

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202490900 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.07.29(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 ИРИНОТЕКАНОМ И
СООТВЕТСТВУЮЩИЕ СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ

(31) 63/252,405

(72) Изобретатель:

(32) 2021.10.05

Халлин Джилл, Кристенсен Джеймс

(33) US

Гейл, Боукат Вики, Олсон Питер (US)

(86) PCT/US2022/045625

(74) Представитель:

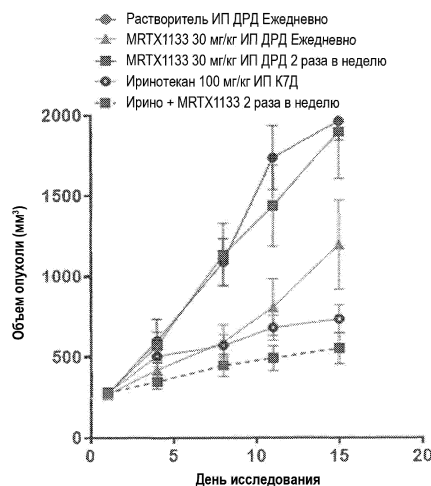
(87) WO 2023/059600 2023.04.13

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 иринотекана (или его аналога) и ингибитора KRas G12D, фармацевтическим композициям, содержащим такие композиции, наборам, включающим такие композиции, и способам их применения.

LS180 (ксенотрансплантат колоректального рака KRAS^{G12D})

A1

202490900

202490900

A1

КОМБИНАЦИИ ИНГИБИТОРОВ KRAS G12D С ИРИНОТЕКАНОМ 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 иринотекана, 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. [No authors listed] 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/anie201201358), 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; и 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*.

Иринотекан

[007] Иринотекан, продающийся под разными торговыми наименованиями – это химиотерапевтический цитотоксический препарат, одобренный для лечения рака толстой кишки и мелкоклеточного рака легких. Он вводится внутривенно, часто вместе с другими химиотерапевтическими препаратами. Иринотекан активируется посредством гидролиза до SN-38, ингибитора топоизомеразы I. Затем он инактивируется путем глюкуронирования уридиндифосфат глюкуронозилтрансферазой 1A1 (UGT1A1). Ингибирование топоизомеразы I активным метаболитом SN-38 в конечном итоге приводит к ингибированию как репликации, так и транскрипции ДНК. Молекулярное действие иринотекана проявляется в захвате подмножества комплексов расщепления ДНК топоизомеразой-1, тех, которые имеют гуанин +1 в последовательности ДНК. Одна молекула иринотекана укладывается против пар оснований, фланкирующих сайт расщепления, вызванного топоизомеразой, и отравляет (инактивирует) фермент топоизомеразу 1.

[008] Иринотекан – гидрофильное соединение с большим объемом распределения (400 л/м²). При физиологическом pH иринотекан и его активный метаболит этил-10-гидроксикамптотецин (SN-38) присутствуют в двух равновесных изоформах, зависящих от pH; противоопухолевое активное лактонное кольцо гидролизуется до карбоксилатной изоформы. В плазме крови большая часть иринотекана и SN-38 связана с альбумином, который стабилизирует их лактонные формы. В крови иринотекан и SN-38 связываются с тромбоцитами и эритроцитами.

[009] Иринотекан имеет линейный фармакокинетический профиль. Популяционные фармакокинетические модели предполагали трехкамерную модель для иринотекана и двухкамерную модель для SN-38. SN-38 имеет короткий период полураспада (около 8 минут). Пиковая концентрация в плазме крови достигается через 2 часа после инфузии. Также SN-38 демонстрирует второй пик концентрации в плазме крови из-за его энтерогепатической рециркуляции и высвобождения из эритроцитов. Около 2-5% пролекарства иринотекана гидролизуется в активный метаболит SN-38 в печени двумя карбоксилэстеразными ферментами (CES1 и CES2), а в плазме крови – бутирилхолинэстеразой (hBChE). CES2 имеет в 12,5 раз большее сродство к иринотекану, чем CES1. В то время как бутирилхолинэстераза имеет в 6 раз большую активность в отношении иринотекана, чем CES. После превращения SN-38 активно транспортируется в печень с помощью транспортера органического анион-транспортирующего полипептида (OATP) 1B1.

[0010] SN-38 инактивируется посредством глюкуронидирования до SN-38G (β-глюкуронидный конъюгат) несколькими ферментами уридиндифосфат

глюкуронозилтрансферазы (UGTs) в печени (UGT1A1, UGT1A9) и внепеченочно (UGT1A1, UGT1A7, UGT1A10) и выводится в желчь. Несколько полиморфизмов UGT влияют на фармакокинетику иринотекана, например, снижение активности UGT1 может привести к тяжелой токсичности. Кроме того, UGT1A1 конъюгирует билирубин, а глюкуронирование билирубина – еще один фактор риска повышенной токсичности.

Другие химиотерапевтические препараты

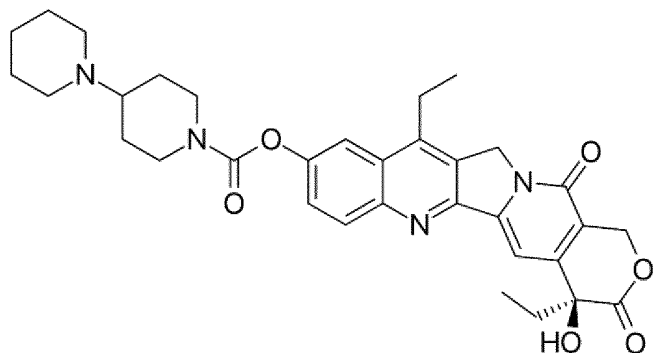
[0011] Другие химиотерапевтические препараты, используемые так же или сходно с иринотеканом и аналогами иринотекана, включают оксалиплатин, гемцитабин, доцетаксел, 5FU, пеметрексед, SN-38, абраксан и наб-паклитаксел.

[0012] Хотя иринотекан является мощным противораковым препаратом, проявляющим активность как самостоятельно, так и в сочетании с другими химиотерапевтическими средствами, относительная сила и/или наблюдаемый максимальный эффект иринотекана или схем на его основе могут 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 иринотекана.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

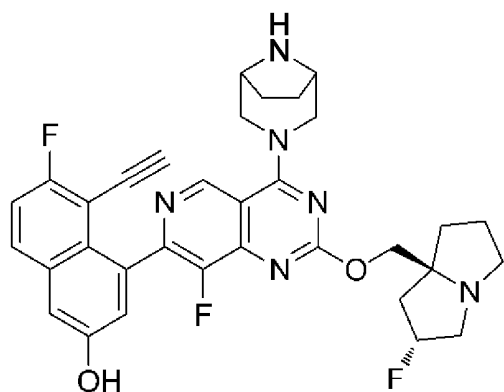
[0013] Комбинированная терапия настоящего изобретения, в одном из аспектов, усиливает действие ингибиторов KRas G12D, что приводит к повышению эффективности ингибиторов KRas G12D, раскрытых в настоящем документе. Комбинированная терапия настоящего изобретения, в другом аспекте, предлагает улучшенную 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 иринотекана:



(S)-4,11-диэтил-3,4,12,14-тетрагидро-4-гидрокси-3,14-диоксо-1H-пирано[3',4':6,7]индолизино[1,2-β]хинолин-9-ил эфир[1,4'-бипиперидина]-1'-карбоновой кислоты тригидрат моногидрохлорид
Молекулярная формула: $C_{33}H_{38}N_4O_6$

или его фармацевтически приемлемой соли (в частности, коммерчески доступная форма монохлорида тригидрата, обычно обозначаемая $\cdot 3H_2O \cdot HCl$), и ингибитора KRas G12D MRTX1133:



4-(4-((1R,5S)-3,8-дизабицикло[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 приемлемой соли.

[0015] В другом аспекте изобретения предложены терапевтически эффективные комбинации иринотекана или аналога иринотекана, такого как топотекан, белотекан, трастузумаб дерукстекан или камптотецин, или их фармацевтически приемлемой соли, и ингибитора KRas G12D MRTX1133 или его фармацевтически приемлемой соли.

