

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202490910 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.07.29

(51) Int. Cl. A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01)
C07D 471/06 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.10.04

(54) КОМБИНИРОВАННЫЕ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ KRAS G12D С
ИНГИБИТОРАМИ SOS1

(31) 63/252,569

(72) Изобретатель:

(32) 2021.10.05

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

(33) US

(86) PCT/US2022/045622

(74) Представитель:

(87) WO 2023/059597 2023.04.13

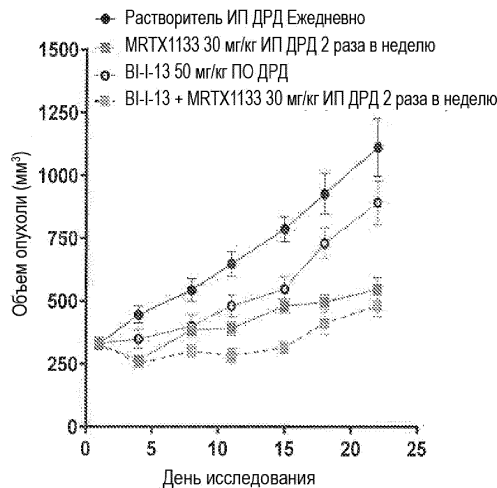
Хмара М.В. (RU)

(71) Заявитель:

МИРАТИ ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК.
(US)

(57) Настоящее изобретение относится к комбинированным терапиям для лечения рака KRas G12D. В частности, настоящее изобретение относится к способам лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающим введение субъекту терапевтически эффективного количества комбинации ингибитора SOS1 и ингибитора KRAS G12D формулы (I), фармацевтическим композициям, содержащим терапевтически эффективные количества ингибиторов, наборам, содержащим композиции, и способам их использования.

Раис0203 (ксенотрансплантат рака поджелудочной
железы KRAS^{G12D})



202490910 A1

202490910

A1

КОМБИНИРОВАННЫЕ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ KRAS G12D С ИНГИБИТОРАМИ SOS1

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0001] Настоящее изобретение относится к комбинированным терапиям, полезным для лечения рака. В частности, настоящее изобретение относится к терапевтически эффективным комбинациям соединений, ингибирующих GTP-опосредованный нуклеотидный обмен Son of sevenless homolog 1 (SOS1) (ингибиторы SOS1) и ингибитора KRas G12D, фармацевтическим композициям, содержащим ингибиторы, наборам, включающим композиции, и способам их использования.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002] Гомолог вирусного онкогена Kirsten Rat Sarcoma 2 ("KRas") является малой GTPase 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).

[0003] 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 легких, 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).

[0004] Хорошо известная роль KRas в развитии злокачественных опухолей и обнаружение частых мутаций в KRas в различных типах опухолей сделали KRas весьма привлекательной мишенью для фармацевтической промышленности при терапии рака. Несмотря на тридцать лет масштабных усилий по разработке ингибиторов KRas для лечения рака, только один ингибитор KRas G12C (ингибитор KRas G12C соторасиб) продемонстрировал достаточную

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

[0005] Соединения, подавляющие активность KRas, по-прежнему очень желательны и находятся в стадии изучения, включая те, которые разрушают эффекторы, такие как факторы обмена гуанин-нуклеотидов (например, см. Sun et al., (2012) *Agnew Chem Int Ed Engl.* 51(25):6140-6143 doi: 10.1002/anie.201201358), а также те, которые нацелены на KRas G12D (например, см. K-Ras(G12D) Has a Potential Allosteric Small Molecule Binding Site, Feng H, Zhang Y, Bos PH, Chambers JM, Dupont MM, Stockwell BR, *Biochemistry*, 2019 May 28;58(21):2542-2554. doi: 10.1021/acs.biochem.8b01300. Epub 2019 May 14; 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.

[0006] 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 потенцию, эффективность, терапевтический индекс и/или клиническую пользу ингибиторов KRas G12D *in vitro* и *in vivo*.

[0007] Комбинированная терапия настоящего изобретения, в одном из аспектов, синергически усиливает действие ингибиторов KRas G12D, что приводит к повышению эффективности ингибиторов KRas G12D, раскрытых в настоящем документе. Комбинированная терапия настоящего изобретения, в другом аспекте, предлагает улучшенную клиническую пользу для пациентов по сравнению с лечением ингибиторами KRas G12D, раскрытыми в настоящем документе, в качестве одного агента.

Ингибиторы SOS-1

[0008] Семейство Ras включает гомолог вирусного онкогена саркомы крысы Кирстена v-Ki-ras2 (KRAS), гомолог вирусного онкогена нейробластомы RAS (NRAS) и онкоген вируса саркомы мыши Харви (HRAS) и критически регулирует клеточное деление, рост и функции в нормальном и измененном состоянии, включая рак (см., например, Simanshu et al. Cell, 2017. 170(1): p. 17-33; Matikas et al., Crit Rev Oncol Hematol, 2017. 110: p. 1-12). Белки RAS активируются вышележащими сигналами, включая рецепторные тирозинкиназы (RTK), и передают сигналы нескольким нижележащим сигнальным путям, таким как путь митоген-активированных протеинкиназ (MAPK)/экстрацеллюлярных сигнал-регулируемых киназ (ERK). Гиперактивация RAS-сигнализации часто наблюдается при раке в результате мутаций или изменений в генах RAS или других генах, входящих в RAS-путь. Выявление стратегий, направленных на ингибирование RAS и RAS-сигнализации, может оказаться полезным для лечения рака и RAS-регулируемых заболеваний.

[0009] Белки RAS представляет собой гуанозинтрифосфатазы (GTPases), которые циклически переходят из неактивного состояния, связанного с дифосфатом гуанозина (GDP), в активное состояние, связанное с трифосфатом гуанозина (GTP). Son of sevenless homolog 1 (SOS1) представляет собой фактор обмена гуанин-нуклеотидов (GEF), который опосредует обмен GDP на GTP, тем самым активируя белки RAS. Белки RAS гидролизуют GTP до GDP благодаря присущей им GTPase активности, которая значительно усиливается активирующими GTPase белками (GAPs). Эта регуляция через GAPs и GEFs является механизмом, с помощью которого активация и деактивация жестко регулируются в нормальных условиях. Мутации в нескольких остатках во всех трех белках RAS часто наблюдаются при раке и приводят к тому, что RAS остается преимущественно в активированном состоянии (Sanchez-Vega et al., Cell, 2018. 173: p. 321-337 Li et al., Nature Reviews Cancer, 2018. 18: p. 767-777). Мутации в кодонах 12 и 13 являются наиболее часто мутирующими остатками RAS и препятствуют GAP-стимулированному гидролизу GTP, блокируя взаимодействие GAP-белков и RAS. Однако недавние биохимические анализы показали, что эти мутировавшие белки по-прежнему нуждаются в циклировании нуклеотидов для активации на основе присущей им GTPase активности и/или частичной чувствительности к внешним GTPases. Таким образом, мутантные белки RAS чувствительны к ингибированию вышележащих факторов, таких как SOS1 или SHP2, еще одной вышележащей сигнальной молекулы, необходимой для активации RAS (Hillig, 2019; Patricelli, 2016; Lito, 2016; Nichols, 2018).

[00010] Три основных семейства RAS-GEF, которые были идентифицированы в клетках млекопитающих, представляют собой SOS, RAS-GRF и RAS-GRP (Rojas, 2011). RAS-GRF и RAS-GRP экспрессируются в клетках центральной нервной системы и кроветворных клетках, соответственно, в то время как семейство SOS экспрессируется повсеместно и отвечает за передачу RTK-сигнализации. Семейство SOS включает в себя SOS1 и SOS2, и эти белки имеют около 70% идентичности последовательности. SOS1, по-видимому, гораздо активнее SOS2 из-за быстрой деградации SOS2. Нокаут SOS2 мыши жизнеспособны, в то время как нокаут SOS1 являются эмбрионально летальными. Для изучения роли SOS1 и SOS2 у взрослых мышей была использована модель нокаут SOS1, вызванного тамоксифеном, которая показала, что нокаут SOS1 жизнеспособна, а двойной нокаут SOS1/2 нежизнеспособна (Baltanas, 2013), что свидетельствует о функциональной избыточности и о том, что селективное ингибирование SOS1 может иметь достаточный терапевтический индекс для лечения SOS1 - RAS активированных заболеваний.

[00011] Белки SOS присоединяются к фосфорилированным RTK через взаимодействие с белком 2, связанным с рецептором фактора роста (GRB2). Вербовка в плазматическую мембрану помещает SOS в непосредственную близость к RAS и позволяет SOS-опосредованно активировать RAS. Белки SOS связываются с RAS через сайт связывания, который способствует нуклеотидному обмену, а также через аллостерический сайт, который связывает GTP-связанные белки семейства RAS и усиливает функцию SOS (Freedman et al., Proc. Natl. Acad. Sci, USA 2006. 103(45): p. 16692-97). Связывание с аллостерическим сайтом снимает стерическую окклюзию сайта связывания субстрата RAS и поэтому необходимо для нуклеотидного обмена. Сохранение активной конформации в каталитическом сайте после взаимодействия с аллостерическим сайтом происходит изолированно за счет усиления взаимодействия ключевых доменов в активированном состоянии. Мутации SOS1 встречаются при синдроме Нунана и некоторых видах рака, включая аденокарциному легких, эмбриональную рабдомиосаркому, опухоль яичка из клеток Сертоли и зернисто-клеточные опухоли кожи (см. например, Denayer, E., et al, Genes Chromosomes Cancer, 2010. 49(3): p. 242-52).

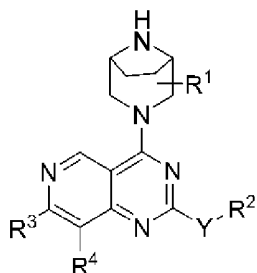
[00012] Активирующие GTPase белки (GAPs) представляют собой белки, которые стимулируют низкую внутреннюю активность GTPase членов семейства RAS и таким образом преобразуют активные GTP-связанные белки RAS в неактивные GDP-связанные белки RAS (например, см. Simanshu, D.K., Cell, 2017, Ras Proteins and their Regulators in Human Disease). В то время как активирующие изменения в GEF SOS1 происходят в раковых опухолях, инактивирующие мутации и изменения с потерей функции в GAPs

нейрофибромина 1 (NF-1) или нейрофибромина 2 (NF-2) также происходят, создавая состояние, когда активность SOS1 не противодействует, а активность ниже по пути через белки RAS повышается.

[00013] BI-I-13 (также известный как BI-3406) представляет собой ингибитор SOS1::rap-KRAS, блокирующий KRAS независимо от типа мутации. Его структура описана в CAS No. 2230836-55-0. См. BI-3406, мощный и селективный ингибитор взаимодействия SOS1-KRAS, эффективен при раке, вызванном KRAS, благодаря комбинированному ингибированию MEK, Hofman M, Gmachl M, Ramharter J, Savarese F, et al, Cancer Discovery, 2021 January doi: 10.1158/2159-8290. CD-20-0142.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[00014] В одном аспекте изобретения предложены способы лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества комбинации ингибитора SOS1 и ингибитора KRAS G12D формулы (I):



Формула (I)

[00015] или его фармацевтически приемлемой соли:

[00016] где:

[00017] R¹ представляет собой водород, гидрокси, галоген, C1 – C3 алкил, C1 - C3 цианоалкил, C1 - C3 гидроксипалкил, HC(=O)-, -CO₂R⁵, -CO₂N(R⁵)₂ или 5-6 членный гетероарил;

[00018] Y представляет собой связь, O или NR⁵;

[00019] R² представляет собой водород, -N(R⁵)₂, гетероциклил, C1 – C6 алкил, -L-гетероциклил, -L-арил, -L-гетероарил, -L-циклоалкил, -L-N(R⁵)₂, -L-NHC(=NH)NH₂, -L-

$C(O)N(R^5)_2$, -L-C1-C6 галоалкил, -L-OR⁵, -L-(CH₂OR⁵)(CH₂)_nOR⁵, -L-NR⁵C(O)-арил, -L-COOH, или -LC(=O)OC1-C6 алкил, где гетероциклил и арильная часть -L-NR⁵C(O)-арила и гетероциклильная часть -L-гетероциклила и циклоалкильная часть -L-циклоалкила может быть необязательно замещена одним или более R⁶, и где арил или гетероарил -L-арила и -L-гетероарила может быть необязательно замещен одним или более R⁷;

[00020] каждый L независимо представляет собой C1 – C4 алкилен необязательно замещенный гидрокси, C1 – C4 гидроксиалкилом или гетероарилом;

[00021] R³ представляет собой арил или гетероарил, где арил или гетероарил необязательно замещен одним или более R⁸;

[00022] R⁴ представляет собой водород, галоген или C1 – C3 алкил;

[00023] каждый R⁵ независимо представляет собой водород C1 – C3 алкил;

[00024] каждый R⁶ независимо представляет собой галоген, гидрокси, C1 - C3 гидроксиалкил, C1 – C3 алкил, C1 - C3 галоалкил, C1-C3 алкокси, циано, -Q-фенил, -Q-фенилSO₂F, -NHC(O)фенил, -NHC(O)фенилSO₂F, C1-C3 алкил замещенный пиразолил, араC1-C3 алкил-, трет-бутилдиметилсилилоксиCH₂- , -N(R⁵)₂, (C1-C3 алкокси)C1-C3 алкил-, (C1-C3 алкил)C(=O), оксо, (C1-C3 галоалкил)C(=O)-, -SO₂F, (C1-C3 алкокси)C1-C3 алкокси, -CH₂OC(O)N(R⁵)₂, -CH₂NHC(O)OC1-C6 алкил, -CH₂NHC(O)N(R⁵)₂, -CH₂NHC(O)C1-C6 алкил, -CH₂(пиразолил), -CH₂NHSO₂C1-C6 алкил, -CH₂OC(O)гетероциклил, -OC(O)N(R⁵)₂, -OC(O)NH(C1-C3 алкил)O(C1-C3 алкил), -OC(O)NH(C1-C3 алкил)O(C1-C3 алкил)фенил(C1-C3 алкил)N(CH₃)₂, -OC(O)NH(C1-C3 алкил)O(C1-C3 алкил)фенил или -OC(O)гетероциклил, -CH₂гетероциклил, где фенил -NHC(O)фенила или -OC(O)NH(C1-C3 алкил)O(C1-C3 алкил)фенила необязательно замещен -C(O)H или OH и где гетероциклил -CH₂гетероциклила необязательно замещен оксо;

[00025] Q представляет собой связь или O;

[00026] каждый R⁷ независимо представляет собой галоген, гидрокси, HC(=O)-, C1 – C4 алкил, C1 – C4 алкокси, C1 – C4 галоалкил, C1 – C4 гидроксиалкил или -N(R⁵)₂; и

[00027] каждый R⁸ независимо представляет собой, циано, гидрокси, C1 - C4 алкил, -S- C1 - C3 алкил, C2 – C4 алкенил, C2 – C4 алкинил, C2 – C4 гидроксиалкинил, C1-C3 цианоалкил, триазолил, C1 - C3 галоалкил, -O- C1 - C3 галоалкил, -S- C1 - C3 галоалкил, C1-C3 алкокси, гидроксиC1-C3 алкил, -CH₂C(=O)N(R⁵)₂, -C3-C4 алкинил(NR⁵)₂, -N(R⁵)₂,

дейтероС2-С4 алкинил, (С1-С3 алкокси)галоС1-С3 алкил-, или С3-С6 циклоалкил, где упомянутый С3-С6 циклоалкил необязательно замещен галогеном или С1-С3 алкилом.

[00028] В одном из аспектов изобретения ингибиторы KRas G12D содержат соединение MRTX1133 или аналоги MRTX1133 и родственные соединения, такие как любое из соединений, раскрытых и описанных 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)-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.

[00029] В другом аспекте изобретения предлагаются фармацевтические композиции для применения в способах, содержащие терапевтически эффективное количество комбинации ингибитора SOS-1 и ингибитора KRas G12D Формулы I или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества.

[00030] В одном аспекте изобретения предлагаются способы лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества комбинации ингибитора SOS-1 или его фармацевтически приемлемой соли или его фармацевтической композиции и ингибитора KRAS G12D формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или его фармацевтической композиции. В одном из вариантов реализации изобретения рак представляет собой KRas G12D-ассоциированный рак. В одном из вариантов реализации KRas G12D-

ассоциированный рак представляет собой рак поджелудочной железы, колоректальный рак, рак эндометрия и немелкоклеточный рак легких.

[00031] В некоторых аспектах изобретения соединения, ингибирующие KRas G12D, и ингибиторы SOS-1 являются единственными активными агентами в представленных композициях и способах.

[00032] Примеры ингибиторов SOS-1, пригодных для использования в предложенных композициях и способах, включают, без ограничения, BI-3406 (он же BI-I-13) (Boehringer Ingelheim) и родственные соединения, такие как BI-170963 (Boehringer Ingelheim).

[00033] В еще одном аспекте изобретение предлагает способы повышения чувствительности раковой клетки к ингибитору KRas G12D, включающие приведение в контакт раковой клетки с терапевтически эффективным количеством комбинации ингибитора KRas G12D соединения Формулы (I), или фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, и ингибитора SOS-1, или фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, где ингибитор SOS-1 синергически 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*.

[00034] Также в настоящем документе предлагаются способы лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, способ включает (а) определение того, что рак связан с мутацией KRas G12D (например, KRas G12D-ассоциированный рак) (например, как определено с помощью одобренного регулирующим органом, например, FDA, анализ или набор); и (б) введение пациенту терапевтически эффективного количества комбинации ингибитора SOS-1 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, и ингибитора KRas G12D Формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, где ингибитор SOS-1 синергически повышает чувствительность рака, связанного с KRas G12D, к ингибитору KRas G12D.

[00035] Также в настоящем документе предлагаются наборы, содержащие ингибитор SOS1 или его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтическую композицию, и ингибитора KRas G12D Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтическую композицию. Также в настоящем документе предлагается набор, содержащие ингибитор SOS1 или его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтическую композицию, и ингибитора KRas G12D Формулы (I) или его

фармацевтически приемлемую соль или фармацевтическую композицию для применения в лечении рака KRas G12D.

[00036] В другом аспекте изобретение предлагает набор, содержащий дозу ингибитора SOS1 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции и ингибитора KRas G12D Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, в количестве, эффективном для ингибирования пролиферации раковых клеток у субъекта. В некоторых случаях набор включает вкладыш с инструкцией по применению ингибитора SOS1 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции и ингибитора KRas G12D Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции. Вкладыш может обеспечивать пользователю один набор инструкций по применению ингибитора SOS1 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции в комбинации с соединением ингибитора KRas G12D Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции.

[00037] 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

[00038] На ФИГ. 1 показаны средние объемы опухолей в ксенотрансплантатах мышей для MRTX1133, отдельно и в комбинации с BI-I-13 (также известный как BI-I-13)(клеточная линия рака поджелудочной железы Panc0203).

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[00039] Настоящее изобретение относится к комбинированным терапиям для лечения рака KRas G12D. В частности, настоящее изобретение относится к способам лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающим введение субъекту терапевтически эффективного количества комбинации ингибитора SOS1 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, и ингибитора KRAS G12D Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, фармацевтическим композициям, содержащим терапевтически эффективные количества ингибиторов, наборам, содержащим композиции, и способам их применения.

[00040] Комбинации ингибитора SOS1 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, с ингибитором KRas G12D или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, синергически усиливают действие ингибиторов KRas G12D Формулы (I) против раковых клеток, экспрессирующих KRas G12D, тем самым повышая эффективность и терапевтический индекс ингибиторов KRas G12D Формулы (I) или их фармацевтически приемлемых солей.

[00041] ОПРЕДЕЛЕНИЯ

[00042] 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.

[00043] 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.

[00044] Используемый в настоящем документе «ингибитор KRas G12D» относится к соединениям настоящего изобретения, представленным Формулой (I), как описано в настоящем документе. Эти соединения способны негативно модулировать или ингибировать всю или часть ферментативной активности KRas G12D. В одном варианте реализации изобретения ингибитор KRas G12D представляет собой соединение, выбранное из соединений № 1-458 (как указано в WO2021/041671) или их фармацевтически приемлемых солей.

[00045] 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.

[00046] Используемый в настоящем документе «SOS1» относится к ферменту Son of sevenless homolog 1 (SOS1) млекопитающих.

[00047] Используемый в настоящем документе «ингибитор SOS1» относится к соединению, которое способно негативно модулировать или ингибировать все или часть взаимодействия SOS1 с мутантом семейства Ras или активирующей мутацией SOS1, тем самым снижая и/или модулируя активность нуклеотидного обмена комплекса члена семейства Ras - SOS1.

[00048] 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).

[00049] 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.

[00050] 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.

[00051] 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).

[00052] Термин «амино» относится к $-NH_2$;

[00053] Термин «ацил» относится к $-C(O)CH_3$.

[00054] Термин «алкил», используемый в настоящем документе, относится к алифатическим группам с прямой и разветвленной цепью, имеющим от 1 до 12 атомов углерода, 1-8 атомов углерода, 1-6 атомов углерода или 1-3 атома углерода, которые необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями. Примеры алкильных

групп включают, без ограничения, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил и гексил.

[00055] Термин «галоалкил» относится к алкильной цепи, в которой один или несколько водородов заменены на галоген. Примерами галоалкилов являются трифторметил, дифторметил и фторметил.

[00056] Термин «галоалкилокси» относится к -О-галоалкил.

[00057] Группа «алкилен» представляет собой алкильную группу, как определено выше, которая расположена между двумя другими химическими группами и служит для их соединения. Примерные алкиленовые группы включают, без ограничения, метилен, этилен, пропилен и бутилен.

[00058] Термин «алкокси» относится к $-OC_1 - C_6$ алкилу.

[00059] Термин «циклоалкил», используемый в настоящем документе, включает насыщенные и частично ненасыщенные циклические углеводородные группы, имеющие от 3 до 12 углеродов, например, от 3 до 8 углеродов и, как еще один пример, от 3 до 6 углеродов, при этом циклоалкильная группа дополнительно является необязательно замещенной. Примеры циклоалкильных групп включают, без ограничения, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил, циклогексенил, циклогептил и циклооктил.

[00060] Термин «гетероалкил» относится к алкильной группе, как определено выше, где один или несколько атомов углерода в цепи заменены гетероатомом, выбранным из группы, состоящей из O, S и N.

[00061] Используемый в настоящем документе термин «гидроксиалкил» относится к -алкил-ОН.

[00062] Термин «дигидроксиалкил» относится к алкильной группе, как определено в настоящем документе, где два атома углерода каждый замещены гидроксильной группой.

[00063] Термин «алкиламинил» относится к $-NR^x$ -алкил, где R^x представляет собой водород. В одном из вариантов реализации R^x представляет собой водород.

[00064] Термин «диалкиламинил» относится к $-N(R^y)_2$, где каждый R^y представляет собой $C_1 - C_3$ алкил.

[00065] Термин «алкиламилалкил» относится к -алкил-NR^x-алкилу, где R^x представляет собой водород. В одном из вариантов реализации R^x представляет собой водород.

[00066] Термин «диалкиламинилалкил» относится к -алкил-N(R^y)₂, где каждый R^y представляет собой C₁ – C₄ алкил, где алкил -алкил-N(R^y)₂ может быть необязательно замещен гидроксидом или гидроксипропанолом.

[00067] Группа «арил» представляет собой ароматический фрагмент C₆-C₁₄, состоящий из одного-трех ароматических колец, которое необязательно может быть замещено. В одном из вариантов реализации арильная группа представляет собой арильную группу C₆-C₁₀. Примеры арильных групп включают, без ограничения, фенил, нафтил, антраценил, флуоренил и дигидробензофуранил.

[00068] Группа «аралкил» или «арилалкил» включает арильную группу, ковалентно связанную с алкильной группой, любая из которых может быть необязательно замещенной или незамещенной. Примером аралкильной группы является (C₁- C₆)алкил(C₆-C₁₀)арил, включая, без ограничения, бензол, фенэтил и нафтилметил. Примером замещенного аралкила можно быть тот, где алкильная группа замещена гидроксипропанолом.

[00069] «Гетероциклил» или «гетероциклическая» группа представляет собой кольцевую структуру, имеющую от около 3 до около 12 атомов, например, от 4 до 8 атомов, где один или несколько атомов выбраны из группы, состоящей из N, O и S, а остальные атомы кольца представляют собой углерод. Гетероциклил может представлять собой моноциклическую, бициклическую, спироциклическую или мостиковую кольцевую систему. Гетероциклическая группа необязательно замещена R⁷ на углероде или азоте в одном или нескольких положениях, где R⁷ является таким, как определено для Формулы I. Гетероциклическая группа также независимо необязательно замещена по азоту алкилом, арилом, аралкилом, алкилкарбонилем, алкилсульфонилем, арилкарбонилем, арилсульфонилем, алкоксикарбонилем, аралкоксикарбонилем, или по сере на оксо или низшим алкилом. Примеры гетероциклических групп включают, без ограничения, эпокси, азетидинил, азиридинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пирролидинил, пирролидинонил, пиперидинил, пиперазинил, имидазолидинил, тиазолидинил, дитианил, тритианил, диоксоланил, оксазолидинил, оксазолидинонил, декагидрохинолинил, пиперидонил, 4-пиперидинонил, тиоморфолинил, тиоморфолинил 1,1 диоксид, морфолинил, оксазепанил, азабициклогексаны, азабициклогептаны и окса азабициклогептаны. В частности, из объема данного термина исключены соединения, имеющие соседние кольцевые атомы O и/или S.

[00070] Термин «гетероциклилалкил» относится к группе гетероциклила, как определено в настоящем документе, связанной с оставшейся частью молекулы через алкильный линкер, где алкильный линкер гетероциклилалкила может быть необязательно замещен гидроксильной или гидроксильной группой.

[00071] Используемый в настоящем документе, термин «гетероарил» относится к группам, имеющим от 5 до 14 кольцевых атомов, предпочтительно 5, 6, 9 или 10 кольцевых атомов; имеющим 6, 10 или 14 π -электронов в циклической матрице; и имеющим, в дополнение к атомам углерода, от одного до трех гетероатомов на кольцо, выбранных из группы, состоящей из N, O и S. Примеры гетероарильных групп включают акридинил, азоцинил, бензимидазолил, бензофуранил, бензотиофуранил, бензотиофенил, бензоксазолил, бензтиазолил, бензтриазолил, бензтетразолил, бензизоксазолил, бензизотиазолил, бензимидазолинил, карбазолил, 4aH-карбазолил, карболинил, хроманил, хроменил, циннолинил, фуранил, фуразанил, имидазолинил, имидазолил, 1H-индазолил, индоленил, индолинил, индолизинил, индолил, 3H-индолил, изобензофуранил, изохроманил, изоиндазолил, изоиндолинил, изоиндолил, изохинолинил, изотиазолил, изоксазолил, метилendioксифенил, нафтиридинил, октагидроизохинолинил, оксадиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, оксазолидинил, оксазолил, оксазолидинил, пиримидинил, фенантридинил, фенантролинил, феназинил, фенотиазинил, феноксатинил, феноксазинил, фталазинил, пиперонил, птеридинил, пуринил, пиранил, пиразинил, пиразолидинил, пиразолинил, пиразолил, пиридазинил, пиридооксазол, пиридоимидазол, пиридоотиазолил, пиридинил, пиридил, пиримидинил, пирролинил, 2H-пирролил, пирролил, хиназолинил, хинолинил, 4H-хинолизинил, хиноксалинил, хинуклидинил, тетрагидроизохинолинил, тетрагидрохинолинил, тетразолил, 6H-1,2,5-тиадиазинил, 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил, 1,2,5-тиадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил, тиантренил, тиазолил, тиенил, тиенотиазолил, тиенооксазолил, тиеноимидазолил, тиофенил, триазинил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, 1,2,5-триазолил, 1,3,4-триазолил, ксантенил.

[00072] Группа «гетероарилалкил» включает в себя гетероарильную группу, ковалентно связанную с алкильной группой, где радикал находится на алкильной группе, любая из которых независимо необязательно замещена или незамещена. Примеры гетероарилалкильных групп включают гетероарильную группу, имеющую 5, 6, 9 или 10 кольцевых атомов, соединенных с C₁-C₆ алкильной группой. Примеры гетероарилалкильных групп включают пиридилметил, пиридилэтил, пирролилметил, пирролилэтил, имидазолилметил, имидазолилэтил, тиазолилметил, тиазолилэтил, бензимидазолилметил,

бензимидазоллилэтил, хиназолинилметил, хинолинилметил, хинолинилэтил, бензофуранилметил, индолинилэтил, изохинолинилметил, изоинодилметил, циннолинилметил и бензотиофенилэтил. В частности, из объема данного термина исключены соединения, имеющие соседние кольцевые атомы O и/или S.

[00073] Используемое в настоящем документе «эффективное количество» соединения представляет собой количество, достаточное для негативной модуляции или ингибирования активности желаемой мишени, т.е. SOS1 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.

[00074] 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 SOS1 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.

[00075] Используемое в настоящем документе «терапевтически эффективное количество комбинации» двух соединений представляет собой количество, которое вместе синергически увеличивает активность комбинации по сравнению с терапевтически эффективным количеством каждого соединения в комбинации, т.е. больше, чем просто добавка. Альтернативно, *in vivo* терапевтически эффективное количество комбинации ингибитора SOS1 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, и ингибитора KRas G12D Формулы (I) 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 варианте реализации терапевтически эффективное количество комбинации ингибитора SOS1 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, и ингибитора KRas G12D Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, приводит к увеличению продолжительности беспрогрессивной выживаемости («БПВ») у субъектов по сравнению с лечением только ингибитором KRas G12D. В одном варианте реализации терапевтически эффективное количество комбинации ингибитора SOS1 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, и ингибитора KRas G12D Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, приводит к увеличению регрессии опухоли у субъектов по сравнению с лечением только ингибитором

KRas G12D. В одном варианте реализации терапевтически эффективное количество комбинации ингибитора SOS1 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, и ингибитора KRas G12D Формулы (I) 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 ингибитора SOS1 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, и ингибитора KRas G12D Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, приводит к улучшению 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, при условии, что комбинация является синергичной. Такие количества могут быть назначены в виде разовой дозы или могут быть назначены в соответствии с режимом, при котором он является эффективным.

[00076] 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.

[00077] 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.

[00078] Используемый в настоящем документе термин «около» при изменении численно определенного параметра (например, дозы ингибитора KRAS или ингибитора SOS1 или его фармацевтически приемлемой соли, 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.

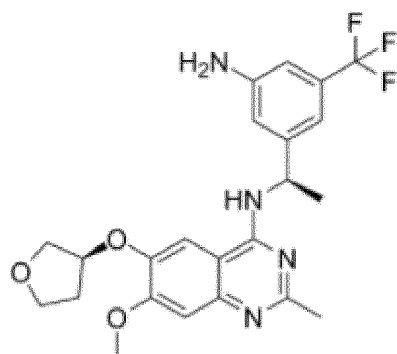
[00079] ИНГИБИТОР

[00080] В одном аспекте изобретения предлагаются способы лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества комбинации ингибитора SOS1 или его фармацевтически приемлемой соли или его фармацевтической композиции и ингибитора KRAS G12D формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или его фармацевтической композиции.

[00081] 1. Ингибиторы SOS1

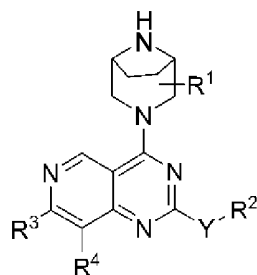
[00082] Ингибиторы SOS-1 блокируют взаимодействие между SOS1 и членами семейства Ras, предотвращают рециклирование KRas в активную GTP-связанную форму и, таким образом, могут оказать терапевтическое воздействие на широкий спектр раковых заболеваний, особенно на рак, ассоциированный с членами семейства Ras. Эти соединения негативно модулируют активность KRas посредством блокирования взаимодействия SOS1-KRas в клетке для лечения различных форм рака, включая Ras-ассоциированный рак, SOS1-ассоциированный рак и NF1/NF2-ассоциированный рак.

[00083] Одним из ингибиторов SOS1, который может быть использован для целей настоящего изобретения, является BI-1-13 (он же BI-3406). Его структуру можно найти на сайте <https://cancerdiscovery.aacrjournals.org/content/11/1/142>. Он имеет следующую структуру:



[00084] 2. Ингибиторы KRas G12D

[00085] В одном из вариантов реализации ингибиторы KRas G12D, используемые в способах, представляют собой соединения Формулы (I):



Формула (I)

[00086] или их фармацевтически приемлемую соль:

[00087] где:

[00088] R¹ представляет собой водород, гидрокси, галоген, C1 – C3 алкил, C1 - C3 цианоалкил, C1 - C3 гидроксипалкил, HC(=O)-, -CO₂R⁵, -CO₂N(R⁵)₂ или 5-6 членный гетероарил;

[00089] Y представляет собой связь, O или NR⁵;

[00090] R² представляет собой водород, -N(R⁵)₂, гетероциклил, C1 – C6 алкил, -L-гетероциклил, -L-арил, -L-гетероарил, -L-циклоалкил, -L-N(R⁵)₂, -L-NHC(=NH)NH₂, -L-C(O)N(R⁵)₂, -L-C1-C6 галоалкил, -L-OR⁵, -L-(CH₂OR⁵)(CH₂)_nOR⁵, -L-NR⁵C(O)-арил, -L-COOH, или -LC(=O)OC1-C6 алкил, где гетероциклил и арильная часть -L-NR⁵C(O)-арила и гетероциклильная часть -L-гетероциклила и циклоалкильная часть -L-циклоалкила может быть необязательно замещена одним или более R⁶, и где арил или гетероарил -L-арила и -L-гетероарила может быть необязательно замещен одним или более R⁷;

[00091] каждый L независимо представляет собой C1 – C4 алкилен необязательно замещенный гидрокси, C1 – C4 гидроксипалкилом или гетероарилом;

[00092] R³ представляет собой арил или гетероарил, где арил или гетероарил необязательно замещен одним или более R⁸;

[00093] R⁴ представляет собой водород, галоген или C1 – C3 алкил;

[00094] каждый R⁵ независимо представляет собой водород C1 – C3 алкил;

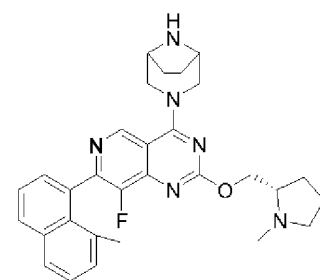
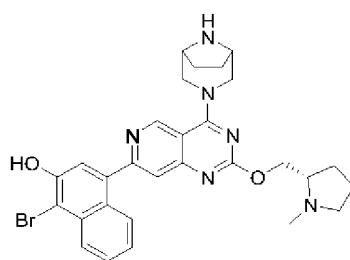
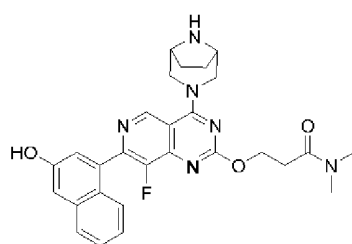
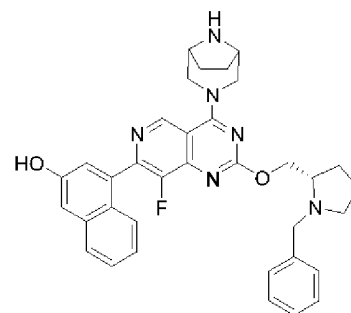
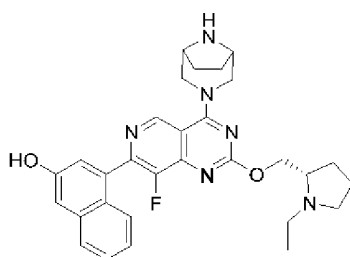
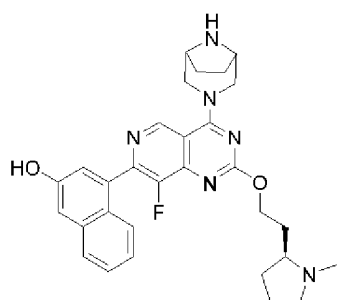
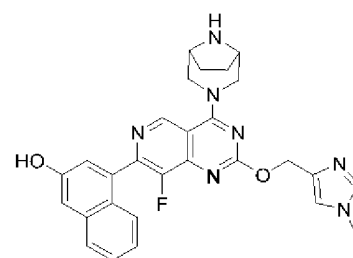
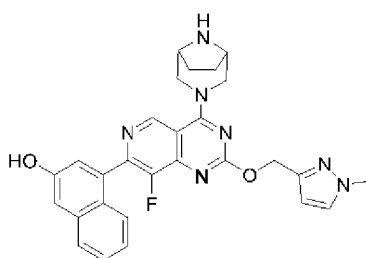
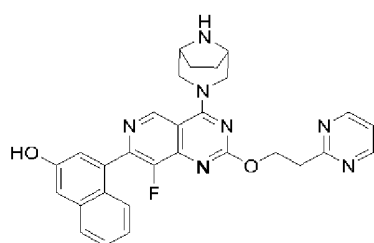
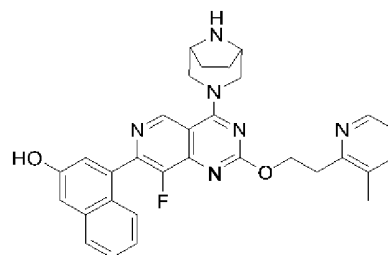
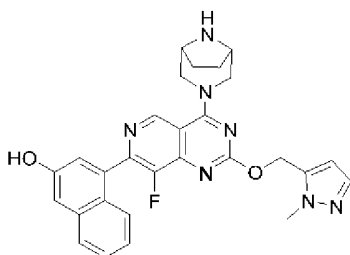
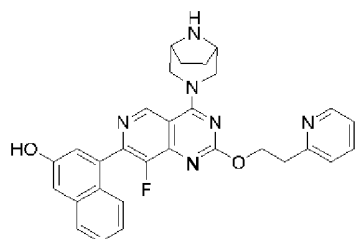
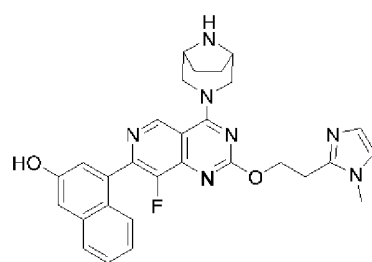
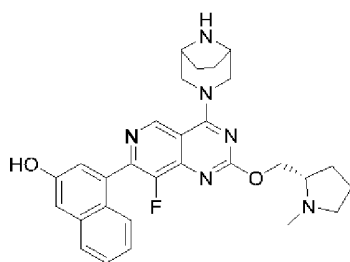
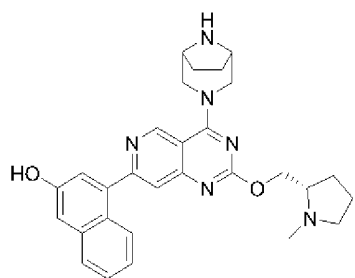
[00095] каждый R^6 независимо представляет собой галоген, гидроксильная группа, C1 - C3 гидроксильная группа, C1 - C3 алкил, C1 - C3 галоалкил, C1-C3 алкокси, циано, -Q-фенил, -Q-фенилSO₂F, -NHC(O)фенил, -NHC(O)фенилSO₂F, C1-C3 алкил замещенный пиразолил, араC1-C3 алкил-, трет-бутилдиметилсилилоксиCH₂- , -N(R⁵)₂, (C1-C3 алкокси)C1-C3 алкил-, (C1-C3 алкил)C(=O), оксо, (C1-C3 галоалкил)C(=O)-, -SO₂F, (C1-C3 алкокси)C1-C3 алкокси, -CH₂OC(O)N(R⁵)₂, -CH₂NHC(O)OC1-C6 алкил, -CH₂NHC(O)N(R⁵)₂, -CH₂NHC(O)C1-C6 алкил, -CH₂(пиразолил), -CH₂NHSO₂C1-C6 алкил, -CH₂OC(O)гетероцикл, -OC(O)N(R⁵)₂, -OC(O)NH(C1-C3 алкил)O(C1-C3 алкил), -OC(O)NH(C1-C3 алкил)O(C1-C3 алкил)фенил(C1-C3 алкил)N(CH₃)₂, -OC(O)NH(C1-C3 алкил)O(C1-C3 алкил)фенил или -OC(O)гетероцикл, -CH₂гетероцикл, где фенил -NHC(O)фенила или -OC(O)NH(C1-C3 алкил)O(C1-C3 алкил)фенила необязательно замещен -C(O)H или OH и где гетероцикл -CH₂гетероцикла необязательно замещен оксо;

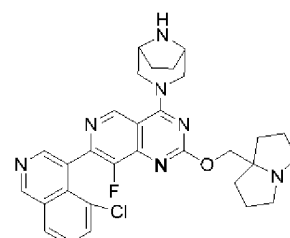
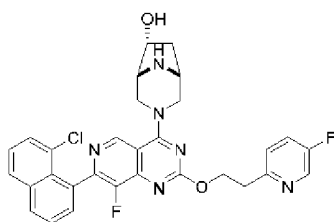
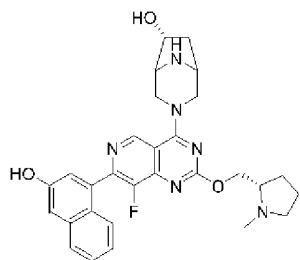
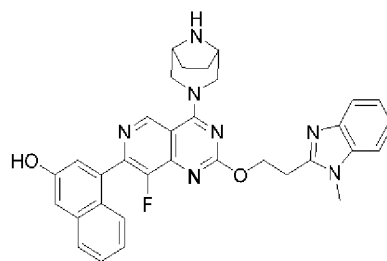
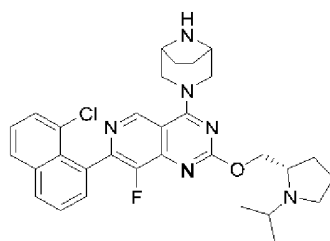
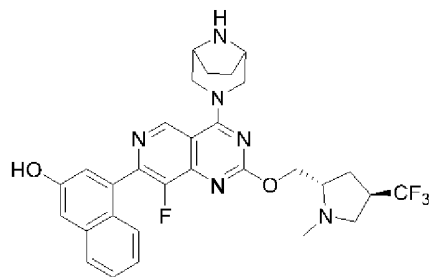
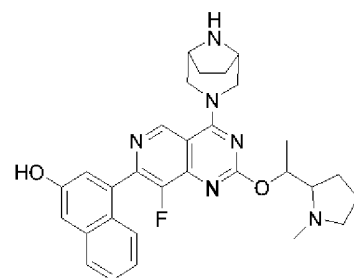
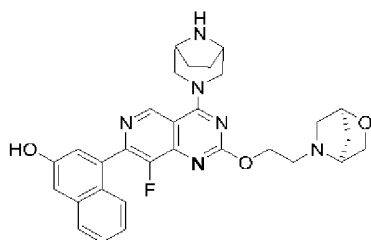
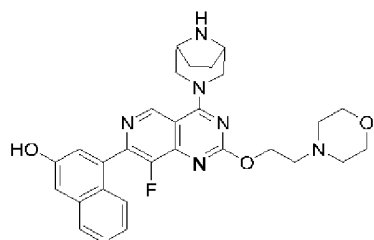
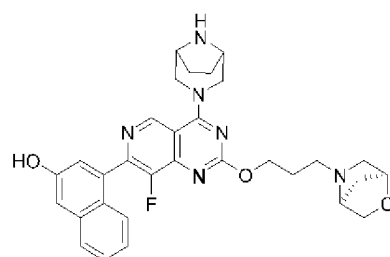
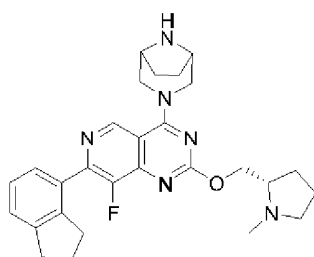
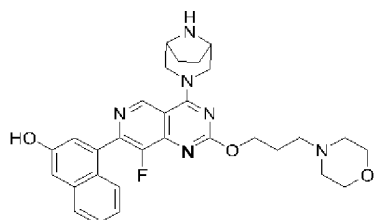
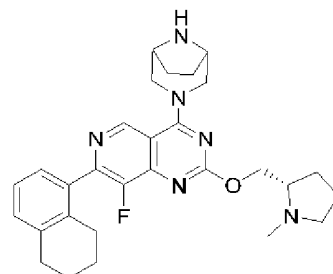
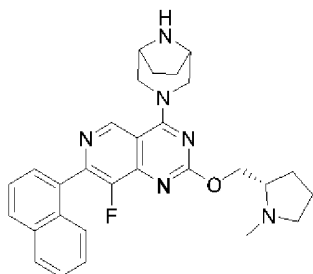
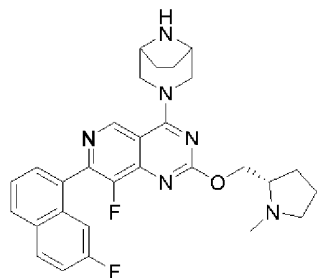
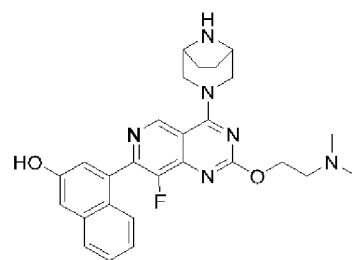
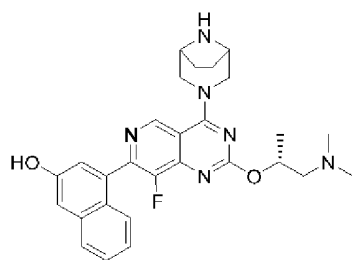
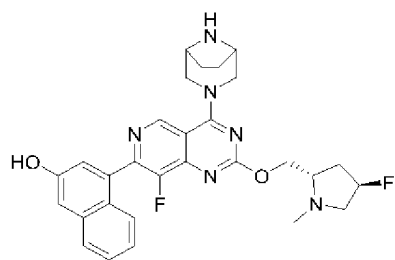
[00096] Q представляет собой связь или O;

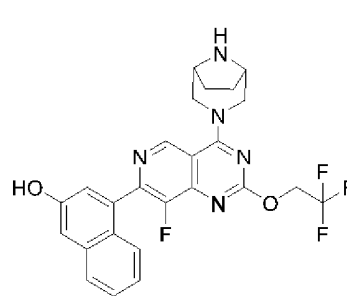
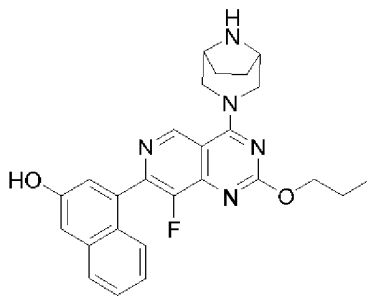
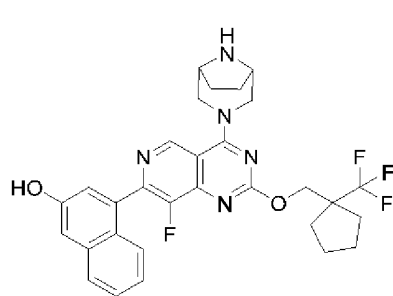
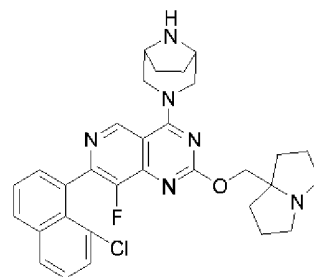
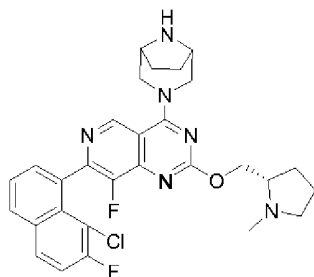
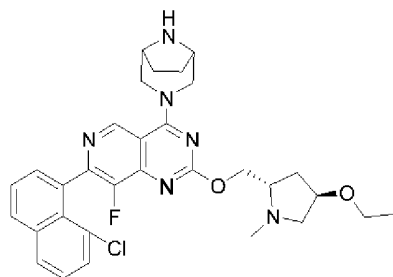
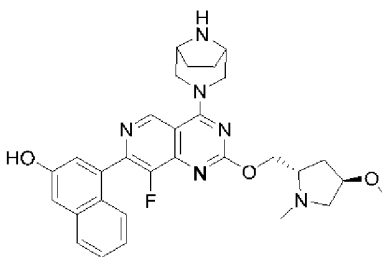
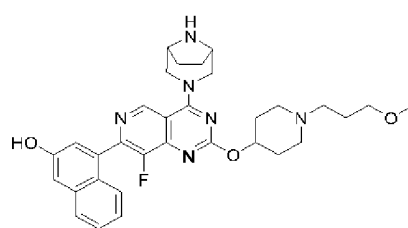
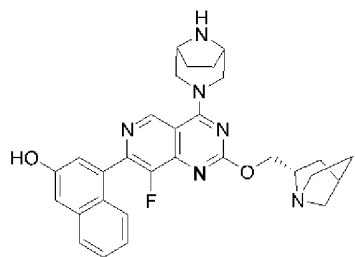
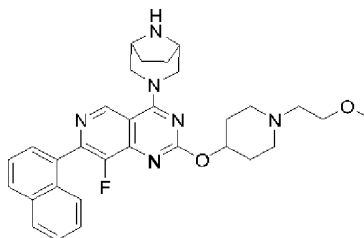
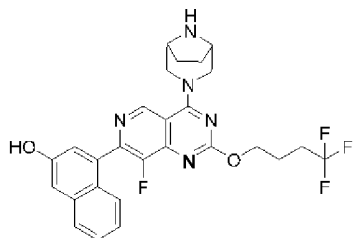
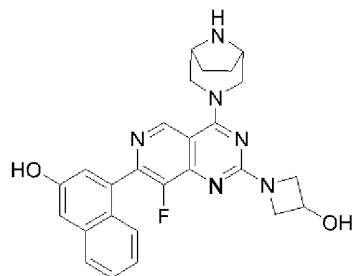
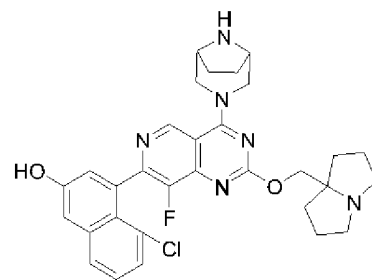
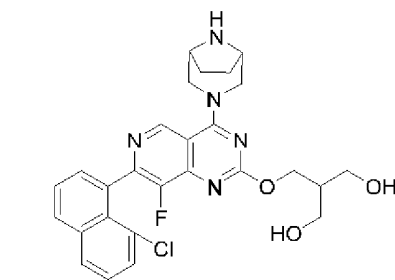
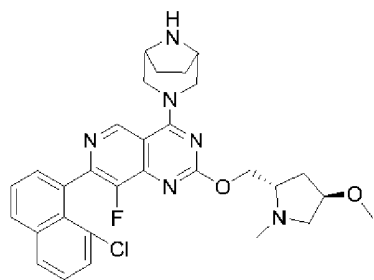
[00097] каждый R^7 независимо представляет собой галоген, гидроксильная группа, HC(=O)-, C1 - C4 алкил, C1 - C4 алкокси, C1 - C4 галоалкил, C1 - C4 гидроксильная группа или -N(R⁵)₂; и

