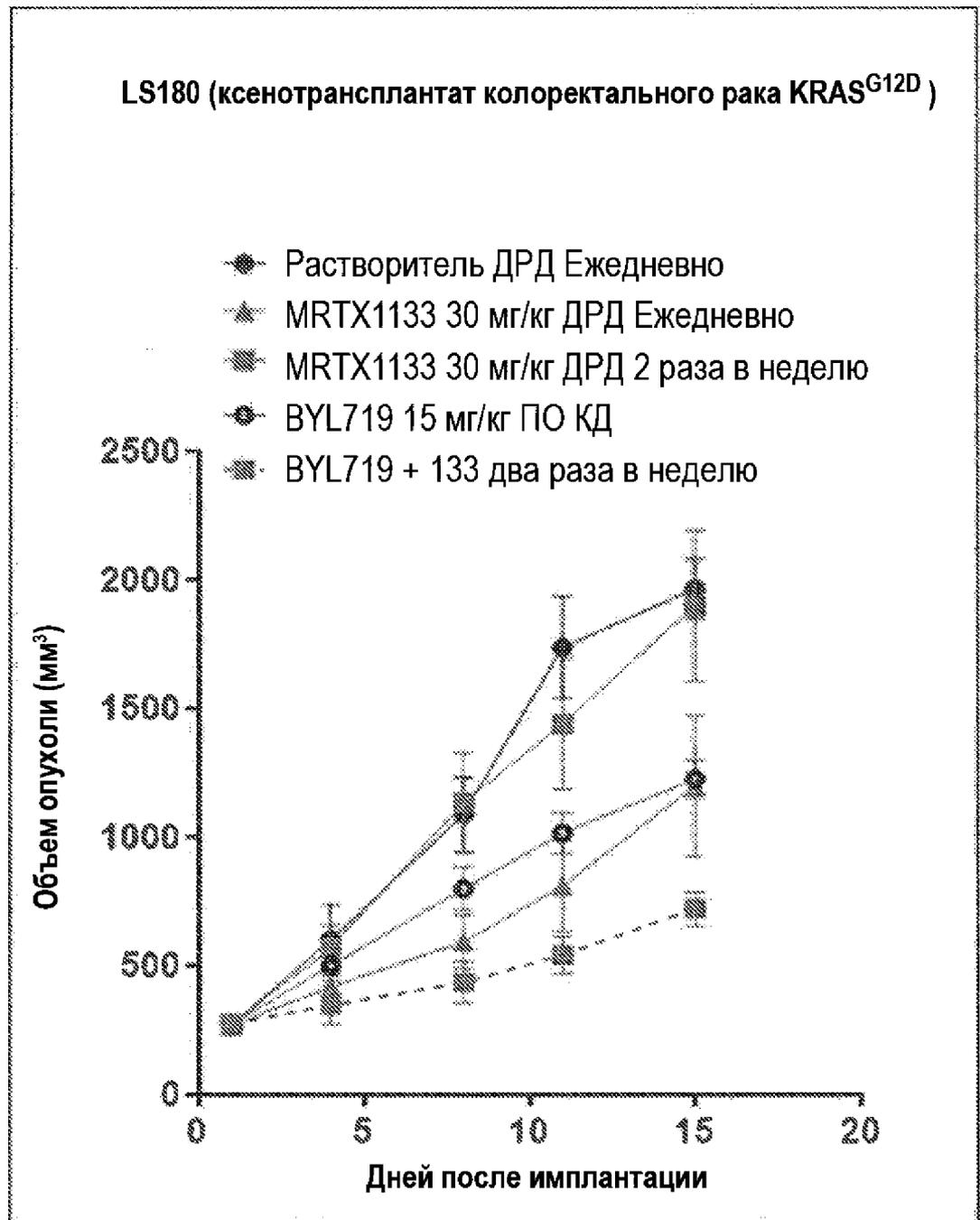
20. Способ по любому из пп. 1-19, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество ингибитора KRas G12D в комбинации составляет от около 0,01 до 100 мг/кг в день.
21. Способ по п. 20, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество ингибитора KRas G12D в комбинации составляет от около 0,1 до 50 мг/кг в день.