[0016] В другом аспекте изобретения для применения в способах предложены фармацевтические композиции, содержащие терапевтически эффективное количество комбинации иринотекана, аналога иринотекана или его фармацевтически приемлемой соли и ингибитора KRas G12D MRTX1133, или аналогов MRTX1133 и родственных соединений, таких как любое из соединений, раскрытое и описанное 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.

[0017] В одном из аспектов изобретения предлагаются способы лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества комбинации иринотекана или его фармацевтически приемлемой соли и ингибитора KRas G12D MRTX1133 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции.

[0018] В другом аспекте 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 MRTX1133 или аналога MRTX1133 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции.

[0019] 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, колоректальный рак, рак эндометрия и немелкоклеточный рак легкого.

[0020] В некоторых аспектах изобретения иринотекан и ингибитор Kras G12D (например, MRTX1133), являются единственными активными агентами в представленных композициях и способах.

[0021] Помимо иринотекана или его фармацевтически приемлемой соли, примеры аналогов иринотекана, пригодных для применения в предложенных композициях и способах, включают, без ограничения, топотекан, белотекан, трастузумаб дерукстекан и камптотецин или его фармацевтически приемлемую соль.

[0022] Химиотерапевтические агенты, помимо иринотекана и аналогов иринотекана, которые могут эффективно использоваться в комбинации с MRTX1133, аналогами MRTX1133 или их солями, включают: оксалиплатин, гемцитабин, доцетаксел, 5FU, пеметрексед, SN-38, абраксан, паклитаксел и наб-паклитаксел. Также включен гемцитабин, используемый в комбинации с наб-паклитакселем (и в дальнейшей комбинации с MRTX1133, аналогами MRTX1133 или их солями).

[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-7a-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-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 приемлемые соли.

[0024] В еще одном аспекте изобретения предложены способы повышения чувствительности раковой клетки к ингибитору Kras G12D, включающие приведение в контакт раковой клетки с терапевтически эффективным количеством комбинации

иринотекана (или аналога иринотекана) или его фармацевтически приемлемой соли и ингибитора Kras G12D, такого как MRTX1133 (или аналога MRTX1133) или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, где иринотекан или аналог иринотекана (или соль) повышает 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 предложены 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, одобренного FDA анализом или набором); и (б) введение пациенту терапевтически эффективного количества комбинации иринотекана или аналога иринотекана или его фармацевтически приемлемой соли и ингибитора Kras G12D, такого как MRTX1133 или аналог MRTX1133, или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, где иринотекан или аналог иринотекана или его фармацевтически приемлемая соль повышает чувствительность Kras G12D-ассоциированного рака к MRTX1133 или аналогу MRTX1133.

[0026] Также в настоящем документе предложены наборы, содержащие иринотекан, аналог иринотекана или его фармацевтически приемлемую соль и ингибитор Kras G12D MRTX1133 или аналог MRTX1133 или его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтическую композицию. Также предложен набор, содержащий иринотекан, аналог иринотекана или его фармацевтически приемлемую соль и ингибитор Kras G12D MRTX1133 или аналог MRTX1133 или его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтическую композицию для применения в лечении рака, вызванного Kras G12D.

[0027] В другом аспекте изобретения предложен набор, содержащий дозу иринотекана, аналога иринотекана или его фармацевтически приемлемую соль и ингибитор Kras G12D MRTX1133, аналог MRTX1133 или его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтическую композицию в количестве, эффективном для подавления пролиферации раковых клеток у субъекта. В некоторых случаях набор включает вкладыш с инструкцией по применению иринотекана, аналога иринотекана или его фармацевтически приемлемой соли и ингибитора Kras G12D MRTX1133, аналога MRTX1133 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции. Вкладыш может содержать один набор инструкций по применению иринотекана, аналога иринотекана или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с ингибитором Kras G12D MRTX1133 или

аналогом MRTX1133 или его фармацевтически приемлемой солью или фармацевтической композицией.

[0028] 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

[0029] На ФИГ. 1 показаны средние объемы опухолей в ксенотрансплантатах мышей для MRTX1133, отдельно и в комбинации с иринотеканом (клеточная линия рака толстой кишки LS180).

[0030] На ФИГ. 2 показаны средние объемы опухолей в ксенотрансплантатах мышей для MRTX1133, отдельно и в комбинации с иринотеканом (клеточная линия рака поджелудочной железы PANC0203).

[0031] На ФИГ. 3 показаны средние объемы опухолей в ксенотрансплантатах мышей для MRTX1133, отдельно и в комбинации с иринотеканом (клеточная линия рака прямой кишки SNU1033).

ДЕТАЛЬНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0032] Настоящее изобретение относится к комбинированным терапиям для лечения рака Kras G12D. В частности, настоящее изобретение относится к способам лечения рака у субъекта нуждающегося в этом, включающим введение субъекту терапевтически эффективного количества иринотекана или аналога иринотекана или его фармацевтически приемлемой соли («иринотекан») и ингибитора Kras G12D MRTX1133 или аналога MRTX1133 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, фармацевтическим композициям, содержащим терапевтически эффективные количества этих двух агентов, наборам, содержащим композиции, и способами их применения.

[0033] Комбинации иринотекана, его аналогов или его фармацевтически приемлемой соли с ингибитором Kras G12D, таким как MRTX1133 или аналог MRTX1133 или его фармацевтически приемлемой солью или фармацевтической композицией, повышают эффективность ингибитора Kras G12D против раковых клеток, экспрессирующих Kras G12D, тем самым увеличивая эффективность и терапевтический индекс ингибитора Kras G12D или его фармацевтически приемлемой соли.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

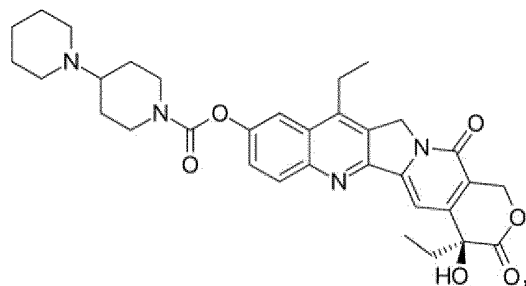
[0034] Если не определено иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в области техники, к которой относится настоящее изобретение. Все патенты, патентные заявки и публикации, упомянутые в настоящем документе, включены в него посредством ссылки.

[0035] 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.

[0036] Используемый в настоящем документе «ингибитор Kras G12D» относится к соединениям, подобным тем, которые предложены 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.

[0037] 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.

[0038] Используемый в настоящем документе «иринотекан» относится к соединению:



чаще всего в форме тригидрата монохлорида, но также и в других солевых, и/или гидратированных, и/или сольватированных формах.

[0039] Используемый в настоящем документе «аналог иринотекана» означает соединение, структурно родственное иринотекану, такое как топотекан, белотекан, трастузумаб дерукстекан или камптотецин.

[0040] 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).

[0041] 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.

[0042] 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.

[0043] 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).

[0044] 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, например иринотекана 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.

[0045] 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.

[0046] 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 иринотекана или аналога иринотекана, или его фармацевтически приемлемой соли, и ингибитора Kras G12D MRTX1133 или аналога MRTX1133 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции 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 иринотекана, аналога иринотекана или его фармацевтически приемлемой соли и ингибитора Kras G12D MRTX1133 или аналога MRTX1133 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции приводит к увеличению продолжительности выживания без прогрессирования («ВБП») у пациентов по сравнению с лечением только ингибитором Kras G12D. В одном из вариантов реализации терапевтически эффективное количество комбинации иринотекана, аналога иринотекана или его фармацевтически приемлемой соли и ингибитора Kras G12D MRTX1133 или аналога MRTX1133 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции приводит к увеличению регрессии опухоли у пациентов по сравнению с лечением только ингибитором Kras G12D. В одном из вариантов реализации терапевтически эффективное количество комбинации иринотекана, аналога иринотекана или его фармацевтически приемлемой соли и ингибитора Kras G12D MRTX1133 или аналога MRTX1133 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции приводит к увеличению ингибирования роста опухоли у субъектов по сравнению с лечением только ингибитором Kras G12D. В одном варианте реализации терапевтически эффективное количество комбинации иринотекана или аналога иринотекана или его фармацевтически приемлемой соли и ингибитора Kras G12D MRTX1133 или аналога MRTX1133 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции 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.

[0047] 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.