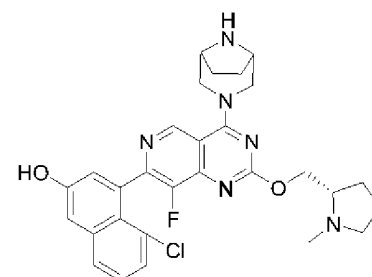
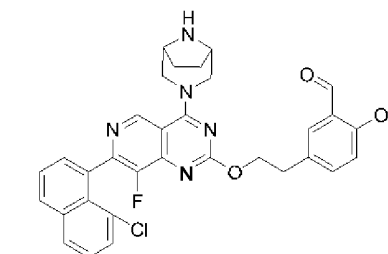
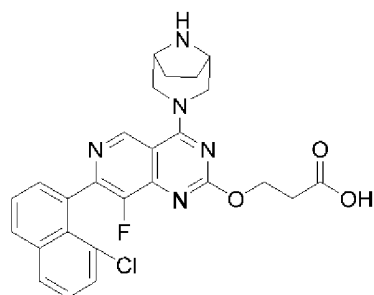
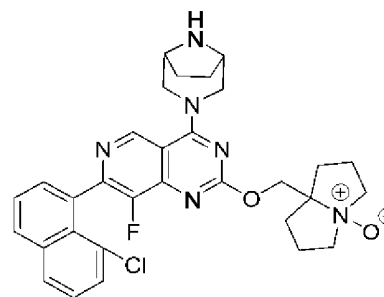
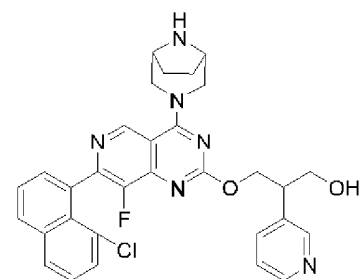
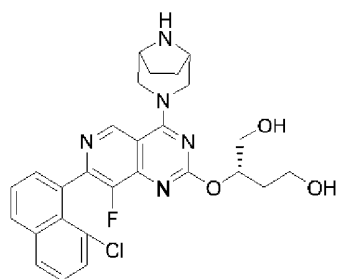
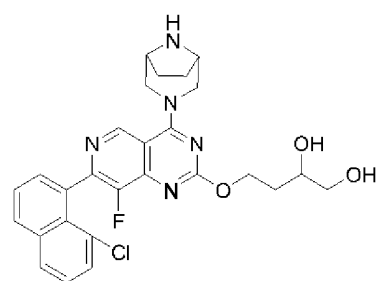
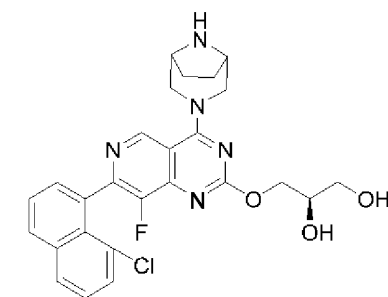
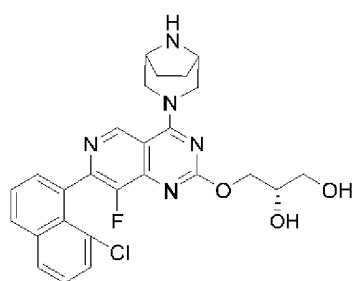
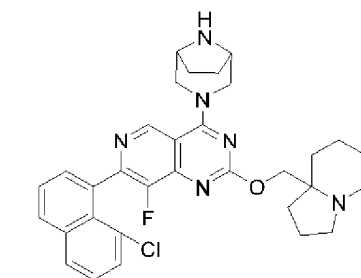
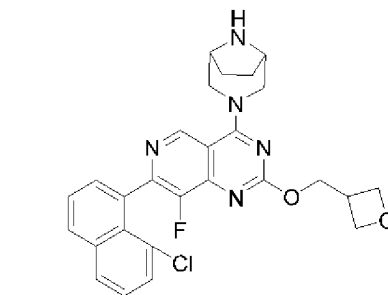
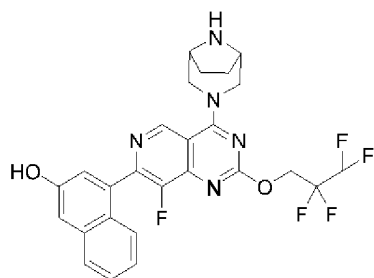
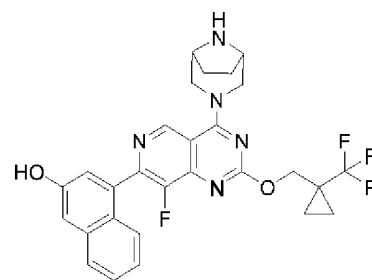
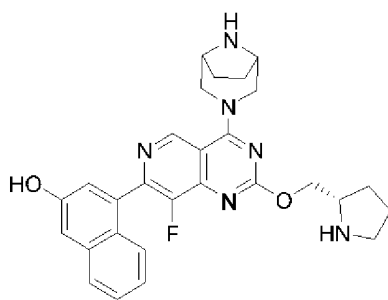
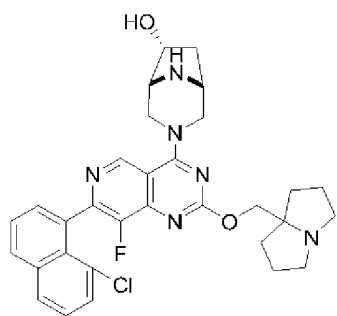
[00098] каждый R^8 независимо представляет собой, циано, гидроксильная группа, C1 - C4 алкил, -S-C1 - C3 алкил, C2 - C4 алкенил, C2 - C4 алкинил, C2 - C4 гидроксильная группа алкинил, C1-C3 цианоалкил, триазолил, C1 - C3 галоалкил, -O-C1 - C3 галоалкил, -S-C1 - C3 галоалкил, C1-C3 алкокси, гидроксильная группа C1-C3 алкил, -CH₂C(=O)N(R⁵)₂, -C3-C4 алкинил(NR⁵)₂, -N(R⁵)₂, дейтероC2-C4 алкинил, (C1-C3 алкокси)галоC1-C3 алкил- или C3-C6 циклоалкил, где упомянутый C3-C6 циклоалкил необязательно замещен галогеном или C1-C3 алкилом.

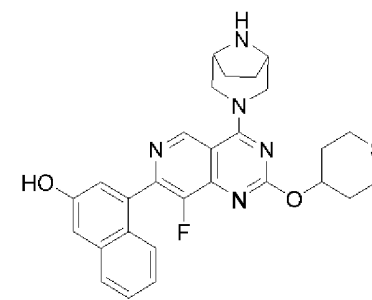
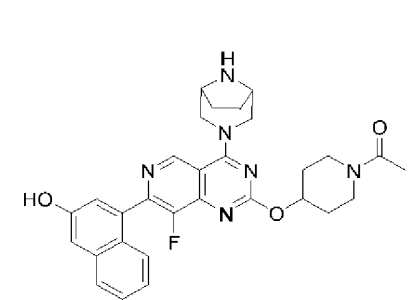
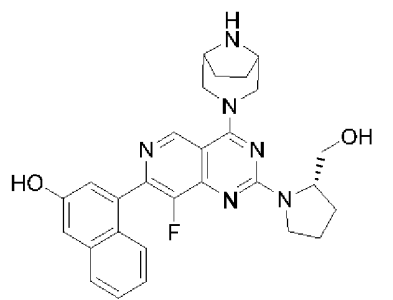
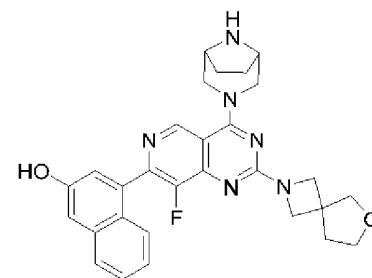
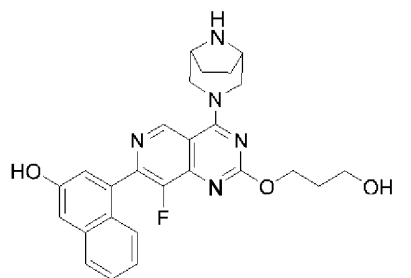
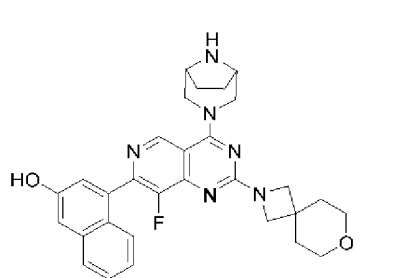
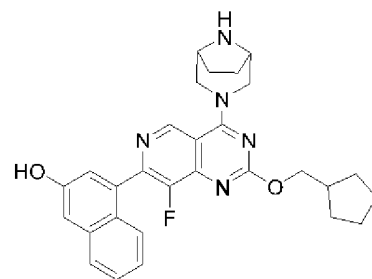
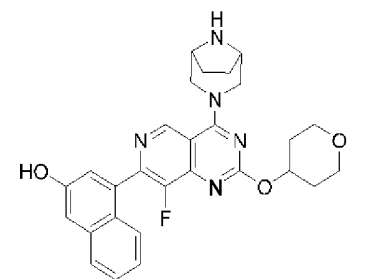
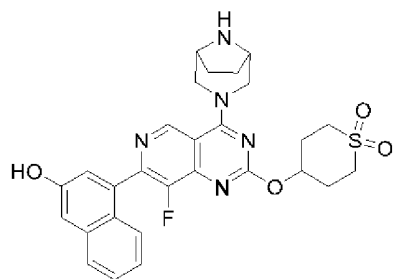
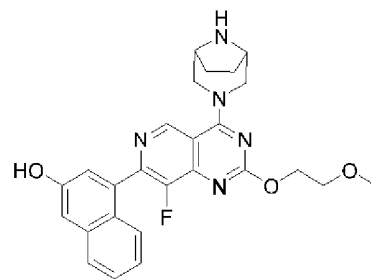
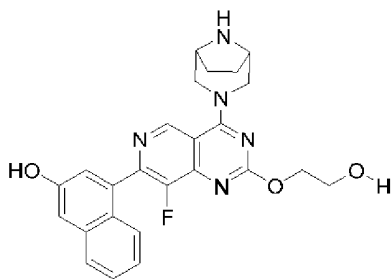
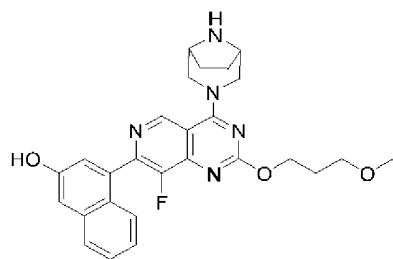
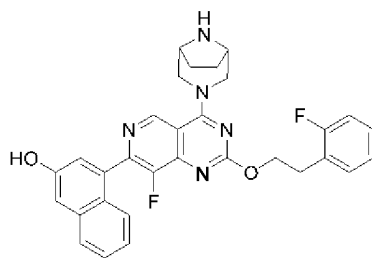
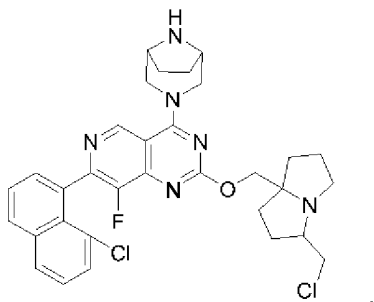
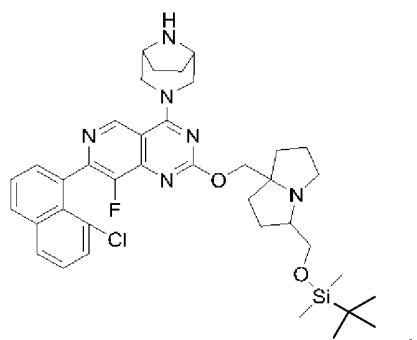
[00099] Неограничивающие примеры соединений ингибитора KRas G12D Формулы (I), полезных в способах, раскрытых в настоящем документе, выбраны из группы, состоящей из соединений №№ 1-458 (как пронумеровано в WO2021/041671) или их фармацевтически приемлемых солей, включая следующие структуры: В одном варианте реализации ингибитор KRas G12D выбран из:

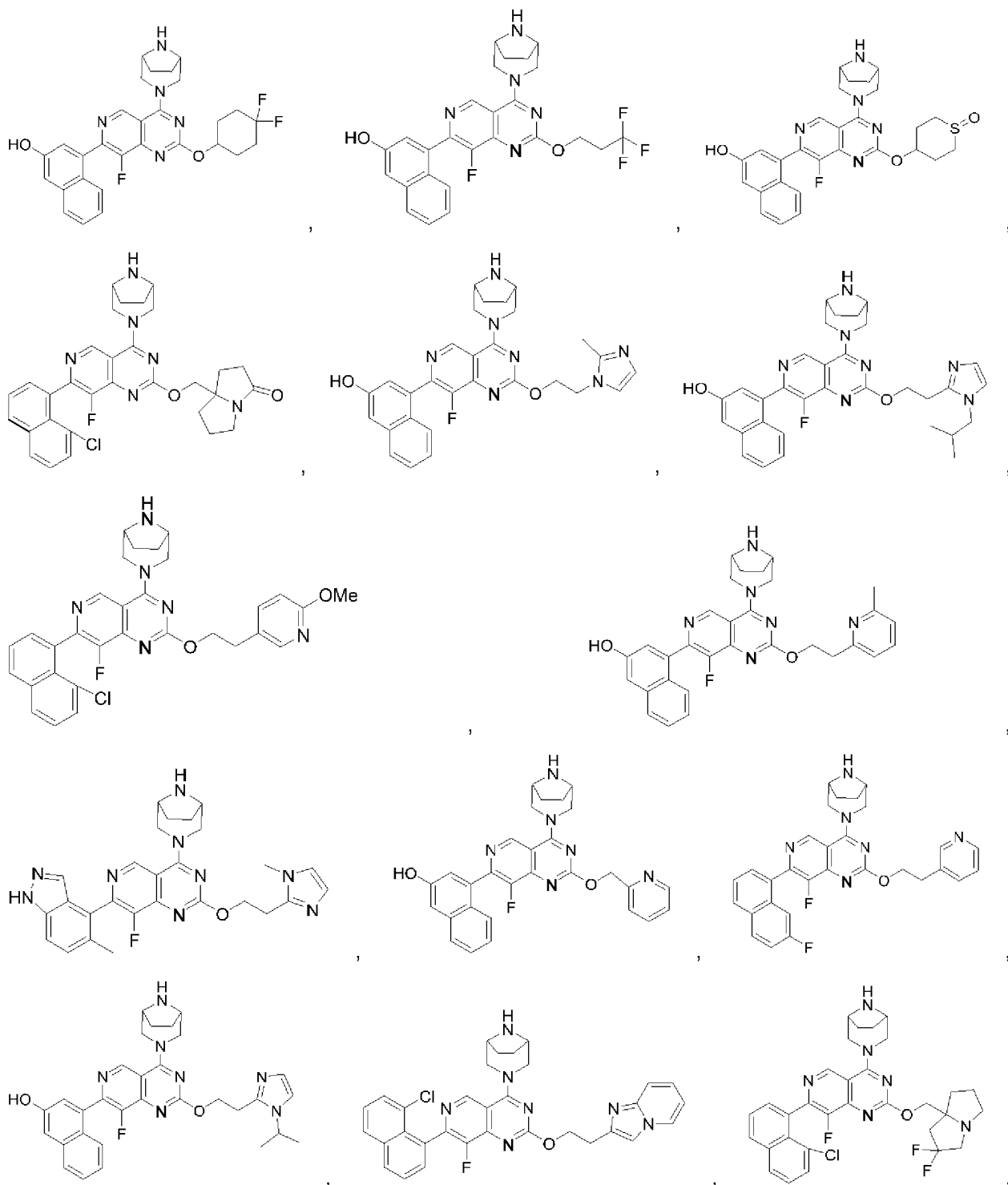


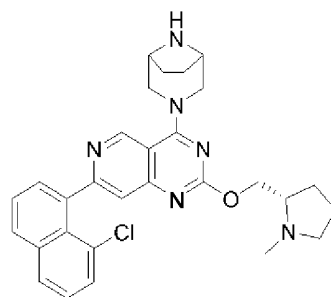
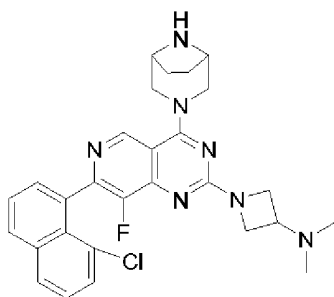
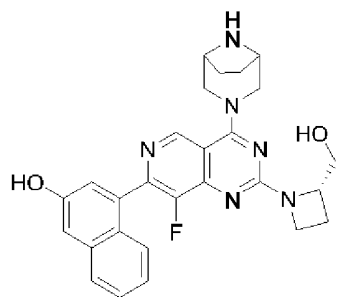
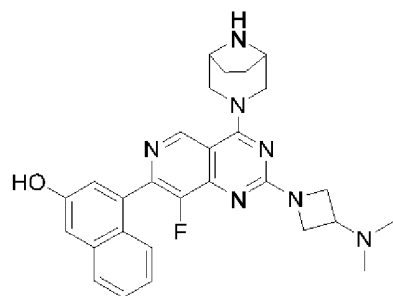
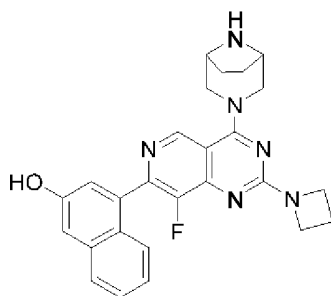
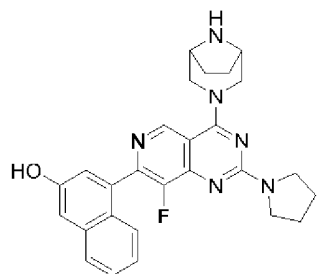
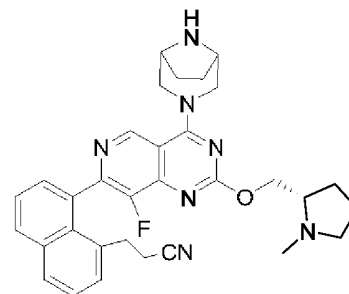
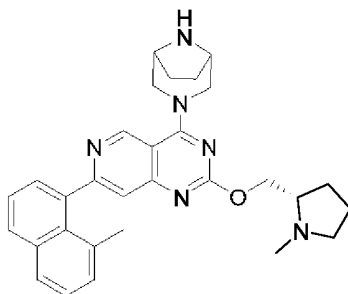
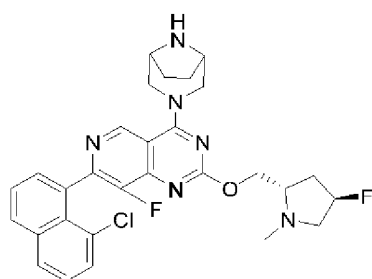
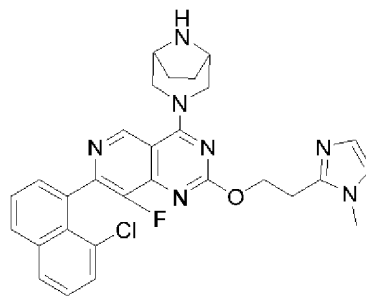
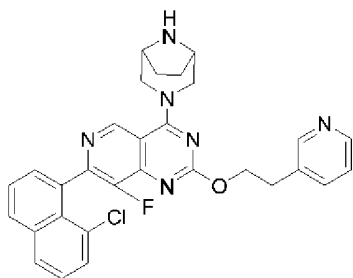
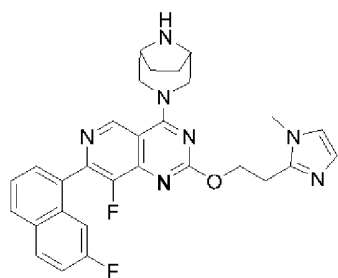
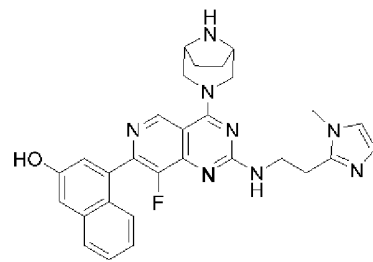
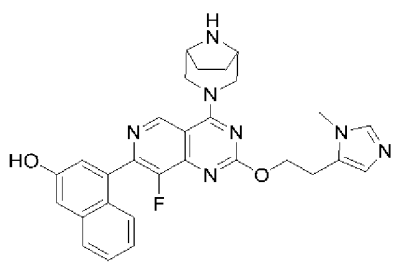
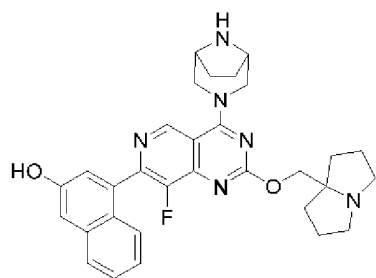


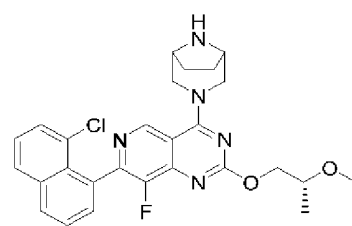
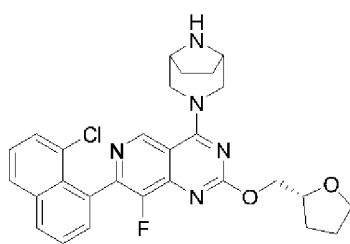
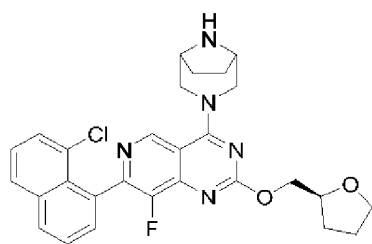
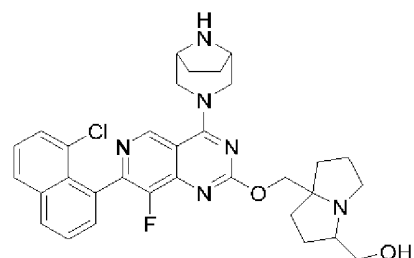
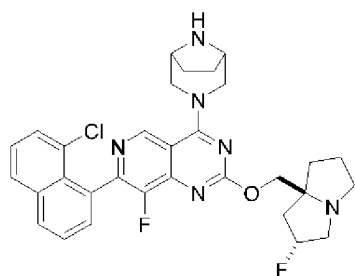
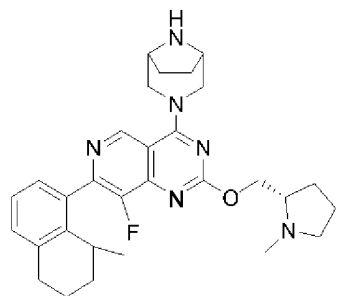
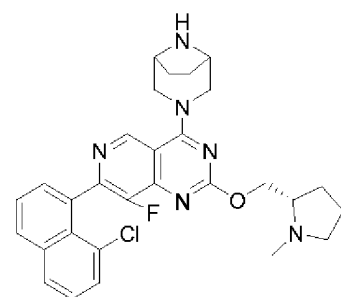
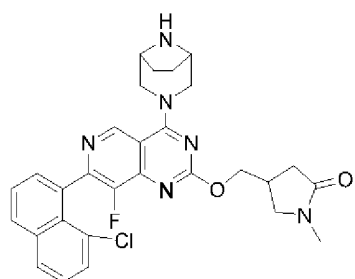
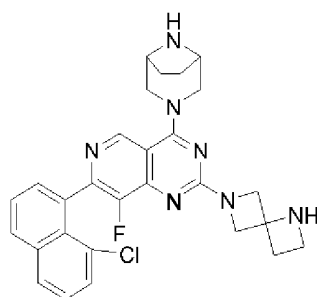
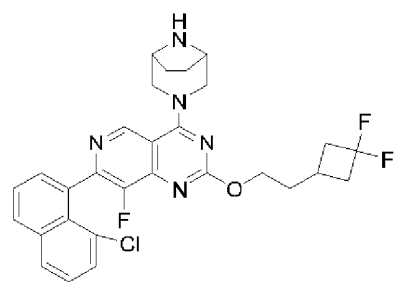
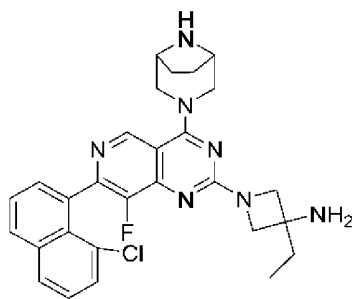
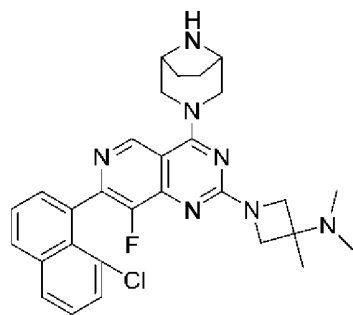
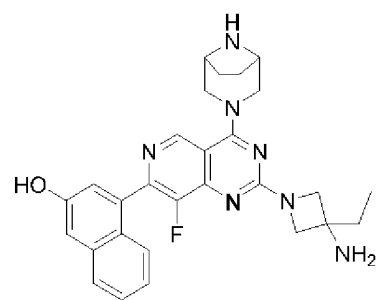
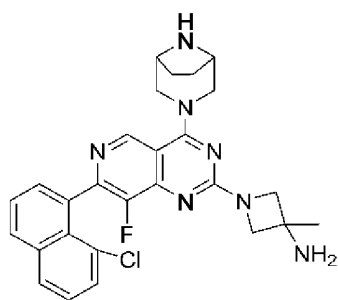
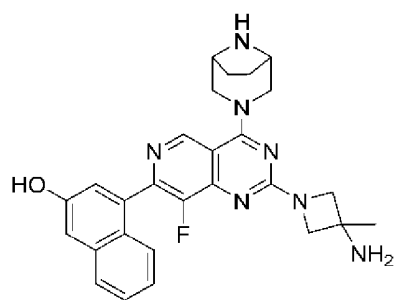


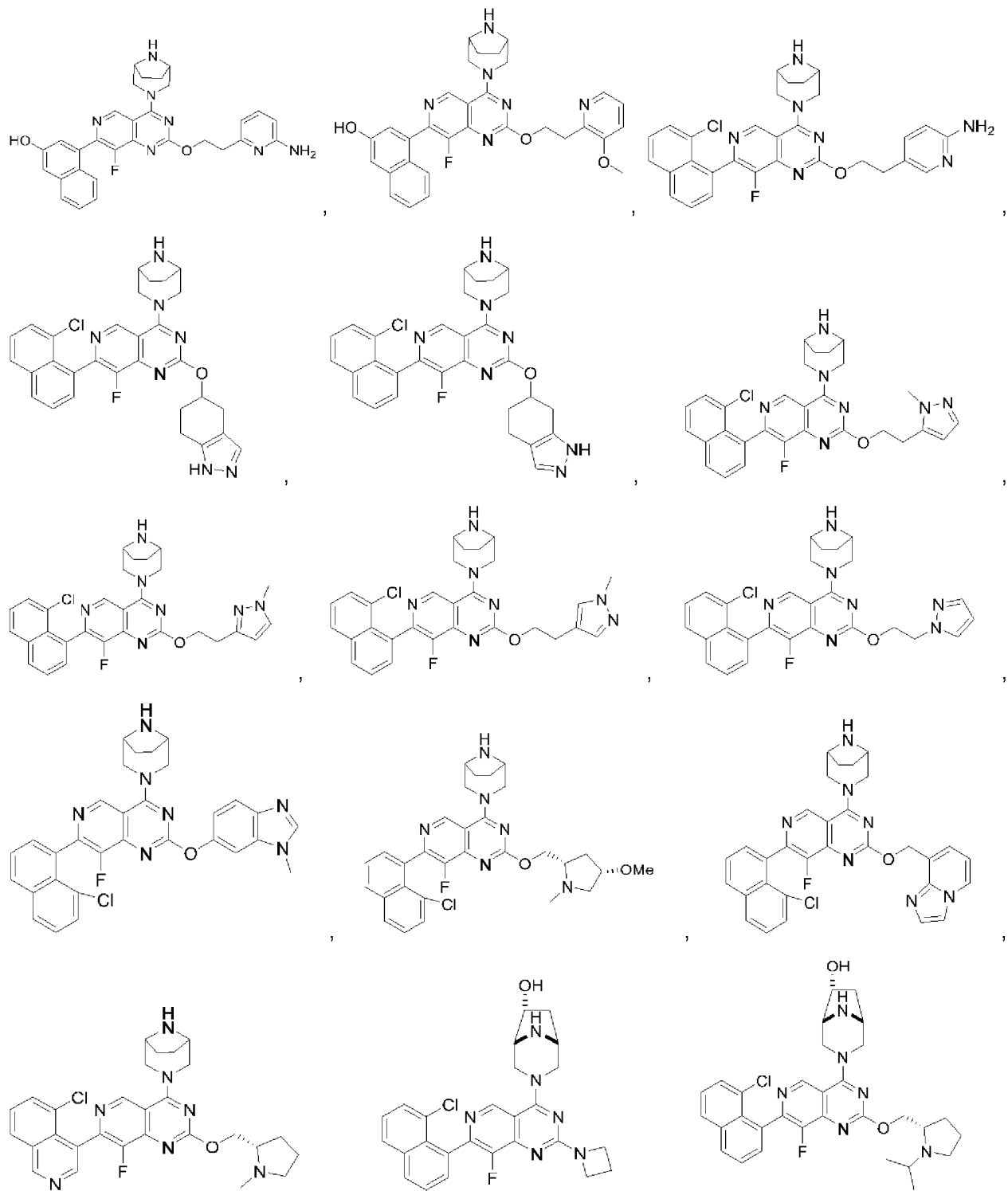


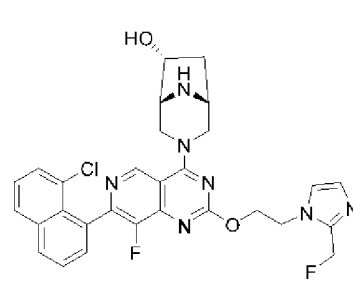
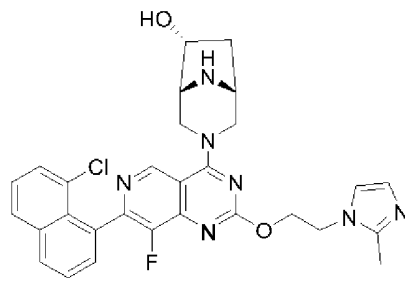
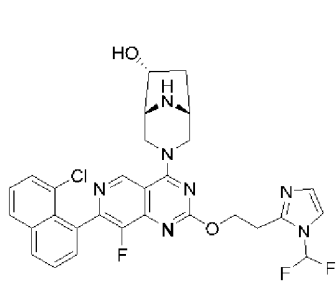
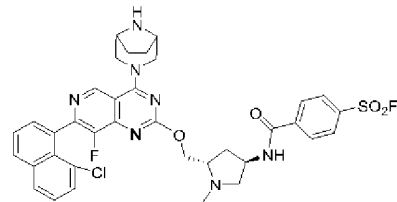
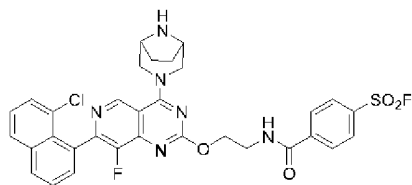
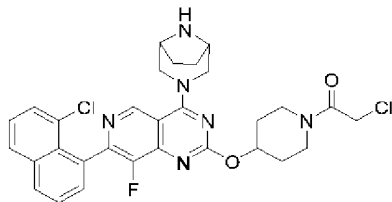
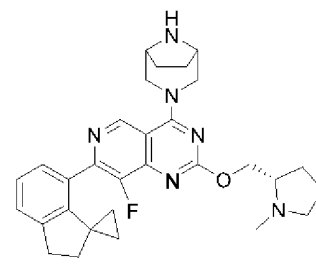
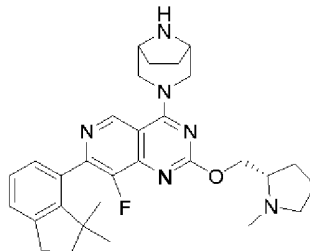
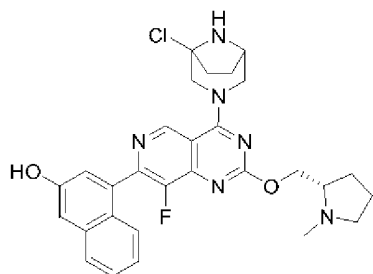
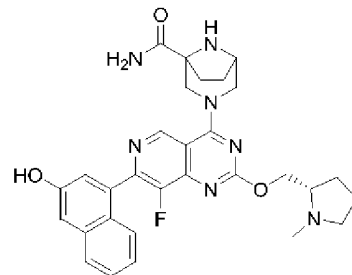
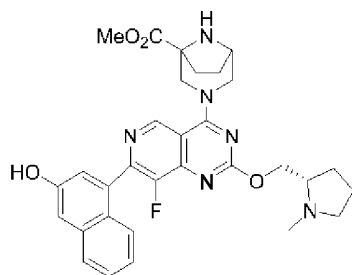
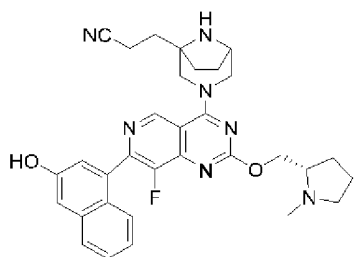
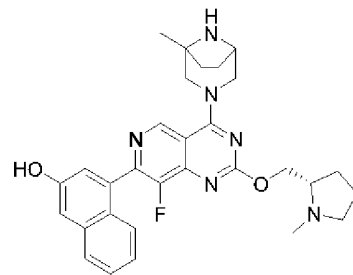
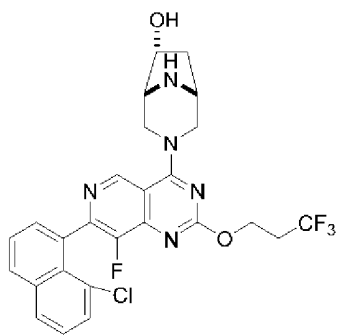
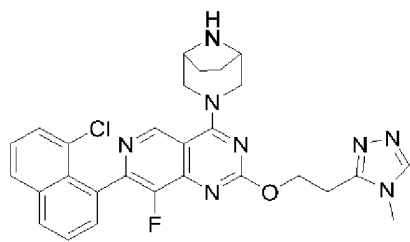


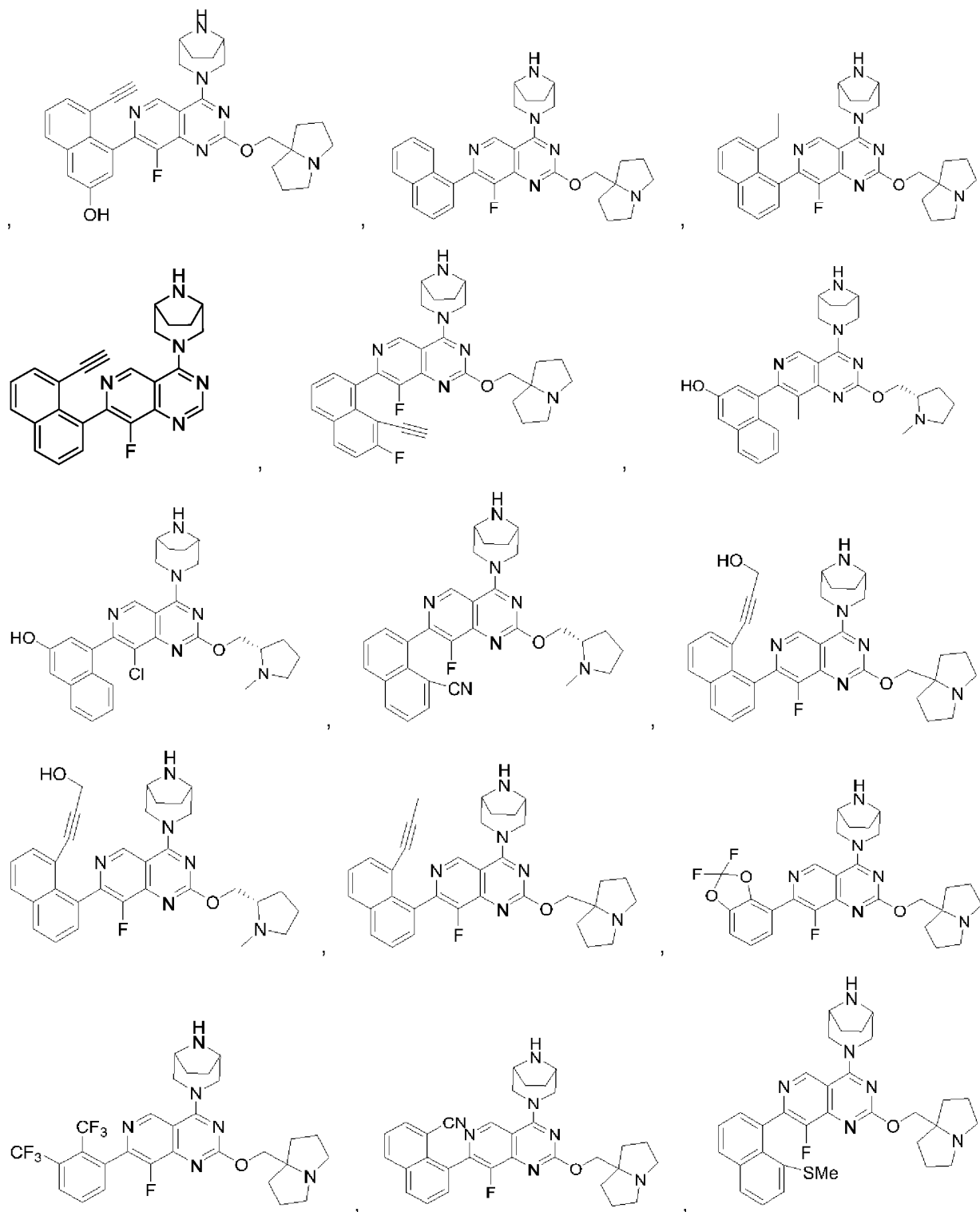


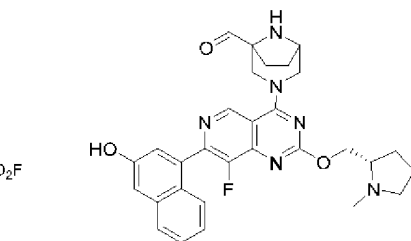
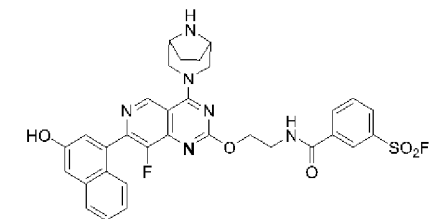
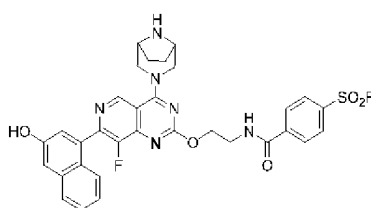
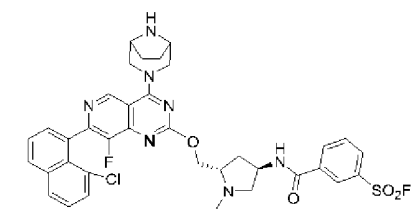
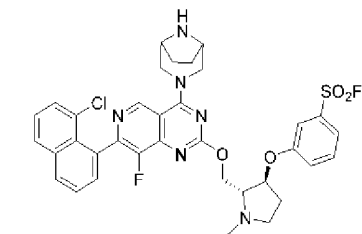
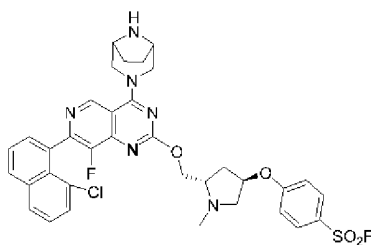
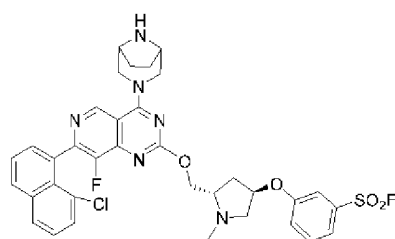
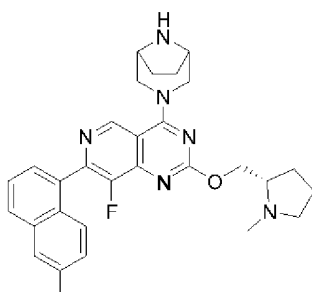
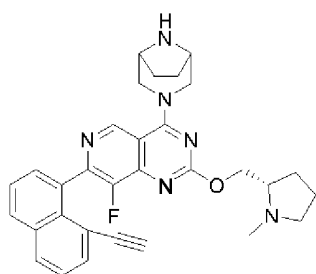
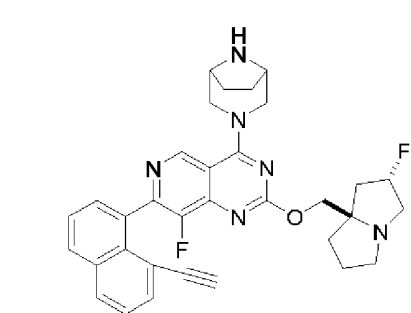
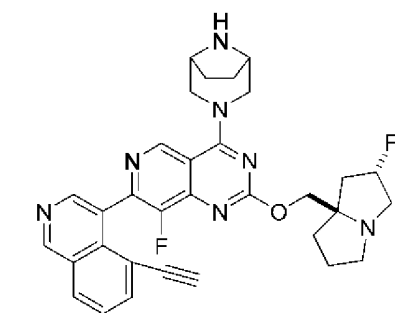
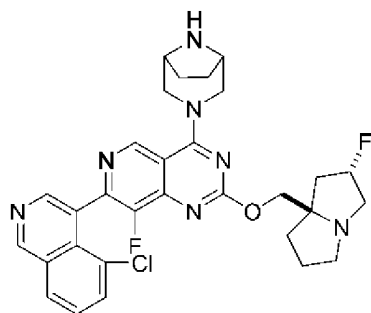
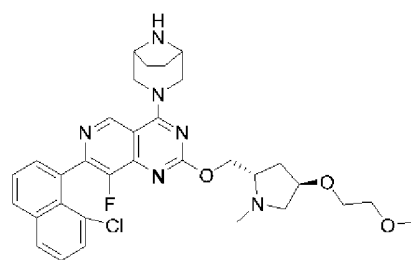
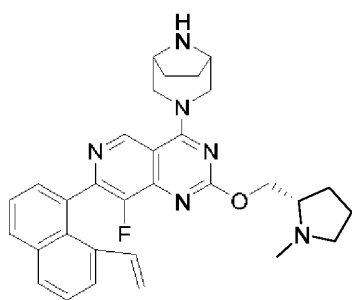
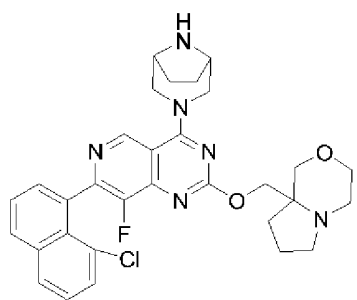


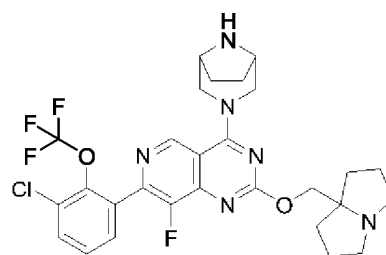
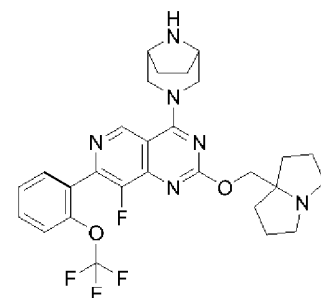
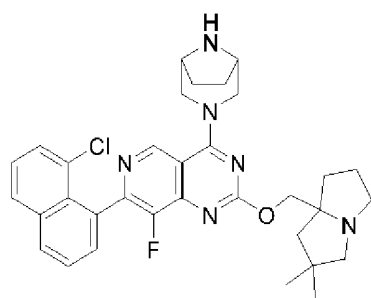
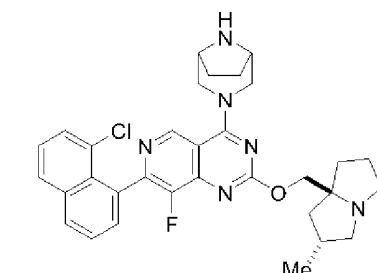
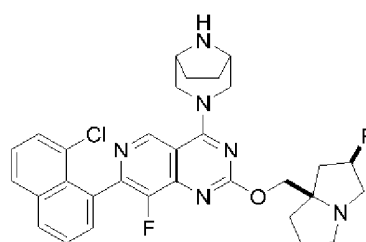
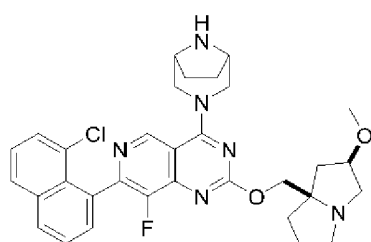
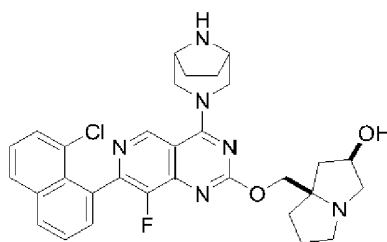
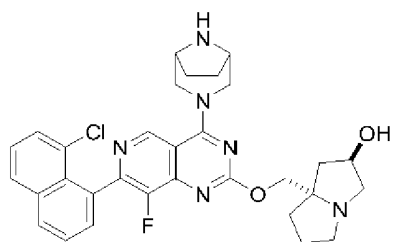
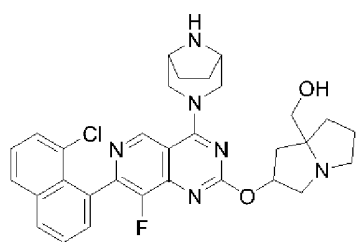
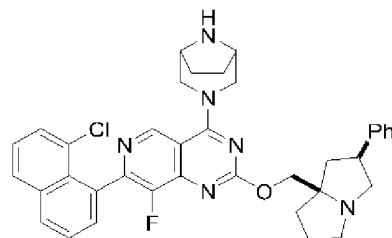
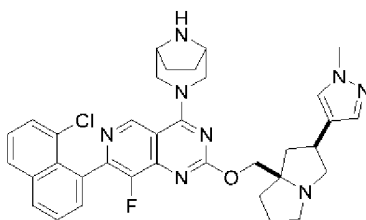
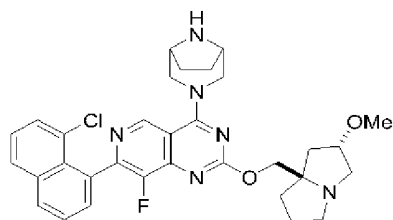
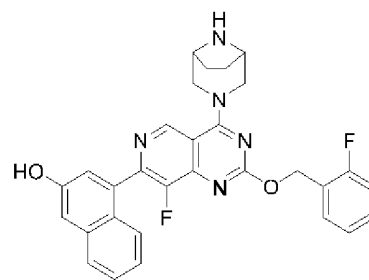
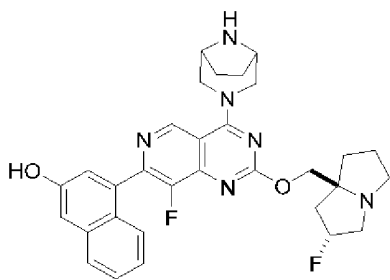
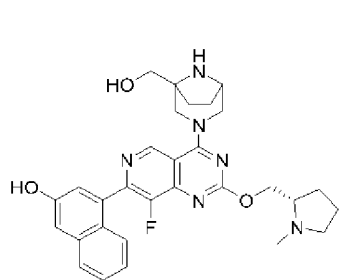