22. Способ по любому из пп. 1-21, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество ингибитора PI3Ka или соли в комбинации составляет от 0,01 до 100 мг/кг в день.
23. Способ по п. 22, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество ингибитора PI3Ka или соли в комбинации составляет от 0,1 до 50 мг/кг в день.
24. Способ по любому из пп. 22 и 23, отличающийся тем, что ингибитор PI3Ka или соль представляет собой BYL719.
25. Способ по любому из пп. 1-13 и 16-24, отличающийся тем, что рак выбран из группы, состоящей из: Сердце: саркома (ангиосаркома, фибросаркома, рабдомиосаркома, липосаркома), миксома, рабдомиома, фиброма, липома и тератома; Легкие: бронхогенная карцинома (плоскоклеточная, недифференцированная мелкоклеточная, недифференцированная крупноклеточная, аденокарцинома), альвеолярная (бронхиолярная) карцинома, бронхиальная аденома, саркома, лимфома, хондроматозная гамартома, мезотелиома; Желудочно-кишечный тракт: пищевод (плоскоклеточная карцинома, аденокарцинома, лейомиосаркома, лимфома), желудок (карцинома, лимфома, лейомиосаркома), поджелудочная железа (протоковая аденокарцинома, инсулинома, глюкагонома, гастринома, карциноидные опухоли, випома), тонкая кишка (аденокарцинома, лимфома, карциноидные опухоли, саркома Капоши, лейомиома, гемангиома, липома, нейрофиброма, фиброма), толстая кишка (аденокарцинома, тубулярная аденома, ворсинчатая аденома, гамартома, лейомиома); Мочеполовой тракт: почка (аденокарцинома, опухоль Вильмса (нефробластома), лимфома, лейкоз), мочевого пузыря и уретра (плоскоклеточная карцинома, переходноклеточная карцинома, аденокарцинома), простата (аденокарцинома, саркома), яичко (семинома, тератома, эмбриональная карцинома, тератоканцинома, хориокарцинома, саркома, интерстициальная клеточная карцинома, фиброма, фиброаденома, аденоматоидные опухоли, липома); Печень: гепатома

(гепатоцеллюлярная карцинома), холангиокарцинома, гепатобластома, ангиосаркома, гепатоцеллюлярная аденома, гемангиома; желчевыводящие пути: карцинома желчного пузыря, ампулярная карцинома, холангиокарцинома; Кость: остеогенная саркома (остеосаркома), фибросаркома, злокачественная фиброзная гистиоцитома, хондросаркома, саркома Юинга, злокачественная лимфома (ретикулоцитарная саркома), множественная миелома, злокачественная гигантоклеточная опухоль хордома, остеохондром (остеокартилагиновые экзостозы), доброкачественная хондрома, хондробластома, хондромиксофиброма, остеоидная остеома и гигантоклеточные опухоли; Нервная система: череп (остеома, гемангиома, гранулема, ксантома, деформирующий остеоит), менинги (менингиома, менингиосаркома, глиоматоз), головной мозг (астроцитомы, медуллобластома, глиома, эпендимомы, герминомы (пинеаломы), мультиформная глиобластома, олигодендроглиомы, шванномы, ретинобластома, врожденные опухоли), нейрофиброма спинного мозга, менингиома, глиома, саркома); Гинекологические: матка (карцинома эндометрия), (серозная цистаденокарцинома, муцинозная цистаденокарцинома, неклассифицированная карцинома), гранулоза-текальные клеточные опухоли, опухоли клеток Сертоли-Лейдига, дисгерминома, злокачественная тератома), вульва (плоскоклеточная карцинома, интраэпителиальная карцинома, аденокарцинома, фибросаркома, меланома), влагалище (плоскоклеточная карцинома, плоскоклеточная карцинома, ботриоидная саркома (эмбриональная рабдомиосаркома), фаллопиевы трубы (карцинома); Гематологические: кровь (миелоидная лейкемия (острая и хроническая), острый лимфобластный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, миелопролиферативные заболевания, множественная миелома, миелодиспластический синдром), болезнь Ходжкина, неходжкинская лимфома (злокачественная лимфома); Кожа: злокачественная меланома, базальноклеточная карцинома, плоскоклеточная карцинома, саркома Капоши, родинки, диспластические невусы, липома, ангиома, дерматофиброма, келоиды, псориаз; и надпочечники: нейробластома.