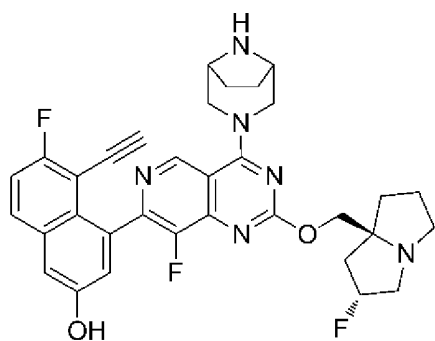
[0048] Используемое в настоящем документе «облегчение» симптомов конкретного расстройства при приеме конкретной фармацевтической композиции означает любое ослабление, постоянное или временное, длительное или преходящее, которое может быть отнесено к приему композиции или связано с ним.

[0049] 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

[0050] 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.

[0051] 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.

[0052] 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.

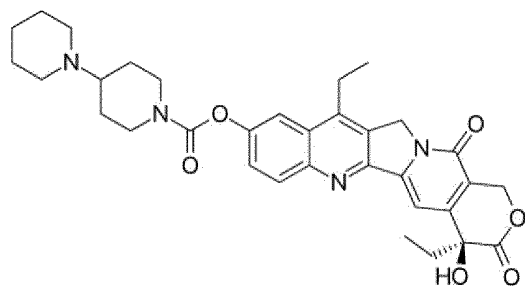
[0053] В одном варианте реализации ингибитор Kras G12D MRTX1133, используемое в способах, включает соли упомянутых соединений, например, соли, образованные с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, фосфорная кислота, азотная кислота, 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).

[0054] Способы получения ингибиторов Kras G12D, раскрытые в настоящем документе, известны. Например, в WO2021/041671 описаны общие реакционные схемы для получения соединений, включающие MRTX1133 и аналоги MRTX1133, а также приведены подробные синтетические маршруты для получения этих соединений.

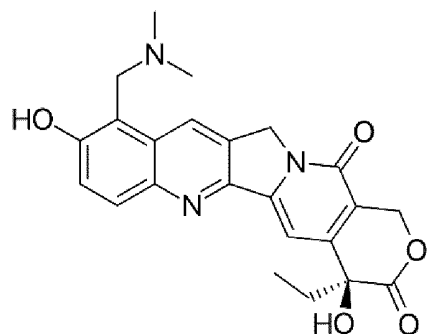
ИРИНОТЕКАН И АНАЛОГИ ИРИНОТЕКАНА

[0055] В одном из вариантов реализации иринотекан или аналог иринотекана по настоящему изобретению представляет собой иринотекан:



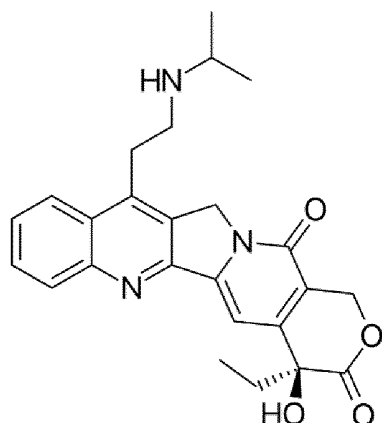
[0056] В одном варианте реализации иринотекан представляет собой тригидратную монохлоридную форму, обычно обозначаемую •3H₂O •HCl.

[0057] В одном из вариантов реализации иринотекан или аналог иринотекана по настоящему изобретению представляет собой аналог иринотекана – топотекан:



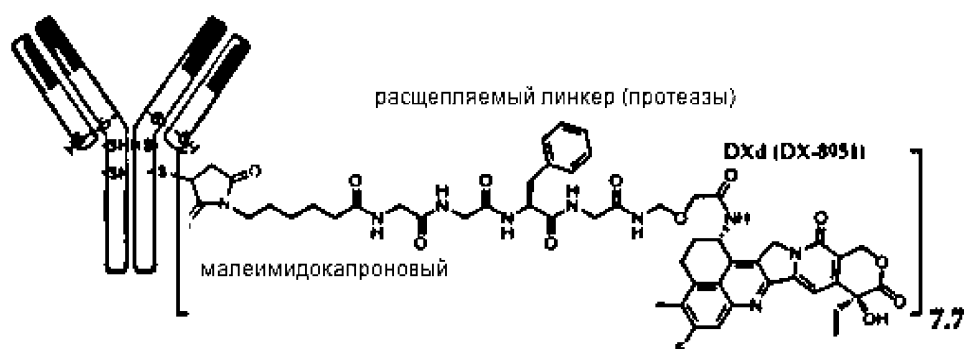
или его фармацевтически приемлемую соль.

[0058] В одном из вариантов реализации иринотекан или аналог иринотекана по настоящему изобретению представляет собой аналог иринотекана – белотекан:



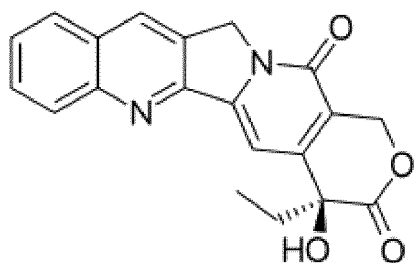
или его фармацевтически приемлемую соль.

[0059] В одном из вариантов реализации иринотекан или аналог иринотекана по настоящему изобретению представляет собой аналог иринотекана трастузумаб-дерукстекан:



или его фармацевтически приемлемую соль.

[0060] В одном из вариантов реализации иринотекан или аналог иринотекана по настоящему изобретению представляет собой аналог иринотекана – камптотецин:



или его фармацевтически приемлемую соль.

[0061] Иринотекан и аналоги иринотекана 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.

[0062] В другом варианте реализации упомянутые иринотекан и аналоги иринотекана 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 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).

[0063] Способы получения иринотекана и аналогов иринотекана хорошо известны, и эти соединения коммерчески доступны.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ

[0064] Иринотекан или аналоги иринотекана или их фармацевтически приемлемая соль, и Kras G12D MRTX1133 или аналоги MRTX1133 или их фармацевтически приемлемые соли, могут быть составлены в фармацевтические композиции.

[0065] В другом аспекте изобретения предложены фармацевтические композиции, содержащие иринотекан или аналог иринотекана или его фармацевтически приемлемую соль, и Kras G12D 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. Иринотекан или аналоги иринотекана или его фармацевтически приемлемая соль и ингибитор Kras G12D MRTX1133 или аналоги MRTX1133 или их фармацевтически приемлемые соли могут быть независимо составлены любым способом, известным в данной области, и могут быть получены для введения любым способом, включая, без ограничения, парентерально, перорально, сублингвально, трансдермально, местно, интраназально, интратрахеально, внутривенно или интратректально. В некоторых вариантах реализации изобретения два вышеупомянутых компонента вводятся внутривенно в условиях стационара. В одном варианте реализации введение может быть пероральным.

[0066] 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.

[0067] 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).

[0068] 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.

[0069] Фармацевтические композиции, содержащие ингибитор иринотекан или аналоги иринотекана или его фармацевтически приемлемую соль, и Kras G12D MRTX1133 или аналоги MRTX1133 или их фармацевтически приемлемые соли или фармацевтическую композицию, могут быть использованы в описанных в настоящем документе способах.

СОВМЕСТНОЕ ВВЕДЕНИЕ

[0070] Иринотекан, аналоги иринотекана или его фармацевтически приемлемая соль и Kras G12D MRTX1133 или аналоги MRTX1133 или его фармацевтически приемлемая соль могут быть составлены в отдельных или индивидуальных лекарственных формах, которые могут быть совместно введены друг за другом. 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.

[0071] Фармацевтические композиции, содержащие иринотекан или аналоги иринотекана или его фармацевтически приемлемую соль и Kras G12D MRTX1133 или аналоги MRTX1133 или его фармацевтически приемлемую соль, для использования в способах могут быть одновременными, отдельными или последовательными применениями. В одном варианте реализации иринотекан или аналог иринотекана или его фармацевтически приемлемая соль вводится до введения Kras G12D соединения MRTX1133 или аналога MRTX1133 или его фармацевтически приемлемой соли. В другом варианте реализации иринотекан или аналог иринотекана или его фармацевтически приемлемая соль вводится после введения Kras G12D соединения MRTX1133 или аналога MRTX1133 или его фармацевтически приемлемой соли. В другом варианте реализации иринотекан или аналог иринотекана или его фармацевтически приемлемая соль вводится примерно одновременно с введением Kras G12D соединения MRTX1133 или аналога MRTX1133 или его фармацевтически приемлемой соли.