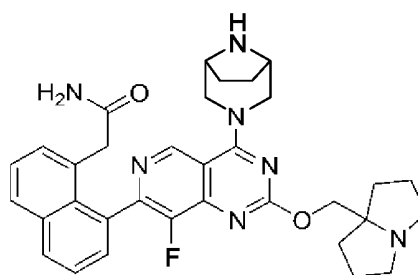
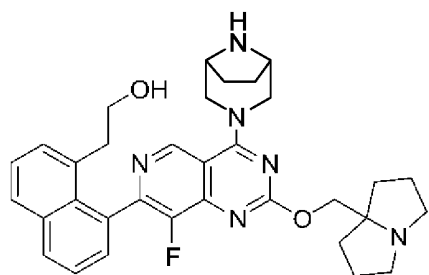
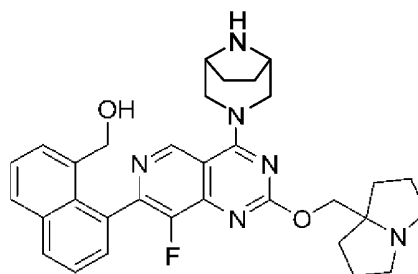
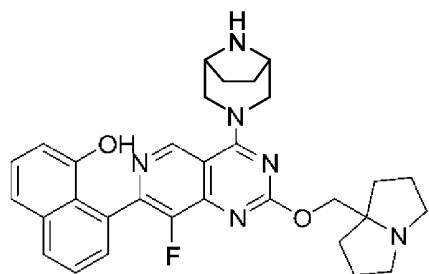
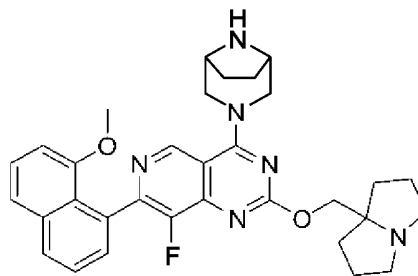
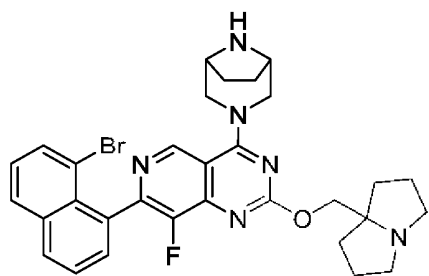
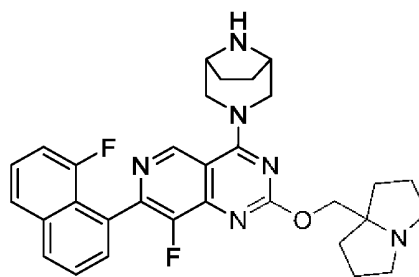
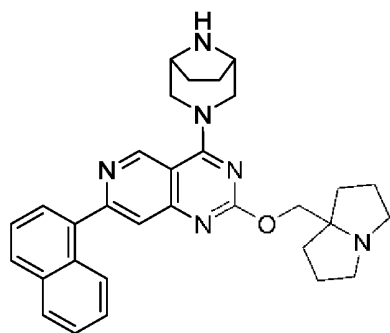
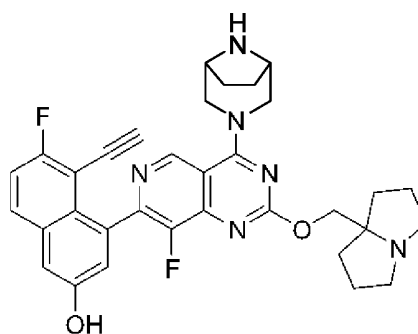
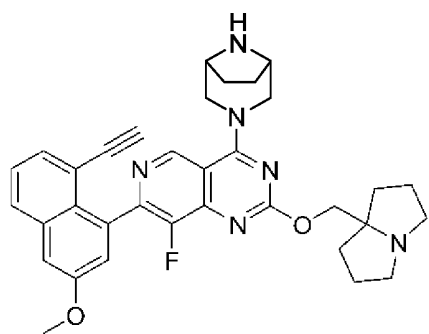


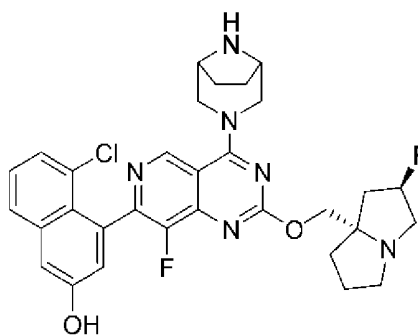
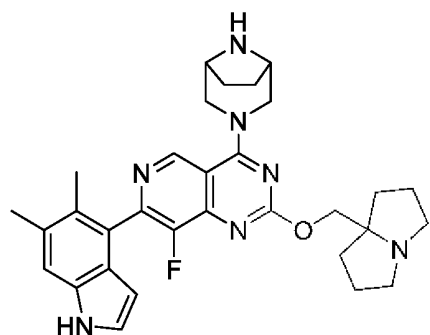
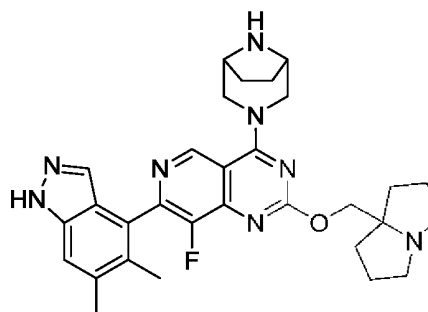
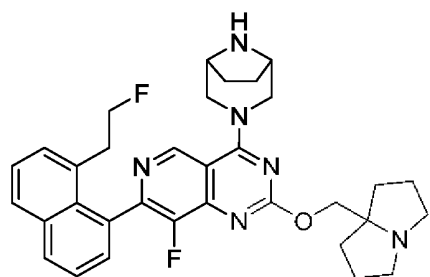
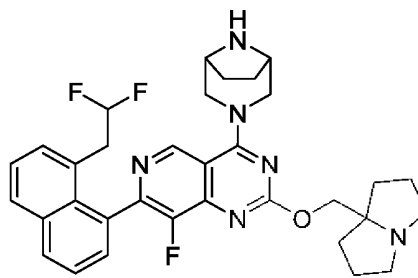
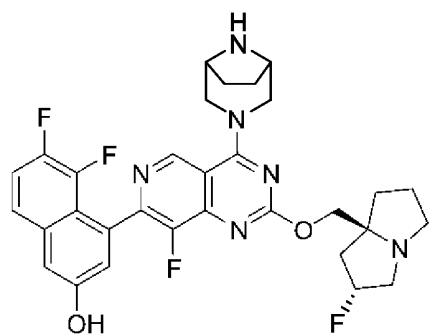
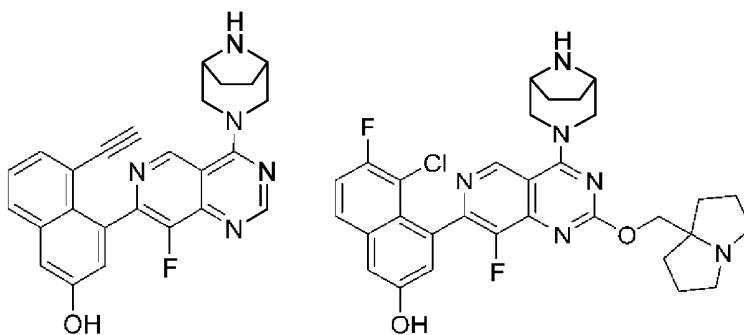
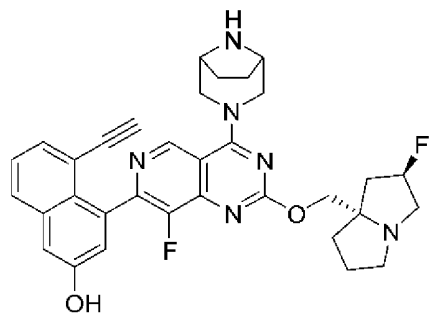
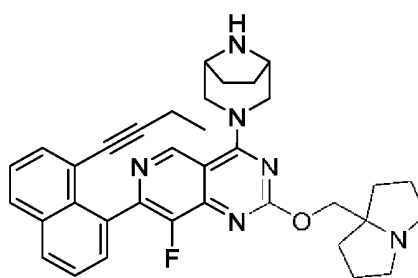
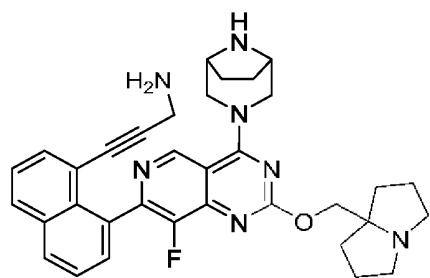


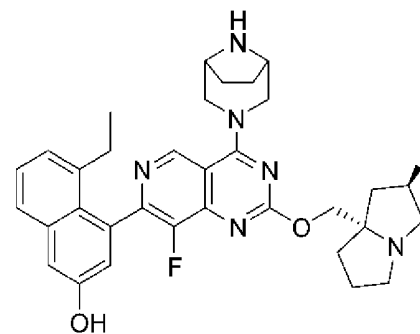
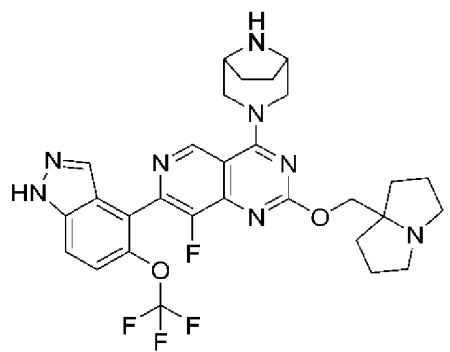
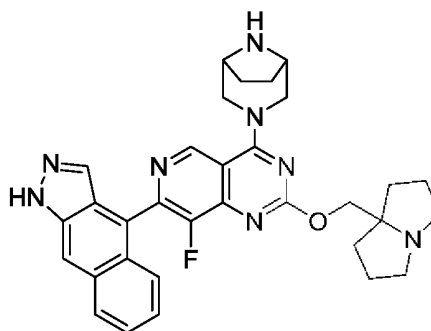
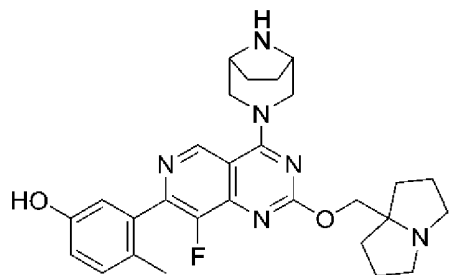
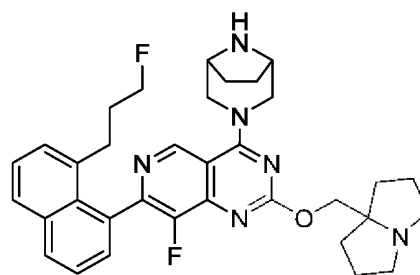
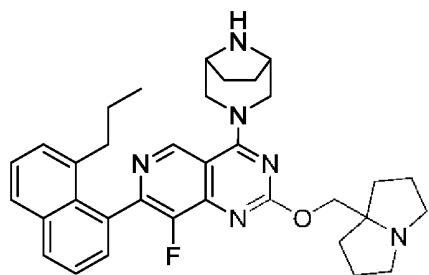
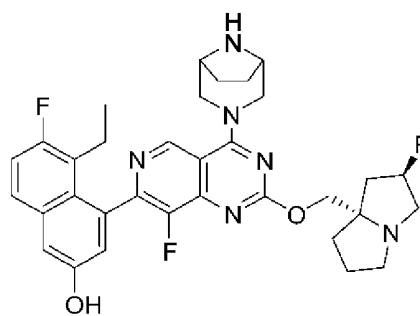
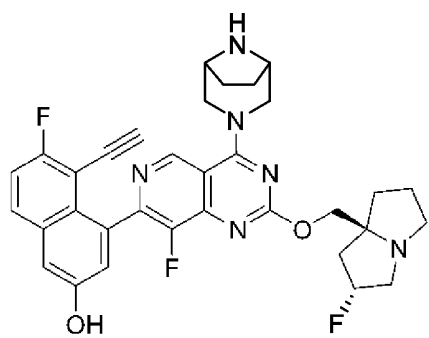


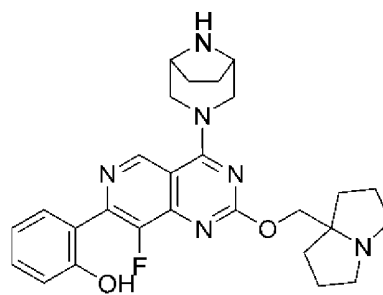
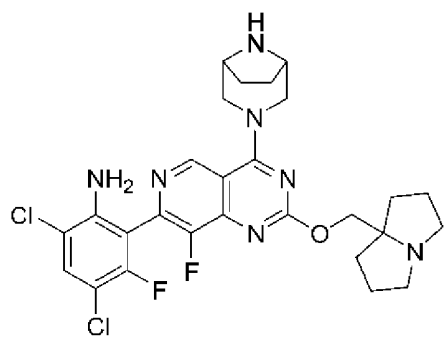
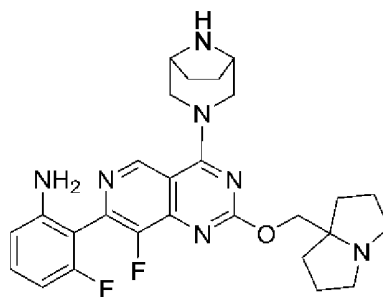
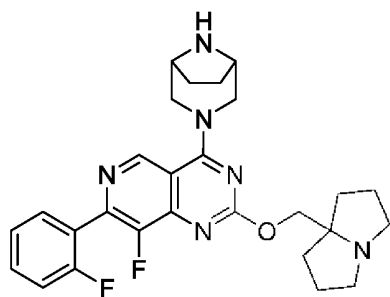
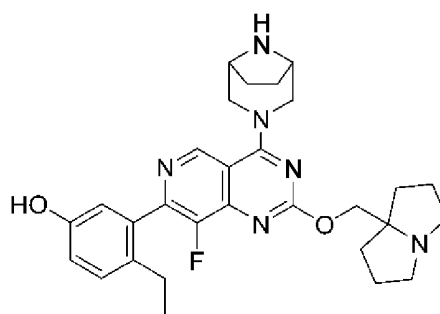
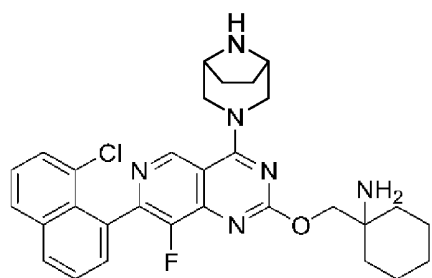
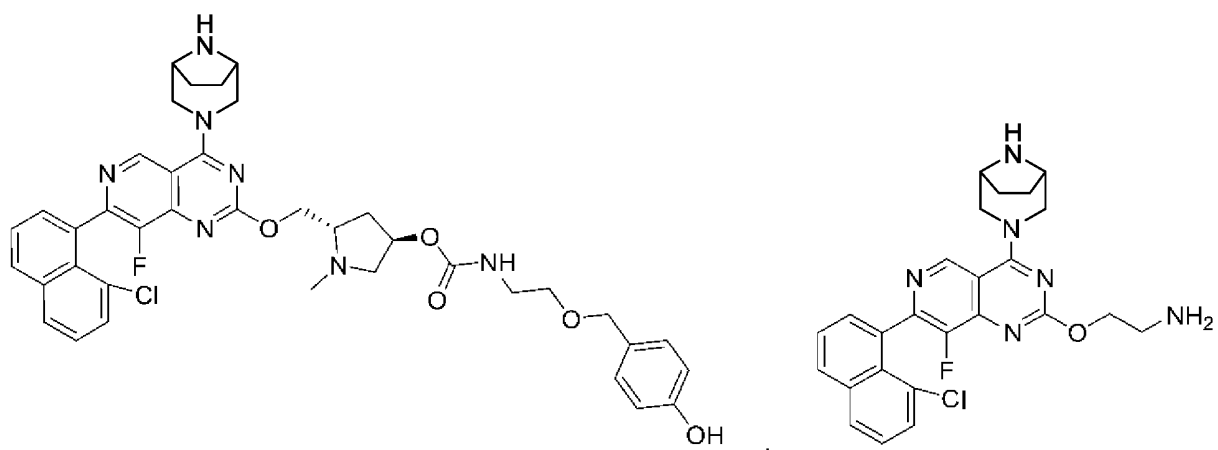


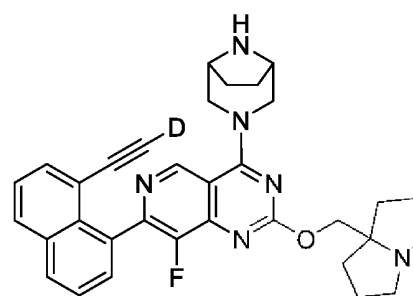
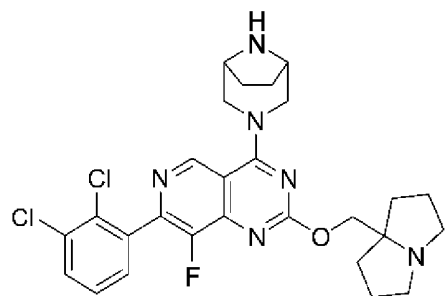
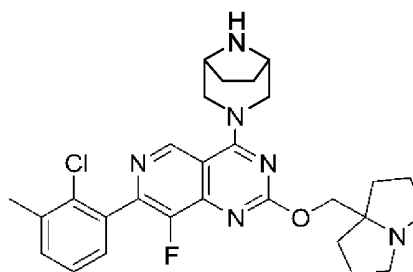
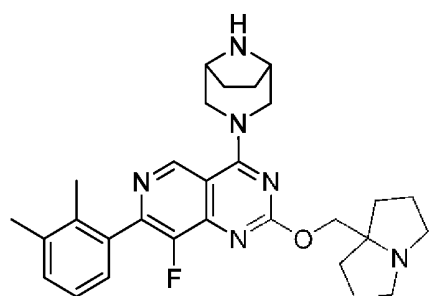
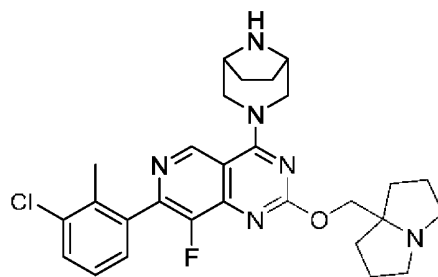
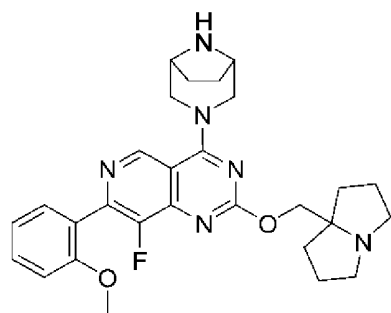
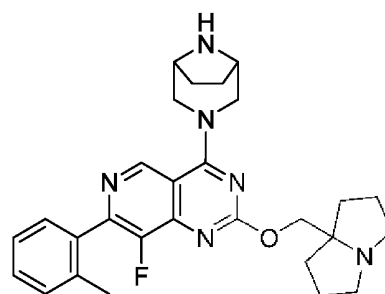
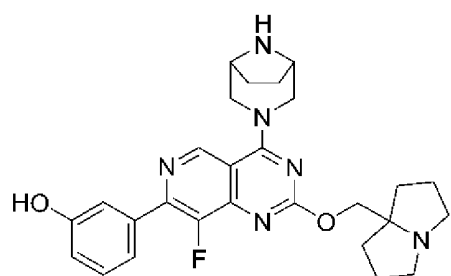
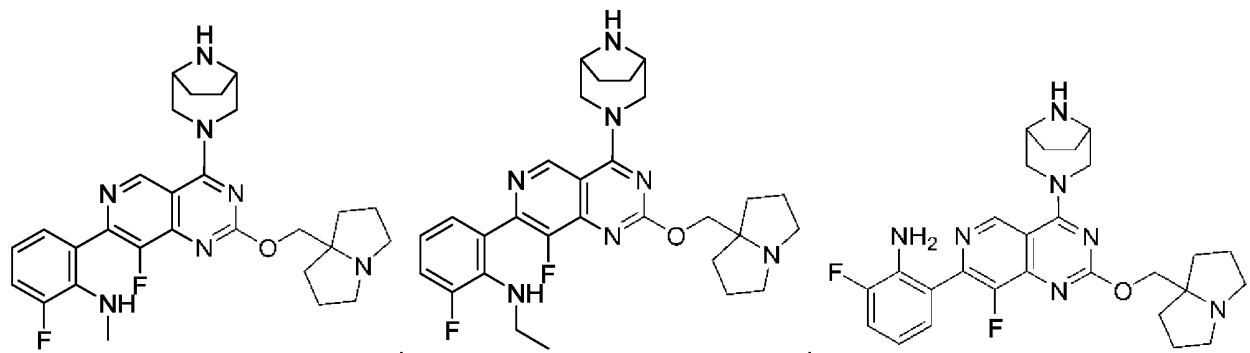


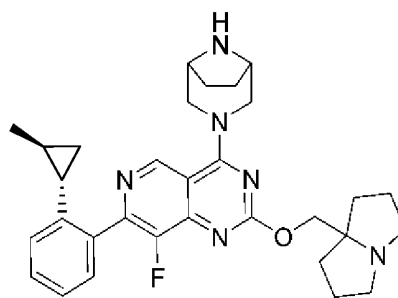
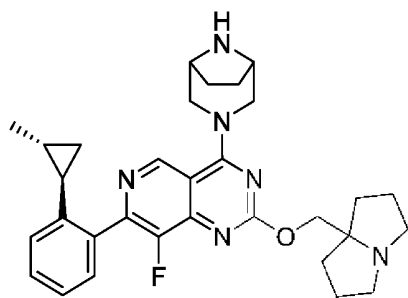
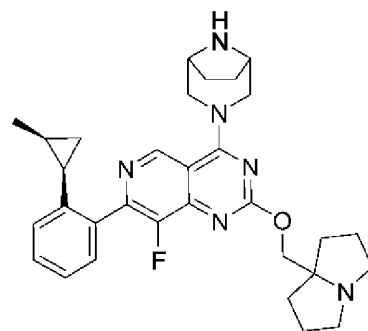
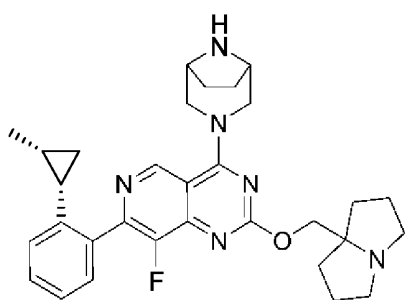
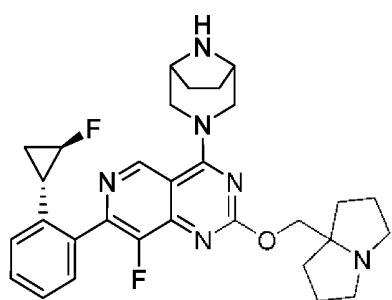
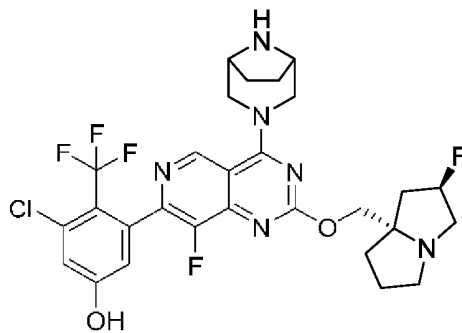
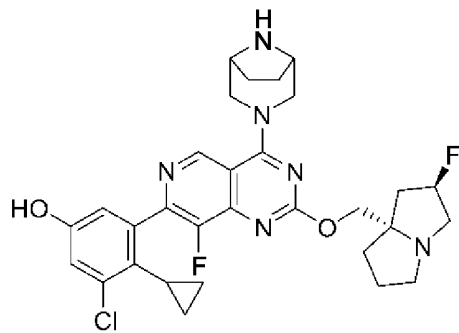
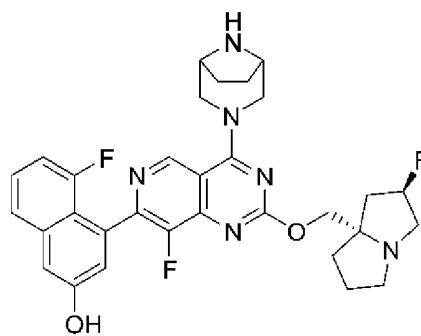
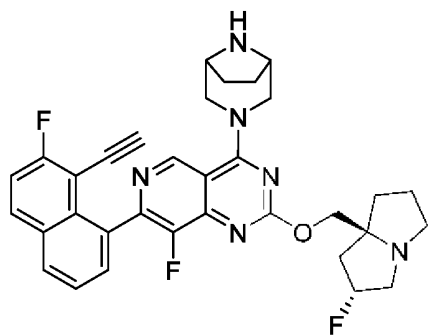
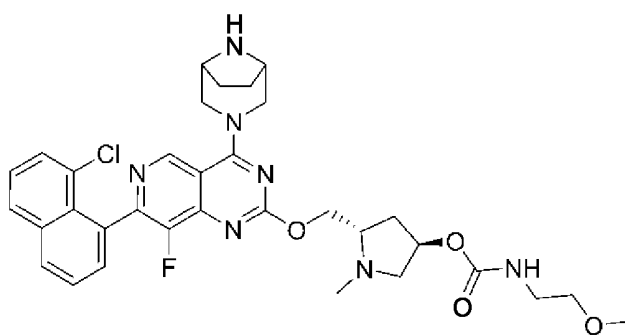
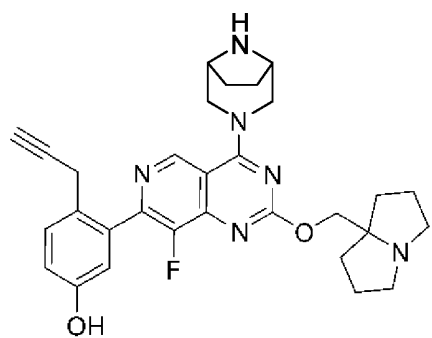


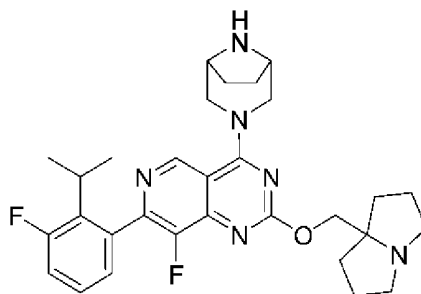
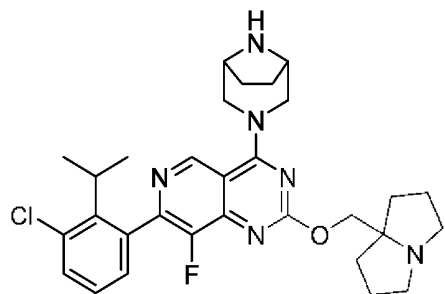
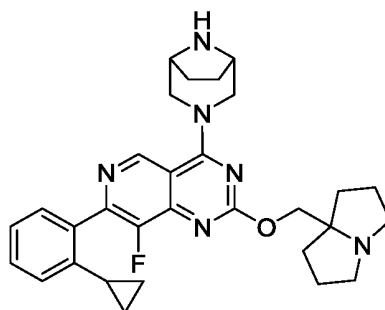
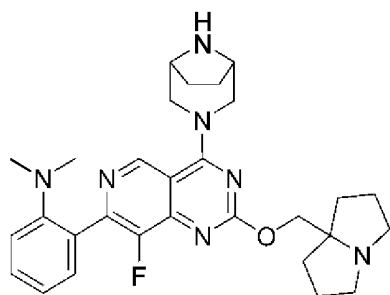
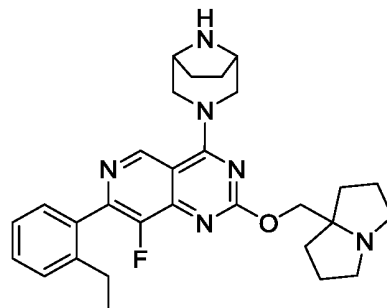
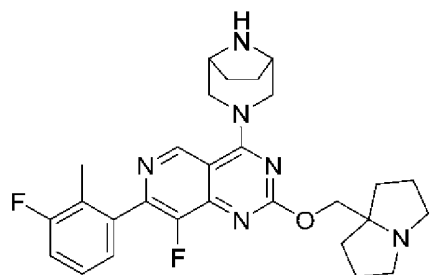
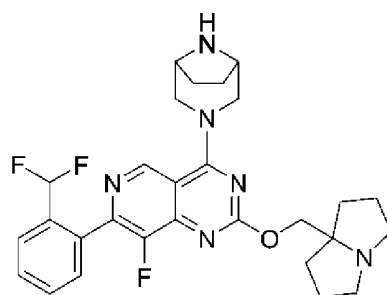
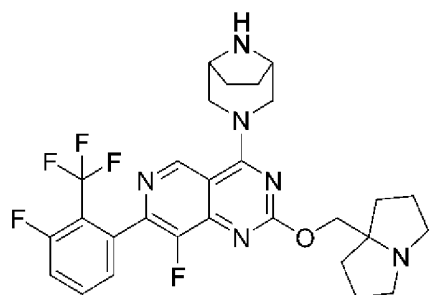
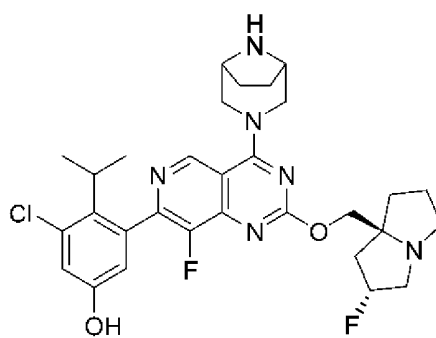
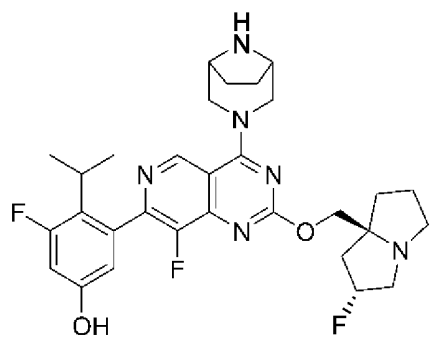


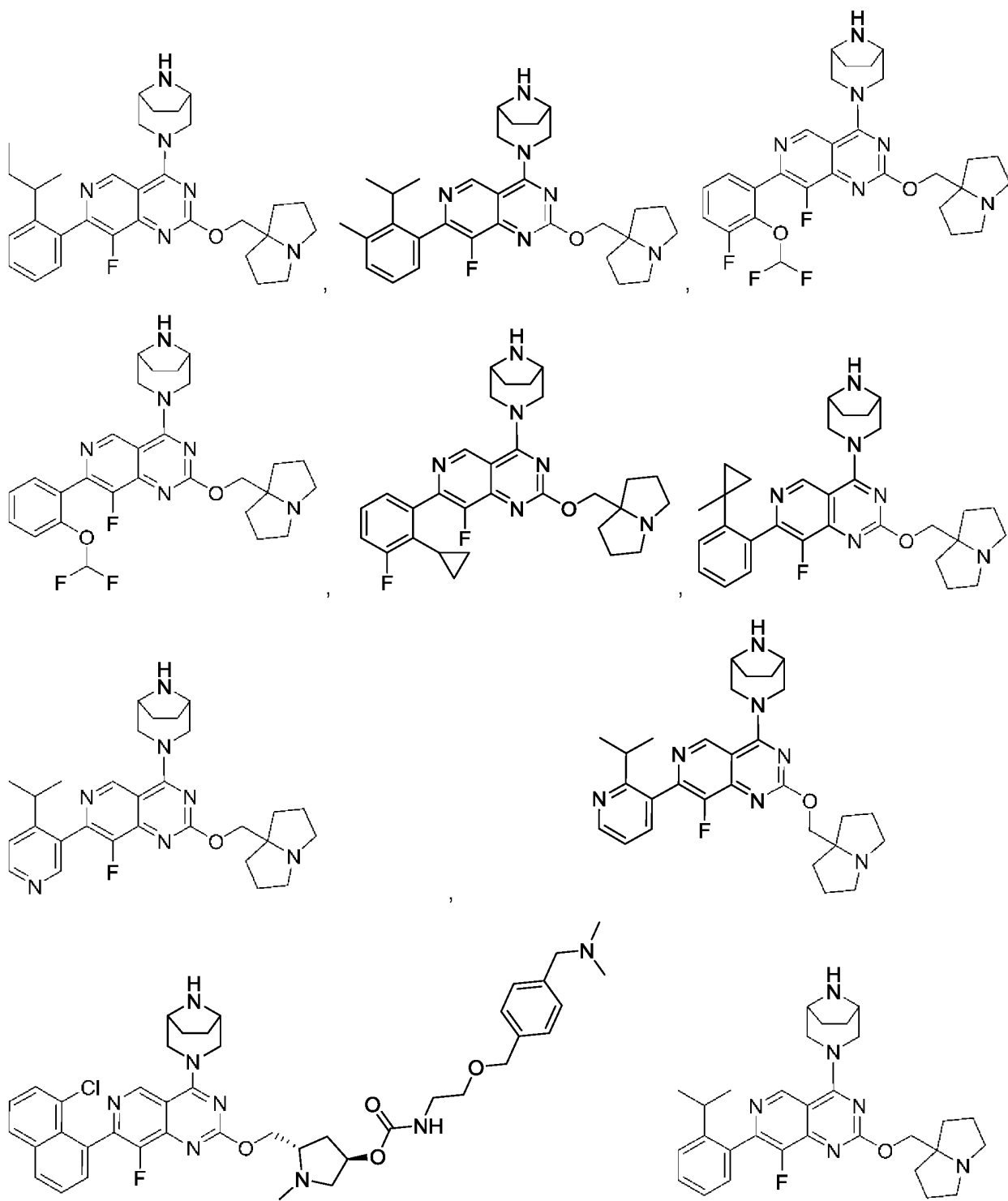


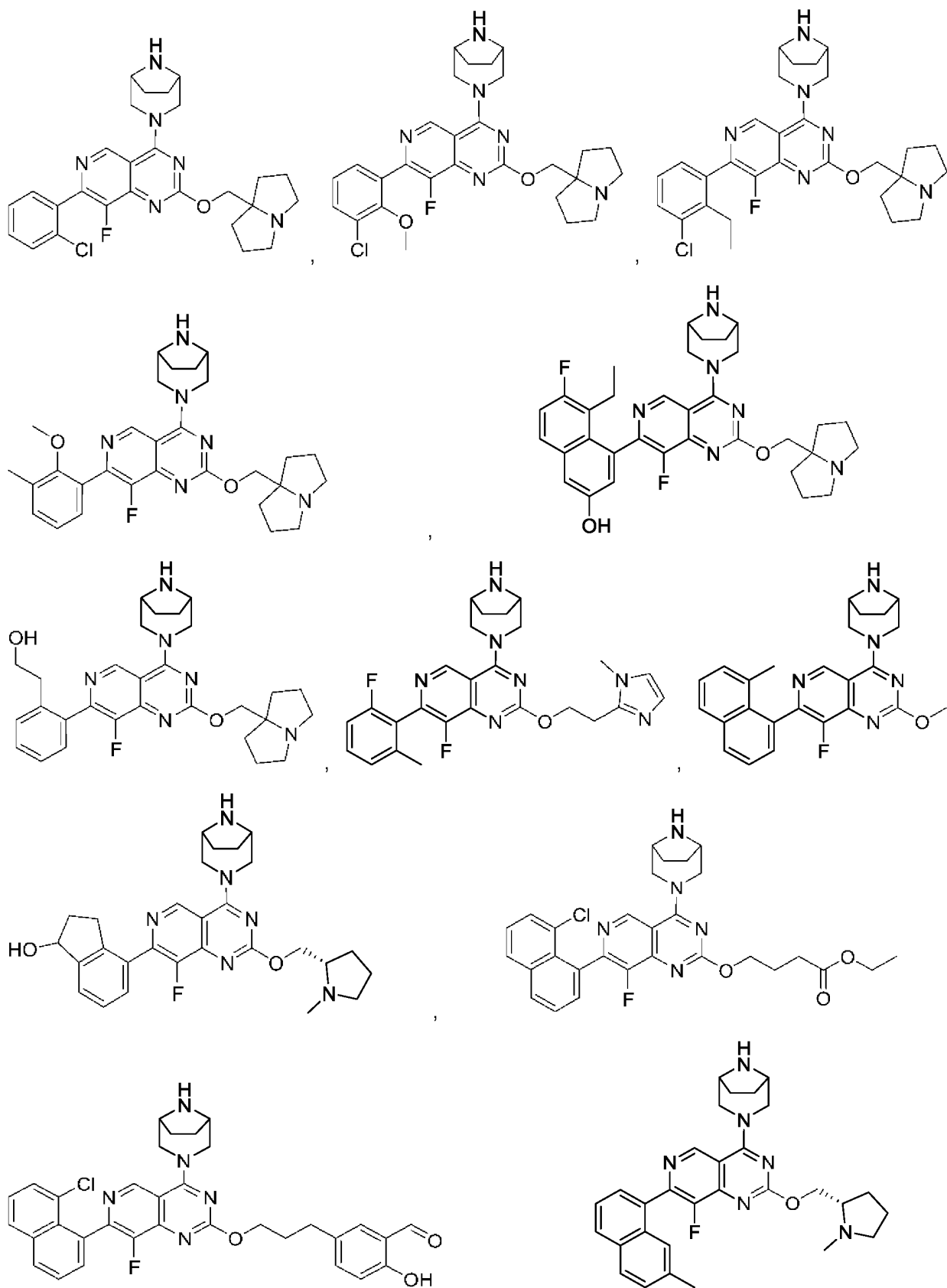


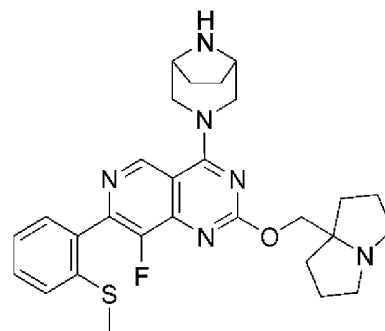
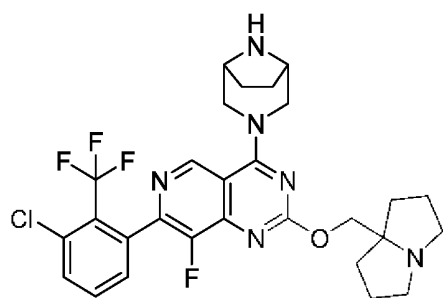
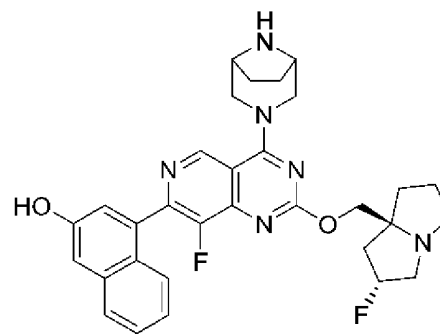
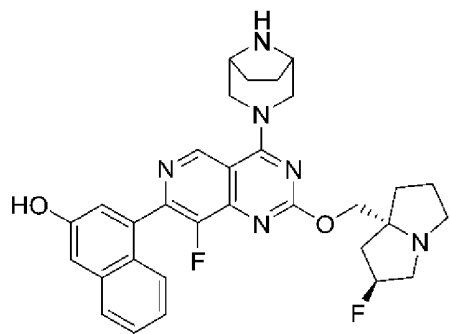
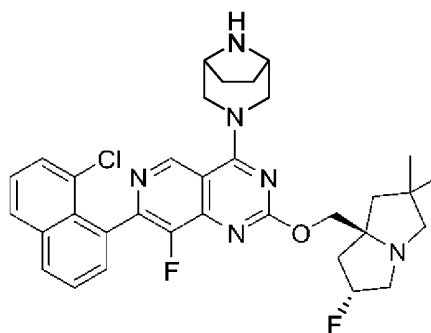
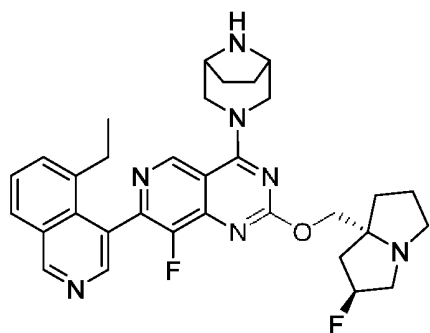
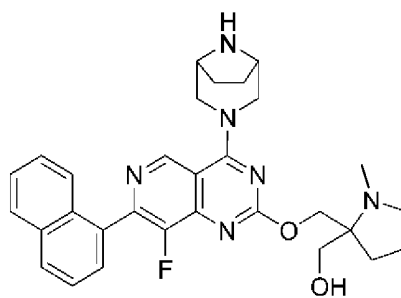
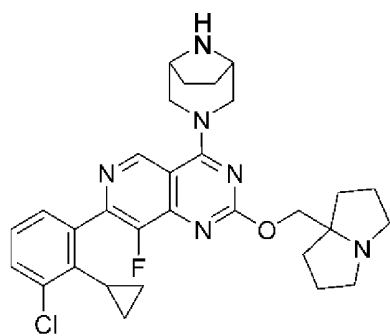


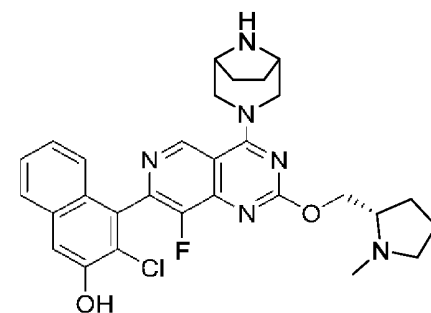
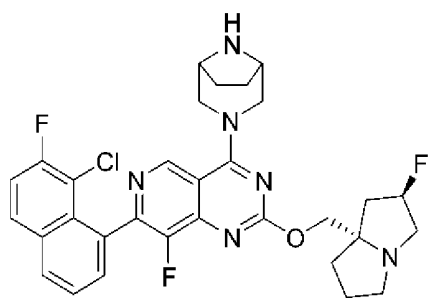
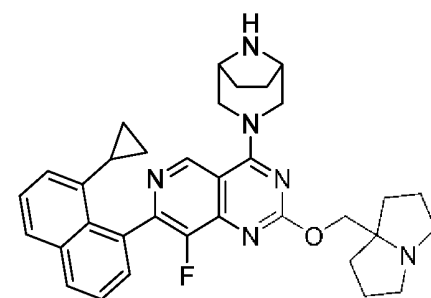
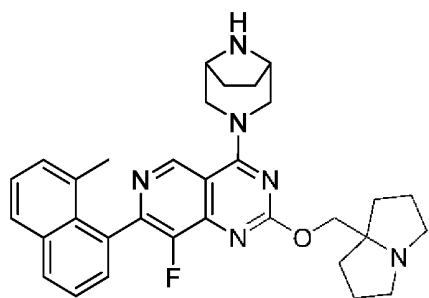
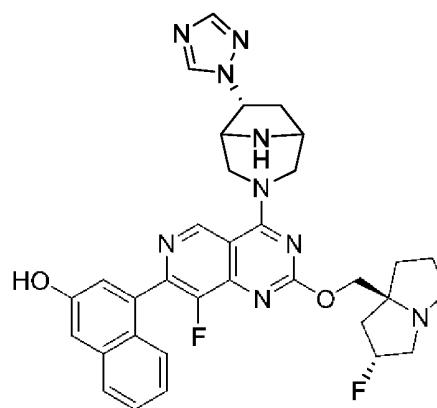
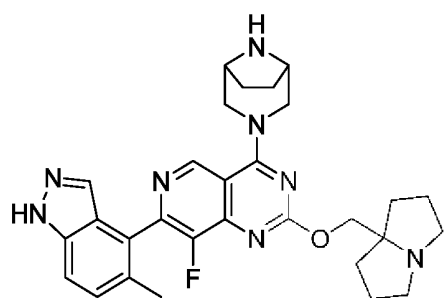
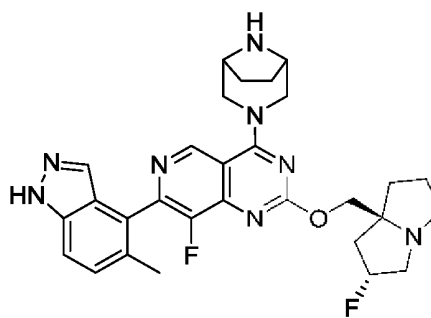
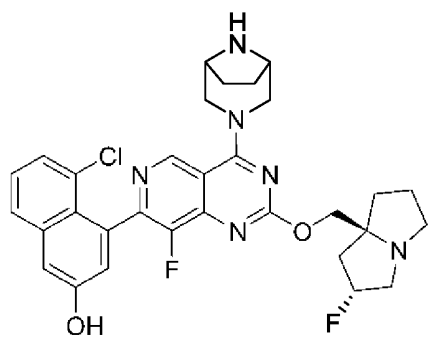