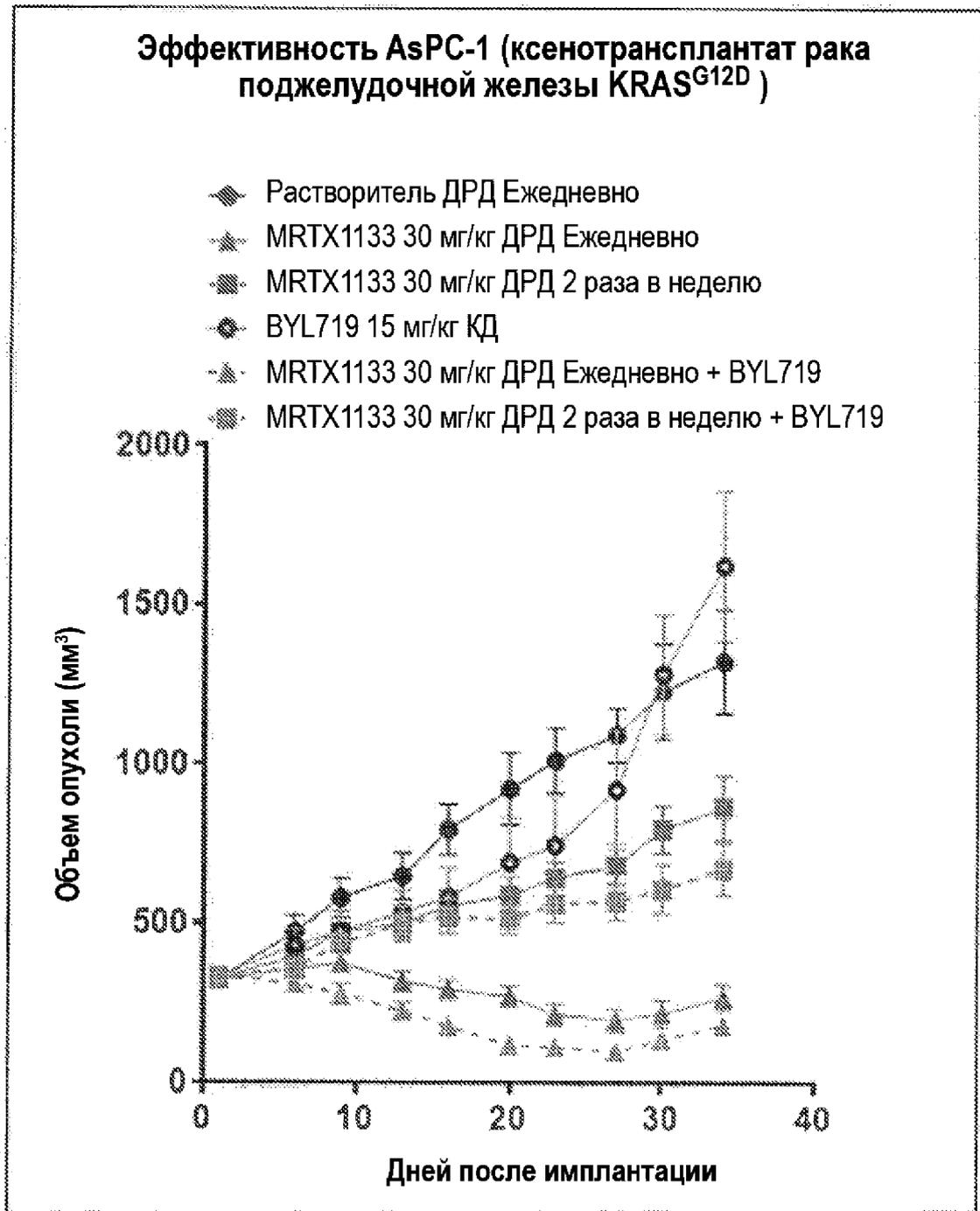
26. Способ по п. 25, отличающийся тем, что рак представляет собой KRas G12D-ассоциированный рак.
27. Способ по п. 26, отличающийся тем, что рак представляет собой рак поджелудочной железы, толстой кишки, эндометрия или немелкоклеточный рак легкого.