[0072] Раздельное введение каждого ингибитора, в разное время и разными путями, в некоторых случаях было бы выгодно. Таким образом, компоненты комбинации, т.е. иринотекан или аналог иринотекана или его фармацевтически приемлемая соль и Kras G12D MRTX1133 или аналоги MRTX1133 или его фармацевтически приемлемая соль, не обязательно должны быть введены в одно и то же время или в любом порядке.

[0073] 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 иринотекан или аналог иринотекана или его фармацевтически приемлемая соль и Kras G12D MRTX1133 или аналог MRTX1133 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция, дозируются каждый в своей соответствующей МПД. В одном из вариантов реализации иринотекан или аналог иринотекана или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция дозируется на уровне МПД, и Kras G12D MRTX1133 или аналог MRTX1133 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция дозируется в количестве, меньшем, чем МПД. В одном из вариантов реализации иринотекан или аналог иринотекана или его фармацевтически приемлемая соль дозируется в количестве, меньшем, чем МПД, и Kras G12D MRTX1133 или аналог MRTX1133 или его фармацевтически приемлемая соль, дозируется на уровне 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.

[0074] В одном из вариантов реализации одну дозу ингибитора Kras G12D соединения MRTX1133 или аналога MRTX1133, или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, вводят каждый 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 или фармацевтической композиции, вводят каждый день (т.е. ДРД). В другом варианте реализации три дозы ингибитора Kras G12D соединения MRTX1133 или аналога MRTX1133, или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, вводят каждый день (т.е. ТРД).

[0075] В одном из вариантов реализации иринотекан или аналог иринотекана или его фармацевтически приемлемую соль вводятся ОРД. В другом варианте реализации иринотекан или аналог иринотекана или его фармацевтически приемлемую соль вводят ДРД. В другом варианте реализации иринотекан или аналог иринотекана или его фармацевтически приемлемую соль вводят ТРД.

[0076] В одном из вариантов реализации один раз в день вводят единичную дозу иринотекан или аналога иринотекана или его фармацевтически приемлемой соли и ингибитора Kras G12D MRTX1133 или аналога MRTX1133 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции.

[0077] Примеры иринотекана и аналогов иринотекана или их фармацевтически приемлемых солей, пригодных для использования в предложенных композициях и способах, включают упомянутые в настоящем документе, например: иринотекан, топотекан, белотекан, трастузумаб дерукстекан и камптотецин.

[0078] 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-этинил-6-фторнафталин-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-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-

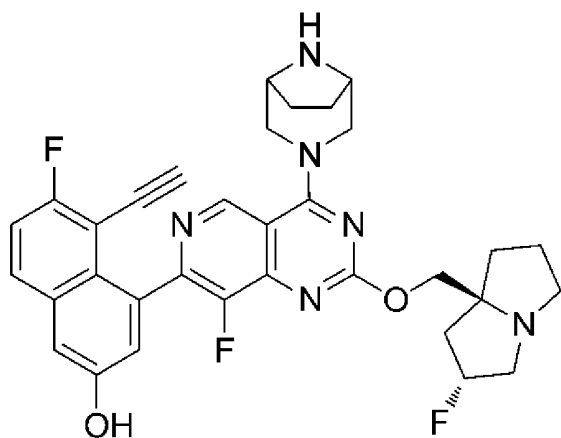
дифторнафталин-2-ол; 4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7а-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-хлорнафталин-2-ол; 4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7а-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-этил-6-фторнафталин-2-ол; 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 и фармацевтически приемлемое вспомогательно вещество.

КОМБИНИРОВАННЫЕ ТЕРАПИИ

[0079] В одном аспекте 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 MRTX1133 или аналога MRTX1133 или его фармацевтически приемлемой соли или 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, колоректальный рак, рак эндометрия и немелкоклеточный рак легкого.

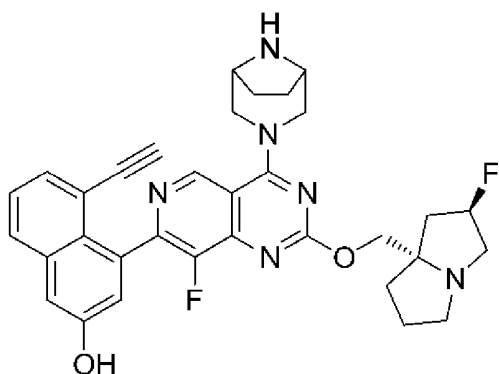
[0080] В еще одном аспекте изобретения предложены способы повышения чувствительности раковой клетки к ингибитору KRas G12D, включающие приведение в контакт раковой клетки с эффективным количеством комбинации иринотекана или аналога иринотекана или его фармацевтически приемлемой соли и ингибитора KRas G12D MRTX1133 или аналога MRTX1133 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, где иринотекан или аналог иринотекана или его фармацевтически приемлемая соль повышает 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*.

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



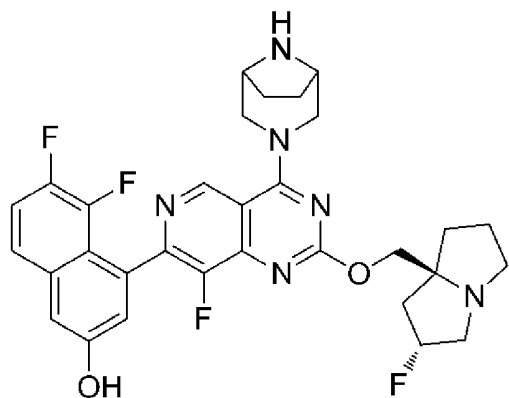
и иринотекана, аналога иринотекана или его фармацевтически приемлемой соли.

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



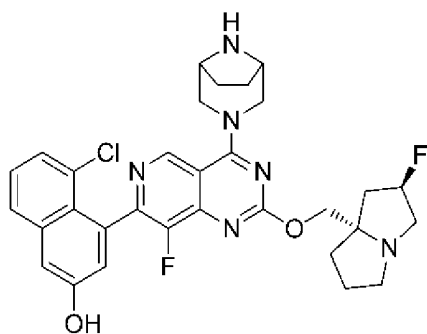
и иринотекана, аналога иринотекана или его фармацевтически приемлемой соли.

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



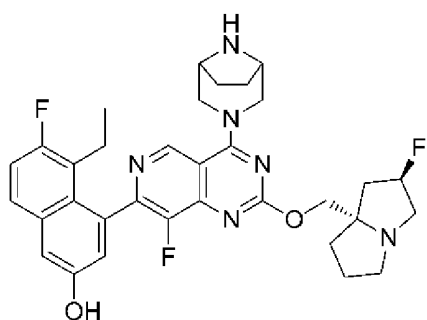
и иринотекана, аналога иринотекана или его фармацевтически приемлемой соли.

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



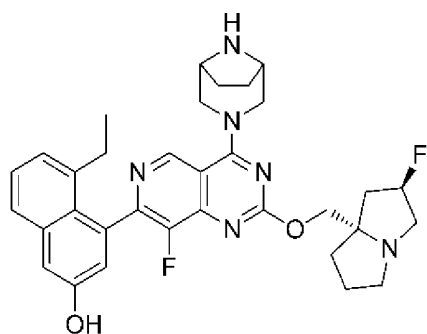
и иринотекана, аналога иринотекана или его фармацевтически приемлемой соли.

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



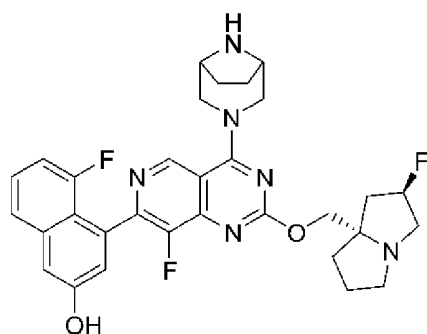
и иринотекана, аналога иринотекана или его фармацевтически приемлемой соли.

[0086] В одном варианте реализации комбинированная терапия включает комбинацию соединения, имеющего формулу:



и иринотекана, аналога иринотекана или его фармацевтически приемлемой соли.