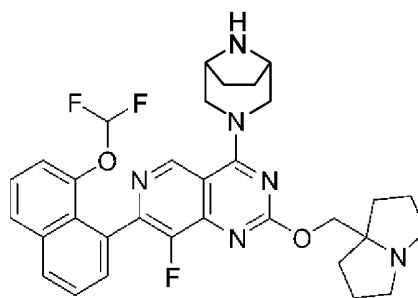
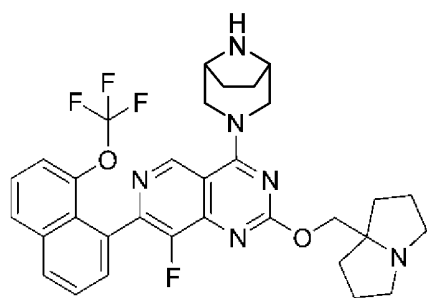
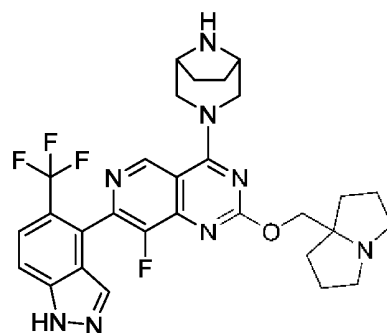
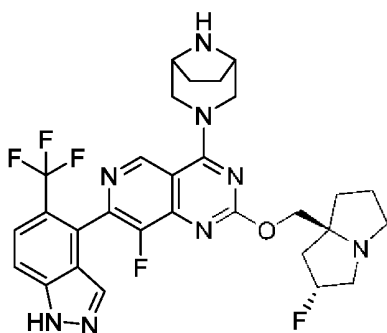
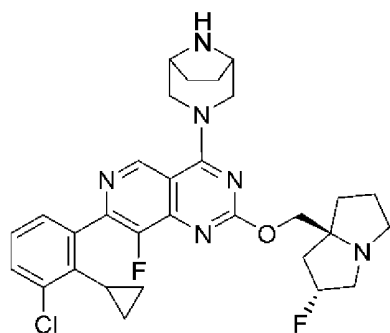
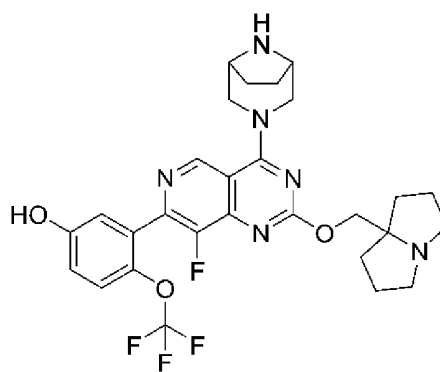
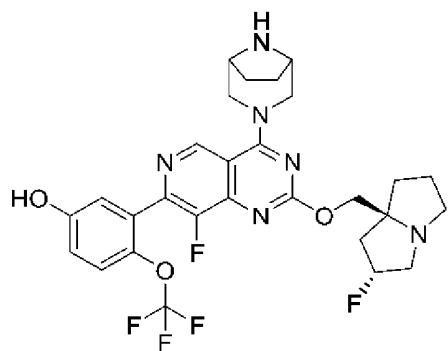
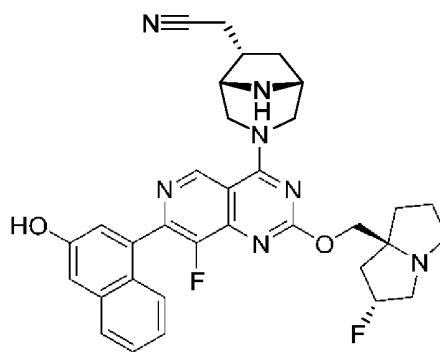
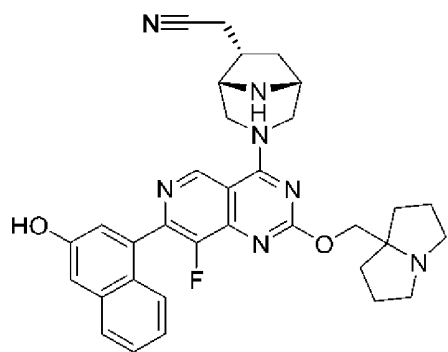


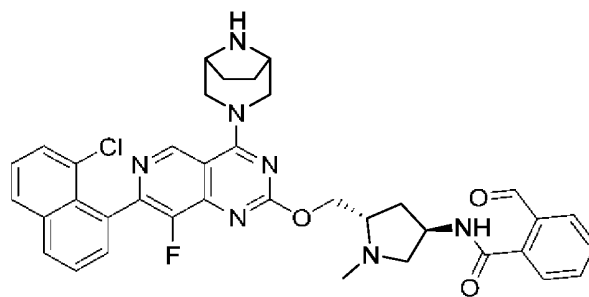
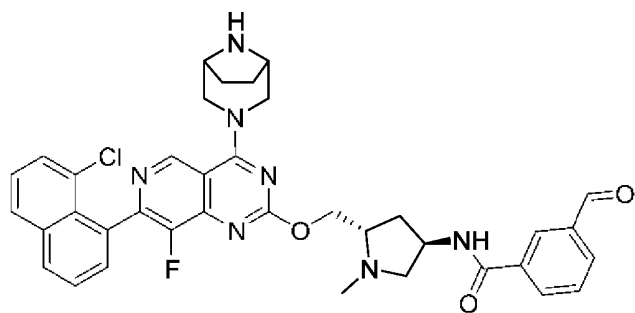
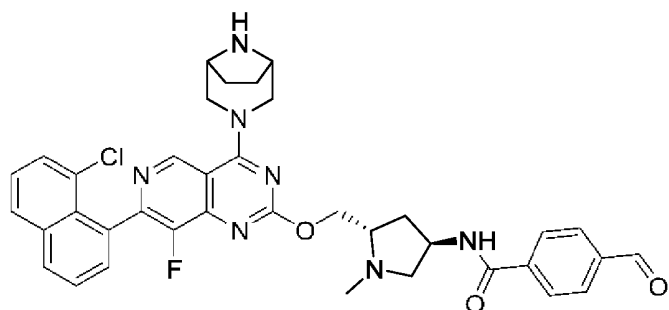
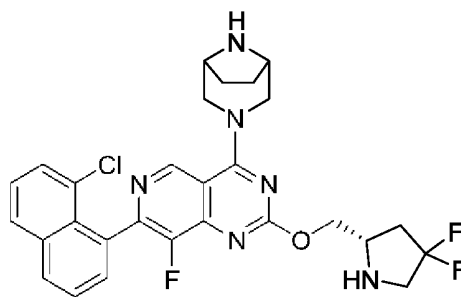
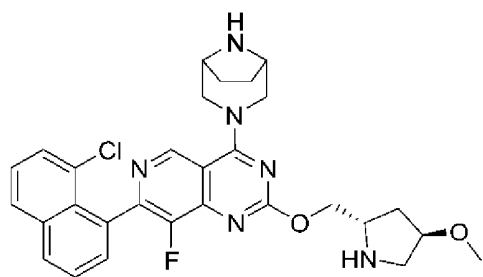
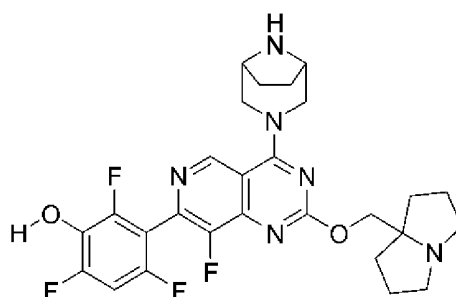
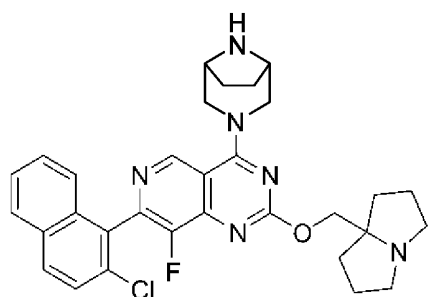
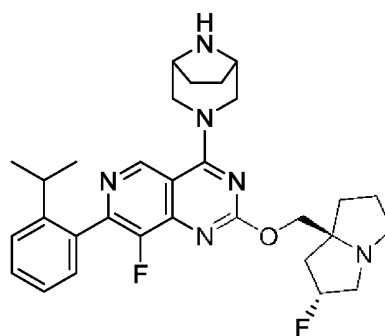
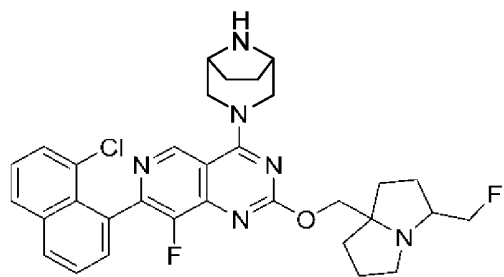


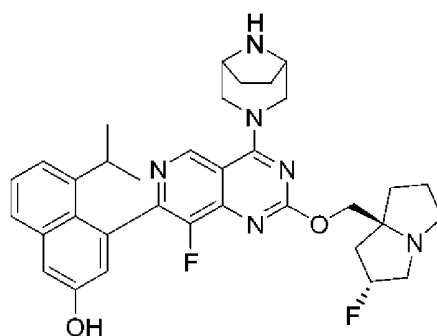
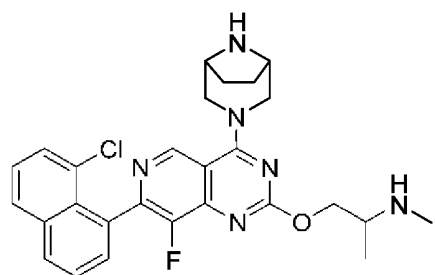
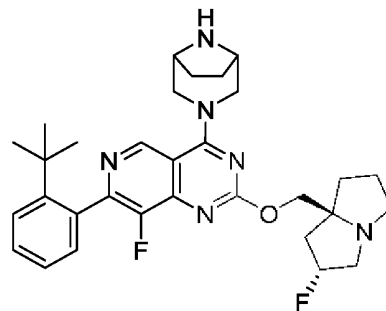
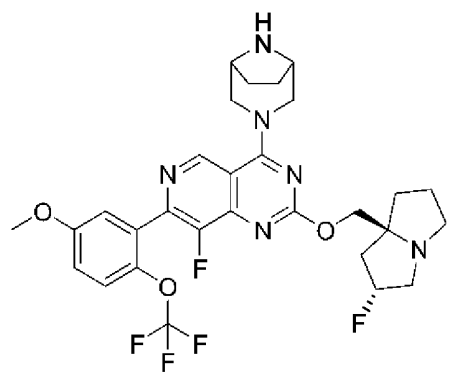
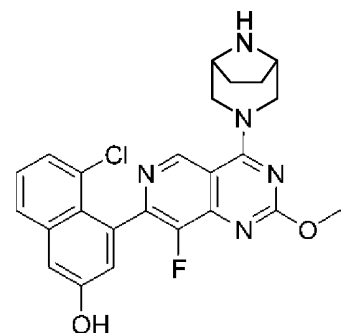
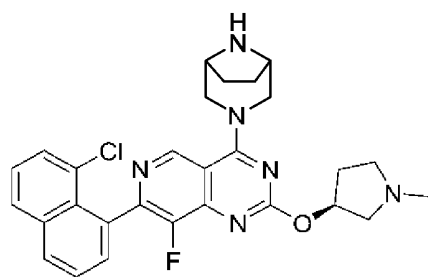
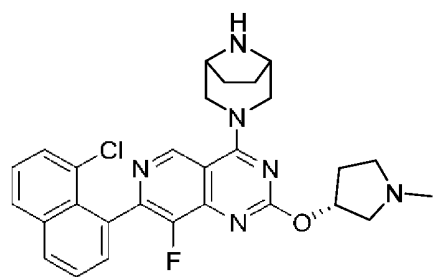
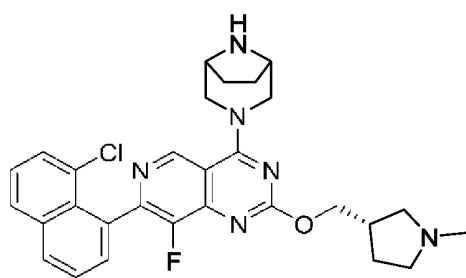
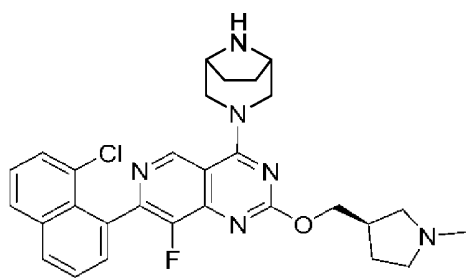


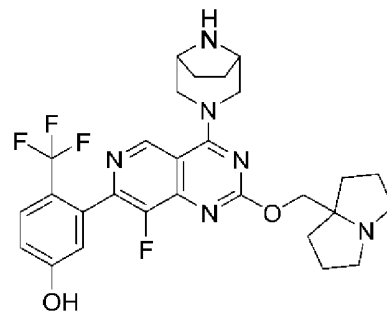
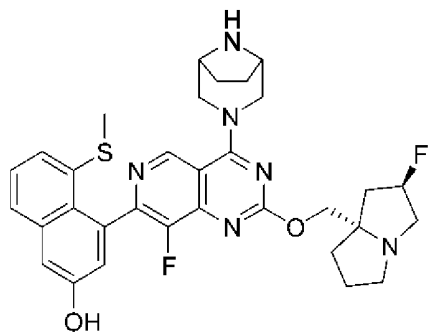
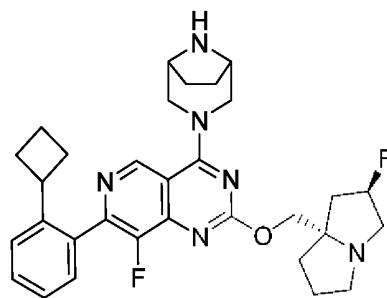
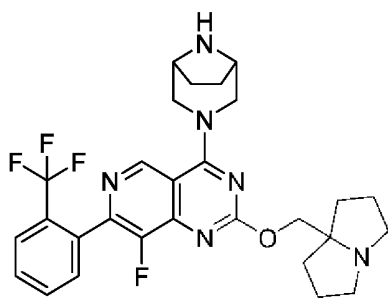
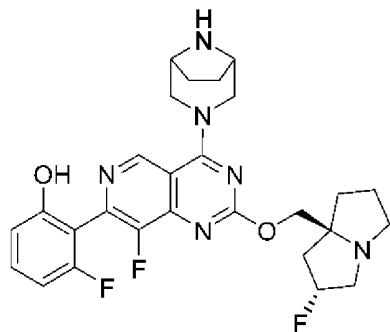
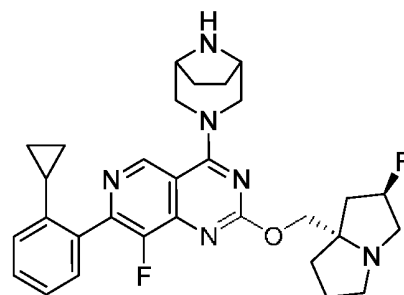
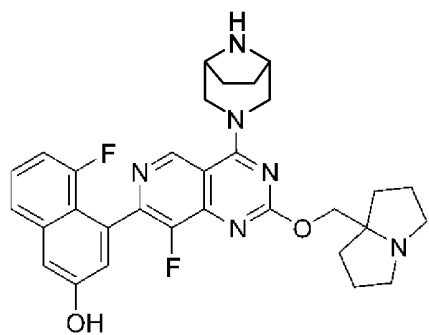
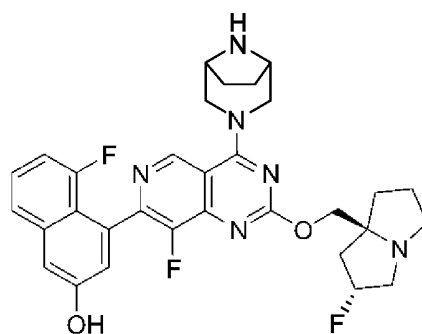
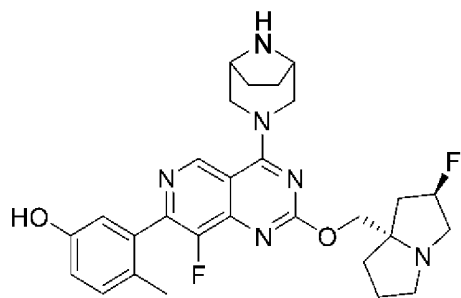


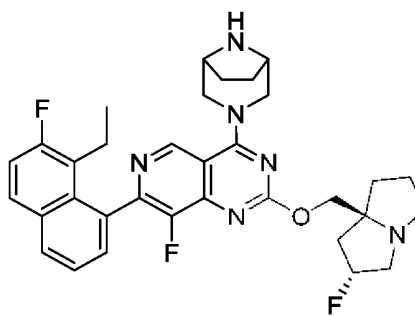
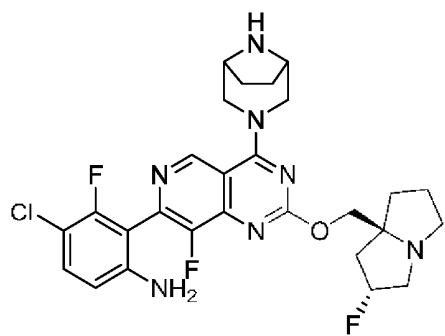
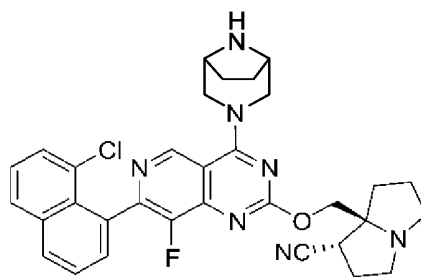
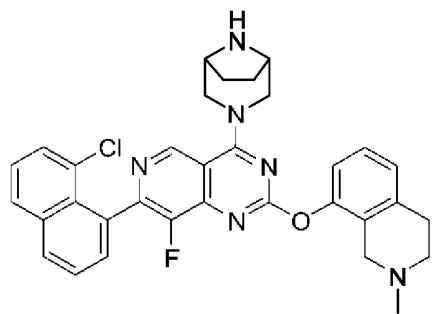
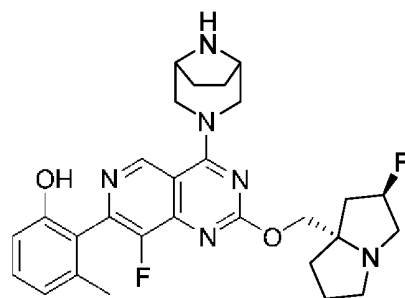
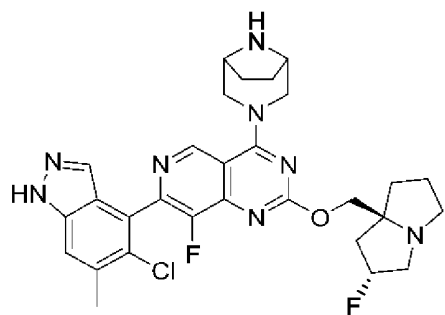
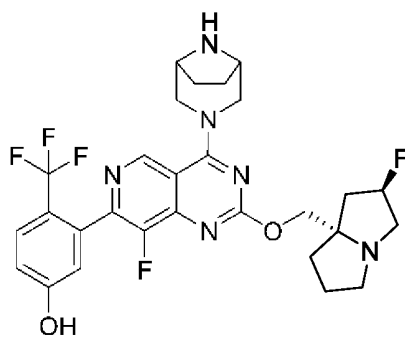
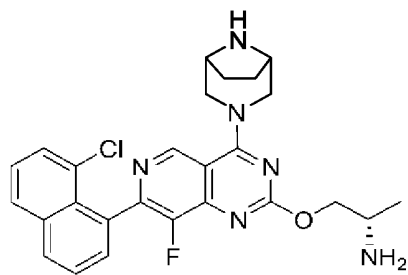


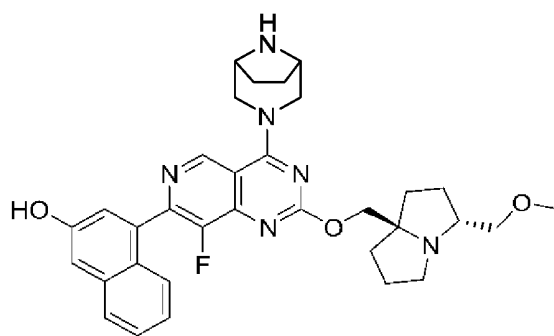
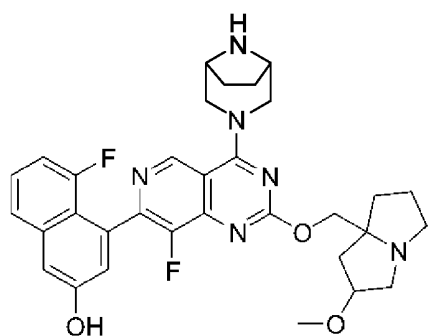
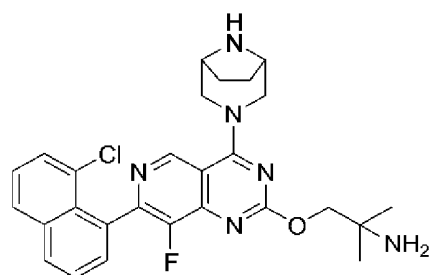
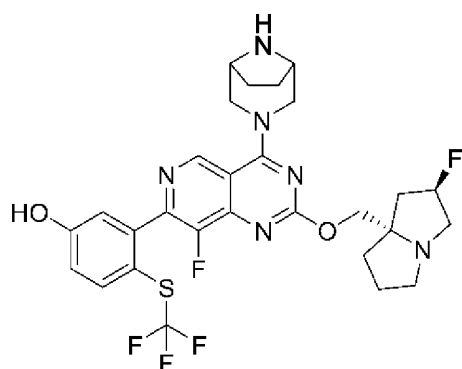
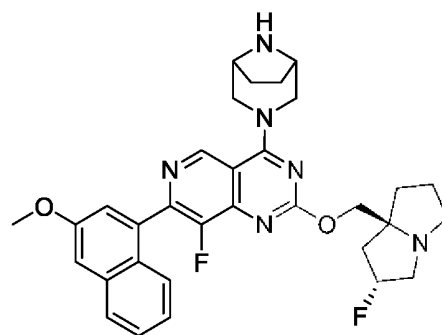
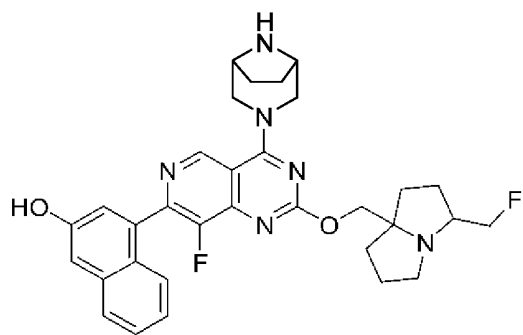
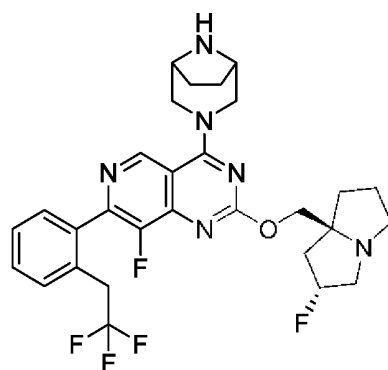
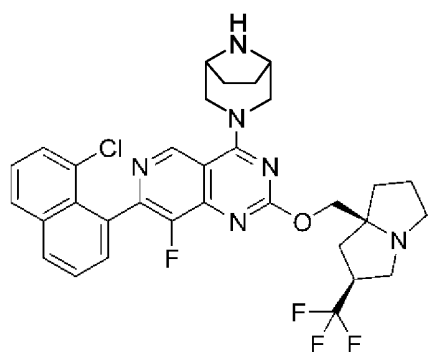


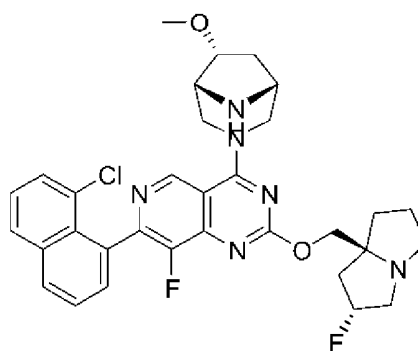
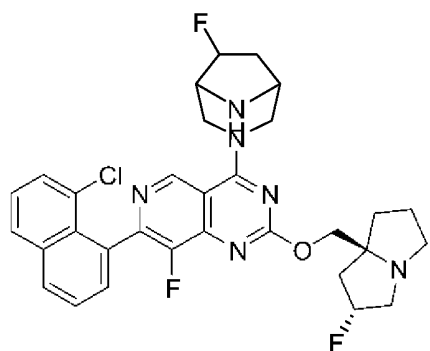
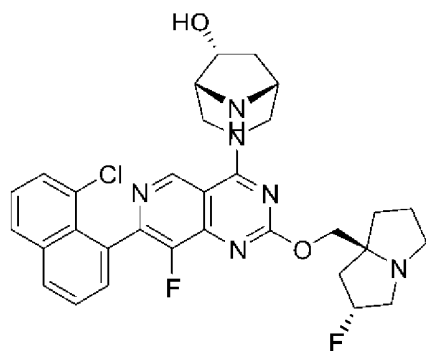
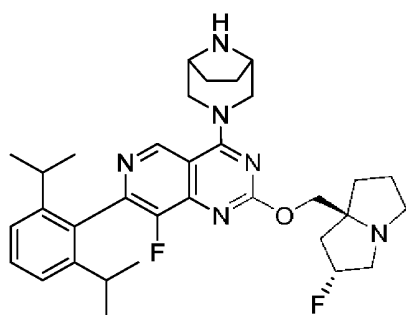
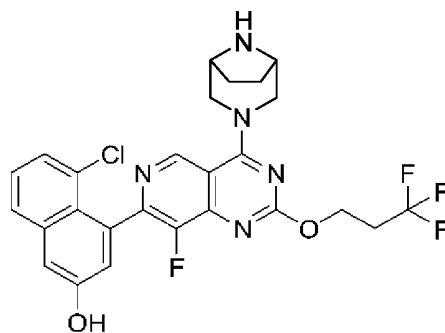
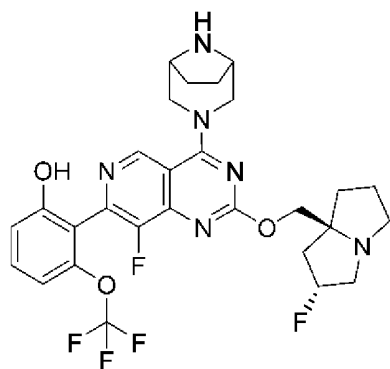
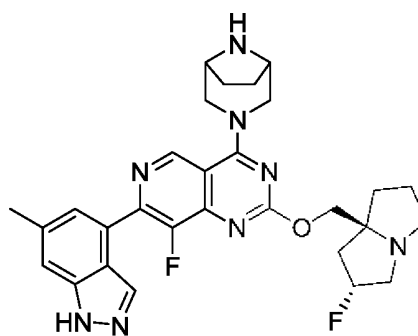
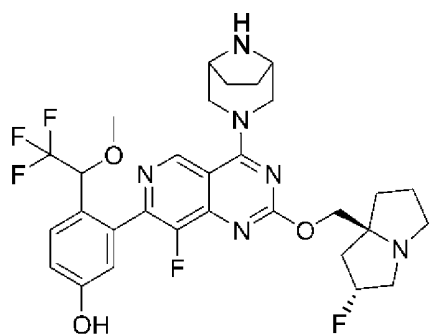


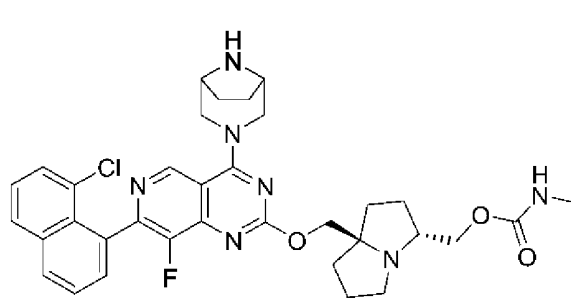
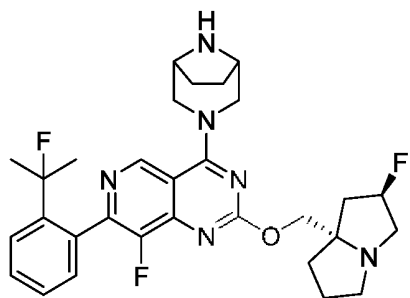
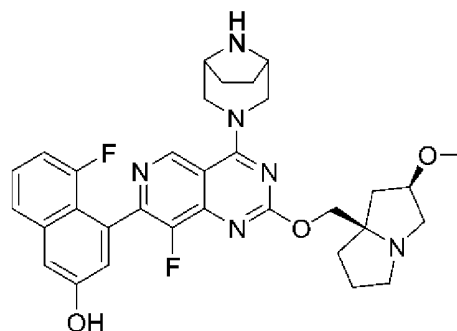
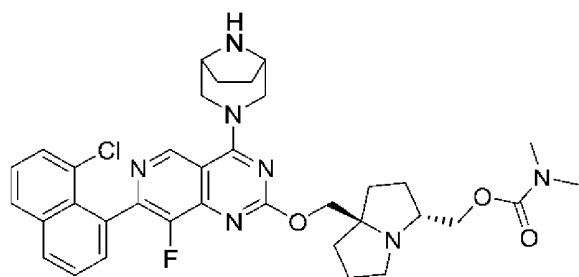
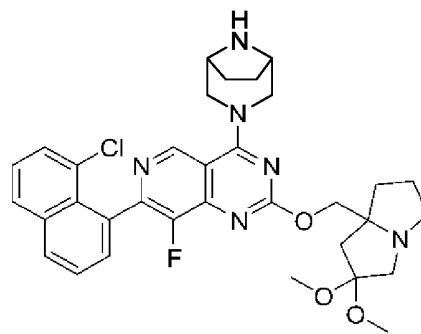
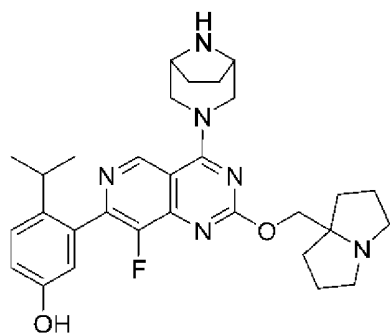
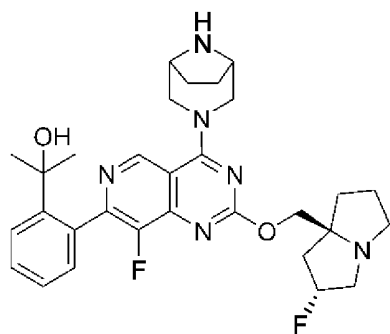
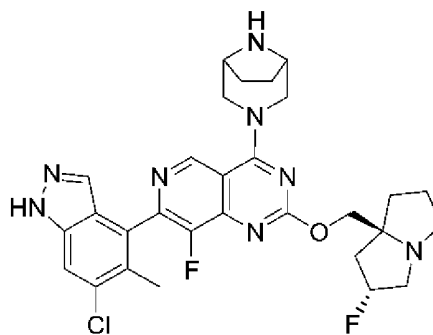
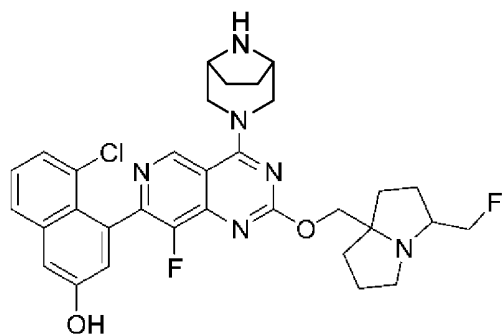
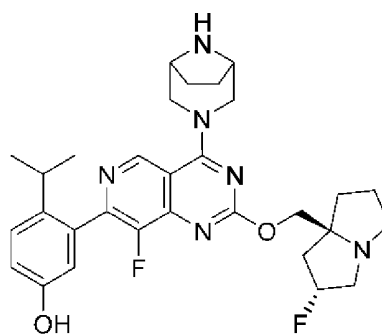
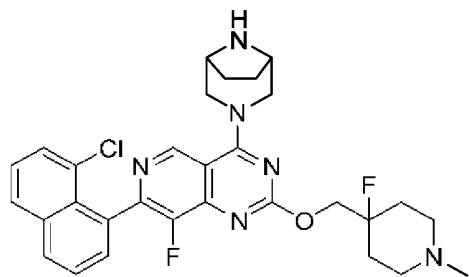


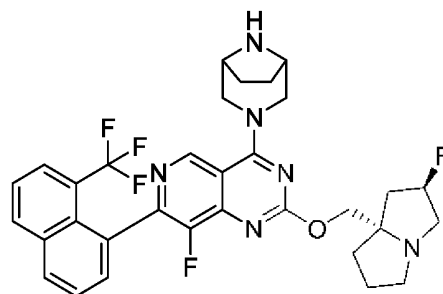
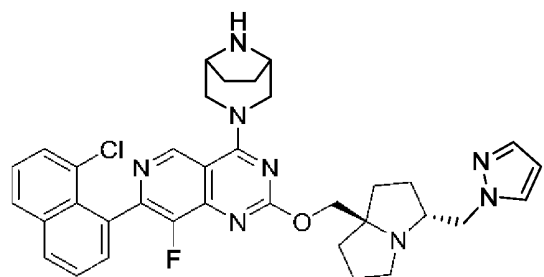
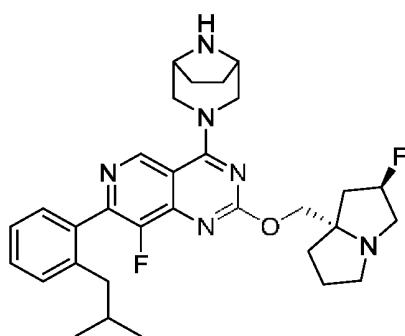
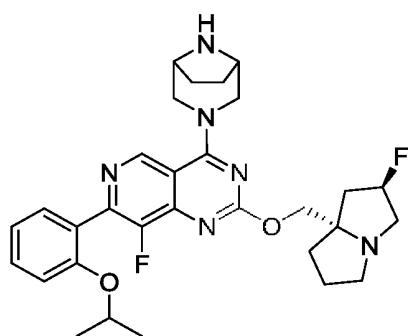
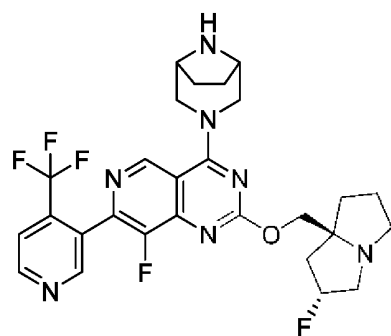
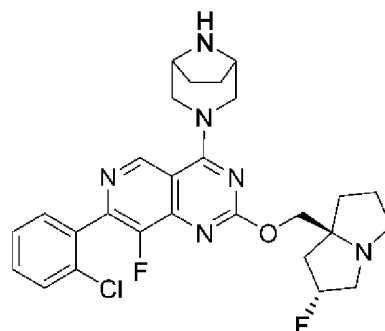
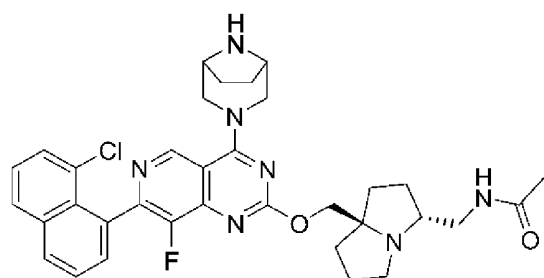
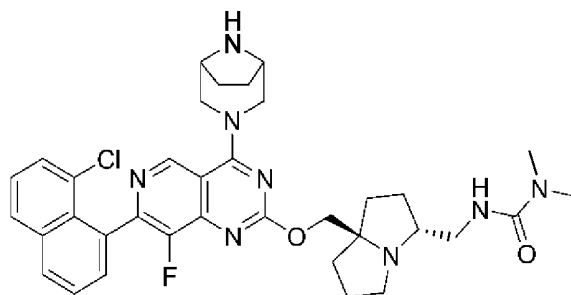
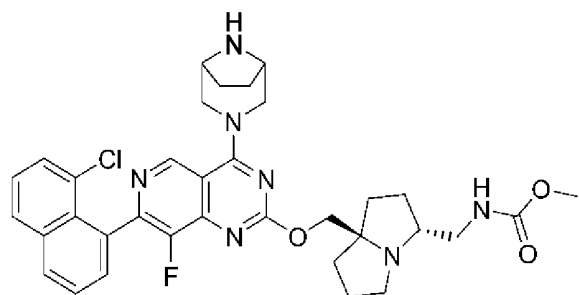
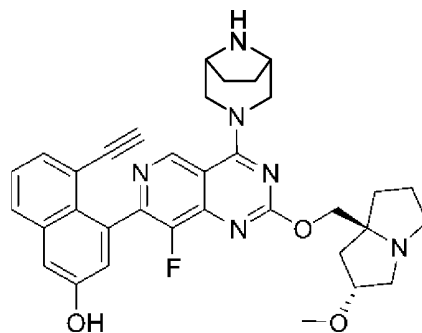
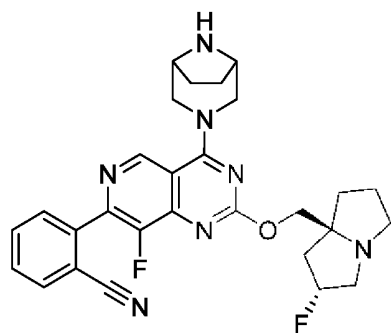


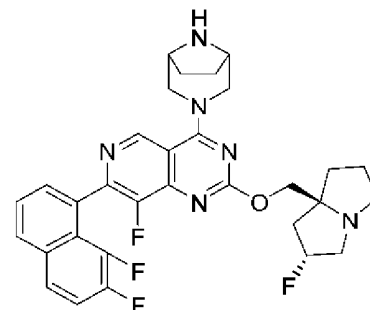
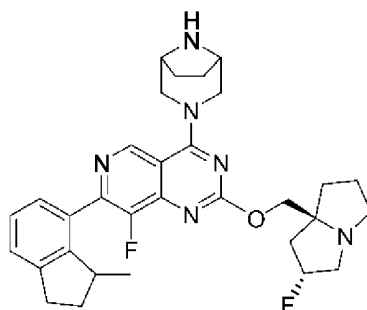
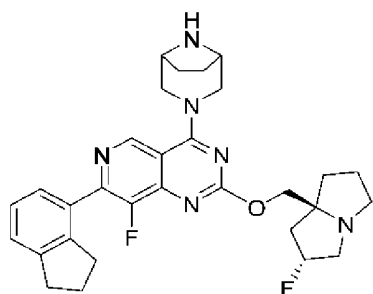
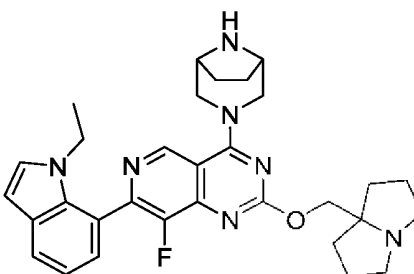
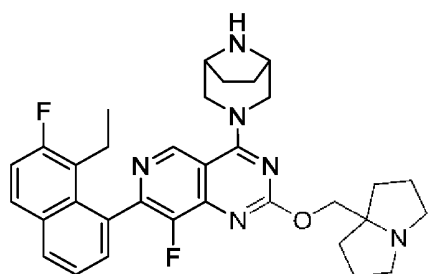
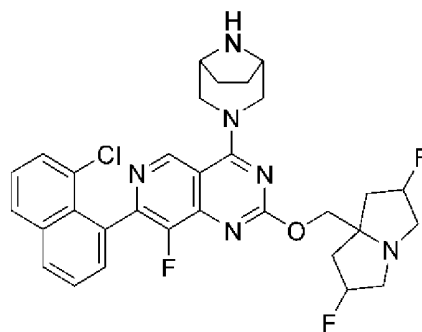
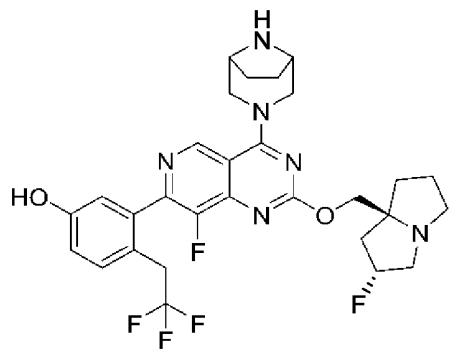
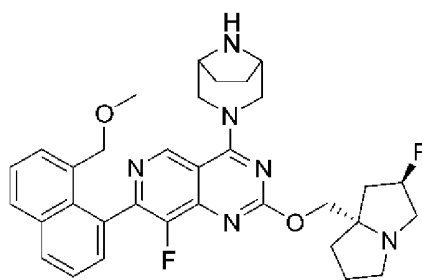
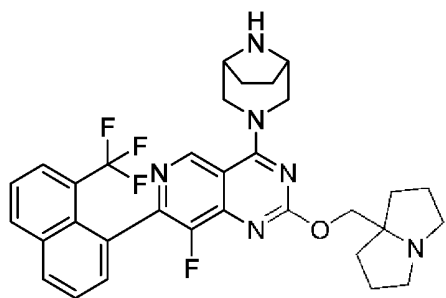
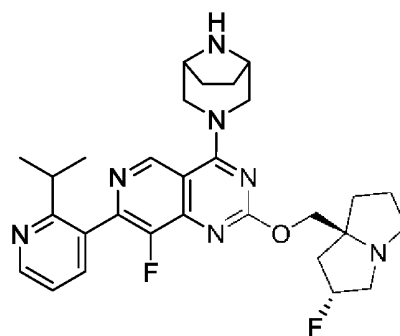
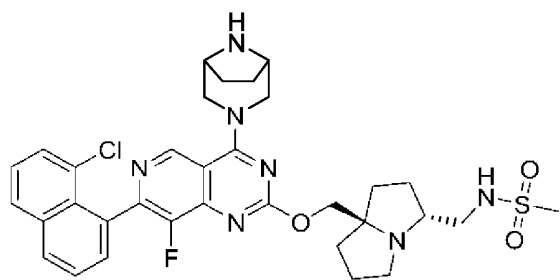


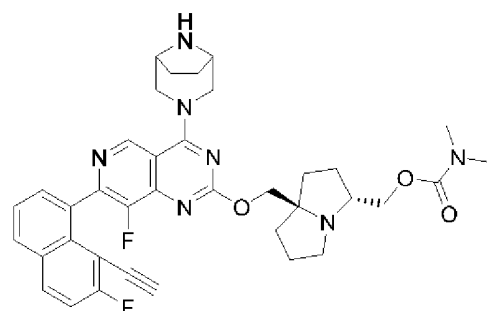
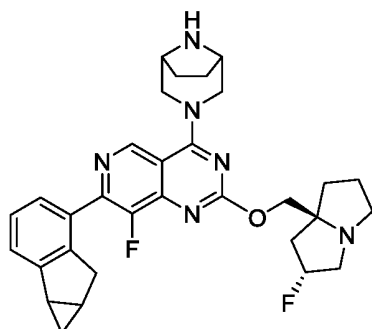
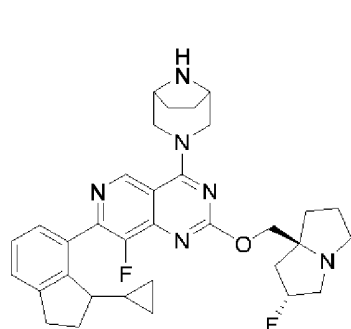
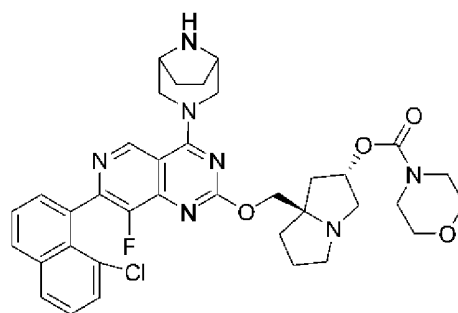
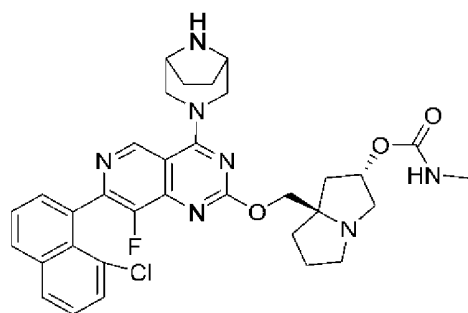
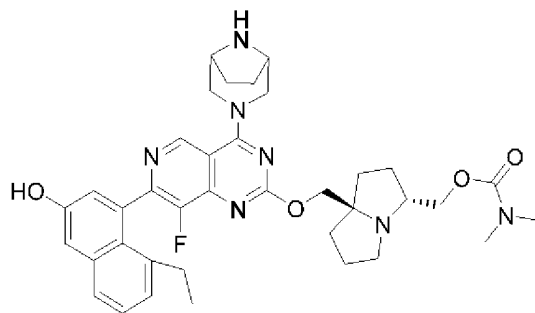
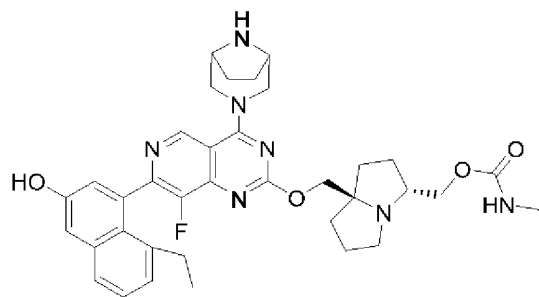
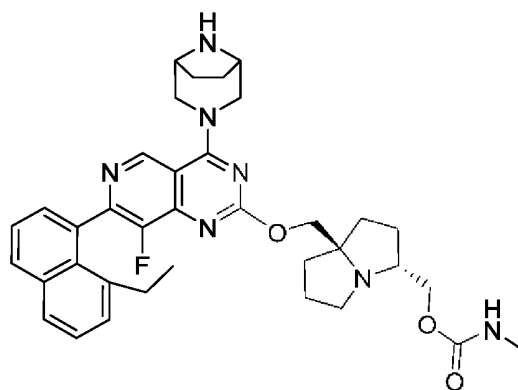
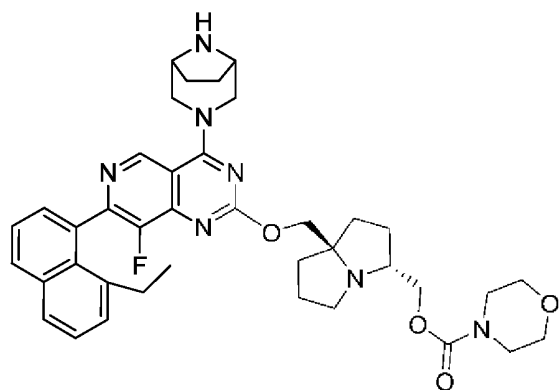


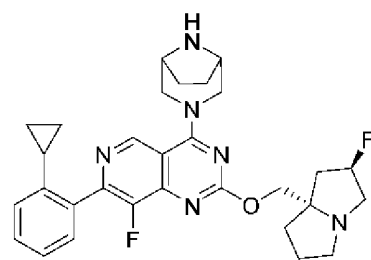
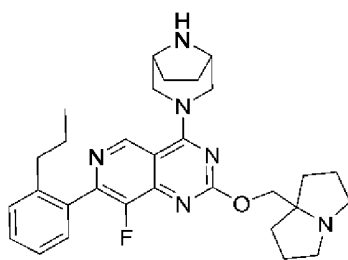
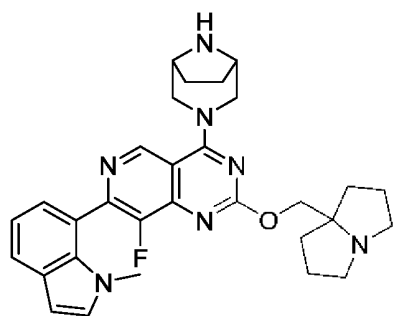
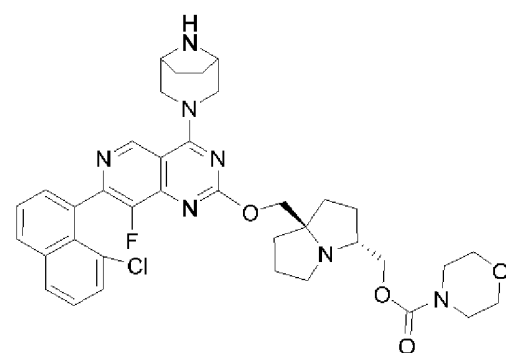
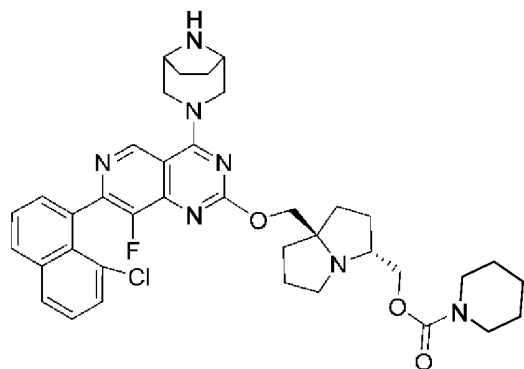
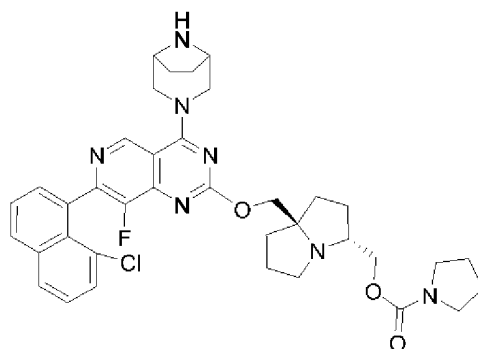
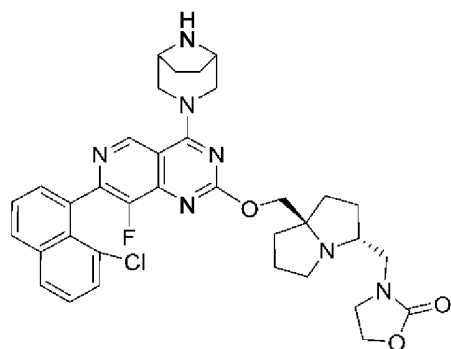
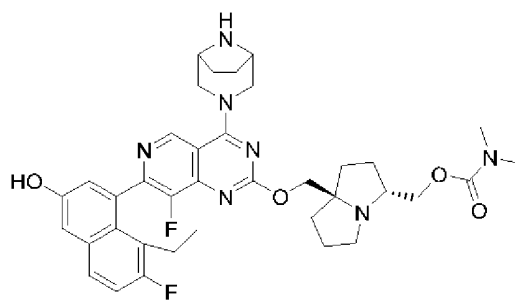
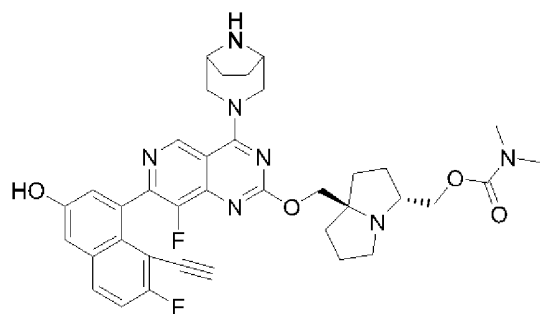