28. Набор, содержащий фармацевтическую композицию по любому из пп. 14 и 15, для лечения рака KRas G12D у субъекта.

29. Набор по п. 28, дополнительно содержащий вкладыш с инструкцией по использованию фармацевтической композиции(ий).

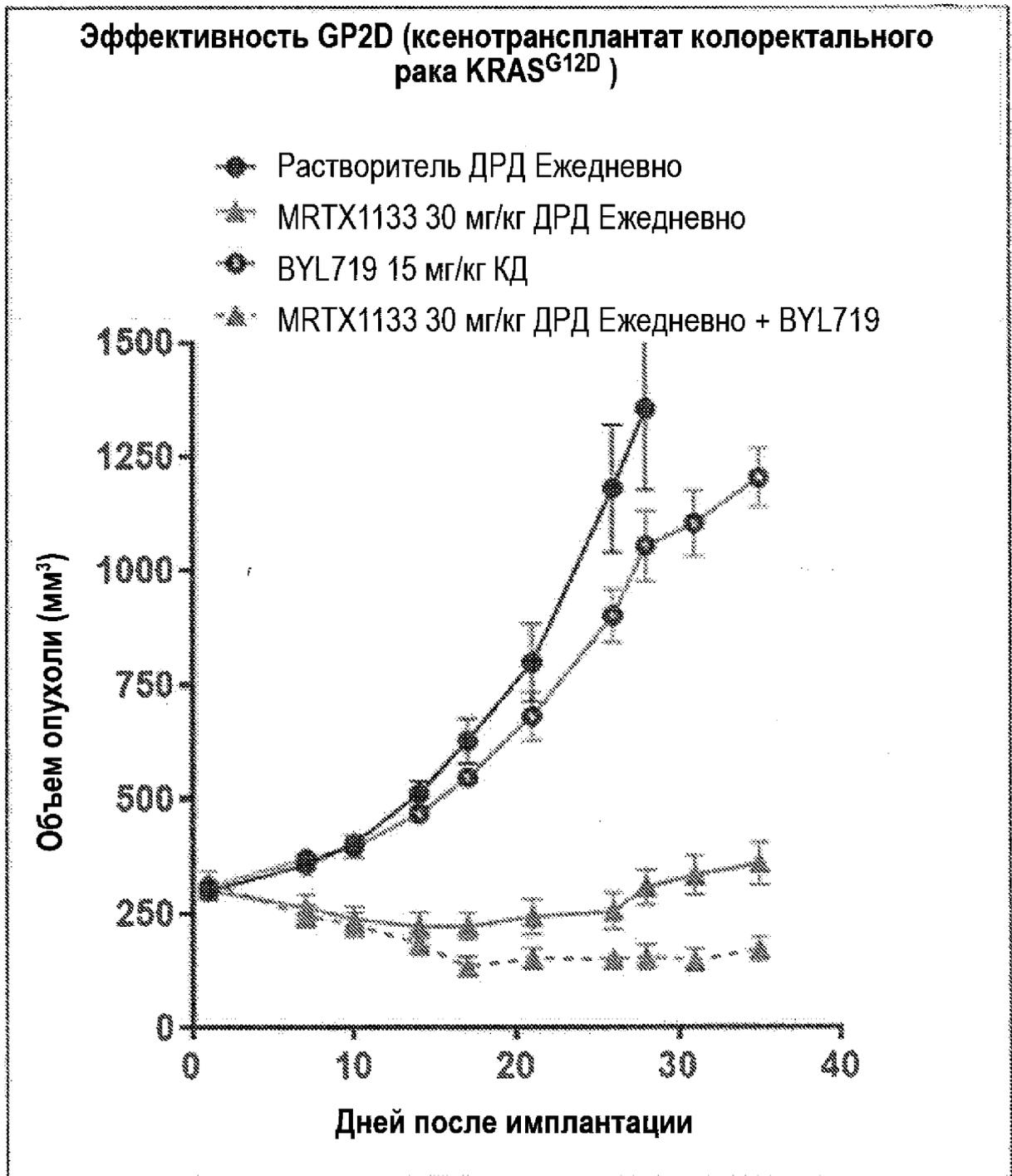
Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4