[0087] В одном варианте реализации комбинированная терапия включает комбинацию соединения, имеющего формулу:



и иринотекана, аналога иринотекана или его фармацевтически приемлемой соли.

[0088] В одном из вариантов реализации иринотекан, аналог иринотекана или его фармацевтически приемлемая соль, упомянутые выше, представляет собой иринотекан.

[0089] В одном из вариантов реализации иринотекан, аналог иринотекана или его фармацевтически приемлемая соль, упомянутые выше, представляет собой топотекан.

[0090] В одном из вариантов реализации иринотекан, аналог иринотекана или его фармацевтически приемлемая соль, упомянутые выше, представляет собой белотекан.

[0091] В одном из вариантов реализации иринотекан, аналог иринотекана или его фармацевтически приемлемая соль, упомянутые выше, представляет собой трастузумаб дерукстекан.

[0092] В одном из вариантов реализации иринотекан, аналог иринотекана или его фармацевтически приемлемая соль, упомянутые выше, представляет собой камптотецин.

[0093] 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.

[0094] 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.

[0095] 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 иринотекана или аналога иринотекана или его фармацевтически приемлемой соли и ингибитора KRas G12D MRTX1133 или аналога MRTX1133 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, где иринотекан или аналог иринотекана или его фармацевтически приемлемая соль повышает чувствительность KRas G12D-ассоциированного рака к ингибитору KRas G12D. В одном из вариантов реализации KRas G12D-ассоциированный рак представляет собой колоректальный рак. В одном из вариантов реализации KRas G12D-ассоциированный рак представляет собой рак поджелудочной железы. В одном из вариантов реализации KRas G12D-ассоциированный рак представляет собой рак эндометрия. В одном из вариантов реализации KRas G12D-ассоциированный рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого.

[0096] В одном из вариантов реализации терапевтически эффективное количество комбинации иринотекана, аналога иринотекана или его фармацевтически приемлемой соли и ингибитора KRas G12D MRTX1133 или аналога MRTX1133 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции 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 иринотекана или аналога иринотекана или его фармацевтически приемлемой соли и ингибитора KRas G12D MRTX1133 или аналога MRTX1133 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции приводит к увеличению продолжительности выживания без прогрессирования («ВБП») у пациентов по сравнению с лечением только ингибитором KRas G12D. В одном из вариантов реализации терапевтически эффективное количество комбинации иринотекана или аналога иринотекана или его фармацевтически приемлемой соли и ингибитора KRas G12D MRTX1133 или аналога MRTX1133 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции приводит к увеличению регрессии опухоли у пациентов по сравнению с лечением только ингибитором KRas G12D. В одном из вариантов реализации терапевтически эффективное количество комбинации иринотекана или аналога иринотекана или его фармацевтически приемлемой соли и ингибитора KRas G12D MRTX1133 или аналога MRTX1133 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции приводит к увеличению ингибирования роста опухоли у субъектов по сравнению с лечением только ингибитором KRas G12D. В одном варианте реализации терапевтически эффективное количество комбинации иринотекана или аналога иринотекана или его фармацевтически приемлемой соли и ингибитора KRas G12D MRTX1133 или аналога MRTX1133 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции приводит к увеличению продолжительности стабильного заболевания у субъектов по сравнению с лечением только ингибитором KRas G12D.

[0097] В другом варианте реализации иринотекан или аналог иринотекана или его фармацевтически приемлемая соль вводятся в комбинации с ингибитором KRas G12D MRTX1133 или аналогом MRTX1133 или фармацевтически приемлемой солью или фармацевтической композицией после того, как наблюдается прогрессирование заболевания при монотерапии KRas G12D, при этом комбинированная терапия приводит к усилению клинического эффекта для пациента за счет увеличения ОБ, ВБП, регрессии опухоли, ингибирования роста опухоли или продолжительности стабильного заболевания у пациента. В одном варианте реализации ингибитор KRas G12D представляет собой соединение, выбранное из аналогов MRTX1133 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-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-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-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.

[0098] В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация включает терапевтически эффективные количества MRTX1133 или его фармацевтически приемлемой соли и иринотекана или его фармацевтически приемлемой соли.

[0099] В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация включает терапевтически эффективные количества MRTX1133 или его фармацевтически приемлемой соли и топотекана или его фармацевтически приемлемой соли.

[00100] В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация включает терапевтически эффективные количества MRTX1133 или его фармацевтически приемлемой соли и белотекана или его фармацевтически приемлемой соли.

[00101] В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация включает терапевтически эффективные количества MRTX1133 или его фармацевтически приемлемой соли и трастузумаба дерукстекана или его фармацевтически приемлемой соли.

[00102] В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация включает терапевтически эффективные количества MRTX1133 или его фармацевтически приемлемой соли и камптотецина или его фармацевтически приемлемой соли.

[00103] Композиции и способы, предлагаемые в настоящем документе, 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, остеохондрома (остеокартилагинозные 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 (астроциты, медуллобластома, глиома, эпендимы, гермины (пинеаломы), мультиформная глиобластома, олигодендроглиома, шваннома, ретинобластома, врожденные опухоли), нейрофиброма спинного мозга, менингиома, глиома, саркома); Гинекологические: матка (карцинома эндометрия), шейка матки (карцинома шейки матки, предопухолевая 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.

[00104] Также в настоящем документе предложен 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, одобренного FDA анализом или набором); и (б) введение пациенту терапевтически эффективного количества комбинации иринотекана или аналога иринотекана или его фармацевтически приемлемой соли и ингибитора KRas G12D, такого как MRTX1133 или аналог MRTX1133, или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, где иринотекан или аналог иринотекана или его фармацевтически приемлемая 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-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-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.

[00105] В одном варианте реализации используется иринотекан или аналог иринотекана или его фармацевтически приемлемая соль, например, топотекан, белотекан, трастузумаб дерукстекан или камптотецин.

[00106] В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация включает терапевтически эффективные количества иринотекана или его фармацевтически приемлемой соли.

[00107] В другом варианте реализации терапевтическая комбинация включает терапевтически эффективные количества топотекана или его фармацевтически приемлемой соли.

[00108] В другом варианте реализации терапевтическая комбинация включает терапевтически эффективные количества белотекана или его фармацевтически приемлемой соли.

[00109] В другом варианте реализации терапевтическая комбинация включает терапевтически эффективные количества трастузумаба дерукстекана или его фармацевтически приемлемой соли.

[00110] В другом варианте реализации терапевтическая комбинация включает терапевтически эффективные количества камптотецина или его фармацевтически приемлемой соли.

[00111] В другом варианте реализации терапевтическая комбинация включает терапевтически эффективные количества MRTX1133.

[00112] 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-7а-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-7а-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-7а-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-7а-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-7а(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-7-а-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-фторнафталин-2-ола или его фармацевтически приемлемых солей.

[00113] В одном из вариантов реализации KRas G12D MRTX1133 или его фармацевтически приемлемую соль вводят парентерально, перорально, сублингвально, трансдермально, местно, интраназально, интратрахеально, внутривенно или интаректально 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.

[00114] В одном варианте реализации иринотекан или аналог иринотекана или его фармацевтически приемлемую соль вводят внутривенно в количестве от около 20 мг до около 500 мг (например, от около 20 мг до около 480 мг, от около 20 мг до около 460 мг, от около 20 мг до около 440 мг, от около 20 мг до около 420 мг, от около 20 мг до около 400 мг, от около 20 мг до около 380 мг, от около 20 мг до около 360 мг, от около 20 мг до около 340 мг, от около 20 мг до около 320 мг, от около 20 мг до около 300 мг, от около 20 мг до около 280 мг, от около 20 мг до около 260 мг, от около 20 мг до около 240 мг, от около 20 мг до около 220 мг, от около 20 мг до около 200 мг, от около 20 мг до около 180 мг, от около 20 мг до около 160 мг, от около 20 мг до около 140 мг, от около 20 мг до около 120 мг, от около 20 мг до около 100 мг, от около 20 мг до около 80 мг, от около 20 мг до около 60 мг, от около 20 мг до около 40 мг, от около 40 мг до около 500 мг, от около 40 мг до около 480 мг, от около 40 мг до около 460 мг, от около 40 мг до около 440 мг, от около 40 мг до около 420 мг, от около 40 мг до около 400 мг, от около 40 мг до около 380 мг, от около 40 мг до около 360 мг, от около 40 мг до около 340 мг, от около 40 мг до около 320 мг, от около 40 мг до около 300 мг, от около 40 мг до около 280 мг, от около 40 мг до около 260 мг, от около 40 мг до около 240 мг, от около 40 мг до около 220 мг, от около 40 мг до около 200 мг, от около 40 мг до около 180 мг, от около 40 мг до около 160 мг, от около 40 мг до около 140 мг, от около 40 мг до около 120 мг, от около 40 мг до около 100 мг, от около 40 мг до около 80 мг, от около 40 мг до около 60 мг, от около 60 мг до около 500 мг, от около 60 мг до около 480 мг, от около 60 мг до около 460 мг, от около 60 мг до около 440 мг, от около 60 мг до около 420 мг, от около 60 мг