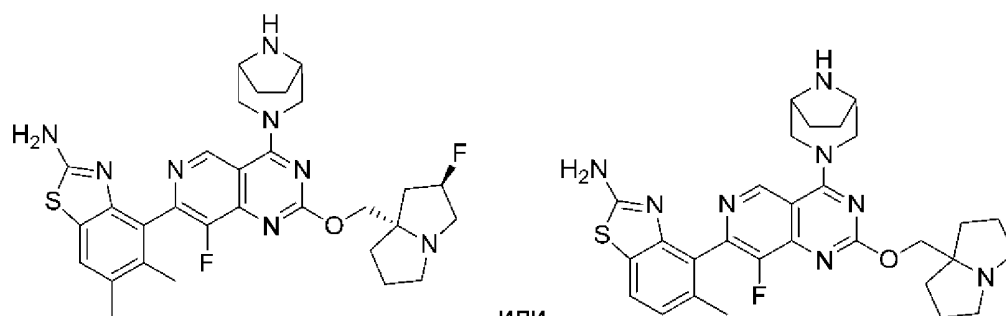
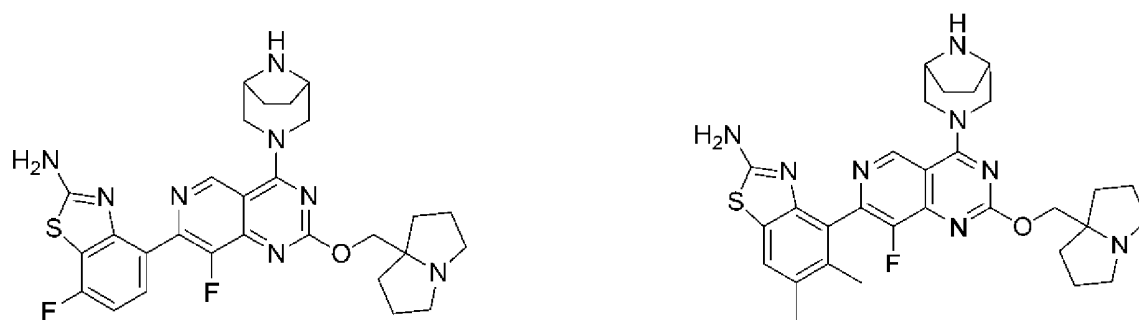
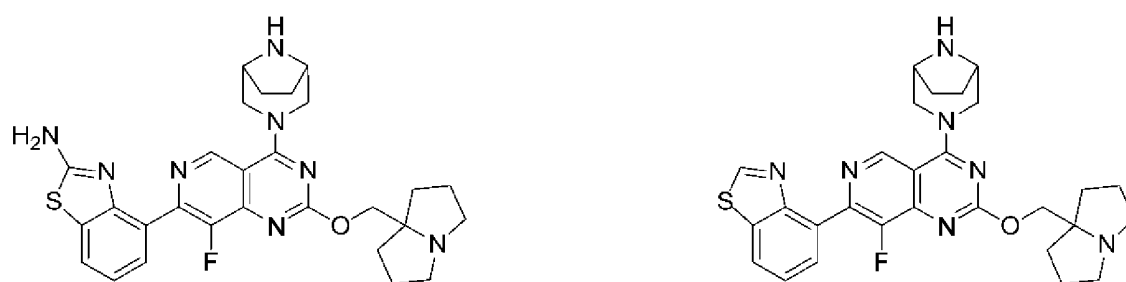
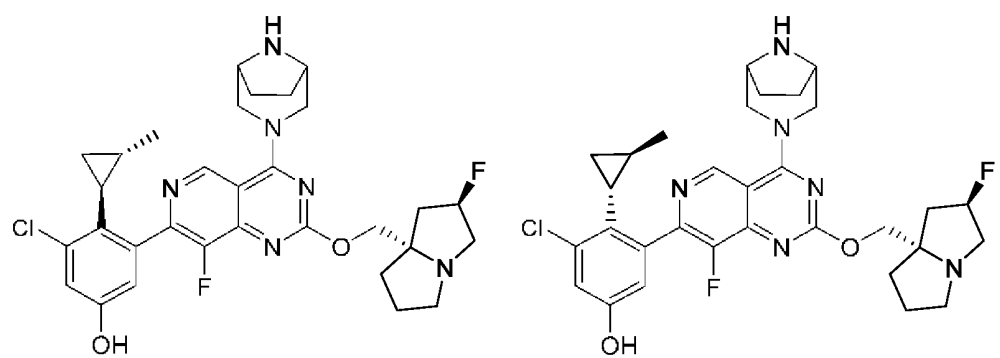
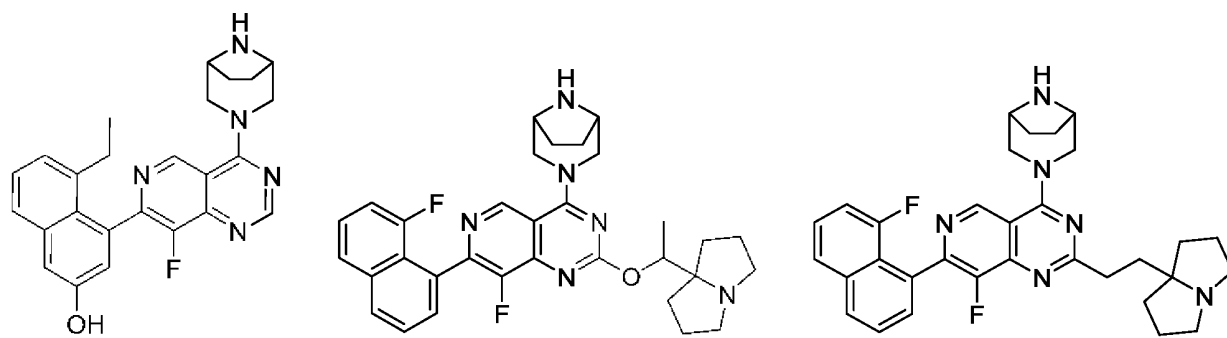










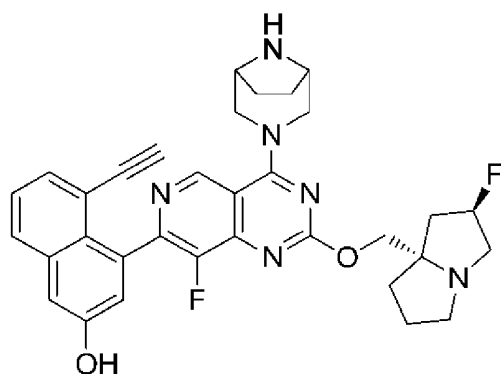


или

или их фармацевтически приемлемых солей.

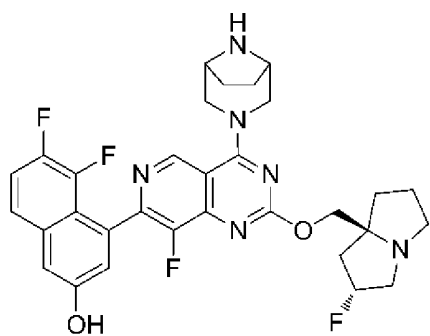
[0100] В одном из аспектов изобретения ингибиторы KRas G12D содержат соединение MRTX1133 или аналоги MRTX1133 и родственные соединения, такие как любое из соединений, раскрытых и описанных в публикации ВОИС WO2021/041671, включая, без ограничения: Прим. 252 (MRTX1133), 4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-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)-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.

[0101] В одном из вариантов реализации ингибитор KRas G12D представляет собой:



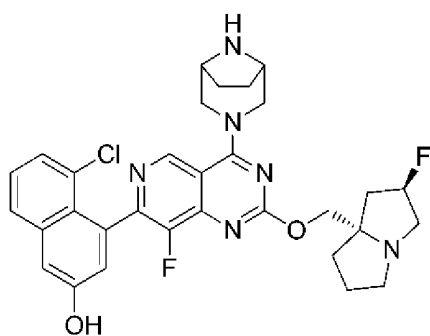
(также упоминается как Пример 243 в WO 2021/041671) или его фармацевтически приемлемую соль.

[0102] В одном из вариантов реализации ингибитор KRas G12D представляет собой:



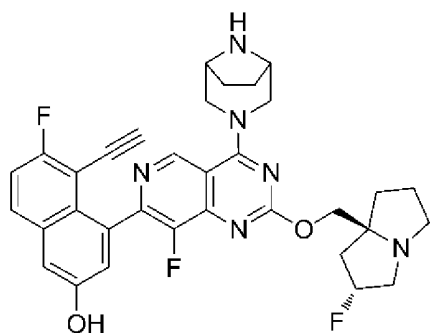
[0103] (также упоминается как Пример 246 в WO 2021/041671) или его фармацевтически приемлемую соль.

[0104] В одном из вариантов реализации ингибитор KRas G12D представляет собой:



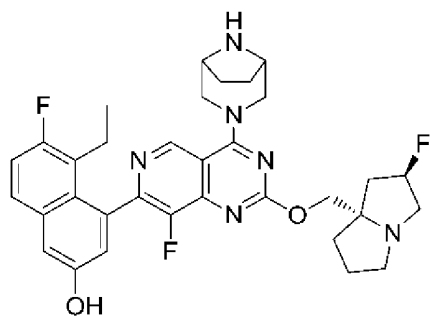
[0105] (также упоминается как Пример 251 в WO 2021/041671) или его фармацевтически приемлемую соль.

[0106] В одном из вариантов реализации ингибитор KRas G12D представляет собой:



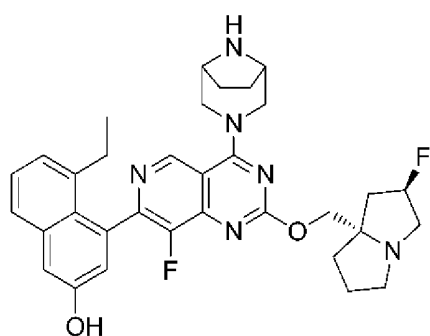
[0107] (также упоминается как Пример 252 в WO 2021/041671) или его фармацевтически приемлемую соль. Это соединение также известно под названием MRTX1133 и может упоминаться как «MRTX1133» в настоящей заявке.

[0108] В одном из вариантов реализации ингибитор KRas G12D представляет собой:



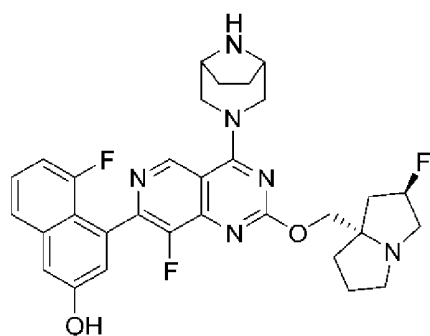
[0109] (также упоминается как Пример 253 в WO 2021/041671) или его фармацевтически приемлемую соль.

[0110] В одном из вариантов реализации ингибитор KRas G12D представляет собой:



[0111] (также упоминается как Пример 259 в WO 2021/041671) или его фармацевтически приемлемую соль.

[0112] В одном из вариантов реализации ингибитор KRas G12D представляет собой:



[0113] (также упоминается как Пример 282 в WO 2021/041671) или его фармацевтически приемлемую соль.

[0114] 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.

[0115] В одном варианте реализации ингибитора KRas G12D Формулы I, используемые в способах, включают соли трифторуксусной кислоты упомянутых соединений.

[0116] Способы получения ингибиторов KRas G12D, раскрытые в настоящем документе, известны. Например, в находящейся в общем доступе международной заявке PCT под номером WO2021/041671 описаны общие схемы реакций для получения соединений Формулы I, а также приведены подробные синтетические маршруты для получения каждого ингибитора KRas G12D, раскрытого в настоящем документе.

[0117] Ингибиторы SOS1 и соединения KRas G12D Формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли могут быть включены в фармацевтические композиции.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ

[0118] В другом аспекте изобретение предлагает фармацевтические композиции, содержащие ингибитор SOS1 или его фармацевтически приемлемую соль, ингибитор KRas G12D или его фармацевтически приемлемую соль в соответствии с изобретением и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или разбавитель, которые могут быть использованы в способах, раскрытых в настоящем документе. Ингибитор SOS1 или его фармацевтически приемлемая соль и ингибитор KRas G12D или его фармацевтически приемлемая соль могут быть независимо получены любым способом, известным в данной области, и могут быть получены для введения любым способом, включая, без ограничения, парентерально, перорально, сублингвально, трансдермально,

местно, интраназально, интратрахеально или интаректально. В некоторых вариантах реализации ингибитор SOS1 или его фармацевтически приемлемая соль и ингибитор KRas G12D или его фармацевтически приемлемая соль вводятся внутривенно в условиях стационара. В одном варианте реализации введение может быть пероральным.

[0119] 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.

[0120] 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 полигалактуронозная 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).

[0121] 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.

[0122] Фармацевтические композиции, включающие ингибитор SOS1 или его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтическую композицию, и ингибитор KRas G12D или его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтическую композицию, могут быть использованы в описанных в настоящем документе способах применения.

СОВМЕСТНОЕ ВВЕДЕНИЕ

[0123] Ингибитор SOS1 или его фармацевтически приемлемая соль и ингибитор KRas G12D или его фармацевтически приемлемая соль могут быть составлены в виде отдельных или индивидуальных лекарственных форм, которые могут быть введены последовательно 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.

[0124] Фармацевтические композиции, содержащие ингибитор SOS1 или его фармацевтически приемлемую соль, и/или ингибитор KRas G12D или его фармацевтически приемлемую соль, для использования в способах могут быть предназначены для одновременного, раздельного или последовательного применения. В одном из вариантов реализации ингибитор SOS1 или его фармацевтически приемлемая соль вводится до введения ингибитора KRas G12D Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. В другом варианте реализации ингибитор SOS1 или его фармацевтически приемлемая соль вводится после введения ингибитора KRas G12D Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. В другом варианте реализации ингибитор SOS1 или его фармацевтически приемлемая соль вводится примерно в то же время, что и ингибитор KRas G12D Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль.

[0125] Раздельное введение каждого ингибитора, в разное время и разными путями, в некоторых случаях было бы выгодно. Таким образом, компоненты в комбинации, т.е. ингибитор KRas G12D Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль и ингибитор SOS1 или его фармацевтически приемлемая соль, не обязательно должны вводиться в одно и то же время или в любом порядке.

[0126] Онкологические лекарственные средства обычно назначаются в максимально переносимой дозе («МПД»), которая представляет собой максимальную дозу лекарственного средства, не вызывающую неприемлемых побочных эффектов. В одном из вариантов реализации ингибитор KRas G12D или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция и ингибитор SOS1 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция, каждый дозируется в своей соответствующей МПД. В одном из вариантов реализации ингибитор KRas G12D или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция, дозируется в количестве, равном МПД, и ингибитор SOS1 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция, дозируется в количестве, меньшем, чем МПД. В одном из вариантов реализации ингибитор KRas G12D или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция дозируется в количестве, меньшем, чем МПД, и ингибитор SOS1 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция дозируется в количестве, равном МПД. В одном из вариантов реализации ингибитор KRas G12D или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция и ингибитор SOS1 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция, каждый дозируется в дозе, меньшей, чем их соответствующие МПД. Введение может быть таким, чтобы пик фармакокинетического эффекта одного соединения совпадал с пиком фармакокинетического эффекта другого.

[0127] В одном из вариантов реализации в сутки (т.е. с интервалом около 24 часов) (т.е. ОРД) вводится единичная доза ингибитора KRas G12D Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции. В другом варианте реализации две дозы ингибитора KRas G12D Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции вводятся в день (т.е. ДРД). В другом варианте реализации три дозы ингибитора KRas G12D Формулы (I) его или фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции вводятся в день (т.е. ТРД).

[0128] В одном из вариантов реализации ингибитор SOS1 или его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтическую композицию, по изобретению вводят ОРД. В

другом варианте реализации ингибитор SOS1 или его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтическую композицию, по изобретению вводят ДРД. В другом варианте реализации ингибитор SOS1 или его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтическую композицию, по изобретению вводят в виде ТРД.

[0129] В одном варианте реализации единичная доза ингибитора KRas G12D Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, и ингибитора SOS1 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, каждый вводится один раз в день.

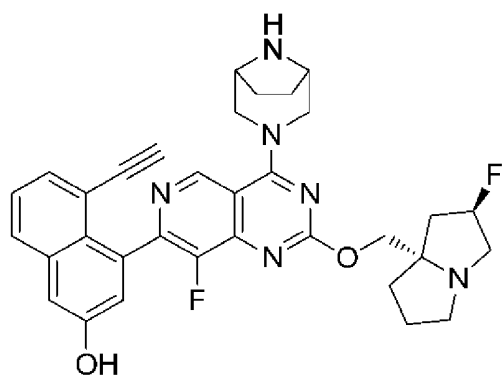
[0130] Примеры ингибиторов SOS1, пригодных для использования в предложенных композициях и способах, включают, без ограничения, BI-1701963 (Boehringer Ingelheim) и BI-3406 (Boehringer Ingelheim).

КОМБИНИРОВАННЫЕ ТЕРАПИИ

[0131] В одном аспекте изобретения предлагаются способы лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества комбинации ингибитора SOS1 или его фармацевтически приемлемой соли или его фармацевтической композиции и ингибитора KRAS G12D формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или его фармацевтической композиции. В одном из вариантов реализации изобретения рак представляет собой KRas G12D-ассоциированный рак. В одном из вариантов реализации KRas G12D-ассоциированный рак представляет собой рак поджелудочной железы, колоректальный рак, рак эндометрия и немелкоклеточный рак легких.

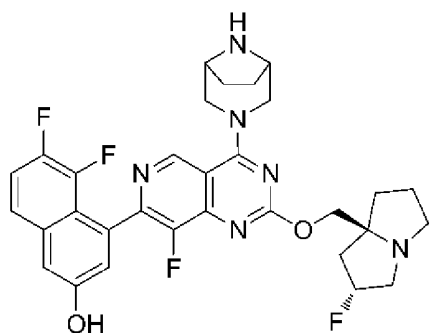
[0132] В еще одном аспекте изобретение предлагает способы повышения чувствительности раковой клетки к ингибитору KRas G12D, включающие приведение в контакт раковой клетки с эффективным количеством комбинации ингибитора KRas G12D соединения Формулы (I), или фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, и ингибитора SOS1, или фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, где ингибитор SOS1 синергически 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*.

[0133] В одном варианте реализации комбинированная терапия включает комбинацию соединения, имеющего формулу:



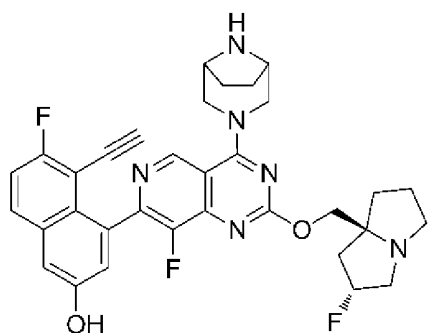
или его фармацевтически приемлемую соль, и ингибитора SOS1. В одном варианте реализации ингибитор SOS1 представляет собой BI-3406.

[0134] В одном варианте реализации комбинированная терапия включает комбинацию соединения, имеющего формулу:



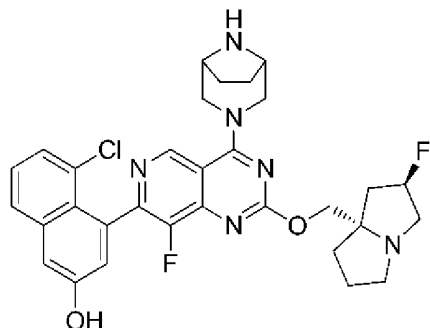
или его фармацевтически приемлемой соли, и ингибитора SOS1. В одном варианте реализации ингибитор SOS1 представляет собой BI-3406.

[0135] В одном варианте реализации комбинированная терапия включает комбинацию соединения, имеющего формулу:



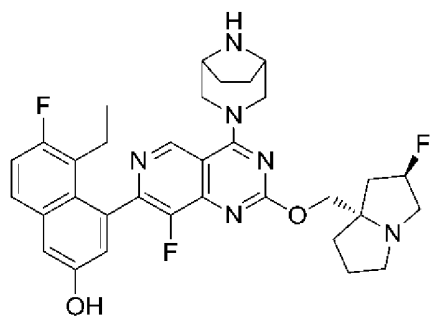
или его фармацевтически приемлемой соли, и ингибитора SOS1. В одном варианте реализации ингибитор SOS1 представляет собой BI-3406.

[0136] В одном варианте реализации комбинированная терапия включает комбинацию соединения, имеющего формулу:



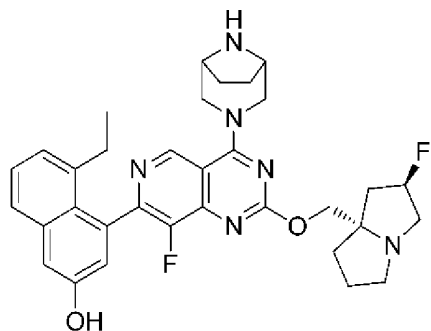
или его фармацевтически приемлемой соли, и ингибитора SOS1. В одном варианте реализации ингибитор SOS1 представляет собой BI-3406.

[0137] В одном варианте реализации комбинированная терапия включает комбинацию соединения, имеющего формулу:



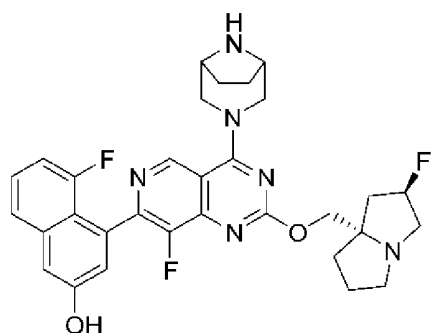
или его фармацевтически приемлемой соли, и ингибитора SOS1. В одном варианте реализации ингибитор SOS1 представляет собой BI-3406.

[0138] В одном варианте реализации комбинированная терапия включает комбинацию соединения, имеющего формулу:



или его фармацевтически приемлемой соли, и ингибитора SOS1. В одном варианте реализации ингибитор SOS1 представляет собой BI-3406.

[0139] В одном варианте реализации комбинированная терапия включает комбинацию соединения, имеющего формулу:



или его фармацевтически приемлемой соли, и ингибитора SOS1. В одном варианте реализации ингибитор SOS1 представляет собой BI-3406.

[0140] 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, предлагаемой в настоящем документе, индивидууму или субъекту, например человеку, имеющему KRas G12D, а также, например, введение комбинации, предлагаемой в настоящем документе, в образец, содержащий клеточный или очищенный препарат, содержащий KRas G12D.

[0141] 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 РСТ № WO 2021/041671. 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.

[0142] Композиции и способы, предлагаемые в настоящем документе, могут быть использованы для лечения KRas G12D-ассоциированного рака у нуждающегося в этом субъекта, включая введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества комбинации ингибитора SOS1 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, и ингибитора KRas G12D Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, где ингибитор SOS1 синергически увеличивает чувствительность KRas G12D-ассоциированного рака к ингибитору KRas G12D. В одном из вариантов реализации KRas G12D-ассоциированный рак представляет собой рак поджелудочной железы, колоректальный рак, рак эндометрия и немелкоклеточный рак легких.

[0143] В одном варианте реализации терапевтически эффективное количество комбинации ингибитора SOS1 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, и ингибитора KRas G12D Формулы (I) 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 варианте реализации терапевтически эффективное количество комбинации ингибитора SOS1 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, и ингибитора KRas G12D Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, приводит к увеличению продолжительности беспрогрессивной выживаемости («БПВ») у субъектов по сравнению с лечением только ингибитором KRas G12D. В одном варианте реализации терапевтически эффективное количество комбинации ингибитора SOS1 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, и ингибитора KRas G12D Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, приводит к увеличению регрессии опухоли у субъектов по сравнению с лечением только ингибитором KRas G12D. В одном варианте реализации терапевтически эффективное количество комбинации ингибитора SOS1 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, и ингибитора KRas G12D Формулы (I) 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 ингибитора SOS1 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, и ингибитора KRas G12D Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, приводит к улучшению продолжительности стабильного заболевания у субъектов по сравнению с лечением только ингибитором KRas G12D. В одном варианте реализации ингибитор KRas G12D представляет собой соединение, выбранное из соединений № 1-458 (как указано в WO2021/041671), или их фармацевтически приемлемой соли (например, Пример № 252, 243, 246, 251, 253, 259 или 282 или его фармацевтически приемлемая соль). В одном варианте реализации ингибитор SOS1 представляет собой BI-3406. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация включает терапевтически эффективные количества Примера № 252 и BI-3406. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация включает терапевтически эффективные количества Примера № 243 и BI-3406. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация включает терапевтически эффективные количества Примера № 246 и BI-3406. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация включает терапевтически эффективные количества Примера № 251 и BI-3406. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация включает терапевтически эффективные количества Примера № 253 и BI-3406. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация включает терапевтически эффективные количества Примера № 259 и BI-3406. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация включает терапевтически эффективные количества Примера № 282 и BI-3406.

[0144] В другом варианте реализации ингибитор SOS1 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция, вводится в комбинации с ингибитором KRas G12D или его фармацевтически приемлемой солью или фармацевтической композицией, после того, как наблюдается прогрессирование заболевания при монотерапии KRas G12D, при этом комбинированная терапия приводит к улучшению клинического эффекта или времени выживания пациента за счет увеличения OS, БПВ, регрессии опухоли, ингибирования роста опухоли или продолжительности стабильного заболевания у пациента. В одном варианте реализации ингибитор KRas G12D представляет собой соединение, выбранное из соединений № 1-458 (как указано в WO2021/041671), или их фармацевтически приемлемой соли (например, Пример № 252, 243, 246, 251, 253, 259 или 282 или его фармацевтически приемлемая соль). В одном варианте реализации ингибитор SOS1 представляет собой BI-3406. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация включает терапевтически эффективные количества Примера № 252 и BI-3406. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация включает терапевтически эффективные количества Примера № 243 и BI-3406. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация включает терапевтически эффективные количества Примера № 246 и BI-3406. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация включает терапевтически эффективные количества Примера № 251 и BI-3406. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация включает терапевтически эффективные количества Примера № 253 и BI-3406. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация включает терапевтически эффективные количества Примера № 259 и BI-3406. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация включает терапевтически эффективные количества Примера № 282 и BI-3406.

комбинация включает терапевтически эффективные количества Примера № 246 и VI-3406. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация включает терапевтически эффективные количества Примера № 251 и VI-3406. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация включает терапевтически эффективные количества Примера № 253 и VI-3406. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация включает терапевтически эффективные количества Примера № 259 и VI-3406. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация включает терапевтически эффективные количества Примера № 282 и VI-3406.

[0145] 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 легких, опухоль ротовой полости, опухоль яичников, опухоль предстательной железы и тиреоидная карцинома и саркома. Более конкретно, эти соединения могут быть использованы для лечения: Сердце: саркома (ангиосаркома, фибросаркома, рабдомиосаркома, липосаркома), миксома, рабдомиома, фиброма, липома и тератома; Легкие: бронхогенная карцинома (плоскоклеточная, недифференцированная мелкоклеточная, недифференцированная крупноклеточная, аденокарцинома), альвеолярная (бронхиолярная) карцинома, бронхиальная аденома, саркома, лимфома, хондроматозная гамартома, мезотелиома; Желудочно-кишечный тракт: пищевод (плоскоклеточная карцинома, аденокарцинома, лейомиосаркома, лимфома), желудок (карцинома, лимфома, лейомиосаркома), поджелудочная железа (протоковая аденокарцинома, инсулинома, глюкагонома, гастринома, карциноидные опухоли, випома), тонкая кишка (аденокарцинома, лимфома, карциноидные опухоли, саркома Капоши, лейомиома, гемангиома, липома, нейрофиброма, фиброма), толстая кишка (аденокарцинома, тубулярная аденома, ворсинчатая аденома, гамартома, лейомиома); Мочеполовой тракт: почка (аденокарцинома, опухоль Вильмса (нефробластома), лимфома, лейкоз), мочевого пузыря и уретра (плоскоклеточная карцинома, переходноклеточная карцинома, аденокарцинома), простата (аденокарцинома, саркома), яичко (семинома, тератома, эмбриональная карцинома, тератокарцинома, хориокарцинома, саркома, интерстициальная клеточная карцинома, фиброма, фиброаденома, аденоматоидные опухоли, липома); Печень: гепатома (гепатоцеллюлярная карцинома),

холангиокарцинома, гепатобластома, ангиосаркома, гепатоцеллюлярная аденома, гемангиома; желчевыводящие пути: карцинома желчного пузыря, ампулярная карцинома, холангиокарцинома; Кость: остеогенная саркома (остеосаркома), фибросаркома, злокачественная фиброзная гистиоцитома, хондросаркома, саркома Юинга, злокачественная лимфома (ретикулоцитарная саркома), множественная миелома, злокачественная гигантоклеточная опухоль хордома, остеохондром (остеокартилагиновые экзостозы), доброкачественная хондрома, хондробластома, хондромиксофиброма, остеоидная остеома и гигантоклеточные опухоли; Нервная система: череп (остеома, гемангиома, гранулема, ксантома, деформирующий остеоит), менинги (менингиома, менингиосаркома, глиоматоз), головной мозг (астроцитомы, медуллобластома, глиома, эпендимома, герминома (пинеалома), мультиформная глиобластома, олигодендроглиома, шваннома, ретинобластома, врожденные опухоли), нейрофиброма спинного мозга, менингиома, глиома, саркома); Гинекологические: матка (карцинома эндометрия), шейка матки (карцинома шейки матки, предопухольная 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 легких.

[0146] Также в настоящем документе предлагается способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, способ включает (а) определение того, что рак связан с мутацией KRas G12D (например, KRas G12D-ассоциированный рак) (например, как определено с помощью одобренного регулирующим органом, например, FDA, анализ или набор); и (б) введение пациенту терапевтически эффективного количества комбинации ингибитора SOS-1 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, и ингибитора KRas G12D Формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, где ингибитор SOS-1 синергически повышает

чувствительность рака, связанного с KRas G12D, к ингибитору KRas G12D. В одном варианте реализации ингибитор KRas G12D представляет собой соединение, выбранное из соединений № 1-458 (как указано в WO2021/041671), или их фармацевтически приемлемой соли (например, Пример № 252, 243, 246, 251, 253, 259 или 282 или его фармацевтически приемлемая соль). В одном варианте реализации ингибитор SOS1 выбран из BI-3406. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация включает терапевтически эффективные количества Примера № 252 и BI-3406. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация включает терапевтически эффективные количества Примера № 243 и BI-3406. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация включает терапевтически эффективные количества Примера № 246 и BI-3406. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация включает терапевтически эффективные количества Примера № 251 и BI-3406. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация включает терапевтически эффективные количества Примера № 253 и BI-3406. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация включает терапевтически эффективные количества Примера № 259 и BI-3406. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация включает терапевтически эффективные количества Примера № 282 и BI-3406.

[0147] В одном из вариантов реализации соединение Формулы I вводится в виде капсулы в течение периода времени. В одном варианте реализации таблетированная или капсулированная формула соединения Формулы I содержит от около 10 мг до около 100 мг (например, от около 10 мг до около 95 мг, от около 10 мг до около 90 мг, от около 10 мг до около 85 мг, от около 10 мг до около 80 мг, от около 10 мг до около 75 мг, от около 10 мг до около 70 мг, от около 10 мг до около 65 мг, от около 10 мг до около 60 мг, от около 10 мг до около 55 мг, от около 10 мг до около 50 мг, от около 10 мг до около 45 мг, от около 10 мг до около 40 мг, от около 10 мг до около 35 мг, от около 10 мг до около 30 мг, от около 10 мг до около 25 мг, от около 10 мг до около 20 мг, от около 10 мг до около 15 мг, от около 15 мг до около 100 мг, от около 15 мг до около 95 мг, от около 15 мг до около 90 мг, от около 15 мг до около 85 мг, от около 15 мг до около 80 мг, от около 15 мг до около 75 мг, от около 15 мг до около 70 мг, от около 15 мг до около 65 мг, от около 15 мг до около 60 мг, от около 15 мг до около 55 мг, от около 15 мг до около 50 мг, от около 15 мг до около 45 мг, от около 15 мг до около 40 мг, от около 15 мг до около 35 мг, от около 15 мг до около 30 мг, от около 15 мг до около 25 мг, от около 15 мг до около 20 мг, от около 20 мг до около 100 мг, от около 20 мг до около 95 мг, от около 20 мг до около 90 мг, от около 20 мг до около 85 мг, от около 20 мг до около 80 мг, от около 20 мг до около 75 мг, от около 20 мг до около 70 мг, от около 20 мг до около 65 мг, от около 20 мг до около 60 мг, от около 20 мг до около 55 мг, от около 20 мг до

около 100 мг, от около 70 мг до около 95 мг, от около 70 мг до около 90 мг, от около 70 мг до около 85 мг, от около 70 мг до около 80 мг, от около 70 мг до около 75 мг, от около 75 мг до около 100 мг, от около 75 мг до около 95 мг, от около 75 мг до около 90 мг, от около 75 мг до около 85 мг, от около 75 мг до около 80 мг, от около 80 мг до около 100 мг, от около 80 мг до около 95 мг, от около 80 мг до около 90 мг, от около 80 мг до около 85 мг, от около 85 мг до около 100 мг, от около 85 мг до около 95 мг, от около 85 мг до около 90 мг, от около 90 мг до около 100 мг, от около 90 мг до около 95 мг, от около 95 мг до около 100 мг, около 10 мг, около 15 мг, около 20 мг, около 25 мг, около 30 мг, около 35 мг, около 40 мг, около 45 мг, около 50 мг, около 55 мг, около 60 мг, около 65 мг, около 70 мг, около 75 мг, около 80 мг, около 85 мг, около 90 мг, около 95 мг, или около 100 мг) соединения Формулы I (например, соединения, выбранного из соединений № 1-553, например, соединения № 234, 359, 478 или 507). В одном из вариантов реализации соединение Формулы I вводится перорально один раз в день (ОРД) на ежедневной основе в течение определенного периода времени. В одном из вариантов реализации соединение Формулы I вводится перорально два раза в день (ДРД) на ежедневной основе в течение определенного периода времени. В одном из вариантов реализации соединения Формулы I вводят перорально 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 до около 400 мг, от около 60 мг до около 380 мг, от около 60 мг до около 360 мг, от около 60 мг

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 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 определенного периода времени.

[0148] В одном из вариантов реализации комбинированная терапия включает пероральное введение соединения Формулы I один или два раза в день на ежедневной основе (в течение определенного периода времени), например, в количестве от около 10 мг до около 400 мг (например, от около 10 мг до около 380 мг, от около 10 мг до около 360 мг, от около 10 мг до около 340 мг, от около 10 мг до около 320 мг, от около 10 мг до около 300 мг, от около 10 мг до около 280 мг, от около 10 мг до около 260 мг, от около 10 мг до около 240 мг, от около 10 мг до около 220 мг, от около 10 мг до около 200 мг, от около 10 мг до около 180 мг, от около 10 мг до около 160 мг, от около 10 мг до около 140 мг, от около 10 мг до около 120 мг, от около 10 мг до около 100 мг, от около 10 мг до около 80 мг, от около 10 мг до около 60 мг, от около 10 мг до около 40 мг, от около 10 мг до около 20 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 до около 400 мг, от около 160 мг до около 380 мг, от около 160 мг до около 360 мг, от около 160 мг до около 360 мг, от около 160 мг до около 340 мг, от около 160 мг до около 320 мг, от около 160 мг до около 300 мг, от около 160 мг до около 280 мг, от около 160 мг до около 260 мг, от около 160 мг до около 240 мг, от около 160 мг до около 220 мг, от около 160 мг до около 200 мг, от около 160 мг до около 180 мг, от около 180 мг до около 400 мг, от около 180 мг до около 380 мг, от около 180 мг до около 360 мг, от около 180 мг до около 340 мг, от около 180 мг до около 320 мг, от около 180 мг до около 300 мг, от около 180 мг до около 280 мг, от около 180 мг до около 260 мг, от около 180 мг до около 240 мг, от около 180 мг до около 220 мг, от около 180 мг до около 200 мг, от около 200 мг до около 400 мг, от около 200 мг до около 380 мг, от около 200 мг до около 360 мг, от около 200 мг до около 340 мг, от около 200 мг до около 320 мг, от около 200 мг до около 300 мг, от около 200 мг до около 280 мг, от около 200 мг до около 260 мг, от около 200 мг до около 240 мг, от около 200 мг до около 220 мг, от около 220 мг до около 400 мг, от около 220 мг до около 380 мг, от около 220 мг до около 360 мг, от около 220 мг до около 340 мг, от около 220 мг до около 320 мг, от около 220 мг до около 300 мг, от около 220 мг до около 280 мг, от около 220 мг до около 260 мг, от около 220 мг до около 240 мг, от около 240 мг до около 400 мг, от около 240 мг до около 380 мг, от около 240 мг до около 360 мг, от около 240 мг до около 340 мг, от около 240 мг до около 320 мг, от около 240 мг до около 300 мг, от около 240 мг до около 280 мг, от около 240 мг до около 260 мг, от около 260 мг до около 400 мг, от около 260 мг до около 380 мг, от около 260 мг до около 360 мг, от около 260 мг до около 340 мг, от около 260 мг до около 320 мг, от около 260 мг до около 300 мг, от около 260 мг до около 280 мг, от около 280 мг до около 400 мг, от около 280 мг до около 380 мг, от около 280 мг до около 360 мг, от около 280 мг до около 340 мг, от около 280 мг до около 320 мг, от около 280 мг до около 300 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 400 мг, от около 320 мг до около 380 мг, от около 320 мг до около 360 мг, от около 340 мг до около 360 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 400 мг, от около 360 мг до около 380 мг, от около 380 мг до около 400 мг, около 100 мг, около 200 мг, около 300 мг или около 400 мг), и пероральное введение ингибитора SOS1 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, которую вводят, например, один раз в день на ежедневной основе (в течение определенного периода времени). В одном из вариантов реализации ингибитор KRAS G12D или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция, вводится перорально один раз в день. В одном из вариантов реализации ингибитор KRAS G12D, или

его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция, вводится перорально дважды в день.

[0149] 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.

[0150] 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.

СИНЕРГИЯ

[0151] В одном из вариантов реализации добавление ингибитора SOS1 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, синергически усиливает активность ингибитора KRas G12D Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, против рака или линий раковых клеток, экспрессирующих KRas G12D. Для определения синергического эффекта комбинации двух соединений может быть использован любой способ определения синергического эффекта.

[0152] Было разработано несколько математических моделей для определения синергического действия двух соединений, т.е. не ограничивающегося простым аддитивным эффектом. Например, аддитивность Лоу (Loewe (1928) *Physiol.* 27: 47-187), независимость Блисса (Bliss (1939) *Ann. Appl. Biol.* 26: 585-615), Самый высокий единичный агент, ZIP (Yadav et al (2015) *Comput Struct Biotech J* 13: 504-513) и другие модели (Chou & Talalay (1984) *Adv Enzyme Regul* 22: 27-55. #6382953; и Greco et al. (1995) *Pharmacol Rev* 47(2): 331-85. #7568331) являются хорошо известными моделями в фармацевтической промышленности и могут быть использованы для расчета «балла синергии», который показывает, был ли обнаружен синергизм, и величину такого синергизма. Объединение этих показателей синергизма дает композитный показатель синергизма, который может быть использован для оценки и характеристики соединений ингибитора KRas G12D Формулы (I) в комбинации с ингибитором SOS1.

[0153] В целом, математические модели используют данные, полученные на основе значений одного агента, для определения прогнозируемого аддитивного эффекта комбинации, который сравнивается с наблюдаемым эффектом для комбинации. Если наблюдаемый эффект превышает прогнозируемый, комбинация считается синергичной. Например, модель независимости Блисса сравнивает наблюдаемый ответ на комбинацию (Y_0) с прогнозируемым ответом на комбинацию (Y_P), который был получен на основе предположения об отсутствии эффекта от взаимодействия лекарственное средство-лекарственное средство. Как правило, эффект комбинации считается синергичным, если Y_0 больше Y_P .

[0154] В некоторых вариантах реализации «синергический эффект», используемый в настоящем документе, относится к комбинации ингибитора KRAS или его фармацевтически приемлемой соли, и ингибитора SOS1 или его фармацевтически приемлемой соли, дающей эффект, например, любой из полезных или требуемых результатов, включая клинические результаты или конечные точки, как описано в настоящем документе, который превышает сумму эффектов, наблюдаемых при введении только соединения Формулы I или, его фармацевтически приемлемой соли, (например, соединение, выбранное из соединений № 1-458, как указано в WO2021/041671) и ингибитор SOS1 или его фармацевтически приемлемая соль, вводятся по отдельности. В одном варианте реализации ингибитор KRas G12D представляет собой соединение, выбранное из соединений № 1-458 (как указано в WO2021/041671), или их фармацевтически приемлемой соли (например, Пример № 252, 243, 246, 251, 253, 259 или 282 или его фармацевтически приемлемая соль). В одном варианте реализации ингибитор SOS1 представляет собой BI-3406. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация включает терапевтически эффективные количества Примера № 252 и BI-3406. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация включает терапевтически эффективные количества Примера № 243 и BI-3406. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация включает терапевтически эффективные количества Примера № 246 и BI-3406. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация включает терапевтически эффективные количества Примера № 251 и BI-3406. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация включает терапевтически эффективные количества Примера № 253 и BI-3406. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация включает терапевтически эффективные количества Примера № 259 и BI-3406. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация включает терапевтически эффективные количества Примера № 282 и BI-3406.

[0155] В некоторых вариантах реализации способы, описанные 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% - 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

(например, по сравнению с размером одной или более солидных опухолей у пациента до начала лечения).

[0156] 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.

[0157] В некоторых вариантах реализации любой из описанных в настоящем документе способов может привести к увеличению (например, 1% - 400%, 1% - 380%, 1% - 360%, 1% - 340%, 1% - 320%, 1% - 300%, 1% - 280%, 1% - 260%, 1% - 240%, 1% - 220%, 1% - 200%, 1% - 180%, 1% - 160%, 1% - 140%, 1% - 120%, 1% - 100%, 1% - 95%, 1% - 90%, 1% - 85%, 1% - 80%, 1% - 75%, 1% - 70%, 1% - 65%, 1% - 60%, 1% - 55%, 1% - 50%, 1% - 45%, 1% - 40%, 1% - 35%, 1% - 30%, 1% - 25%, 1% - 20%, 1% - 15%, 1% - 10%, 1% - 5%, 5% - 400%, 5% - 380%, 5% - 360%, 5% - 340%, 5% - 320%, 5% - 300%, 5% - 280%, 5% - 260%, 5% - 240%, 5% - 220%, 5% - 200%, 5% - 180%, 5% - 160%, 5% - 140%, 5% - 120%, 5% - 100%, 5% - 90%, 5% - 80%, 5% - 70%, 5% - 60%, 5% - 50%, 5% - 40%, 5% - 30%, 5% - 20%, 5% - 10%, 10% - 400%, 10% - 380%, 10% - 360%, 10% - 340%, 10% - 320%, 10% - 300%, 10% - 280%, 10% - 260%, 10% - 240%, 10% - 220%, 10% - 200%, 10% - 180%, 10% - 160%, 10% - 140%, 10% - 120%, 10% - 100%, 10% - 90%, 10% - 80%, 10% - 70%, 10% - 60%, 10% - 50%, 10% - 40%, 10% - 30%, 10% - 20%, 20% - 400%, 20% - 380%, 20% - 360%, 20% - 340%, 20% - 320%, 20% - 300%, 20% - 280%, 20% - 260%, 20% - 240%, 20% - 220%, 20% - 200%, 20% - 180%, 20% - 160%, 20% - 140%, 20% - 120%, 20% - 100%, 20% - 90%, 20% - 80%, 20% - 70%, 20% - 60%, 20% - 50%, 20% - 40%, 20% - 30%, 30% - 400%, 30% - 380%, 30% - 360%, 30% - 340%, 30% - 320%, 30% - 300%, 30% - 280%, 30% - 260%, 30% - 240%, 30% - 220%, 30% - 200%, 30% - 180%, 30% - 160%, 30% - 140%, 30% - 120%, 30% - 100%, 30% - 90%, 30% - 80%, 30% - 70%, 30% - 60%, 30% - 50%, 30% - 40%, 40% - 400%, 40% - 380%, 40% - 360%, 40% - 340%, 40% - 320%, 40% - 300%, 40% - 280%, 40% - 260%, 40% - 240%, 40% - 220%, 40% - 200%, 40% - 180%, 40% - 160%, 40% - 140%, 40% - 120%, 40% - 100%, 40% - 90%, 40% - 80%, 40% - 70%, 40% - 60%, 40% - 50%, 50% - 400%, 50% - 380%, 50% - 360%, 50% - 340%, 50% - 320%, 50% - 300%, 50% - 280%, 50% - 260%, 50% - 240%, 50% - 220%, 50% - 200%, 50% - 180%, 50% - 160%, 50% - 140%, 50% - 120%, 50% - 100%, 50% - 90%, 50% - 80%, 50% - 70%, 50% - 60%, 60% - 400%, 60% - 380%, 60% - 360%, 60% - 340%, 60% - 320%, 60% - 300%, 60% - 280%, 60% - 260%, 60% - 240%, 60% - 220%, 60% - 200%, 60% - 180%, 60% - 160%, 60% - 140%, 60% - 120%, 60% - 100%, 60% - 90%, 60% - 80%, 60% - 70%, 70% - 400%, 70% - 380%, 70% - 360%, 70% - 340%,

70% - 320%, 70% - 300%, 70% - 280%, 70% - 260%, 70% - 240%, 70% - 220%, 70% - 200%, 70% - 180%, 70% - 160%, 70% - 140%, 70% - 120%, - 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).

[0158] 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

[0159] Настоящее изобретение также относится к набору, содержащему ингибитор SOS1 или его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтическую композицию, и ингибитора KRas G12D Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтическую композицию. Также в настоящем документе предлагается набор, содержащий ингибитор SOS1 или его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтическую композицию, и ингибитора KRas G12D Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтическую композицию для применения в лечении гематологического рака.

[0160] В соответствующем аспекте изобретение предлагает набор, содержащий дозу ингибитора SOS1 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, и дозу ингибитора KRas G12D Формулы (I) 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 вкладыш с инструкцией по применению ингибитора SOS1 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции и ингибитора KRas G12D Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции. Вкладыш может обеспечивать пользователю один набор инструкций по применению ингибитора SOS1 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции в комбинации с соединением ингибитора KRas G12D Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции.

ПРИМЕР А

Ингибиторы SOS1 синергически повышают активность ингибиторов KRas G12D против клеточных линий, экспрессирующих KRas G12D

[0161] Данный Пример иллюстрирует, что комбинация примерного ингибитора KRas G12D Формулы I (т.е. MRTX1133) и ингибитора SOS1 синергически подавляет рост опухолевых клеточных линий, экспрессирующих KRas G12D.

[0162] Была собрана панель клеточных линий толстой кишки, легких, поджелудочной железы, желудка и эндометрия, содержащих мутации KRas G12D, чтобы определить, приводит ли комбинирование ингибиторов SOS1 с примерными ингибиторами KRas G12D,

описанными в настоящем документе, к синергической активности. В коллекцию вошли SNU61 (толстая кишка, KCLB #00061), LS180 (толстая кишка, ATCC #CL-187), Panc 05.04 (поджелудочная железа, ATCC #CRL-2557), Panc 02.03 (поджелудочная железа, ATCC #CRL-2553), SNU-407 (толстая кишка, AddexBio # C0009016), LS513 (толстая кишка, ATCC #CRL-2134), A427 (легкие, ATCC #HTB-53), HPAC (поджелудочная железа, ATCC #CRL-2119), AGS (желудок, ATCC #CRL-1739), SNU-1197 (толстая кишка, KCLB #01197.1), SNU-1033 (толстая кишка, KCLB #01033), SNU-410 (поджелудочная железа, KCLB #00410), NEC-1-B (эндометрий, ATCC #HTB-113), SU.86.86 (поджелудочная железа, ATCC #CRL-1837), SNU-C2B (толстая кишка, ATCC #CCL-250), Panc 08.13 (поджелудочная железа, ATCC #CRL-2551), SUIT-2 (поджелудочная железа, JCRB #JCRB1094), HPAF-II (поджелудочная железа, ATCC #CRL-1997), Panc 04.03 (поджелудочная железа, ATCC #CRL-2555), Panc 1005 (поджелудочная железа, ATCC #CRL-2547), HCC-1588 (легкие, KCLB #71588), GP2D (толстая кишка, SigmaAldrich #95090714), AsPC-1 (поджелудочная железа, ATCC CRL-1682) и SW 1990 (поджелудочная железа, ATCC CRL-2172).

[0163] Анализы для определения синергического эффекта парных комбинаций для каждой клеточной линии проводились в трех экземплярах. В три 96-луночных планшета и еще 4 лунки отдельного 96-луночного контрольного планшета для определения базовой люминесценции высевали по 2000 клеток/лунку определенной клеточной линии в общем объеме 90 мкл подходящей среды для роста данной клеточной линии, например, среды RPMI 1640, дополненной 10% FBS и любыми реагентами, необходимыми для роста конкретной клеточной линии. Планшеты инкубировали в течение ночи при 37°C в атмосфере 5% CO₂.

[0164] В каждую из обозначенных базовых лунок добавляли по 30 мкл реагента Cell-Titer Glo (CTG; Promega Corporation) и инкубировали планшеты в течение 20 мин при встряхивании при комнатной температуре. Количественное определение базовой люминесценции проводили с помощью многомодового планшетного ридера BMG ClarioStar в соответствии с инструкциями производителя.

[0165] Была подготовлена серия рабочих 1000-кратных разведений лекарственного средства в 100% DMSO, включающая 8-кратное однократное разведение MRTX 1133 и 5-кратное однократное разведение ингибитора SOS1. Разведения, использованные для MRTX1133 и ингибитора SOS1, варьировались для каждого отдельного соединения, но находились в диапазоне от 3- до 6-кратного/серийного разведения.

[0166] 10-кратный промежуточный дозирующий планшет был подготовлен в бессывороточной среде RPMI, содержащей массивы разведений одного агента MRTX1133 или ингибитора SOS1. Кроме того, в качестве тестовых образцов была подготовлена матрица из 40 комбинаций разведений MRTX1133 и ингибитора SOS1.

[0167] В каждую соответствующую лунку трех 96-луночных планшетов, засеянных соответствующей клеточной линией, добавляли по 10 мкл каждого 10-кратного отдельного агента и 40 комбинаций матрицы доз и инкубировали в течение 72 часов при 37C в атмосфере 5% CO₂. В каждую лунку добавляли 30 мкл реагента Cell-Titer Glo (CTG), планшеты выдерживали в течение 20 минут при комнатной температуре, затем проводили количественную оценку люминесценции с помощью многомодового планшетного ридера BMG ClarioStar в соответствии с инструкциями производителя.

[0168] Исходные данные и файлы метаданных использовались в качестве входных файлов для расчета процентного эффекта для каждого условия лечения и анализировались с помощью четырех независимых математических эталонных моделей, предназначенных для определения того, демонстрируют ли два тестируемых соединения синергизм: Аддитивность Лоу, независимость Блесса, Самый высокий единичный агент и ZIP.

[0169] Результатом обработки данных каждой математической модели является присвоение относительного балла синергии. Данные, приведенные в Таблице 1, представляют собой общую сумму оценок аддитивности Лоу, независимости Блесса, наивысшей оценки единичного агента и ZIP ("композиционная оценка синергии").

Таблица 1

Композиционные оценки синергии примерных ингибиторов SOS1 в комбинации с MRTX1133 против клеточных линий KRas G12D

Ингибитор SOS1 в комбинации с MRTX1133	BI-3406
Клеточная линия	
SNU61	14
LS180	42
Panc0504	41
Panc0203	34
SNU407	34

LS513	29
A427	27
HPAC	25
AGS	25
SNU1197	24
SNU1033	19
SNU410	13
Нес1В	13
SU8684	12
SNUC2B	12
Panc0813	10
SUIT2	6
HPAFII	6
Panc0403	2
Panc1005	2
HCC1588	1
GP2D	1
ASPC1	-10
SW1990	-17

[0170] Для пакетной обработки файлов метаданных, содержащих экспериментальные параметры, и файлов необработанных данных был создан собственный R-скрипт, интегрирующий пакеты Bioconductor с открытым исходным кодом. Для обобщения данных были получены различные числовые и графические результаты. Параметры одного агента были получены с помощью GRmetrics Clark N, Hafner M, Kouril M, Muhlich J, Niepel M, Williams E, Sorger P, Medvedovic M (2016). "GRcalculator: an online tool for calculating and mining drug response data." doi: 10.6084/m9.figshare.4244408.v1, <http://www.grcalculator.org/>.

[0171] Пакет synergyfinder использовали для определения синергизма двух тестируемых соединений с помощью четырех независимых математических моделей (аддитивность Лоу, независимость Блисса, наивысший единичный агент и ZIP) (He L et al.) <https://bioconductor.statistik.tu-dortmund.de/packages/3.6/bioc/vignettes/synergyfinder/inst/doc/synergyfinder.pdf>.

[0172] Комплексный показатель от 22 до 80 баллов интерпретируется как синергический эффект, в то время как комплексный показатель от 11 до 21 балла указывает на аддитивный эффект, а показатель от 0 до 10 баллов – на отсутствие эффекта. Эти результаты показывают, что некоторые клеточные линии KRas G12D проявляют синергический эффект при комбинации ингибитора SOS1 с MRTX1133, что дает основания для дальнейшего изучения эффективности комбинации в моделях *in vivo*.

ПРИМЕР В

Модели *in vivo* для изучения комбинаций ингибитора KRas G12D и ингибитора SOS1

[0173] Иммунокомпрометированным голым/голым мышам инокулируют в правую заднюю конечность клетками Рапс 02.03, содержащими мутацию KRas G12D. Когда объем опухоли достигал ~ 300 мм³, мышей делили на четыре группы по 5 мышей в каждой. Первая группа получала препарат в дозировке два раза в день. Вторая группа получала дважды в день в течение 2 дней подряд, после чего 5 дней не принимала 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, который не приводит к полной регрессии опухоли. Третья группа получала дважды в день дозу ингибитора SOS1 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 ингибитора SOS1. Период лечения составил 22 дня. 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 в этой модели свидетельствует о том, что комбинированная терапия, вероятно, принесет клинически значимую пользу пациентам по сравнению с лечением только ингибитором KRas G12D. 20 голых/голых мышей в каждом исследовании были инокулированы в правую заднюю конечность 5×10^6 клетками Рапс 02.03.

[0174] Когда объем опухоли достигал ~ 300 мм³ (день исследования 0), 5 мышей в каждой из групп получали внутривенно только растворитель (10% каптизол в 50 мМ цитратном буфере pH 5,0), 30 мг/кг ингибитора Kras G12D MRTX-'1133 (10% каптизол в 50 мМ цитратном буфере, pH 5,0) дважды в день в течение 2 дней подряд, затем 5 дней перерыва, 50 мг/кг дважды в день ингибитора SOS1 BI-3406 (также известного как BI-I-13) (5% DMSO 45%

PEG400 50% физраствор) или 30 мг/кг ингибитора Kras G12D и BI-3406. Объемы опухолей, измеренные в определенные дни, для пяти мышей в каждой группе были усреднены и представлены для Раис 02.03 в Таблице 2.

ПРИМЕР С

Ингибитор KRas G12D MRTX-1133 в комбинации с ингибитором SOS1 (клеточная линия рака поджелудочной железы Раис0203 TGI-43)

[0175] Экспериментальные процедуры. 20 голым/голым мышам инокулировали клетки РС 02.03 в правую заднюю конечность. Когда опухоли достигали ~ 300 мм³, создавались четыре группы лечения по пять мышей на группу. Результаты этого исследования предлагаются в Таблице 2.

Таблица 2

Средние объемы опухоли (мм³) у мышей-носителей опухоли Раис0203 TGI-43, получавших лечение отдельными агентами и в комбинации

День исследования	Растворитель ДРД Ежедневно	MRTX1133 30 мг/кг ДРД 2х /неделя	BI-3406 50 мг/кг ДРД Ежедневно	BI-3406 Ежедневно MRTX1133 ДРД 2х/неделя	ДРД +
1	328,896	329,18	331,672	329,902	
4	446,116	265,246	349,632	252,158	
8	544,424	386,354	400,406	299,716	
11	647,874	392,042	481,264	283,624	
15	786,634	480,434	547,852	313,954	
18	927,746	496,496	730,884	413,236	
22	1113,464	549,618	892,786	482,426	

[0176] Как показано в Таблице 2, при введении MRTX1133 в дозе 30 мг/кг ДРД (дважды в день) в качестве единственного агента наблюдалось 72%-ное подавление роста опухоли на 22-й день (введение дважды в неделю). Применение ингибитора SOS1 BI-3406 (он же BI-I-13) в дозе 50 мг/кг в день в качестве единственного агента привело к 28%-ному замедлению роста опухоли на 22-й день. Комбинация ингибитора SOS1 BI-3406 и MRTX1133, вводимая дважды в неделю, привела к подавлению роста опухоли на 80% на 22-й день.

[0177] Результаты также показаны на ФИГ. 1.

ПРИМЕР D

Ингибитор KRas G12D MRTX-1133 в комбинации с ингибитором SOS1 (клеточная линия рака поджелудочной железы AsPC-1)

[0178] Экспериментальные процедуры. 20 голым/голым мышам инокулировали клетки AsPC-1 в правую заднюю конечность. Когда опухоли достигали ~ 200 мм³, создавались четыре группы лечения по пять мышей на группу. Результаты этого исследования предлагаются в Таблице 3.

Таблица 3

Средние объемы опухоли (мм³) у мышей-носителей опухоли AsPC-1 TGI-70, получавших лечение отдельными агентами и в комбинации

День исследования	Растворитель	MRTX1133	MRTX0902	MRTX0902	ДРД +
	ДРД Ежедневно	30 мг/кг ДРД Ежедневно	50 мг/кг ДРД Ежедневно	Ежедневно MRTX1133 ДРД Ежедневно	
1	192,666	193,378	194,8	193,332	
6	224,804	168,124	215,066	169,77	
9	258,39	146,75	220,892	140,022	
13	287,39	143,612	262,374	120,766	
16	326,492	120,916	316,164	114,264	
20	353,452	119,264	387,59	131,784	
23	381,112	139,296	480,782	163,792	

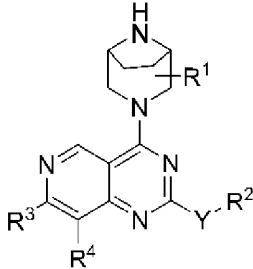
[0179] Как показано в Таблице 2, при введении MRTX1133 в дозе 30 мг/кг ДРД ежедневно в качестве единственного агента, наблюдалось подавление опухоли на 26% на 13-й день. Введение ингибитора SOS1 MRTX0902 в дозе 50 мг/кг ДРД один раз в день в качестве единственного агента привело к подавлению роста опухоли на 26% на 13-й день. Комбинация ингибитора SOS1 MRTX0902 и MRTX1133, каждая вводимая дважды в день, привела к регрессу опухоли на 38% в день 13.

[0180] Результаты также показаны на ФИГ. 2.

[0181] 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 SOS1 и ингибитора KRAS G12D формулы (I):



Формула (I)

или его фармацевтически приемлемой соли:

где:

R¹ представляет собой водород, гидроксигруппу, галоген, C1 – C3 алкил, C1 - C3 цианоалкил, C1 - C3 гидроксиполарный алкил, HC(=O)-, -CO₂R⁵, -CO₂N(R⁵)₂ или 5-6 членный гетероарил;

Y представляет собой связь, O или NR⁵;

R² представляет собой водород, -N(R⁵)₂, гетероциклил, C1 – C6 алкил, -L-гетероциклил, -L-арил, -L-гетероарил, -L-циклоалкил, -L-N(R⁵)₂, -L-NHC(=NH)NH₂, -L-C(O)N(R⁵)₂, -L-C1-C6 галоалкил, -L-OR⁵, -L-(CH₂OR⁵)(CH₂)_nOR⁵, -L-NR⁵C(O)-арил, -L-COOH, или -LC(=O)OC1-C6 алкил, где гетероциклил и арильная часть -L-NR⁵C(O)-арила и гетероциклильная часть -L-гетероциклила и циклоалкильная часть -L-циклоалкила может быть необязательно замещен одним или более R⁶, и где арил или гетероарил -L-арила и -L-гетероариа может быть необязательно замещен одним или более R⁷;

каждый L независимо представляет собой C1 – C4 алкилен необязательно замещенный гидроксигруппой, C1 – C4 гидроксиполарным алкилом или гетероарилом;

R³ представляет собой арил или гетероарил, где арил или гетероарил необязательно замещен одним или более R⁸;

R⁴ представляет собой водород, галоген или C1 – C3 алкил;

каждый R⁵ независимо представляет собой водород C1 – C3 алкил;

каждый R^6 независимо представляет собой галоген, гидрокси, C1 - C3 гидроксиалкил, C1 - C3 алкил, C1 - C3 галоалкил, C1-C3 алкокси, циано, -Q-фенил, -Q-фенилSO₂F, -NHC(O)фенил, -NHC(O)фенилSO₂F, C1-C3 алкил замещенный пиразолил, араC1-C3 алкил-, трет-бутилдиметилсилилоксиCH₂- , -N(R⁵)₂, (C1-C3 алкокси)C1-C3 алкил-, (C1-C3 алкил)C(=O), оксо, (C1-C3 галоалкил)C(=O)-, -SO₂F, (C1-C3 алкокси)C1-C3 алкокси, -CH₂OC(O)N(R⁵)₂, -CH₂NHC(O)OC1-C6 алкил, -CH₂NHC(O)N(R⁵)₂, -CH₂NHC(O)C1-C6 алкил, -CH₂(пиразолил), -CH₂NHSO₂C1-C6 алкил, -CH₂OC(O)гетероциклил, -OC(O)N(R⁵)₂, -OC(O)NH(C1-C3 алкил)O(C1-C3 алкил), -OC(O)NH(C1-C3 алкил)O(C1-C3 алкил)фенил(C1-C3 алкил)N(CH₃)₂, -OC(O)NH(C1-C3 алкил)O(C1-C3 алкил)фенил или -OC(O)гетероциклил, -CH₂гетероциклил, где фенил -NHC(O)фенила или -OC(O)NH(C1-C3 алкил)O(C1-C3 алкил)фенила необязательно замещен -C(O)H или OH и где гетероциклил -CH₂гетероциклила необязательно замещен оксо;

Q представляет собой связь или O;

каждый R^7 независимо представляет собой галоген, гидрокси, HC(=O)-, C1 - C4 алкил, C1 - C4 алкокси, C1 - C4 галоалкил, C1 - C4 гидроксиалкил или -N(R⁵)₂; и

каждый R^8 независимо представляет собой, циано, гидрокси, C1 - C4 алкил, -S-C1 - C3 алкил, C2 - C4 алкенил, C2 - C4 алкинил, C2 - C4 гидроксиалкинил, C1-C3 цианоалкил, триазолил, C1 - C3 галоалкил, -O- C1 - C3 галоалкил, -S- C1 - C3 галоалкил, C1-C3 алкокси, гидроксиC1-C3 алкил, -CH₂C(=O)N(R⁵)₂, -C3-C4 алкинил(NR⁵)₂, -N(R⁵)₂, дейтероC2-C4 алкинил, (C1-C3 алкокси)галоC1-C3 алкил-, или C3-C6 циклоалкил, где упомянутый C3-C6 циклоалкил необязательно замещен галогеном или C1-C3 алкилом.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что R^1 представляет собой водород, галоген, гидрокси, C1 - C3 алкил, C1- C3 цианоалкил, гидроксиалкил, HC(=O)-, -CO₂R⁵ или -CO₂N(R⁵)₂.

3. Способ по п. 2, отличающийся тем, что R^5 представляет собой водород, C1 - C3 алкил или C1 - C3 цианоалкил.

4. Способ по п. 2, отличающийся тем, что Y представляет собой O и R^2 представляет собой C1 - C6 алкил или -L-гетероциклил необязательно замещенный одним или более R^6 .

5. Способ по п. 4, отличающийся тем, что C1 - C6 алкил представляет собой метил, этил, изопропил или изобутил.

6. Способ по п. 4, отличающийся тем, что L представляет собой метилен и гетероциклил представляет собой гексагидро-1*H*-пирролизинил, гексагидро-3*H*-пирролизин-3-он, гексагидро-1*H*-пирроло[2,1-с][1,4]оксазинил, октагидроиндолизинил, гексагидропирролизин 4(1*H*)-оксид, азетидинил, пирролидинил, пирролидин-2-он, оксетанил, пиперидинил, 1-азабицикло[2.2.1]гептанил, морфолинил, окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил, тиопиранил, 6-окса-2λ²-азаспиро[3.4]октанил, 7-окса-2λ²-азаспиро[3.5]нонанил, 2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,1'-инденил], (2*S*)-1-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил или тетрагидрофуранил, каждый необязательно замещен одним или более R⁶.

7. Способ по п. 4, отличающийся тем, что L представляет собой метилен и гетероциклил представляет собой гексагидро-1*H*-пирролизинил.

8. Способ по п. 7, отличающийся тем, что гетероциклил представляет собой гексагидро-1*H*-пирролизинил замещенный одним R⁶, где R⁶ представляет собой галоген, гидрокси, C1 - C3 гидроксиалкил, C1 - C3 галоалкил, C1 – C3 алкил, C1 - C3 алкокси, фенил или пиразолил.

9. Способ по п. 8, отличающийся тем, что галоген представляет собой фтор.

10. Способ по п. 6, отличающийся тем, что гетероциклил представляет собой гексагидро-1*H*-пирролизинил дополнительно замещенный двумя группами R⁶, где две дополнительные группы R⁶ независимо представляют собой C1 – C3 алкил.

11. Способ по п. 6, отличающийся тем, что гетероциклил представляет собой азетидинил, замещенный одним R⁶, где R⁶ представляет собой C1 – C3 алкил.

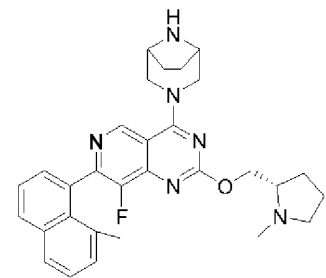
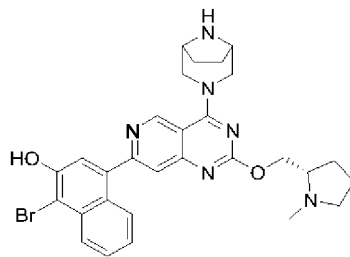
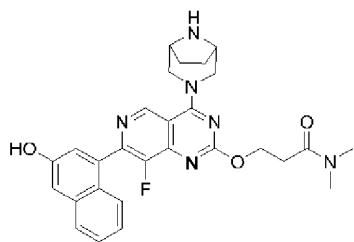
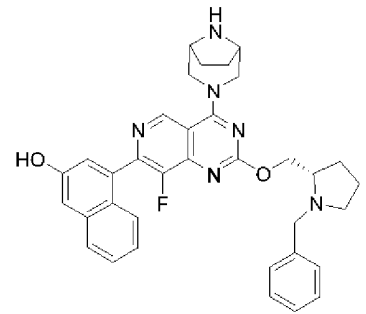
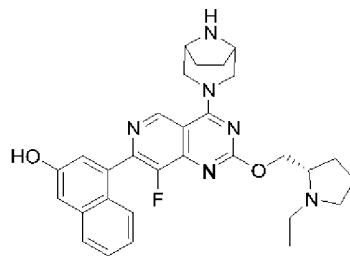
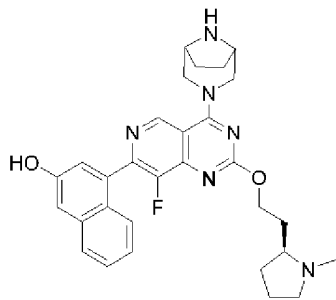
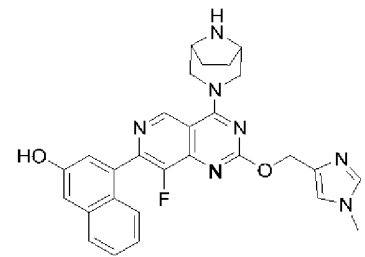
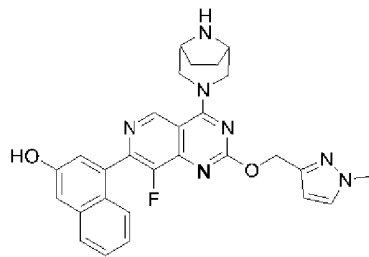
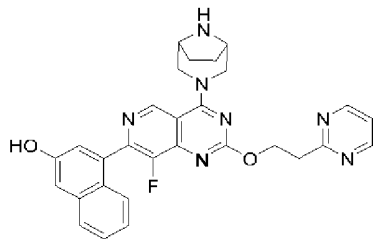
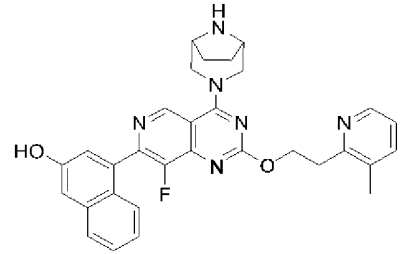
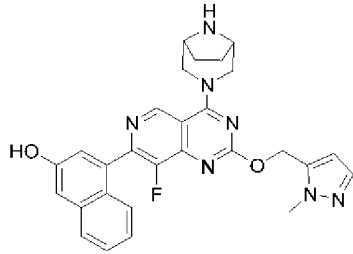
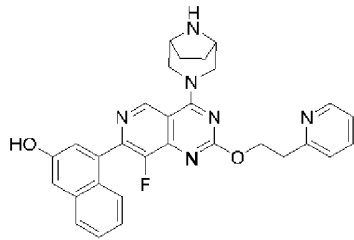
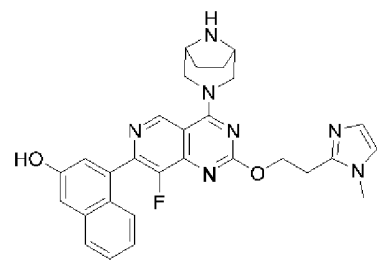
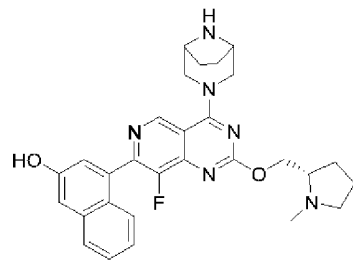
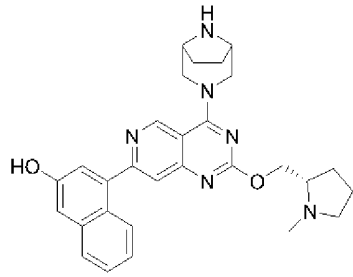
12. Способ по п. 6, отличающийся тем, что гетероциклил представляет собой пирролидинил, замещенный одним R⁶, где R⁶ представляет собой гидроксиалкил, галоалкил, C1 - C3 алкил, алкокси, араC1-C3 алкил, -Q-фенил и -NHC(O)фенил, и где арильная часть араC1-C3 алкила или фенильная часть -Q-фенила и -NHC(O)фенила необязательно замещена одним или более R⁶.

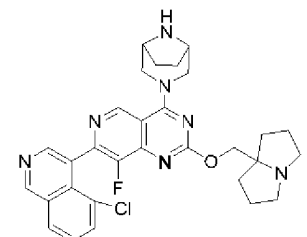
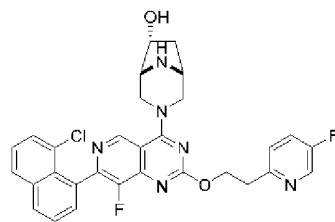
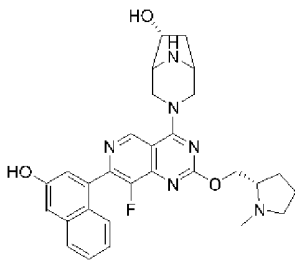
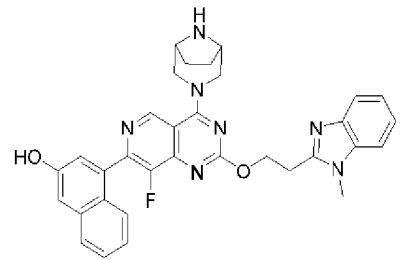
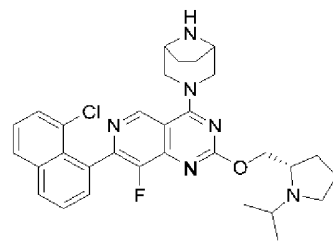
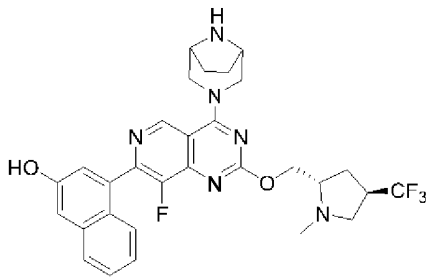
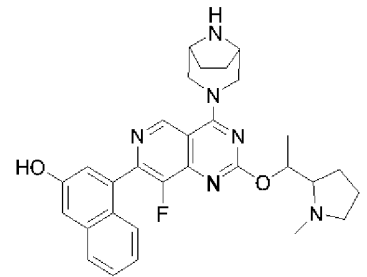
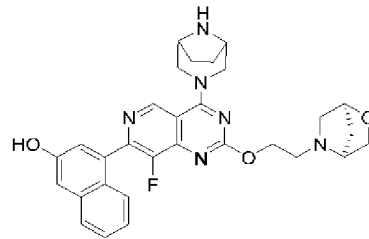
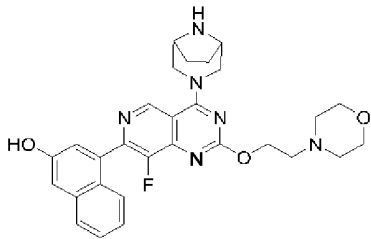
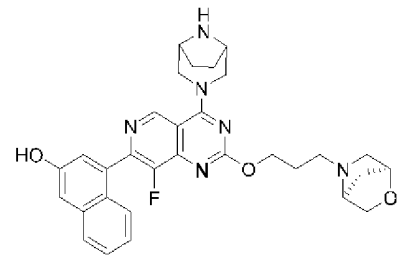
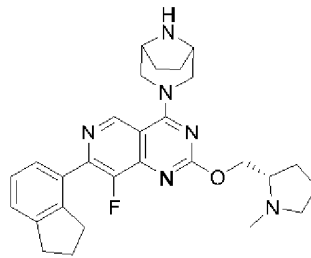
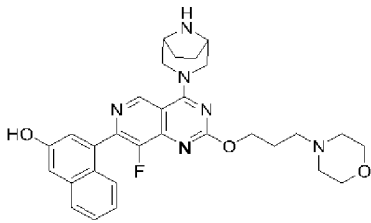
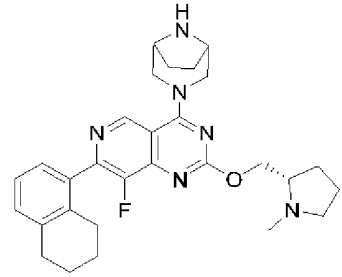
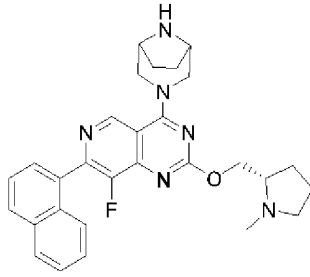
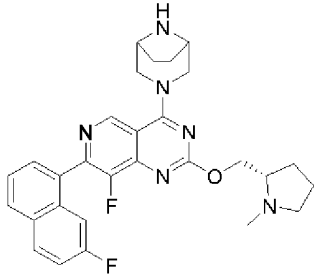
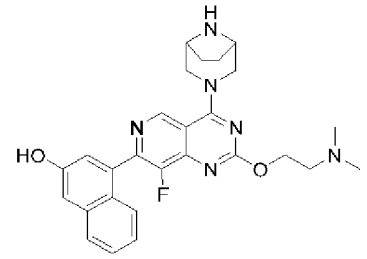
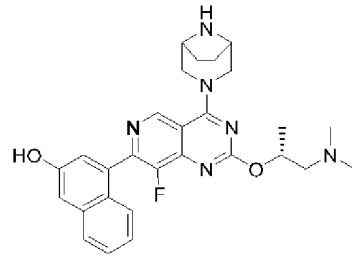
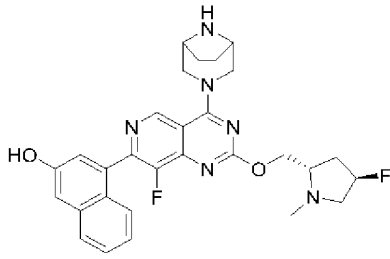
13. Способ по п. 12, отличающийся тем, что фенильная группа -Q-фенила или -NHC(O)фенила замещена SO₂F.

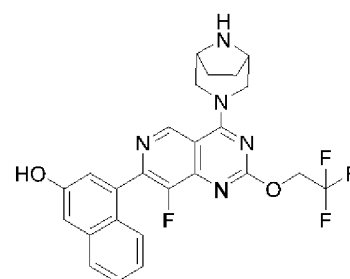
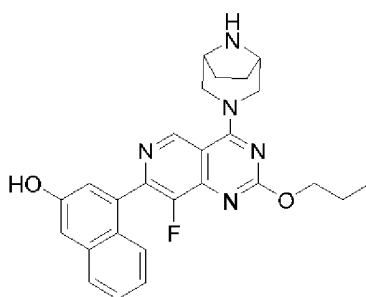
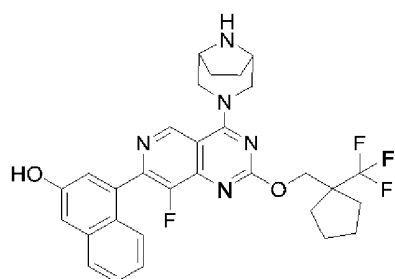
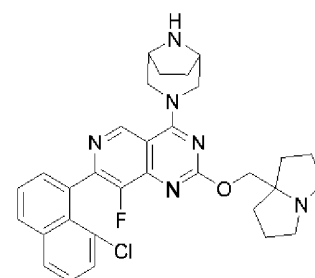
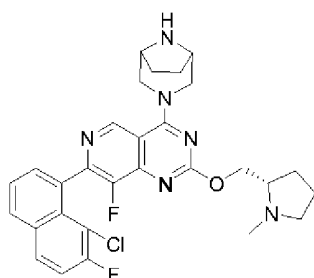
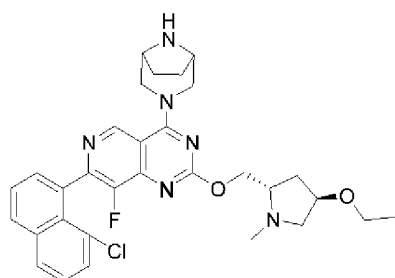
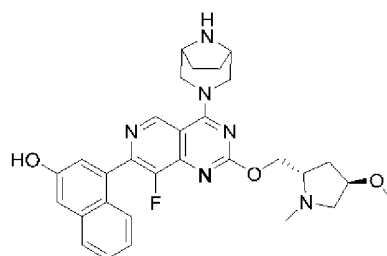
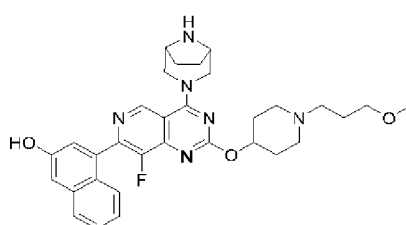
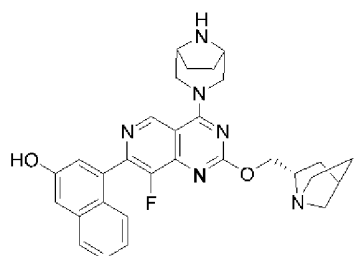
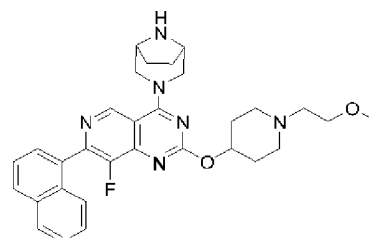
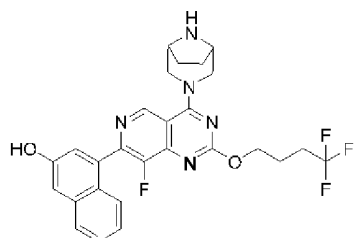
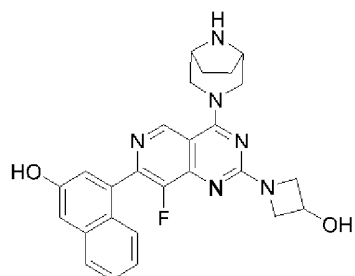
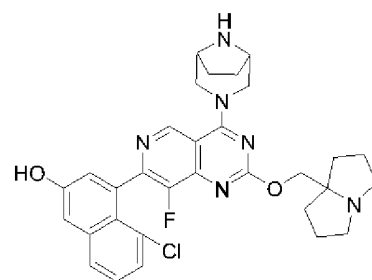
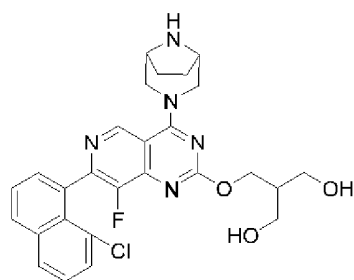
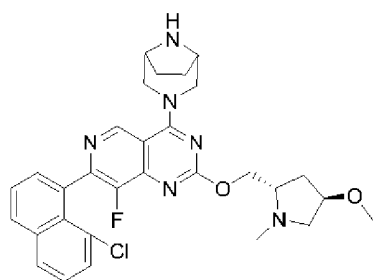
14. Способ по п. 6, отличающийся тем, что гетероциклил представляет собой пирролидинил, замещенный двумя группами R^6 , где один R^6 представляет собой C1 - C3 алкил, и другой R^6 представляет собой C1-C3 алкокси или галоген.
15. Способ по п. 6, отличающийся тем, что гетероциклил представляет собой пирролидин-2-он, замещенный одним R^6 , где R^6 представляет собой C1 - C3 алкил.
16. Соединение или соль по п. 6, отличающееся тем, что гетероциклил представляет собой пиперидинил, замещенный одним R^6 , где R^6 представляет собой ацетил, (C1-C3 алкокси)C1-C3 алкокси или $-C(O)CH_2Cl$.
17. Способ по п. 6, отличающийся тем, что Y представляет собой O, L представляет собой этилен или пропилен, и гетероциклил представляет собой морфолинил или окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил.
18. Способ по п. 2, отличающийся тем, что Y представляет собой O, а R^2 представляет собой -L-гетероарил, где гетероарильная часть необязательно замещена одним или более R^7 .
19. Способ по п. 18, отличающийся тем, что L представляет собой метилен или этилен, и гетероарил представляет собой пиридил, пиразолил, имидазолил, триазолил, 4,5,6,7-тетрагидро-1H-индазолил, бензимидазолил, имидазо[1,2-a]пиридинил или пиримидинил, каждый из которых необязательно замещен одним или более R^7 .
20. Способ по п. 19, отличающийся тем, что гетероарил представляет собой пиридил, замещенный одним R^7 , где R^7 представляет собой галоген, C1 - C4 алкил, $-N(R^5)_2$ или C1-C4 алкокси.
21. Способ по п. 19, отличающийся тем, что гетероарил представляет собой пиразолил, замещенный одним R^7 , где R^7 представляет собой C1 - C4 алкил или $-N(R^5)_2$.
22. Способ по п. 19, отличающийся тем, что гетероарил представляет собой имидазолил, замещенный одним R^7 , где R^7 представляет собой C1 - C4 алкил, C1 - C4 галоалкил или C1 - C4 гидроксиалкил.

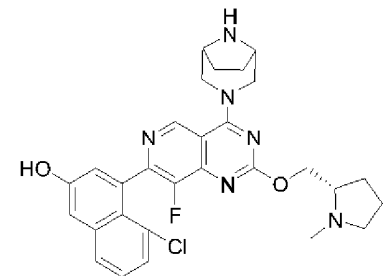
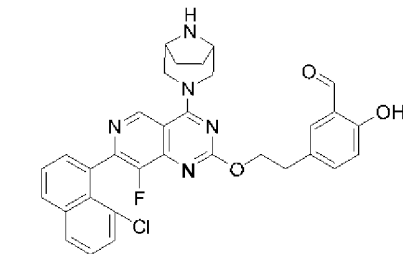
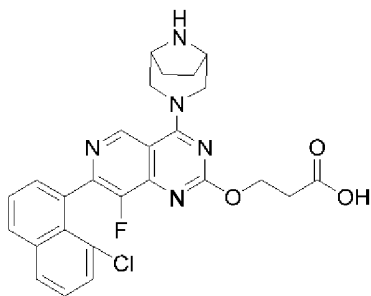
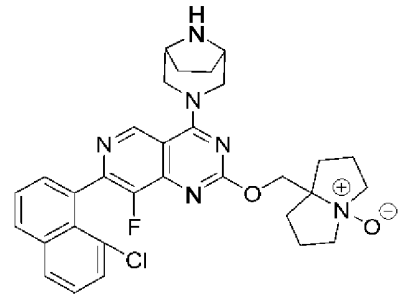
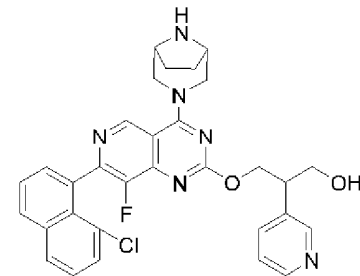
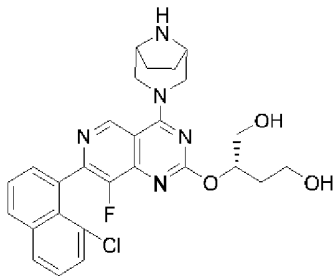
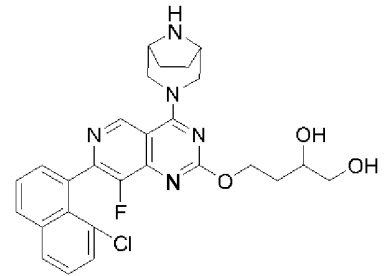
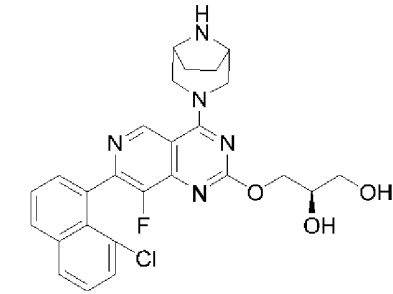
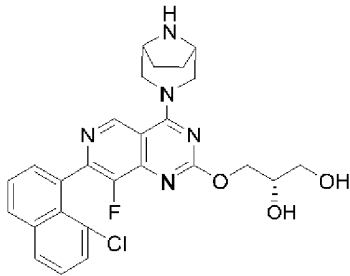
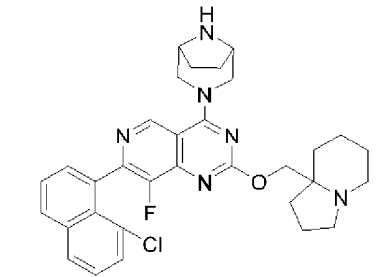
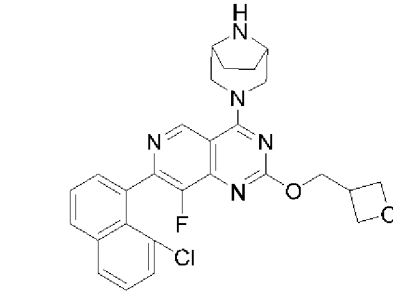
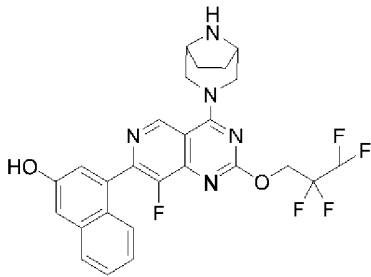
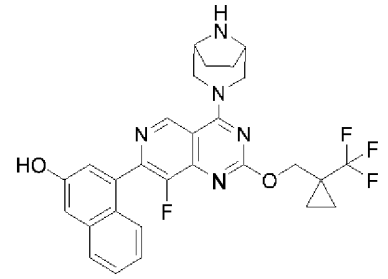
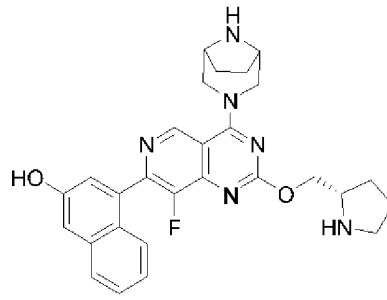
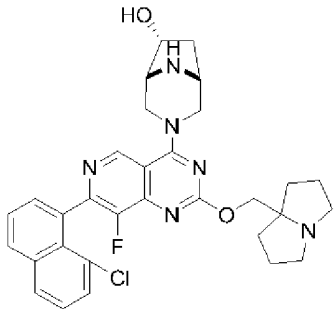
23. Способ по п. 19, отличающийся тем, что гетероарил представляет собой триазаолил, замещенный одним R^7 , где R^7 представляет собой C1 - C4 алкил.
24. Способ по п. 2, отличающийся тем, что Y представляет собой O, а R^2 представляет собой -L-арил, где арильная часть необязательно замещена одним или более R^7 .
25. Способ по п. 2, отличающийся тем, что Y представляет собой O, а R^2 представляет собой -L-циклоалкил, где циклоалкильная часть необязательно замещена одним или более R^7 .
26. Способ по п. 2, отличающийся тем, что Y представляет собой O и R^2 представляет собой -L-N(R^5)₂.
27. Способ по п. 26, отличающийся тем, что L представляет собой этилен и каждый R^5 представляет собой независимо выбранный C1 - C3 алкил.
28. Способ по п. 2, отличающийся тем, что Y представляет собой O и R^2 представляет собой -L-NC(=NH)-NH₂.
29. Способ по п. 28, отличающийся тем, что L представляет собой этилен или пропилен.
30. Способ по п. 2, отличающийся тем, что Y представляет собой O и R^2 представляет собой -L-C1-C6 галоалкил.
31. Способ по п. 2, отличающийся тем, что Y представляет собой O и R^2 представляет собой -L-OR⁵.
32. Способ по п. 2, отличающийся тем, что Y представляет собой O и R^2 представляет собой -L-(CH₂OR⁵)(CH₂)_nOR⁵.
33. Способ по п. 2, отличающийся тем, что Y представляет собой O и R^2 представляет собой -L-NR⁵C(O)-арил.
34. Способ по п. 2, отличающийся тем, что R^3 представляет собой арил необязательно замещенный одним или более R^8 .