мг, от около 300 мг до около 460 мг, от около 300 мг до около 440 мг, от около 300 мг до около 420 мг, от около 300 мг до около 400 мг, от около 300 мг до около 380 мг, от около 300 мг до около 360 мг, от около 300 мг до около 340 мг, от около 300 мг до около 320 мг, от около 320 мг до около 500 мг, от около 320 мг до около 480 мг, от около 320 мг до около 460 мг, от около 320 мг до около 440 мг, от около 320 мг до около 420 мг, от около 320 мг до около 400 мг, от около 320 мг до около 380 мг, от около 320 мг до около 360 мг, от около 320 мг до около 340 мг, от около 340 мг до около 500 мг, от около 340 мг до около 480 мг, от около 340 мг до около 460 мг, от около 340 мг до около 440 мг, от около 340 мг до около 420 мг, от около 340 мг до около 400 мг, от около 340 мг до около 380 мг, от около 340 мг до около 360 мг, от около 360 мг до около 500 мг, от около 360 мг до около 480 мг, от около 360 мг до около 460 мг, от около 360 мг до около 440 мг, от около 360 мг до около 420 мг, от около 360 мг до около 400 мг, от около 360 мг до около 380 мг, от около 380 мг до около 500 мг, от около 380 мг до около 480 мг, от около 380 мг до около 460 мг, от около 380 мг до около 440 мг, от около 380 мг до около 420 мг, от около 380 мг до около 400 мг, от около 400 мг до около 500 мг, от около 400 мг до около 480 мг, от около 400 мг до около 460 мг, от около 400 мг до около 440 мг, от около 400 мг до около 420 мг, от около 420 мг до около 500 мг, от около 420 мг до около 480 мг, от около 420 мг до около 460 мг, 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 течение периода времени.

[00115] В одном из вариантов реализации иринотекан вводят внутривенно посредством 30- или 90-минутных инфузий по 125 мг/м^2 еженедельно в течение четырех из каждых шести недель или по 350 мг/м^2 каждые три недели.

[00116] В другом варианте реализации иринотекан вводят внутривенно посредством 30- или 90-минутных инфузий в количестве менее 125 мг/м^2 еженедельно в течение четырех из каждых шести недель или менее 350 мг/м^2 каждые три недели.

[00117] В одном из вариантов реализации иринотекан вводят внутривенно в соответствии с указаниями на этикетке препарата CAMPTOSAR®.

[00118] 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.

[00119] 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.

[00120] В некоторых вариантах реализации способы, предложенные в настоящем документе, могут привести к уменьшению на 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%) объема 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 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).

[00121]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.

[00122]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% - 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%) времени выживания пациента (например по сравнению с пациентом, имеющим аналогичный рак и получающим другое лечение или не получающим лечение).

[00123] 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

[00124] Настоящее изобретение также относится к набору, включающему иринотекан или аналог иринотекана или его фармацевтически приемлемую соль и ингибитор KRas G12D MRTX1133 или аналог MRTX1133, или его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтическую композицию, для применения в лечении рака.

[00125] В другом аспекте изобретение предлагает набор, содержащий дозу иринотекана или аналога иринотекана или его фармацевтически приемлемой соли и дозу ингибитора KRas G12D соединения MRTX1133 или аналога MRTX1133 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции 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.

[00126] 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 иринотекана

[00127] Иммунокомпрометированным голым/голым мышам инокулируют в правую заднюю конечность клетки, содержащие мутацию KRas G12D. Когда объем опухоли достигает 200-400 мм³, мышей делят на четыре-пять групп по 4-5 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. Вторая группа, в зависимости от клеточной линии, может получать 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 иринотекана 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.

[00128] 25 голым/голым мышам инокулировали в правую заднюю конечность 5×10^6 клеток LS180. 20 голым/голым мышами инокулировали в правую заднюю конечность 5×10^6 клеток Panc 02.03. 20 голым/голым мышам инокулировали в правую заднюю конечность 5×10^6 клеток SNU-1033. Для всех моделей, когда объем опухоли достигал $\sim 200 - 400 \text{ мм}^3$ (день исследования 0), 5 мышам в каждой из групп вводили внутривенно: только растворитель (10% каптизол в 50 мМ цитратном буфере, pH 5,0), 30 мг/кг ингибитора KRas G12D MRTX1133 (10% каптизола в 50 мМ цитратном буфере, pH 5,0), 100 мг/кг иринотекана (физиологический раствор) или 30 мг/кг ингибитора KRas G12D MRTX1133 и 100 мг/кг иринотекана. MRTX1133 принимали внутрь дважды в день на протяжении всего исследования или внутрь дважды в день в течение 2 последовательных дней с последующим перерывом. Иринотекан вводили внутривенно один раз в 7 дней на протяжении всего исследования. Объемы опухолей, измеренные в указанные дни, для пяти мышей в группе были усреднены и представлены в таблицах ниже для каждой модели ксенотрансплантата.

ПРИМЕР В

Ингибитор KRas G12D MRTX1133 в комбинации с иринотеканом**(Клеточная линия рака толстой кишки LS180)**

[00129] 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 приведены 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 | Иринотека н 100мг/кг К7Д | Ирино + MRTX1133 2х/неделя |
|-------------------|----------------------------------|--|--|--------------------------------|----------------------------------|
| 1 | 268,842 | 268,94 | 272,338 | 257,606 | 278,622 |
| 4 | 601,218 | 418,808 | 570,528 | 430,938 | 347,424 |
| 8 | 1089,326 | 593,71 | 1134,668 | 490,91 | 447,342 |
| 11 | 1738,074 | 808,808 | 1439,99 | 594,972 | 493,694 |
| 15 | 1965,054 | 1197,106 | 1899,832 | 653,082 | 554,318 |

[00130] Как показано в Таблице 1, введение MRTX1133 в качестве единственного препарата в дозе два раза в день приводило к 45% ингибированию роста опухоли, тогда как MRTX1133 в дозе два раза в день в течение 2 последовательных дней приводило к 4% ингибированию роста опухоли на 15-й день в зависимости от режима дозирования. Комбинация MRTX1133 и иринотекана привела к подавлению роста опухоли на 83% на 15-й день. См. ФИГ. 1.

ПРИМЕР С

Ингибитор KRas G12D MRTX1133 в комбинации с иринотеканом**(Клеточная линия рака поджелудочной железы PANC0203)**

[00131] 20 голым/голым мышам инокулировали клетки Panc 02.03 в правую заднюю конечность. Когда опухоли достигали ~ 300 мм³, создавались четыре группы лечения по 5 мышей на группу. Результаты этого исследования приведены 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 2х/неделя | Иринотекан 100мг/кг К7Д | Ирино + MRTX1133 2х/неделя |
|-------------------|----------------------------|---------------------------------|-------------------------|----------------------------|
| 1 | 328,896 | 329,18 | 327,15 | 327,354 |
| 4 | 446,116 | 265,246 | 369,406 | 299,040 |
| 8 | 544,424 | 386,354 | 372,346 | 312,220 |
| 11 | 647,874 | 392,042 | 402,394 | 296,390 |
| 15 | 786,634 | 480,434 | 408,086 | 283,703 |
| 18 | 927,746 | 496,496 | 392,356 | 278,697 |
| 22 | 1113,464 | 549,618 | 381,028 | 296,417 |

[00132] Как показано в Таблице 2, при введении MRTX1133 в качестве единственного препарата рост опухоли на 22-й день составил 72%. Комбинация MRTX1133 и иринотекана привела к регрессу опухоли на -9% 22-й день. См. ФИГ. 2.