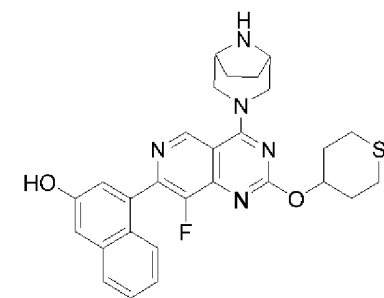
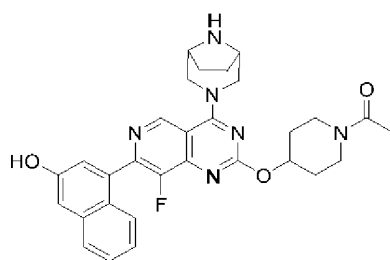
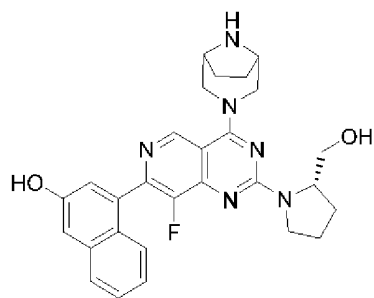
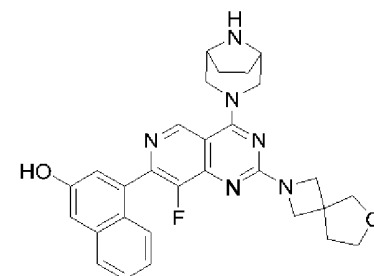
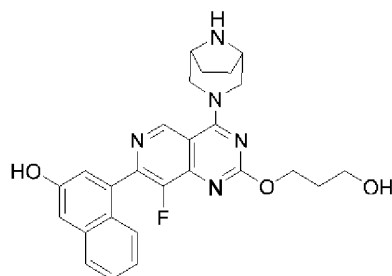
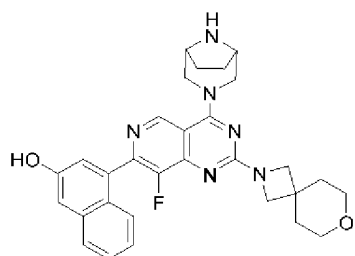
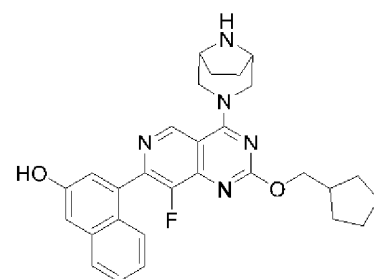
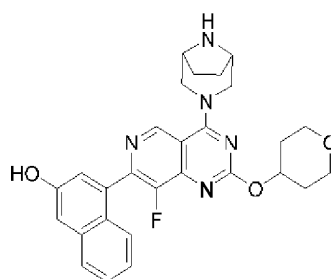
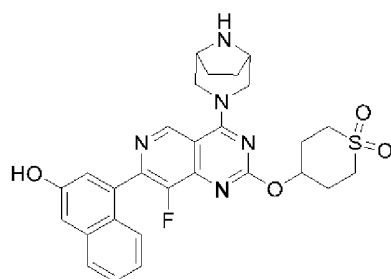
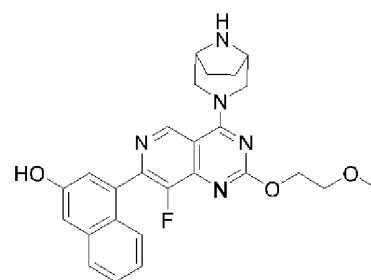
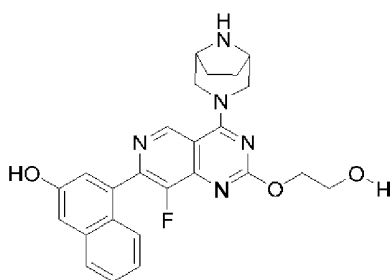
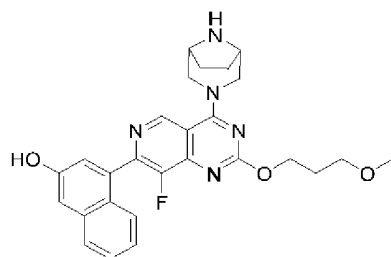
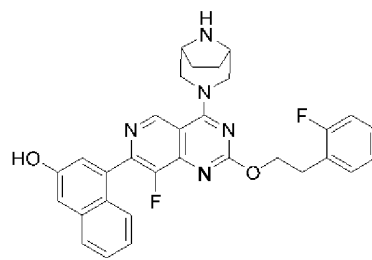
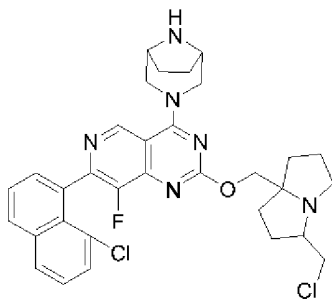
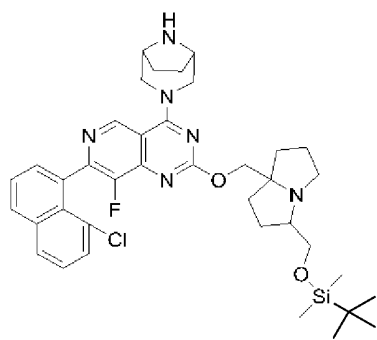
35. Способ по п. 34, отличающийся тем, что арил представляет собой фенил, нафтил, 1,2,3,4-тетрагидронафталинил и 2,3-дигидро-1H-инденил, каждый из которых необязательно замещен одним или более R⁸.
36. Способ по п. 2, отличающийся тем, что R³ представляет собой гетероарил необязательно замещенный одним или более R⁸.
37. Способ по п. 36, отличающийся тем, что гетероарил представляет собой изохинолинил, индазолил или бензо[d][1,3]диоксолил необязательно замещенный одним или более R⁸.
38. Способ по п. 37, отличающийся тем, что гетероарил представляет собой изохинолинил замещенный одним R⁸, где R⁸ представляет собой галоген или C2 - C4 алкинил.
39. Способ по п. 37, отличающийся тем, что гетероарил представляет собой индазолил, замещенный одним R⁸, где R⁸ представляет собой C1 - C3 алкил.
40. Способ по п. 37, отличающийся тем, что гетероарил представляет собой бензо[d][1,3]диоксолил замещенный двумя группами R⁸, где группы R⁸ являются независимо выбранными галогенами.
41. Способ по п. 2, отличающийся тем, что R⁴ представляет собой галоген или C1 – C3 алкил.
42. Способ по п. 41, отличающийся тем, что галоген представляет собой фтор.
43. Способ по п. 41, отличающийся тем, что C1 – C3 алкил представляет собой метил.
44. Способ по п. 1, отличающийся тем, что R¹ представляет собой водород.
45. Способ по п. 1, отличающийся тем, что ингибитор KRas G12D выбран из группы, состоящей из:

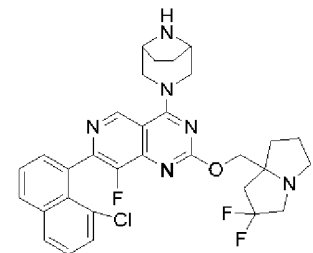
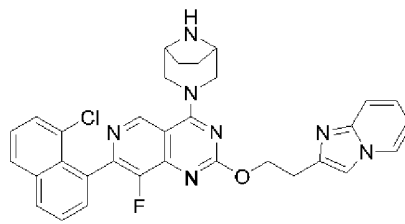
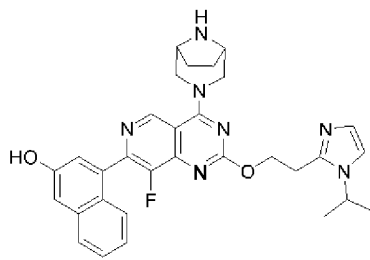
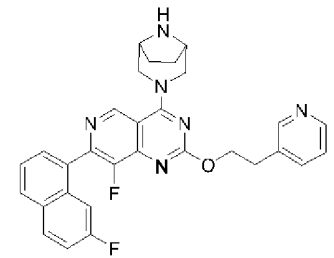
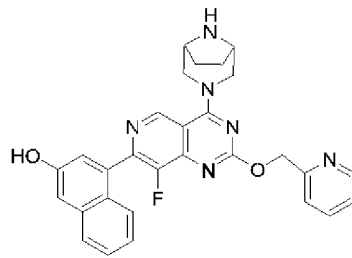
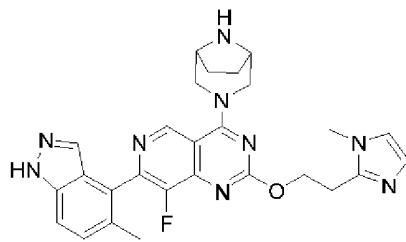
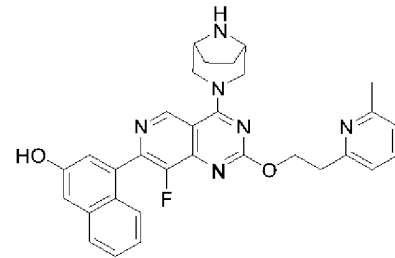
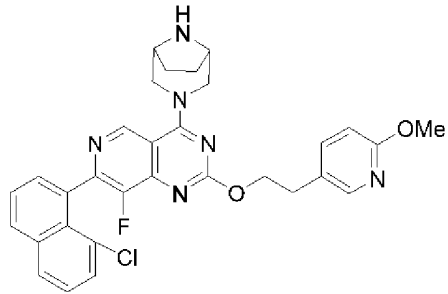
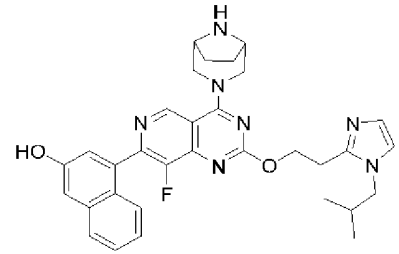
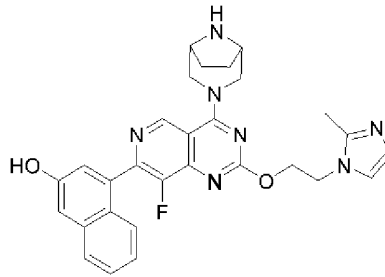
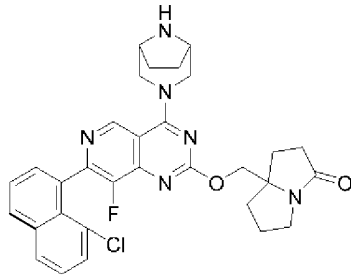
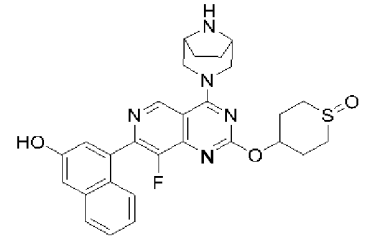
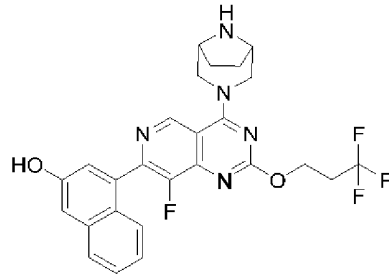
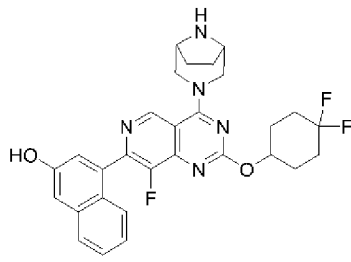


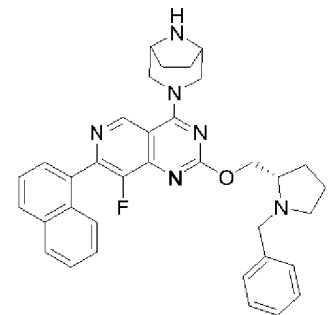
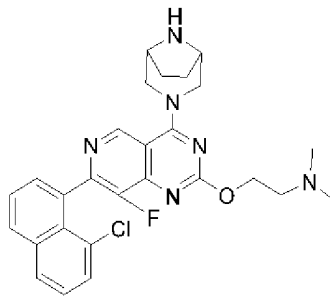
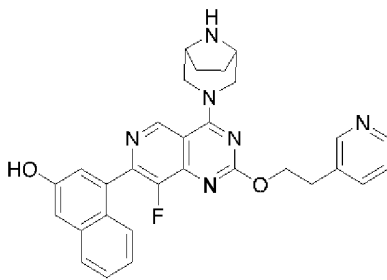
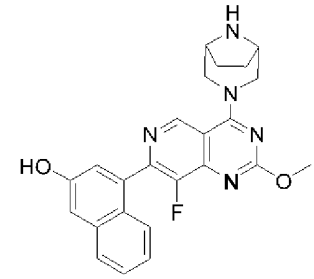
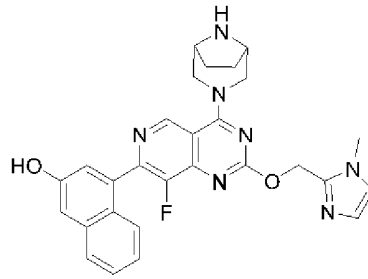
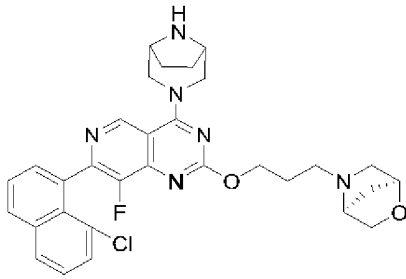
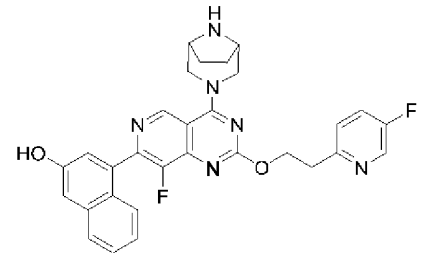
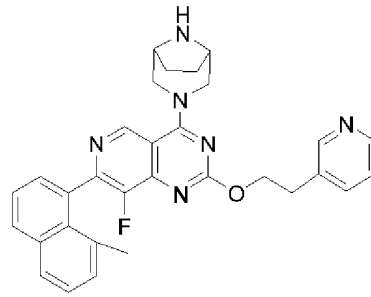
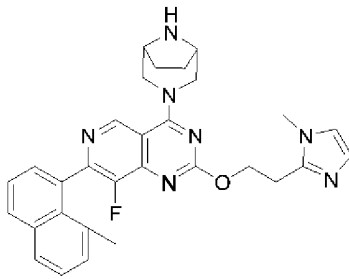
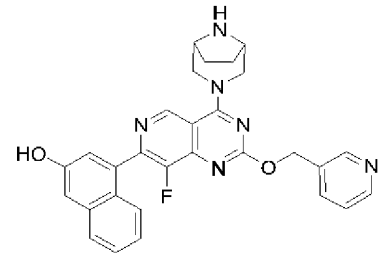
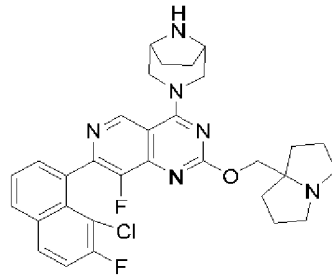
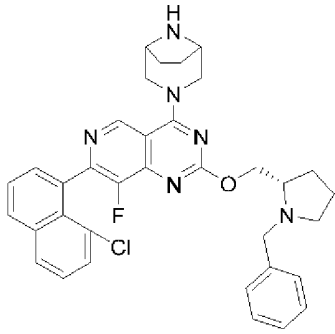
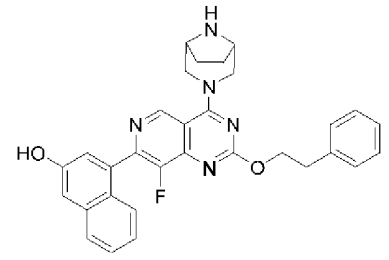
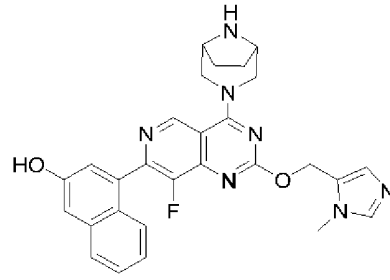
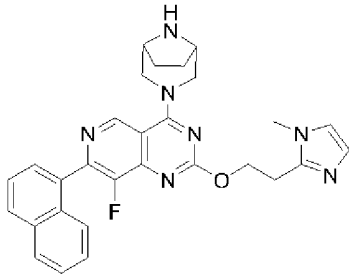


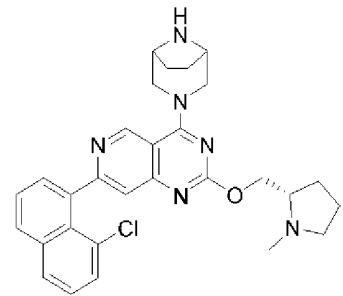
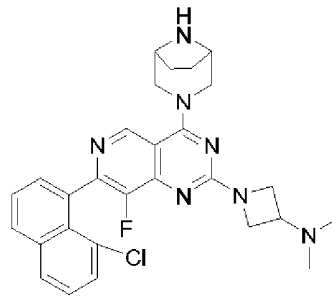
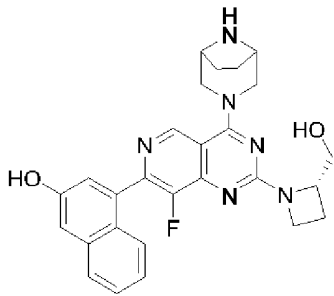
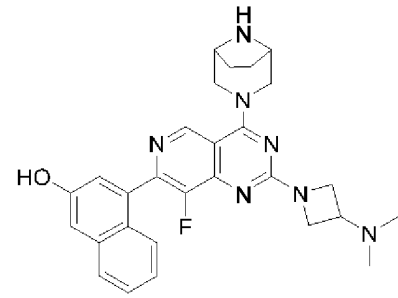
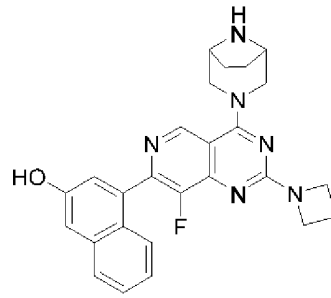
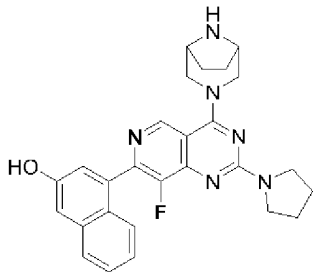
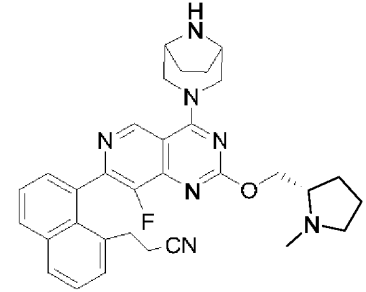
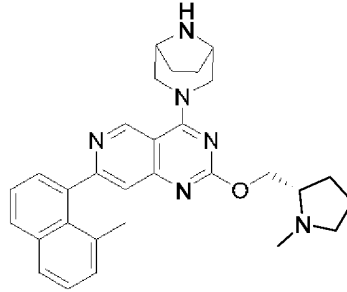
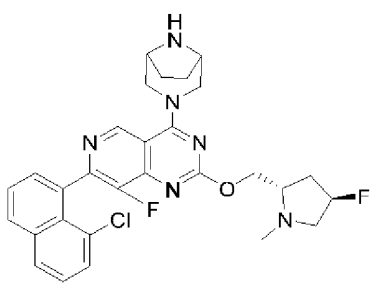
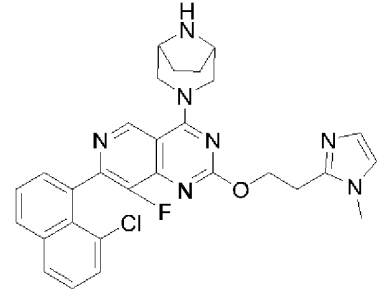
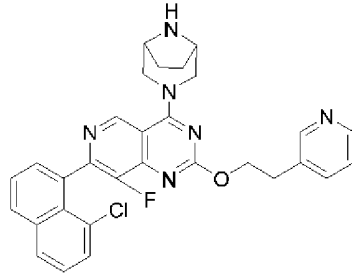
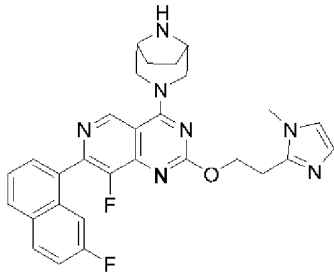
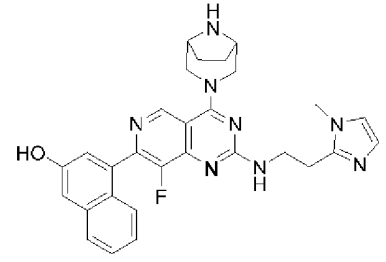
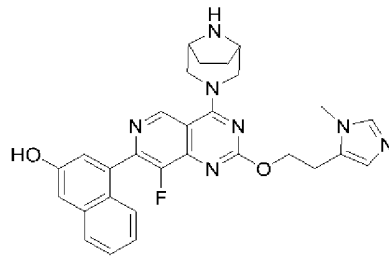
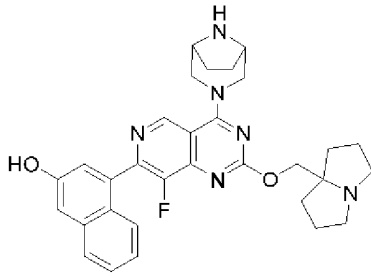


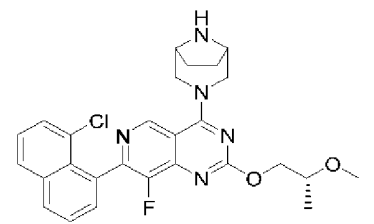
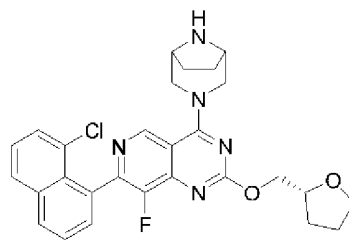
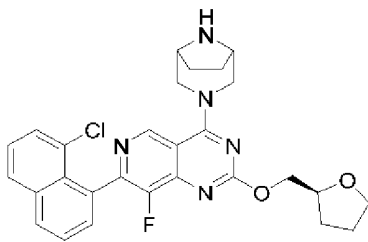
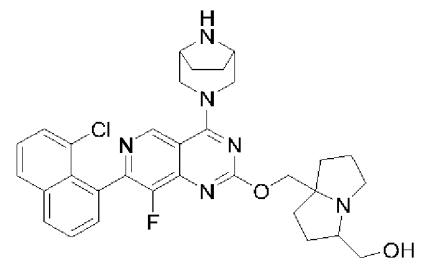
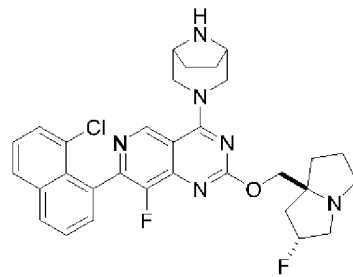
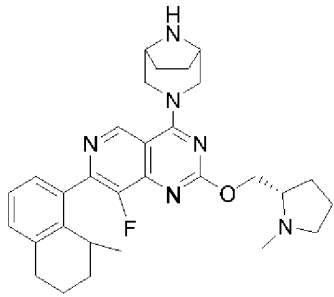
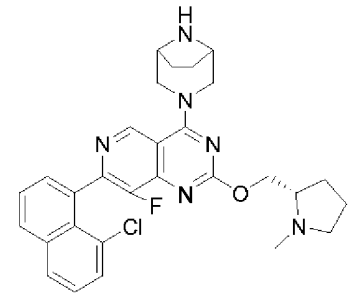
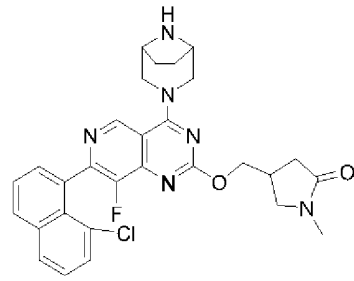
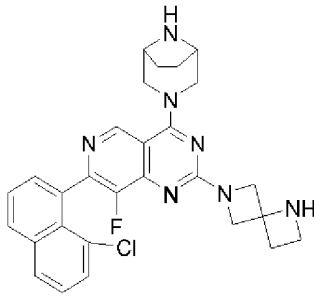
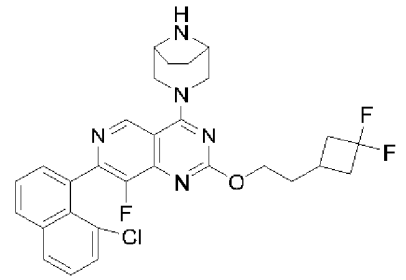
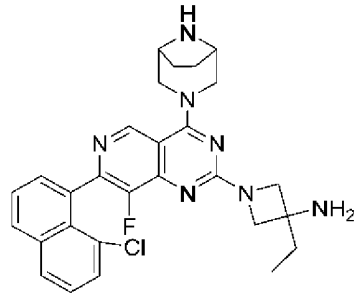
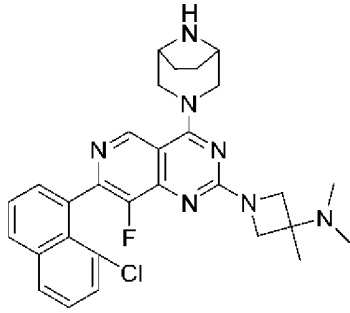
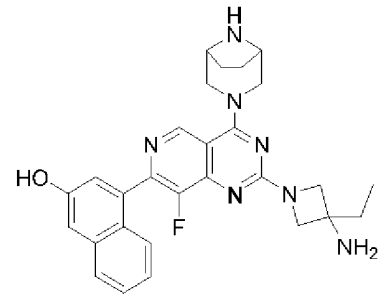
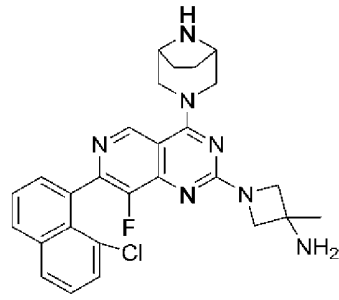
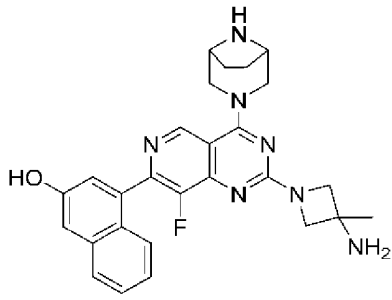


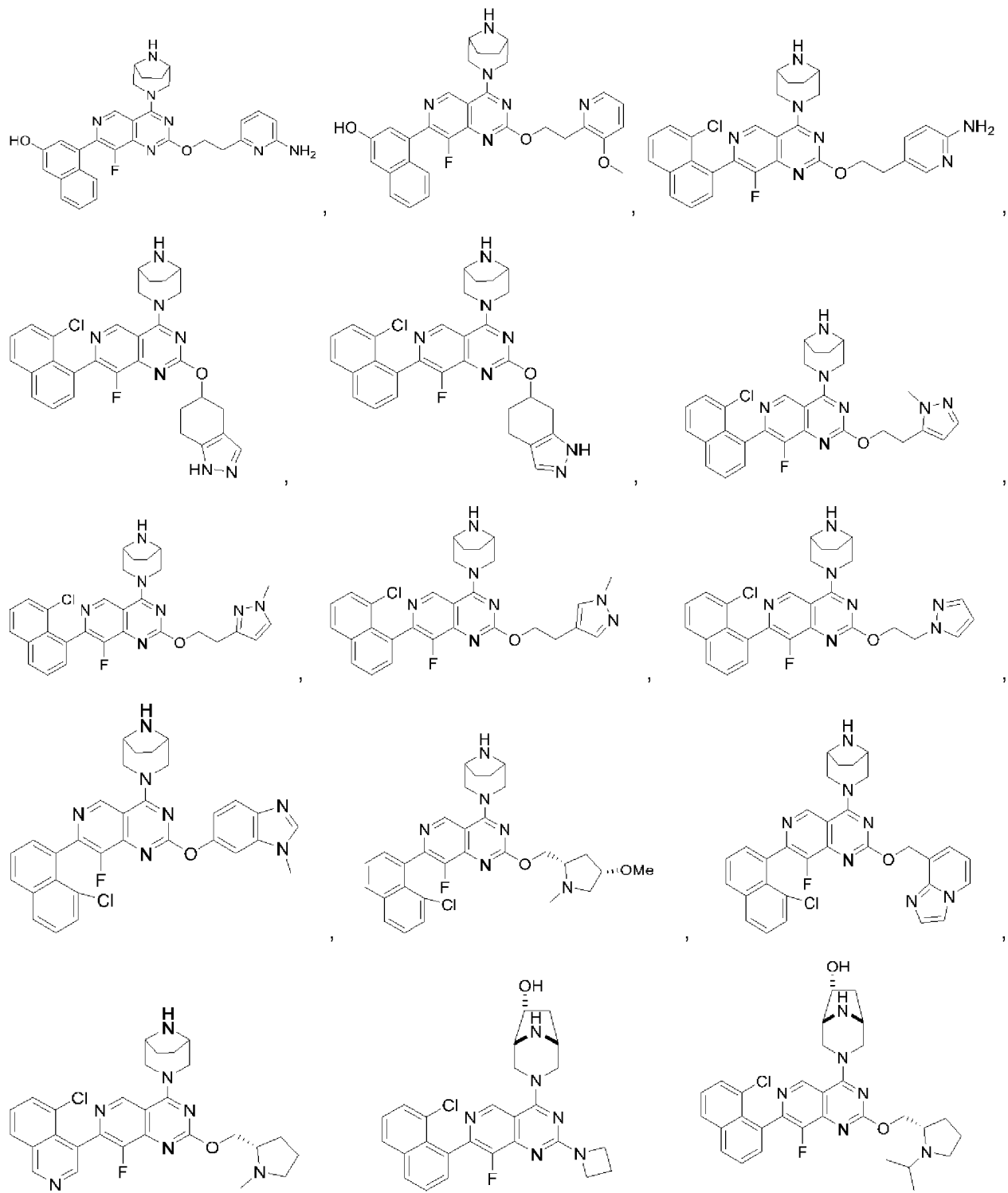


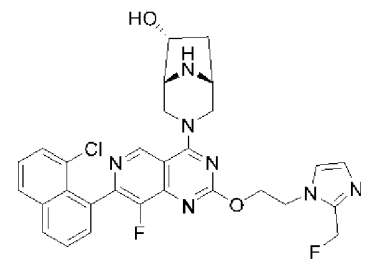
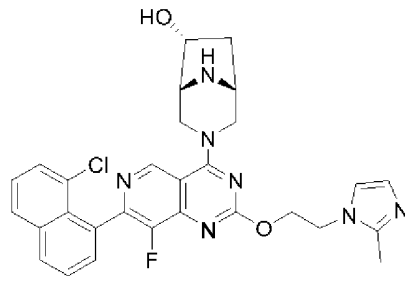
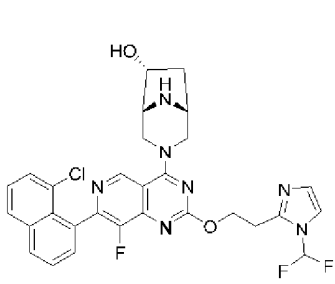
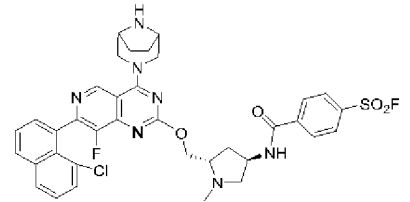
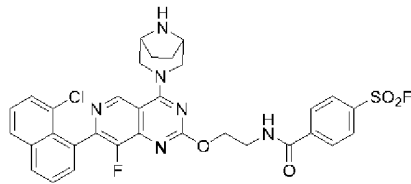
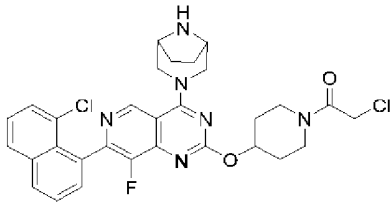
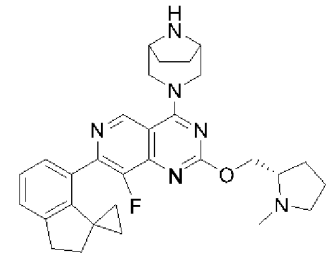
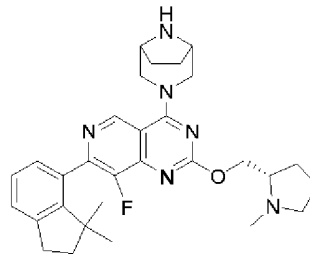
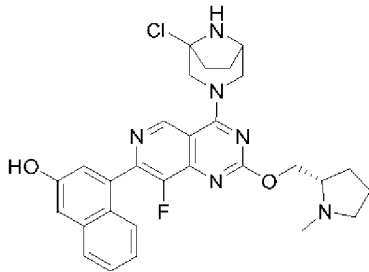
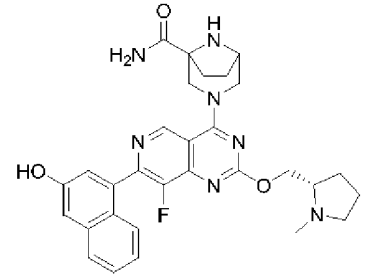
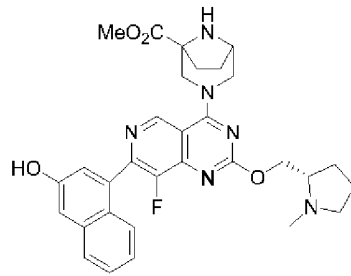
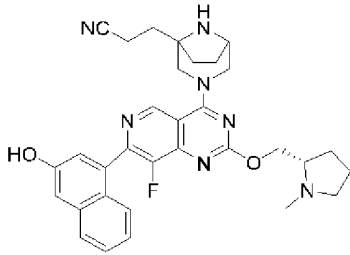
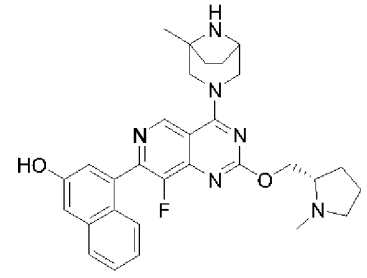
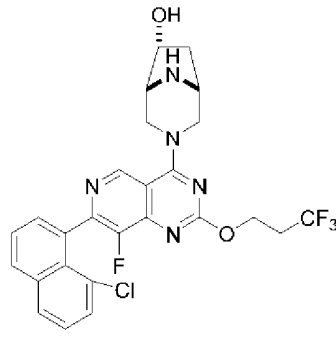
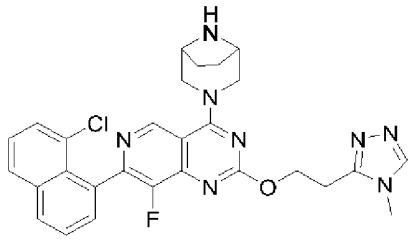


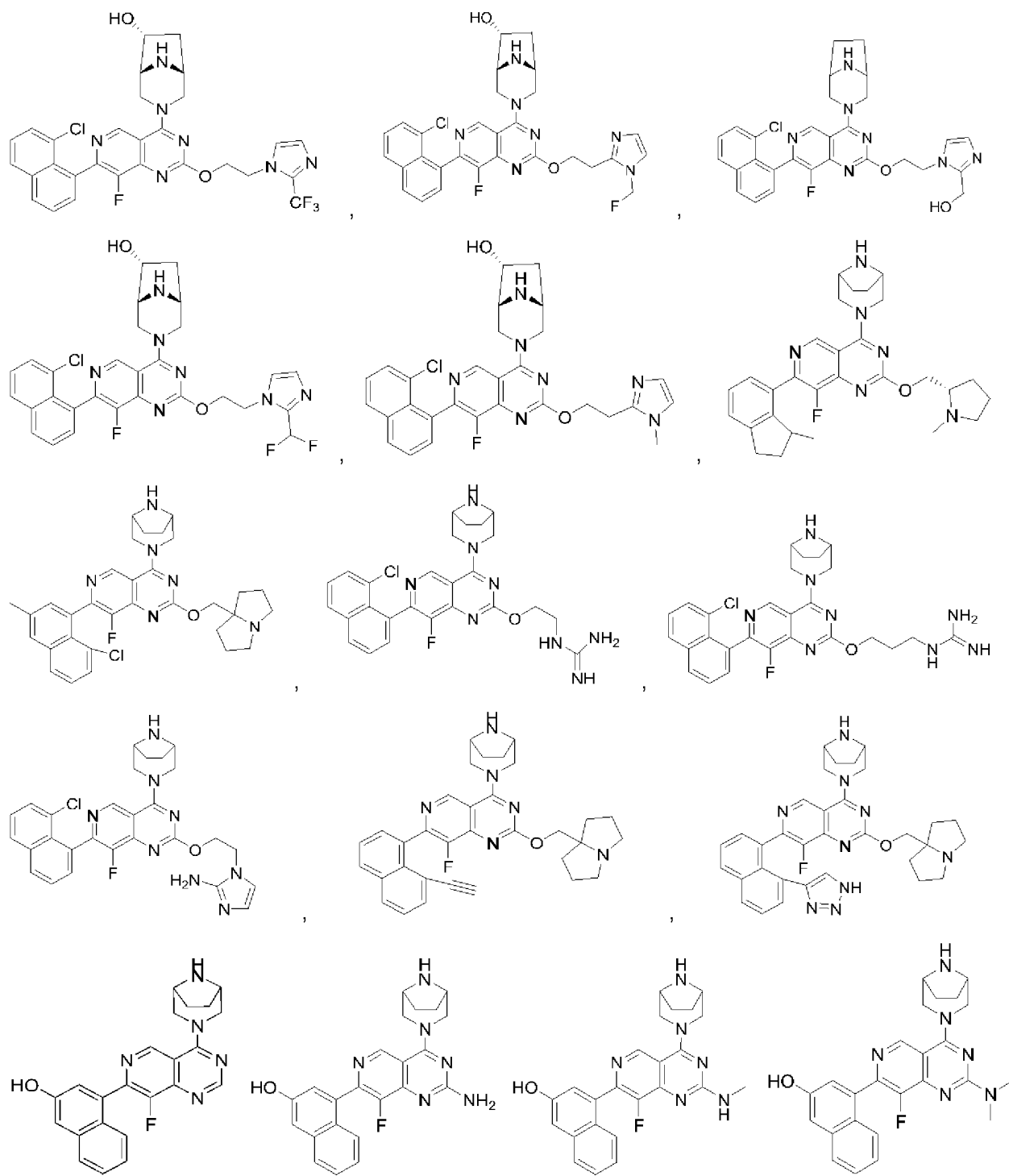


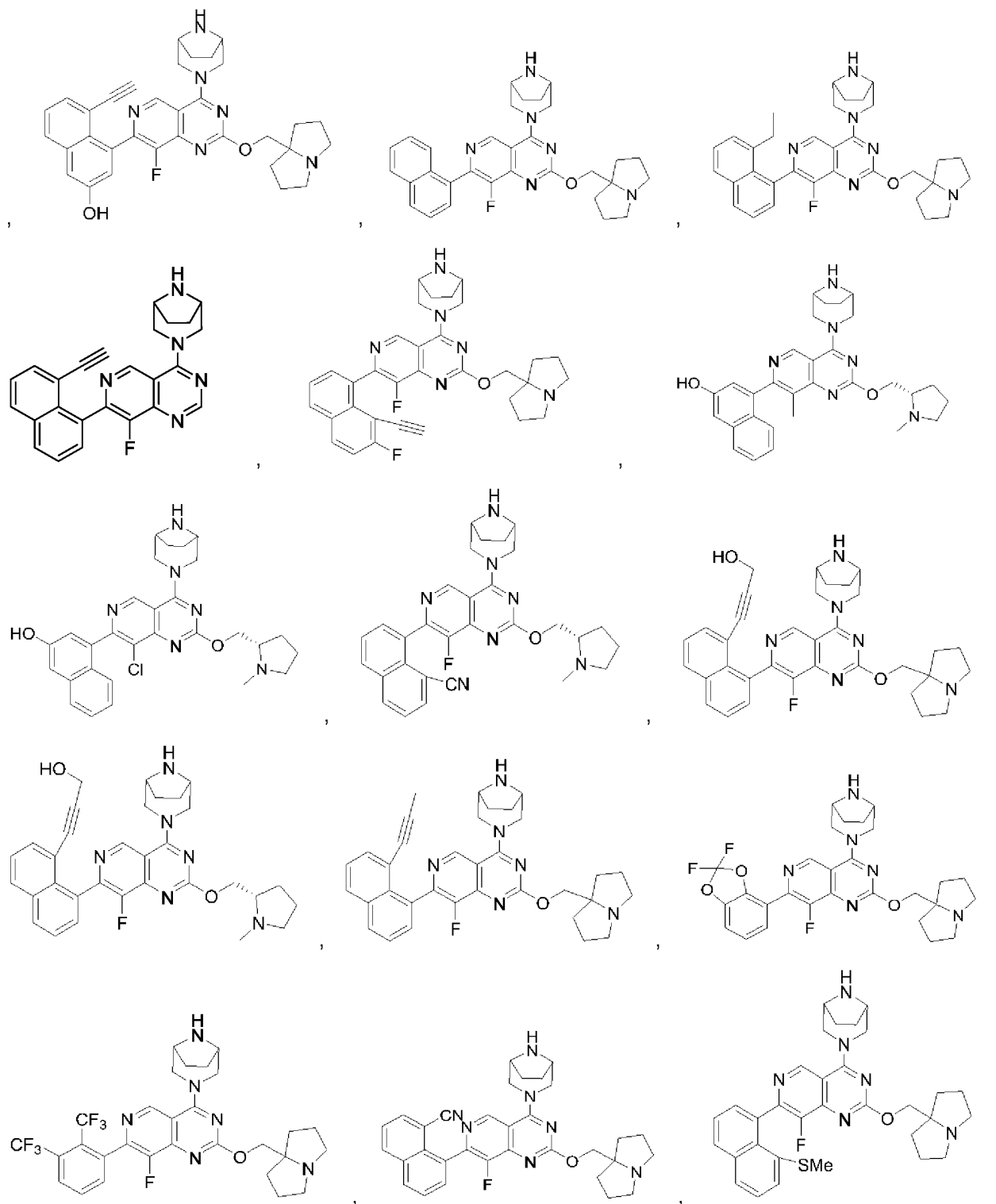


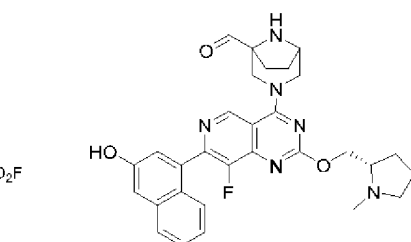
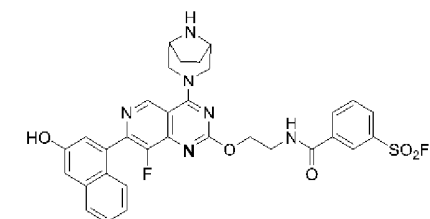
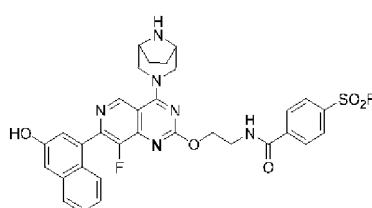
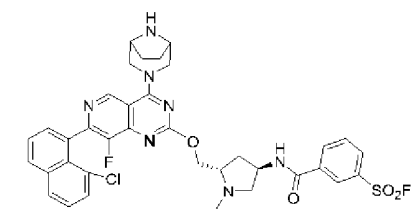
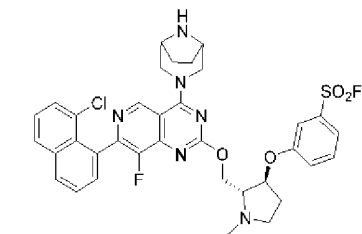
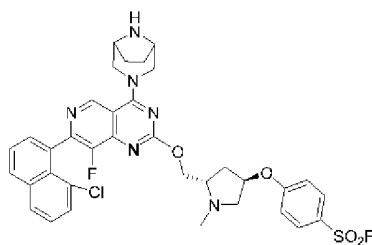
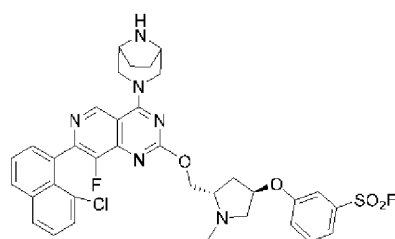
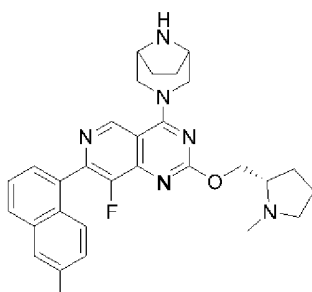
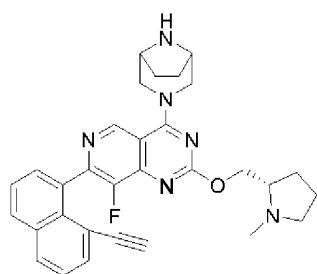
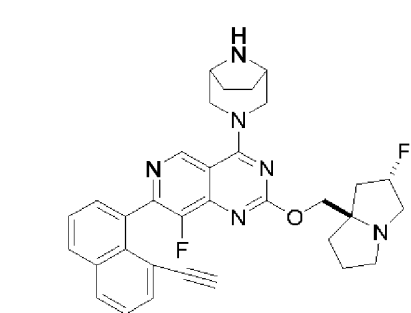
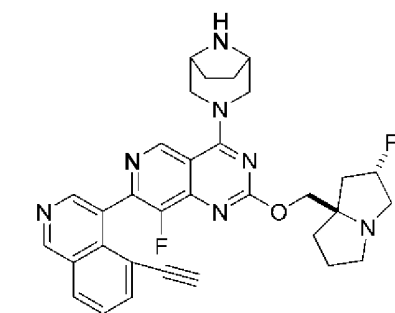
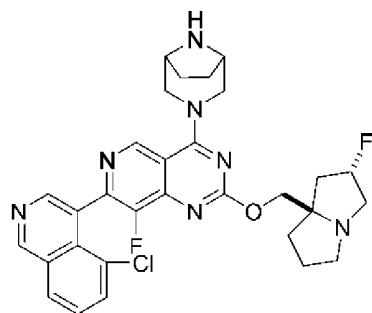
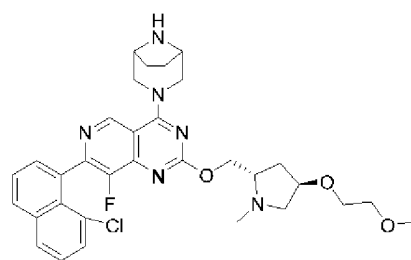
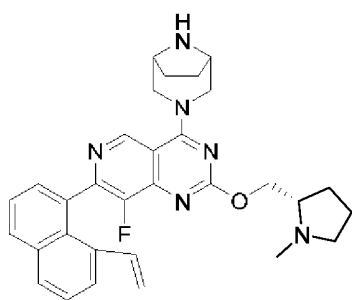
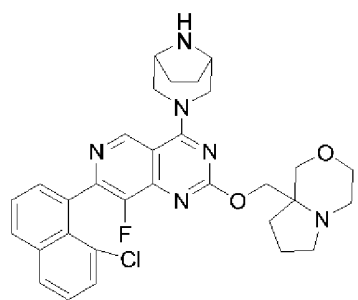


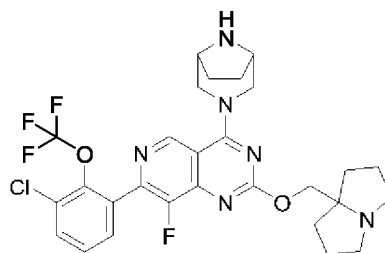
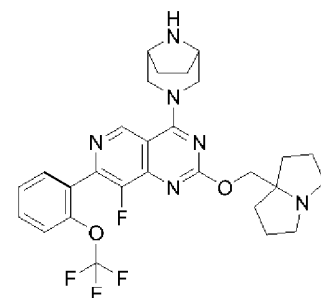
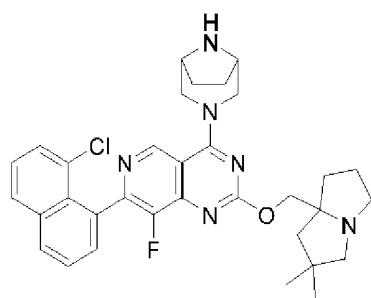
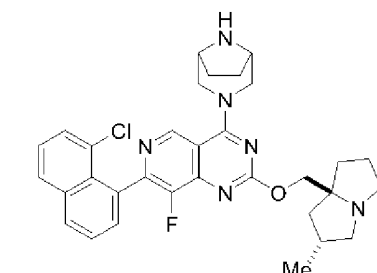
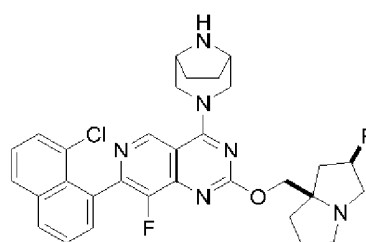
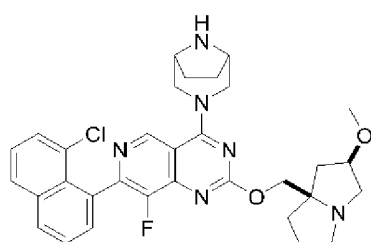
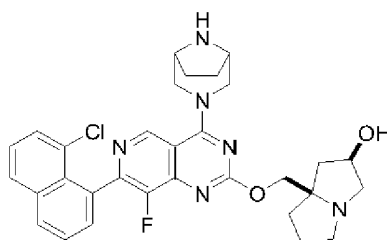
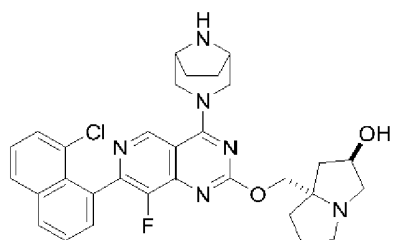
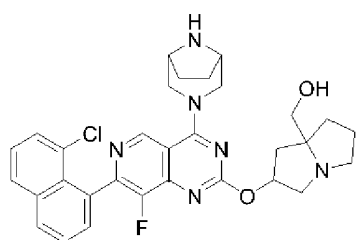
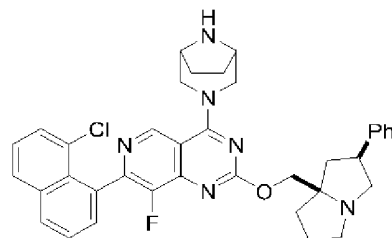
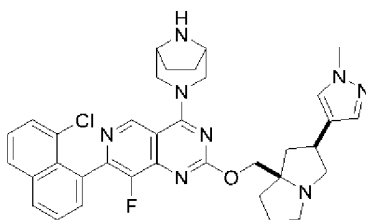
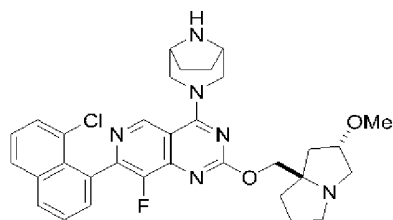
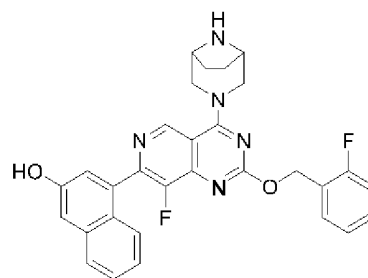
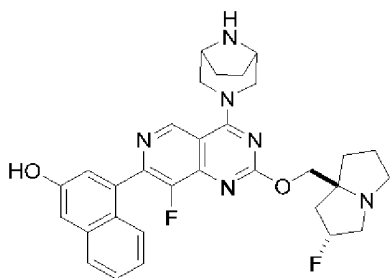
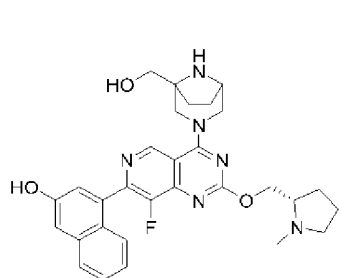