ПРИМЕР D

Ингибитор KRas G12D MRTX1133 в комбинации с иринотеканом

(Клеточная линия рака прямой кишки SNU1033)

[00133] 20 голым/голым мышам инокулировали клетки SNU1033 в правую заднюю конечность. Когда опухоли достигали ~ 300 мм³, создавались четыре группы лечения по 5 мышей на группу. Результаты этого исследования приведены 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 30мг/кг 2х/неделя | Иринотекан 100мг/кг К7Д | Ирино + MRTX1133 2х/неделя |
|-------------------|----------------------------|----------------------------|-------------------------|----------------------------|
| 1 | 294,992 | 298,92 | 306,118 | 310,004 |
| 5 | 487,128 | 336,336 | 458,222 | 356,884 |
| 8 | 560,436 | 431,99 | 454,256 | 365,158 |
| 12 | 727,846 | 468,892 | 476,136 | 348,536 |
| 15 | 826,37 | 529,222 | 526,648 | 319,35 |
| 19 | 1054,748 | 643,516 | 596,814 | 299,074 |
| 22 | 1225,776 | 703,368 | 630,514 | 279,864 |

| | | | | |
|----|----------|---------|---------|---------|
| 26 | 1287,22 | 802,69 | 641,502 | 249,116 |
| 29 | 1350,962 | 838,708 | 632,96 | 205,048 |
| 33 | 1435,752 | 895,918 | 642,344 | 129,1 |

[00134] Как показано в Таблице 3, при введении MRTX1133 в качестве единственного агента наблюдалось 47%-ное подавление роста опухоли на 33-й день. Комбинация MRTX1133 и иринотекана привела к регрессу опухоли на -58% 33-й день. См. ФИГ. 3.

ПРИМЕР E

Ингибитор KRas G12D MRTX1133 в комбинации с гемцитабином и в комбинации с гемцитабином/nP

(Линии раковых клеток SNU1033, PANC0203 и LS180)

[00135] Для каждой клеточной линии (SNU1033, PANC0203 и LS180, а также для каждой комбинации MRTX1133 + гемцитабин и MRTX1133 + гемцитабин/nP): 20 голым/голым мышам инокулировали клетки в правую заднюю конечность. Когда опухоли достигали ~ 300 мм³, создавались четыре группы лечения по 5 мышей на группу. Результаты этого исследования сгенерированы и представлены в виде таблицы.

[00136] Эти результаты свидетельствуют о том, что комбинированная терапия приводила к большему подавлению роста опухоли по сравнению с одним агентом, что свидетельствует об усилении противоопухолевой эффективности *in vivo* комбинации против рака, экспрессирующего KRas G12D.

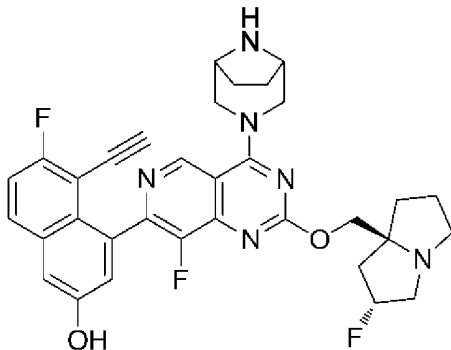
[00137] Хотя изобретение было описано в связи с конкретными вариантами реализации, следует понимать, что оно может быть модифицировано, и настоящая заявка предназначена для охвата любых вариаций, применений или адаптаций изобретения, следующих, в целом, принципам изобретения и включающих такие отступления 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 цитотоксического соединения, выбранного из иринотекана, топотекана, белотекана, трастузумаба дерукстекана и камптотецина 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-этинил-6-фторнафталин-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-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 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 и его фармацевтически приемлемой соли и при этом цитотоксическое соединение представляет собой иринотекан.

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



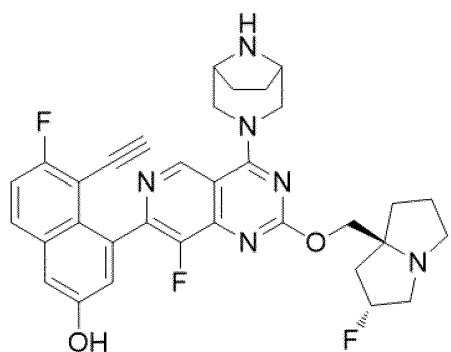
или его фармацевтически приемлемую соль и цитотоксический компонент представляет собой иринотекан.

4. Способ по любому из пп. 1-3, отличающийся тем, что ингибитор KRas G12D или соль и цитотоксическое соединение вводят в один и тот же день.
5. Способ по любому из пп. 1-3, отличающийся тем, что ингибитор KRas G12D или соль и цитотоксическое соединение 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 цитотоксическое соединение вводят в максимально переносимой дозе.
8. Способ по любому из пп. 1-5, отличающийся тем, что ингибитор KRas G12D или соль и цитотоксическое соединение каждый 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 цитотоксическое соединение вводят в дозе ниже максимально переносимой.
11. Способ по любому из пп. 1-5, отличающийся тем, что ингибитор KRas G12D или соль и цитотоксическое соединение каждый 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 цитотоксического соединения 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 цитотоксического соединения 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 цитотоксического соединения, выбранного из иринотекана, топотекана, белотекана, трастузумаба дерукстекана и камптотецина или его фармацевтически приемлемой соли, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

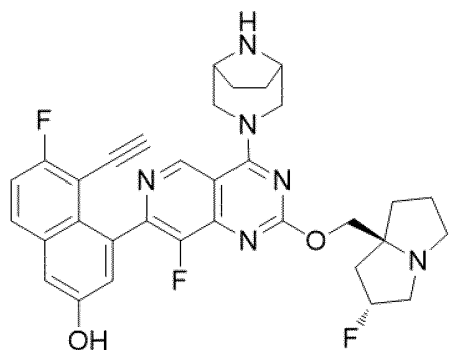
15. Композиция по п. 14, содержащая MRTX1133:



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

16. Способ ингибирования активности KRas G12D в клетке, включающий приведение в контакт клетки, в которой желательное ингибирование активности KRas G12D, с эффективным количеством комбинации ингибитора KRas G12D или его фармацевтически приемлемой соли и цитотоксического соединения, выбранного из иринотекана, топотекана, белотекана, трастузумаба дерукстекана и камптотецина или их фармацевтически приемлемой соли.

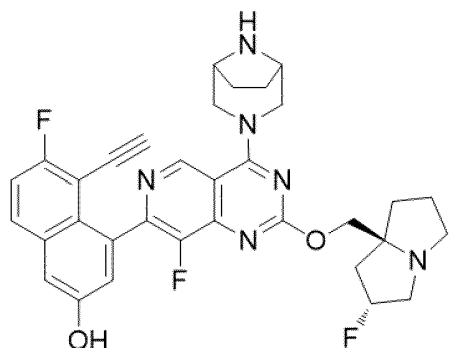
17. Способ по п. 16, отличающийся тем, что ингибитор KRas G12D представляет собой MRTX1133:



и его фармацевтически приемлемую соль и цитотоксическое соединение представляет собой иринотекан.

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

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



или его фармацевтически приемлемой соли и иринотекана, при этом иринотекан повышает чувствительность раковой клетки к ингибитору KRas G12D.

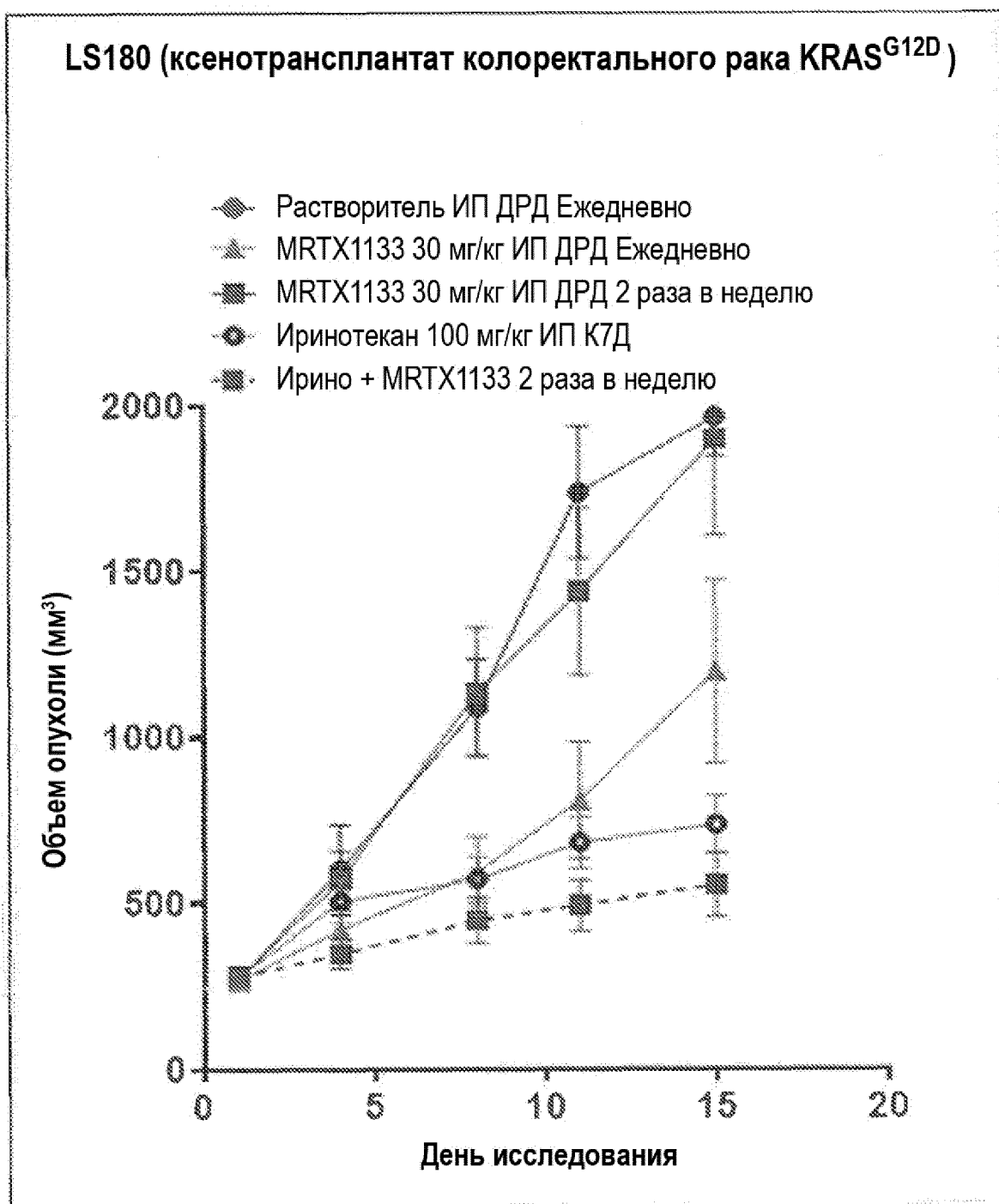
20. Способ по любому из пп. 1-19, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество ингибитора KRas G12D в комбинации составляет от около 0,01 до 100 мг/кг в день.

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 иринотекана в комбинации составляет от около 0,01 до 100 мг/кг в день.
23. Способ по п. 22, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество иринотекана в комбинации составляет от около 0,1 до 50 мг/кг в день.
24. Способ по любому из пп. 1-13 и 16-23, 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, остеохрондрома (остеокартилагиновые экзостозы), доброкачественная хондрома, хондробластома, хондромиксофиброма, остеоидная остеома и гигантоклеточные опухоли; Нервная система:

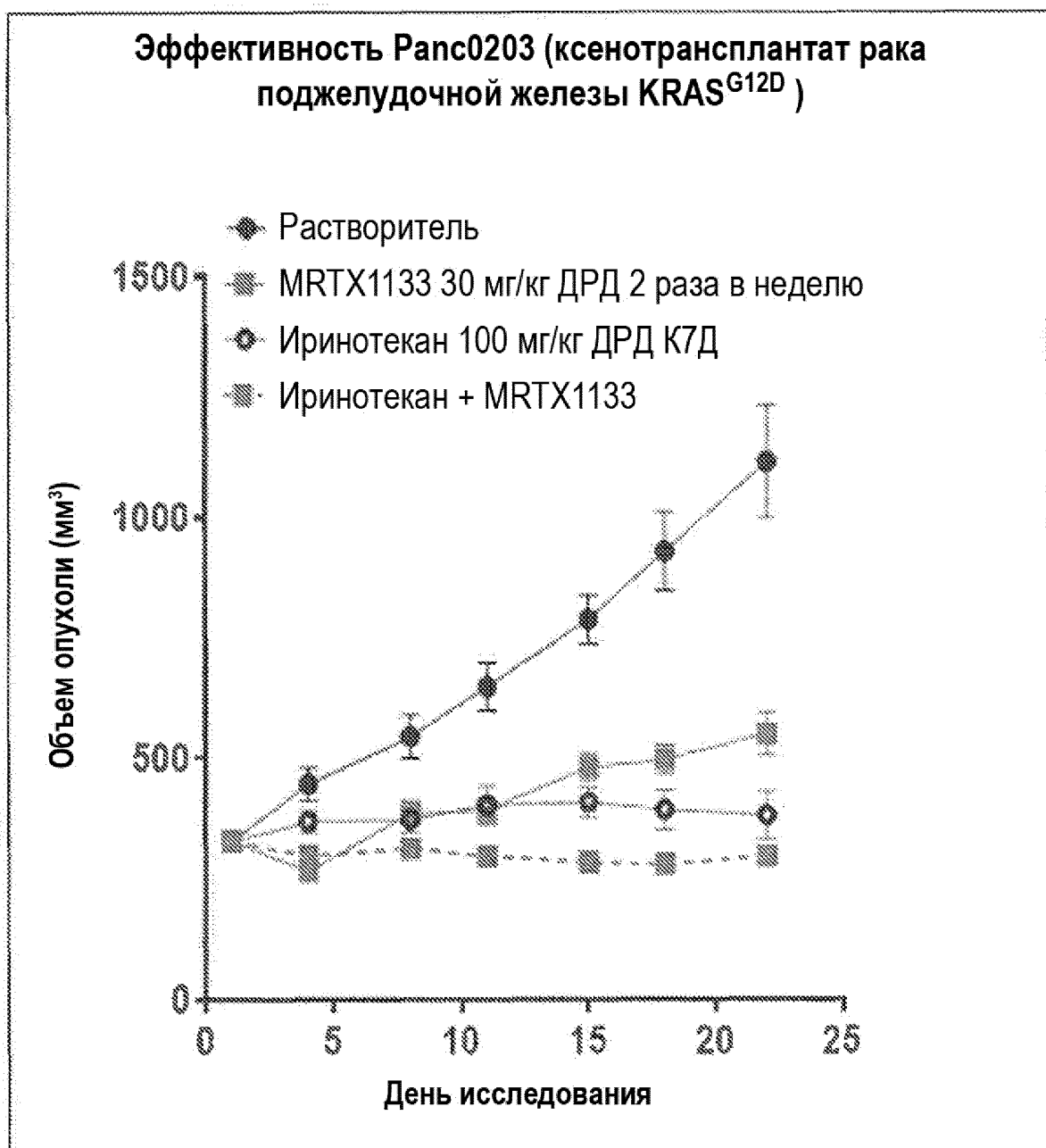
череп (остеома, гемангиома, гранулема, ксантома, деформирующий остеоит), менинги (менингиома, менингиосаркома, глиоматоз), головной мозг (астроцитомы, медуллобластома, глиома, эпендимома, герминома (пинеалома), мультиформная глиобластома, олигодендроглиома, шваннома, ретинобластома, врожденные опухоли), 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.

25. Способ по п. 23, отличающийся тем, что рак представляет собой KRas G12D-ассоциированный рак.
26. Способ по п. 23, отличающийся тем, что рак представляет собой рак поджелудочной железы, колоректальный рак, рак эндометрия и немелкоклеточный рак легкого.
27. Набор, содержащий фармацевтическую композицию по любому из пп. 14 и 15, для лечения рака KRas G12D у субъекта.
28. Набор по п. 27, дополнительно содержащий вкладыш с инструкцией по применению фармацевтической композиции(ий).

Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3

Эффективность SNU-1033 (ксенотрансплантат колоректального рака KRAS^{G12D})