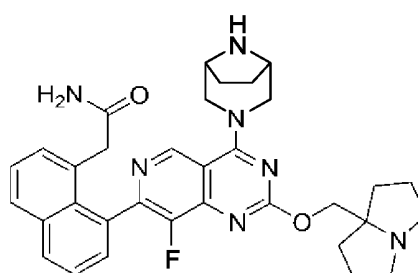
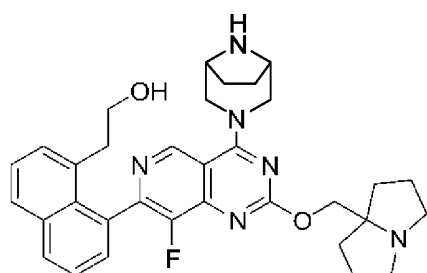
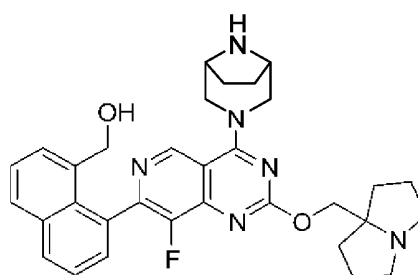
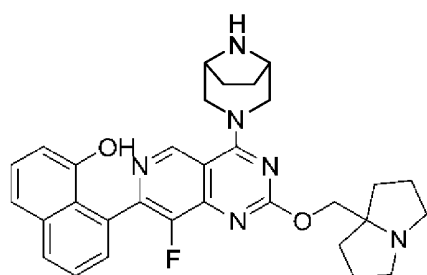
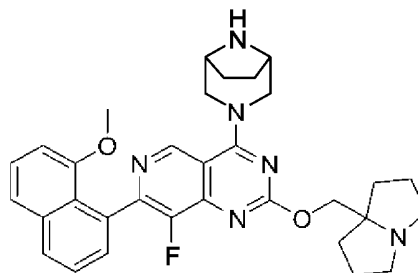
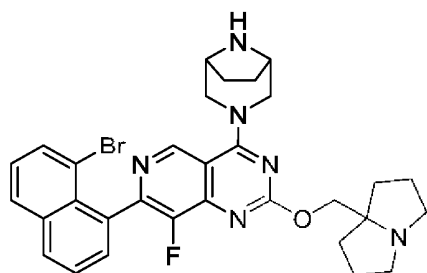
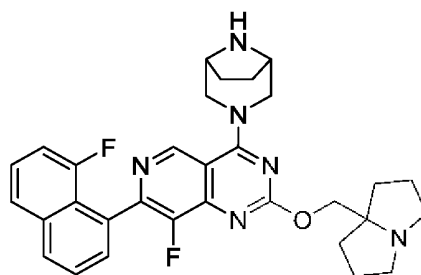
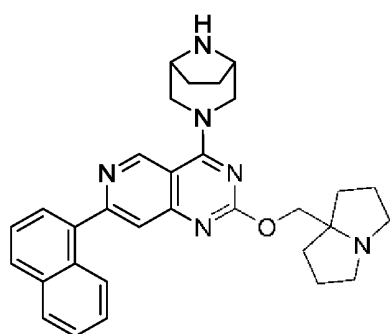
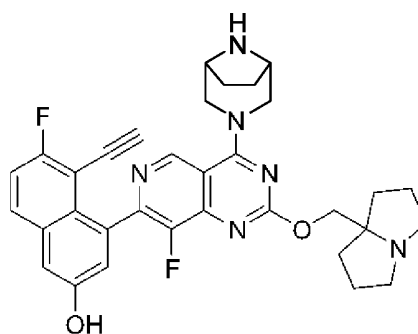
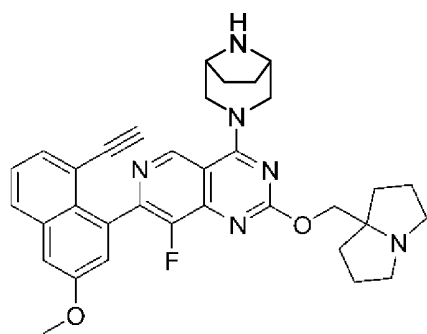


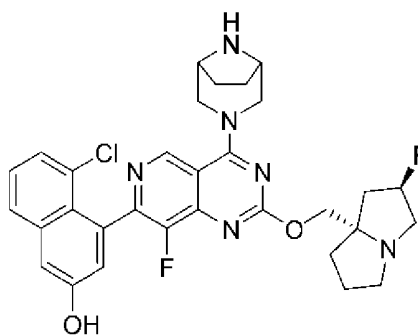
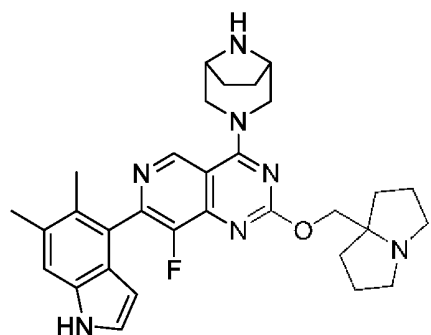
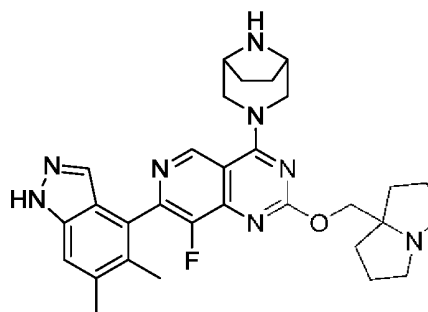
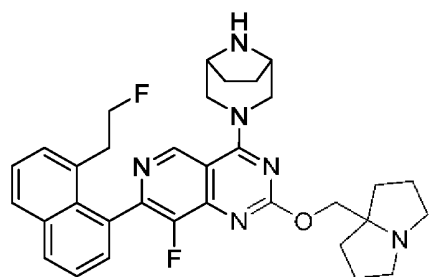
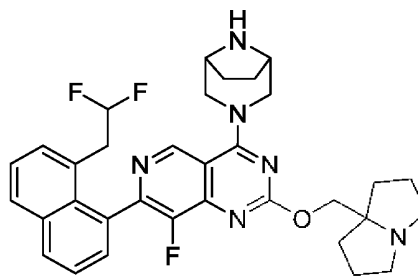
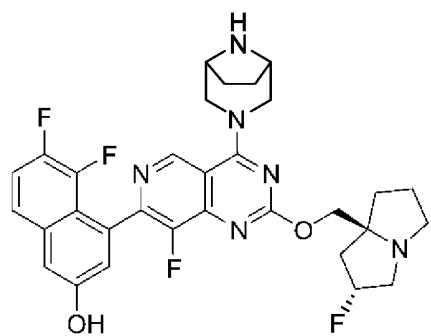
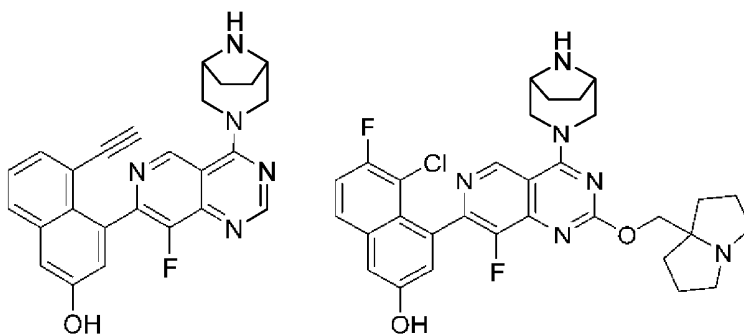
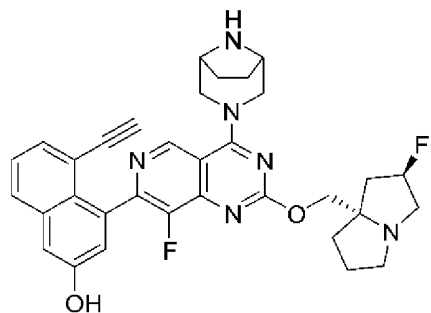
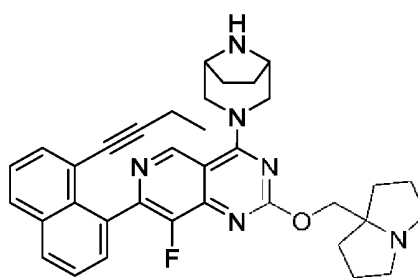
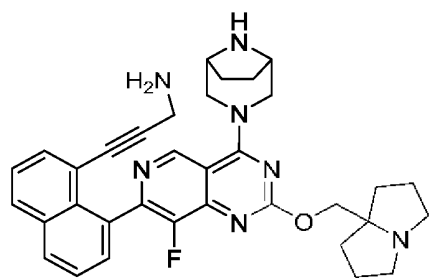


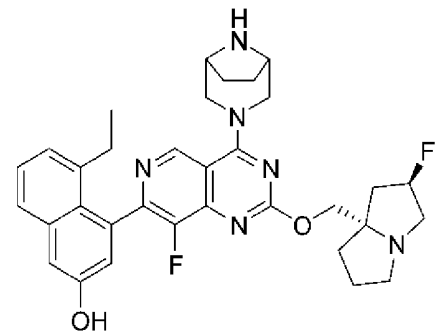
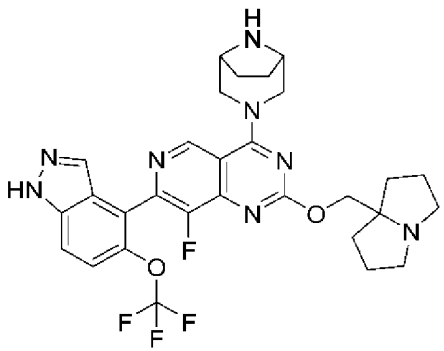
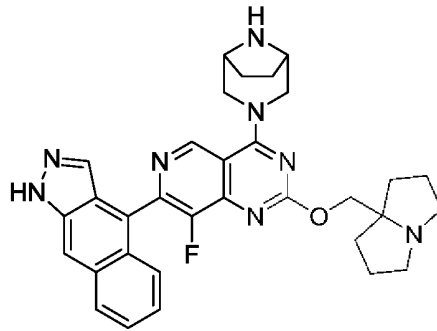
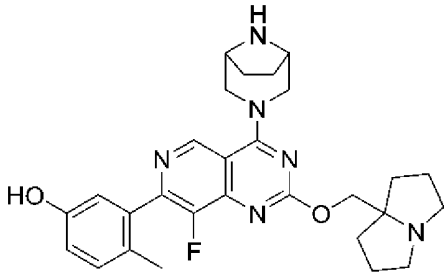
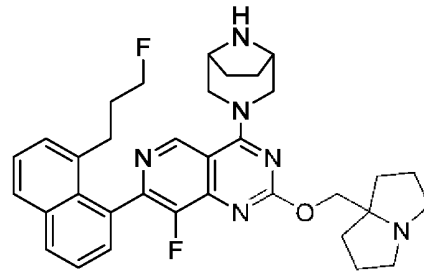
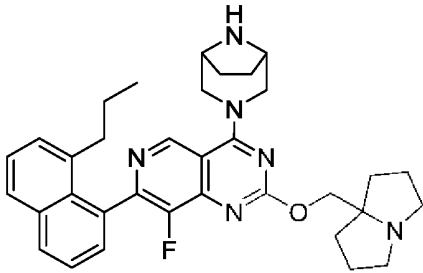
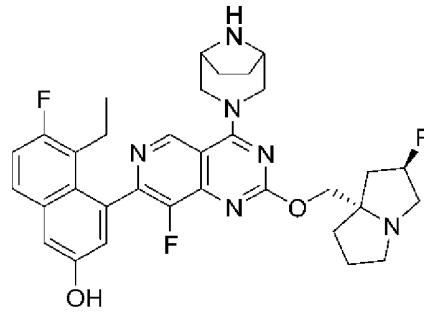
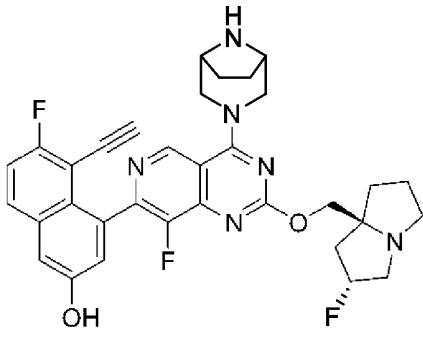


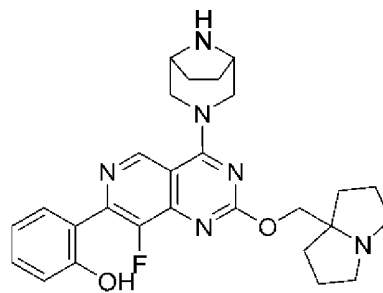
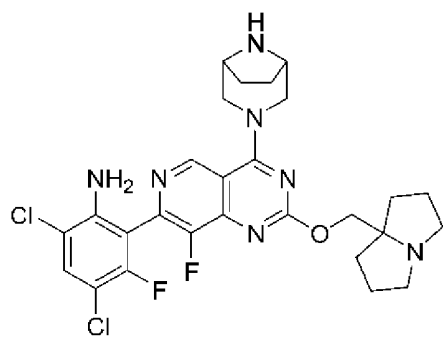
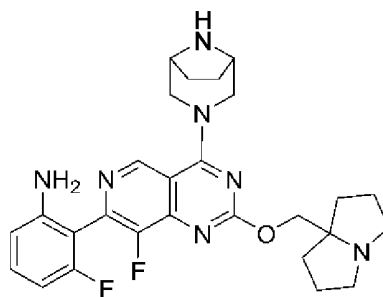
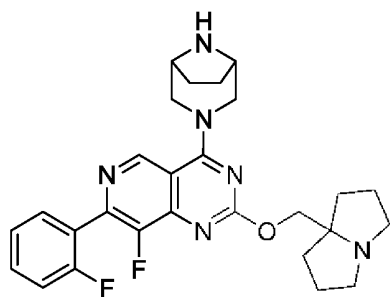
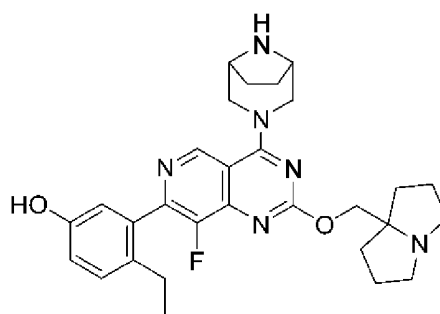
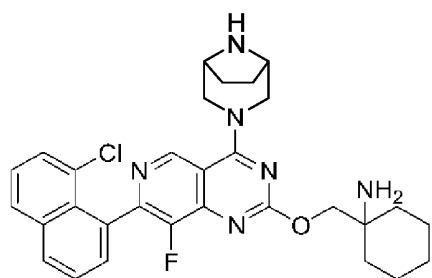
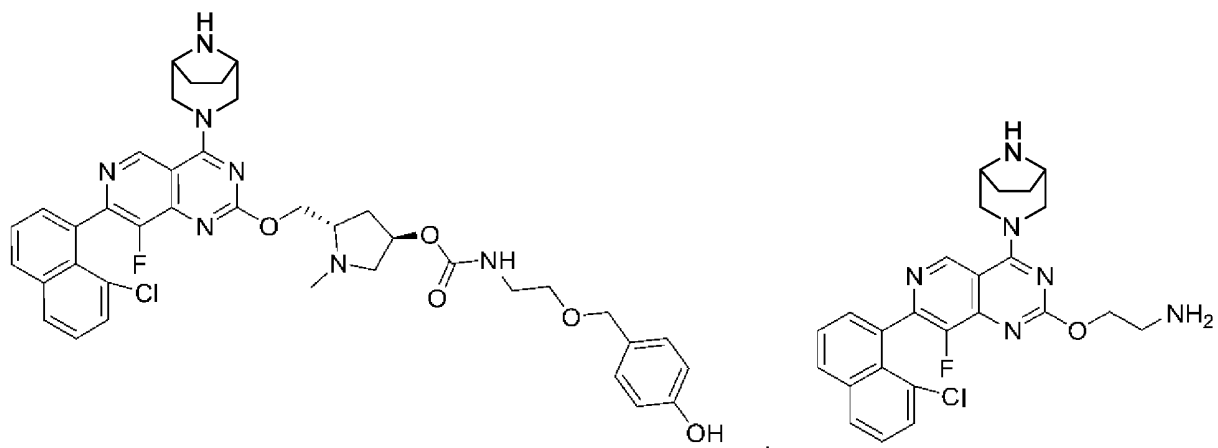


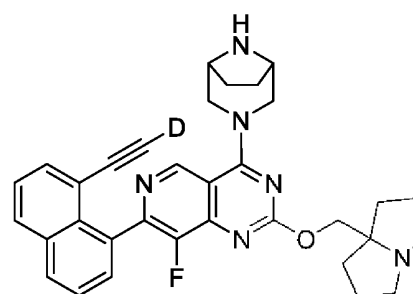
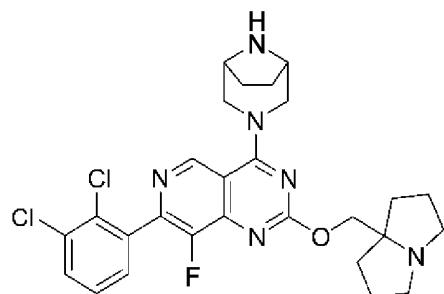
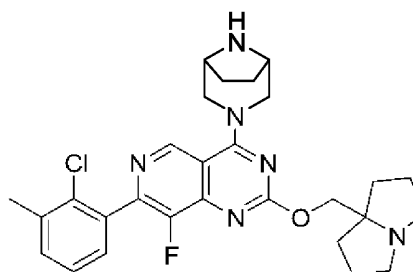
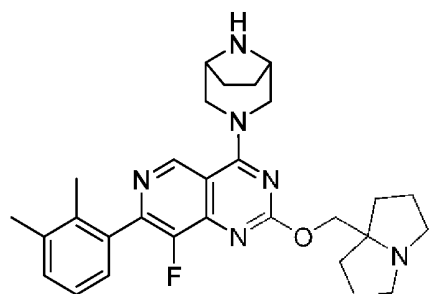
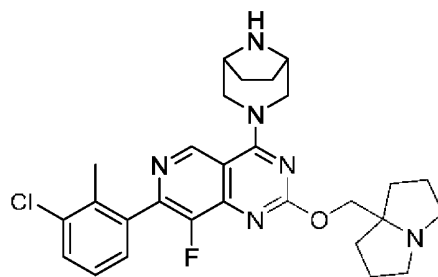
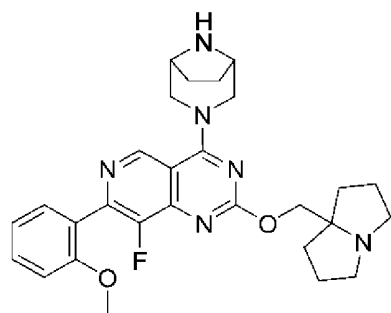
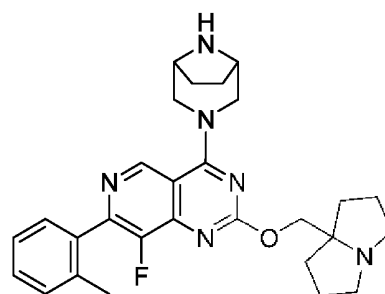
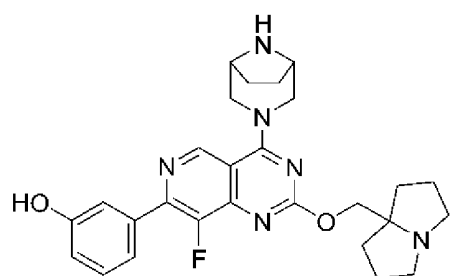
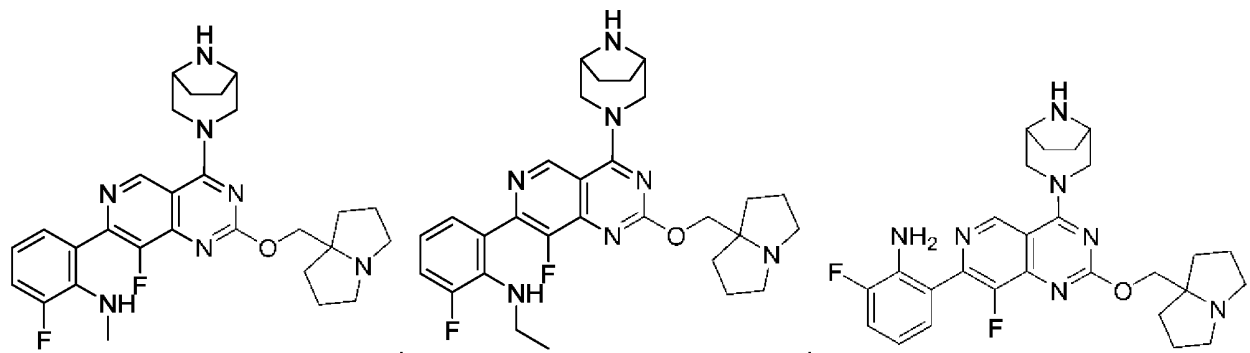


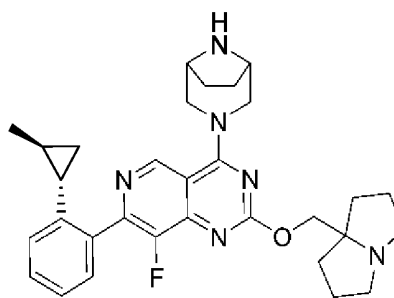
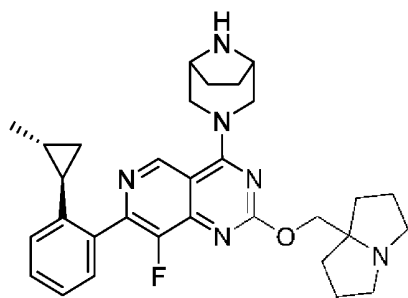
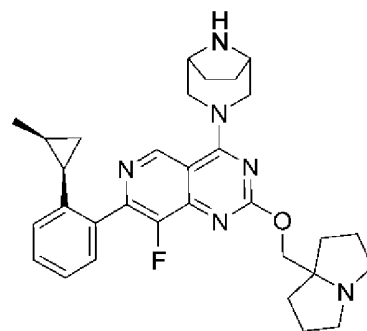
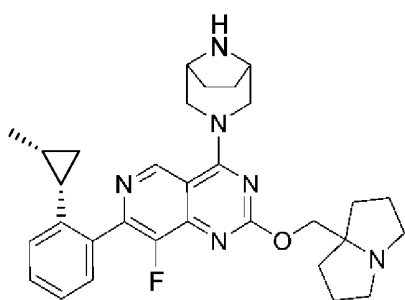
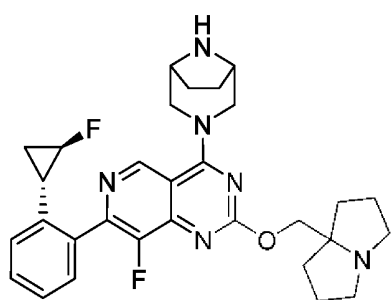
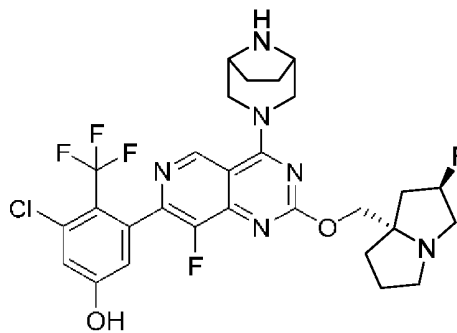
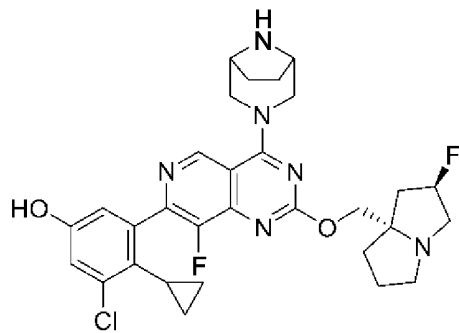
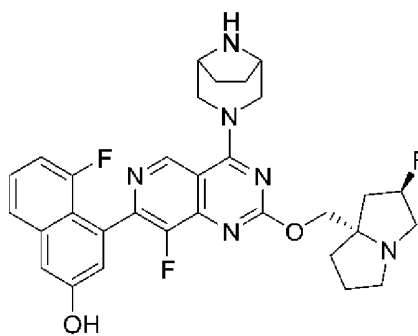
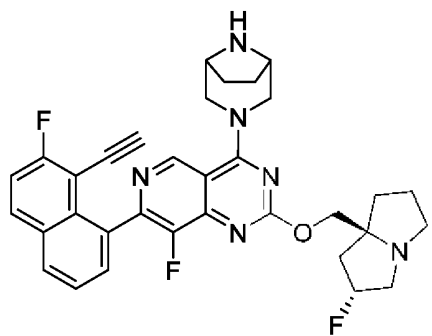
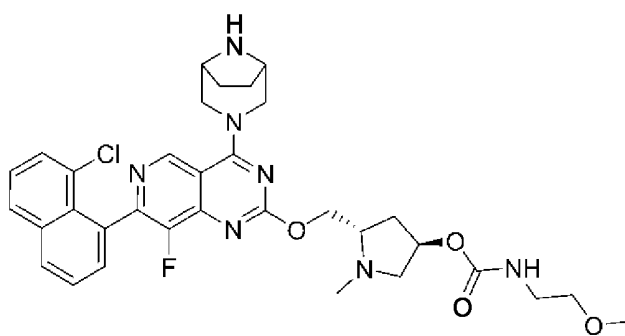
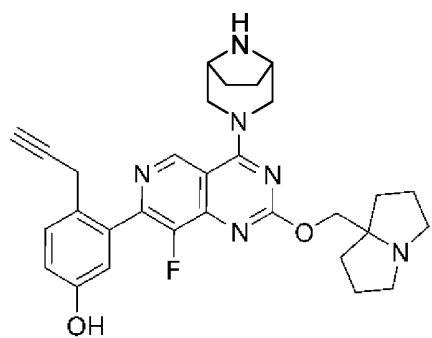


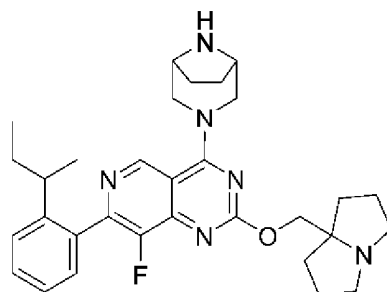
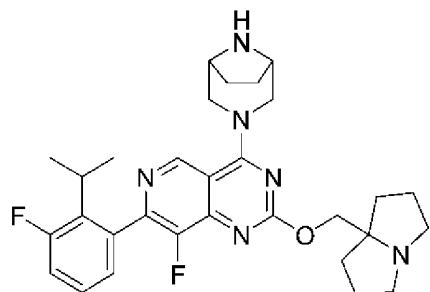
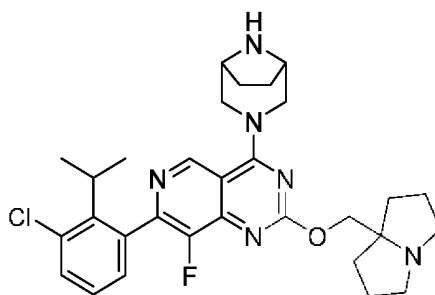
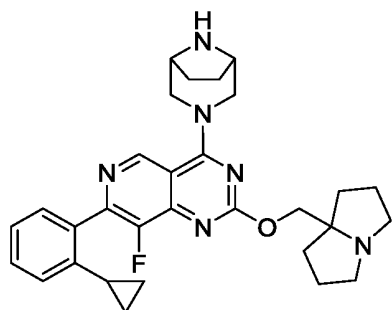
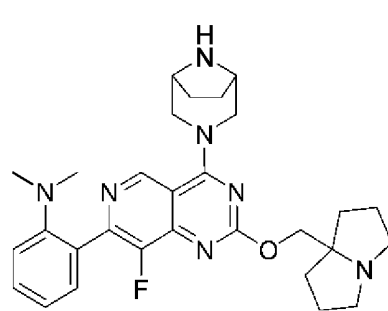
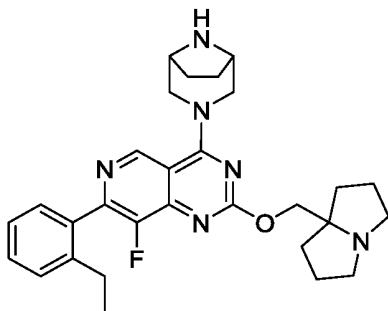
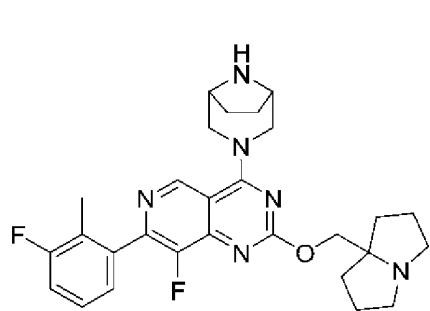
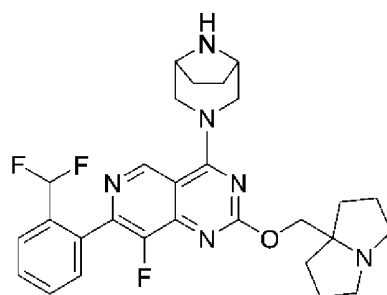
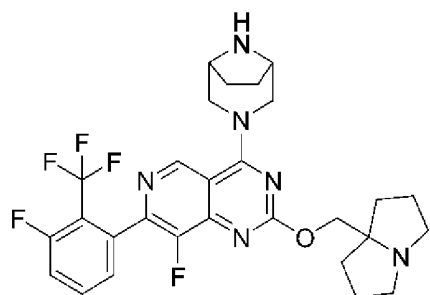
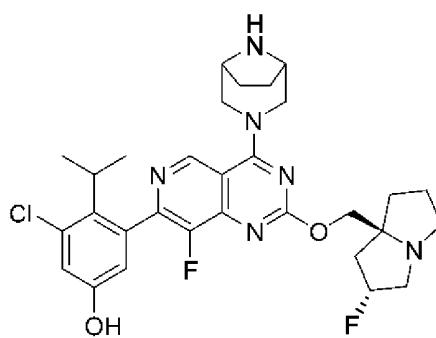
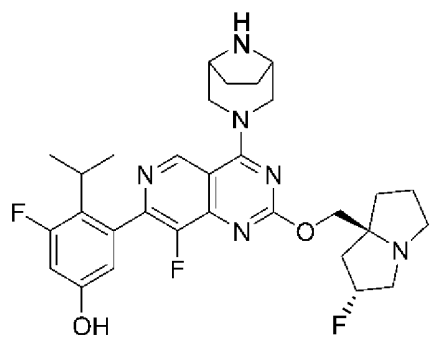


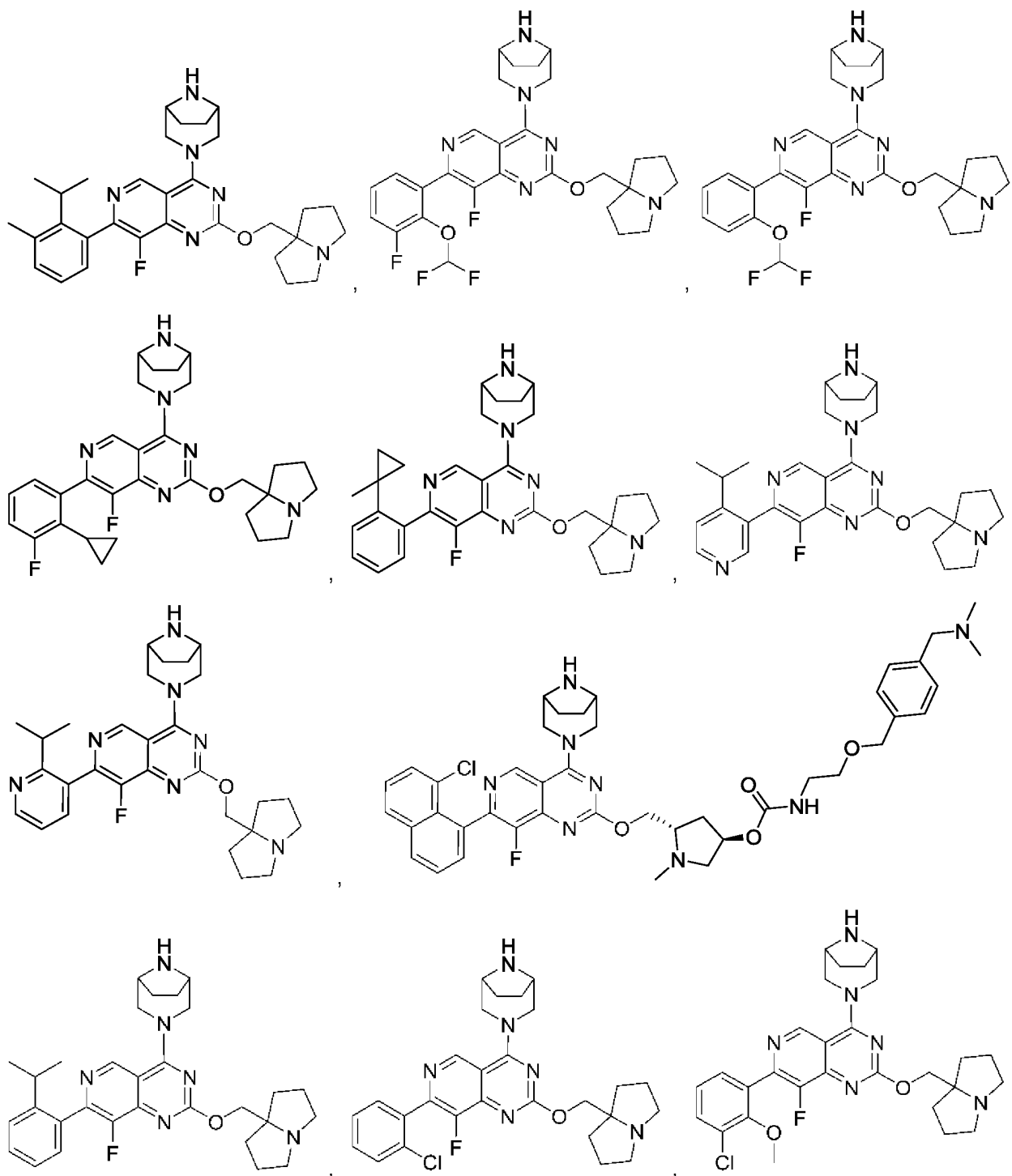


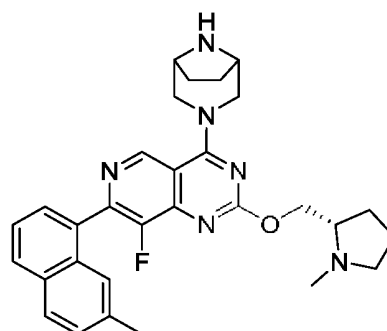
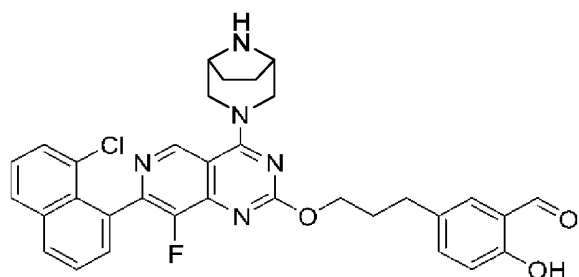
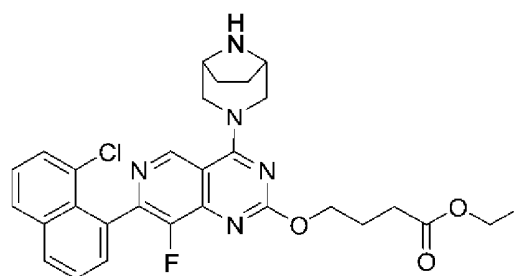
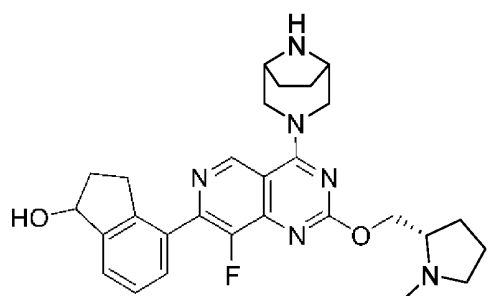
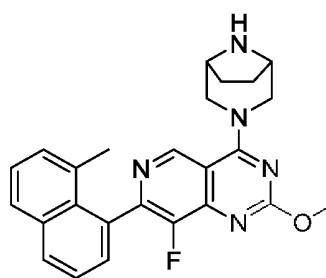
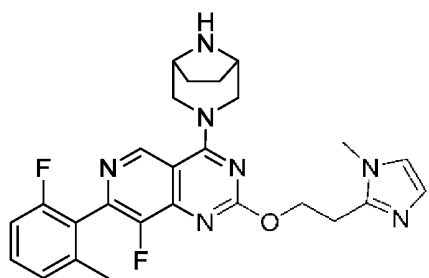
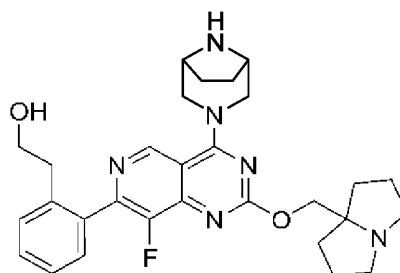
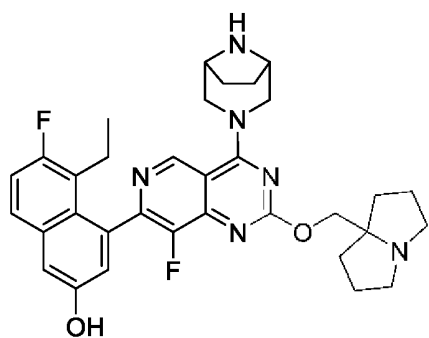
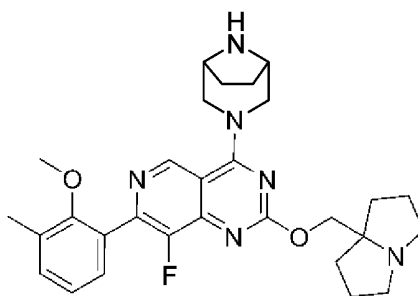
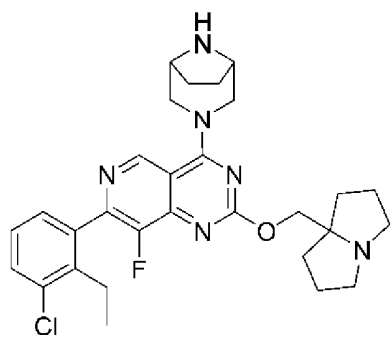


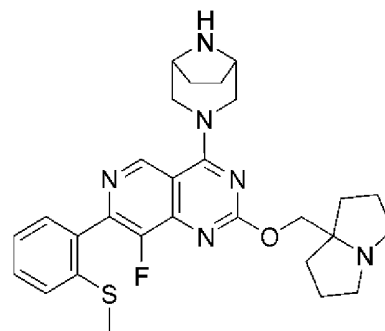
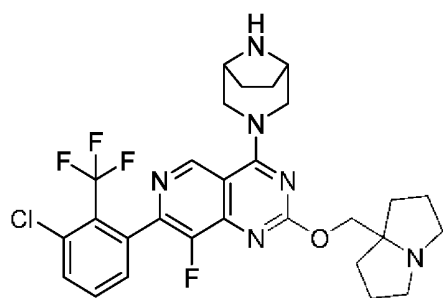
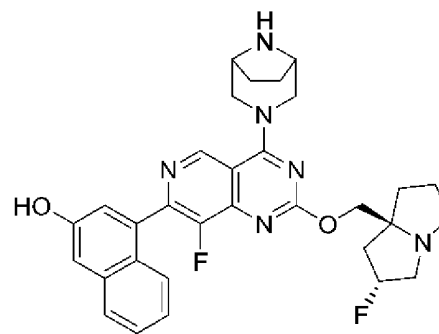
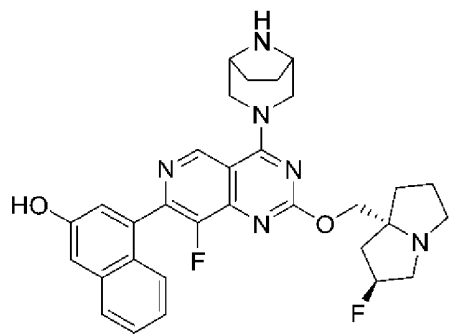
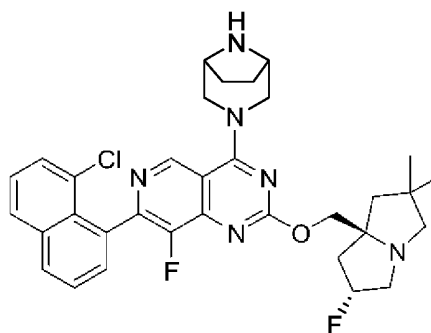
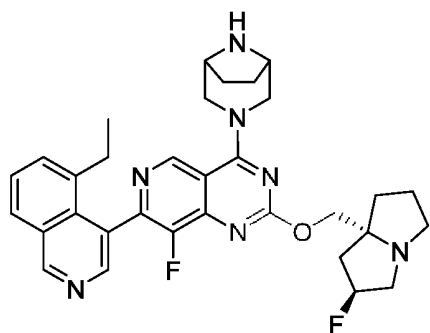
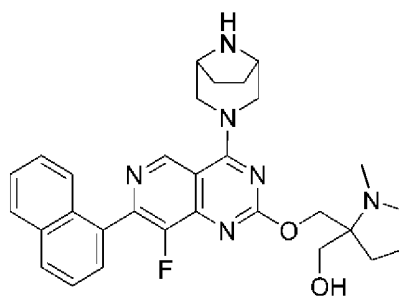
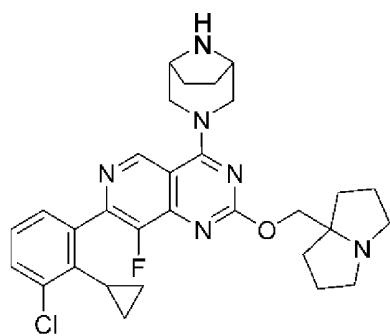


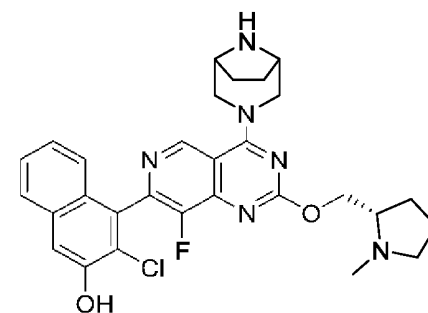
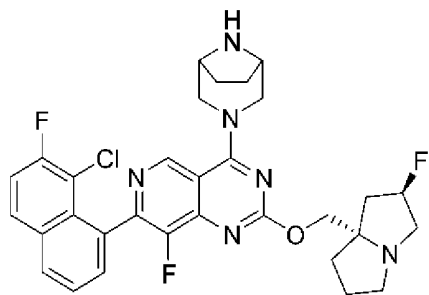
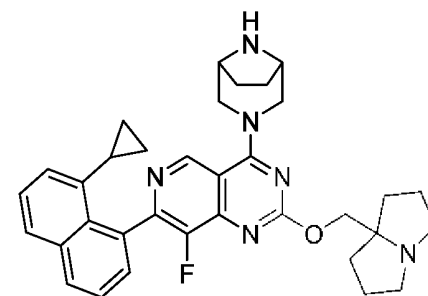
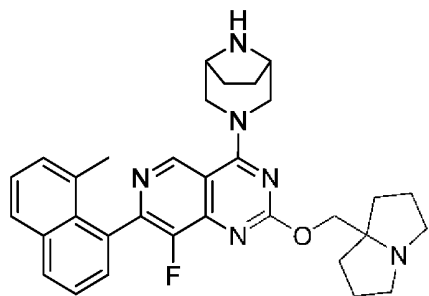
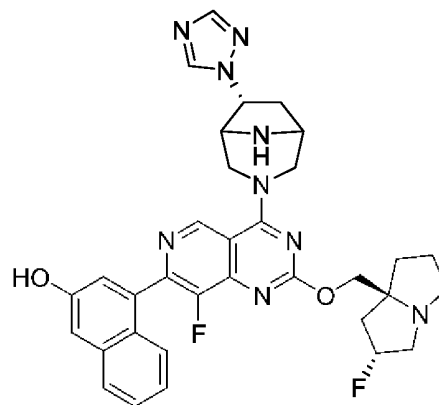
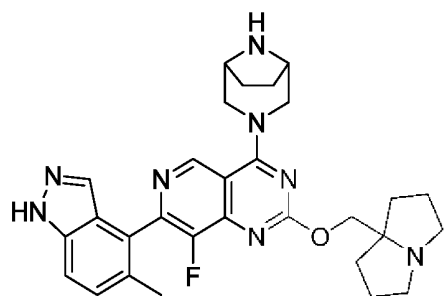
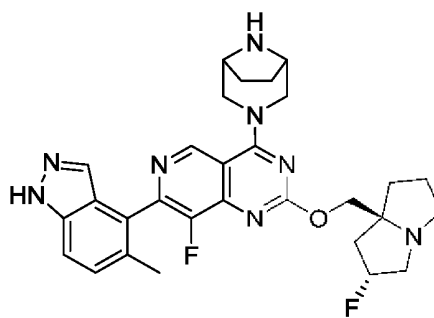
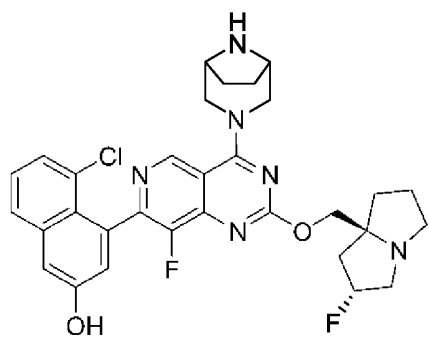


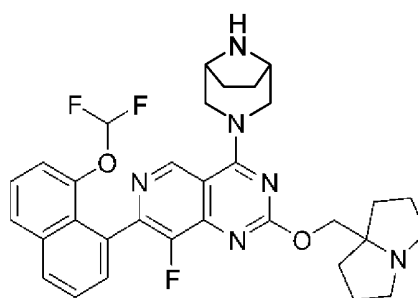
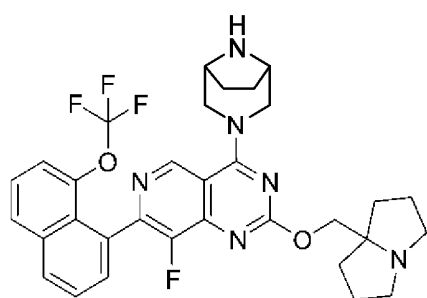
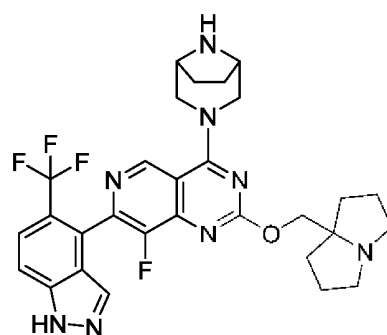
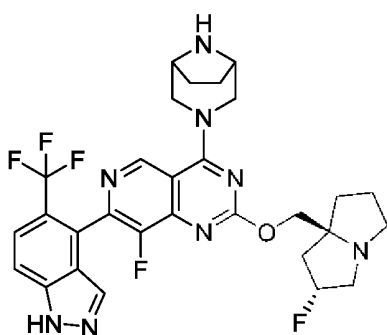
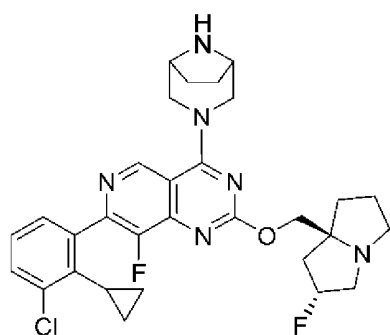
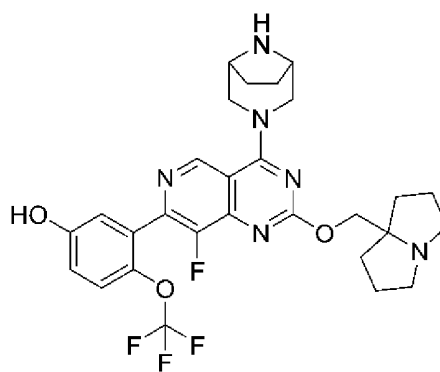
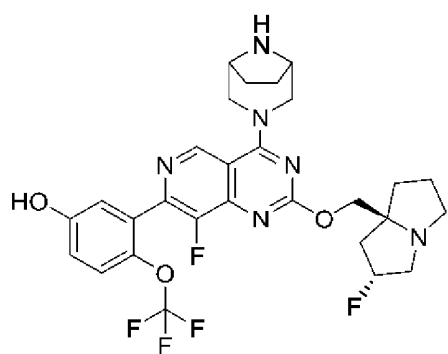
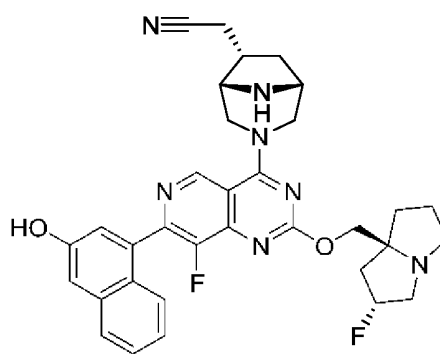
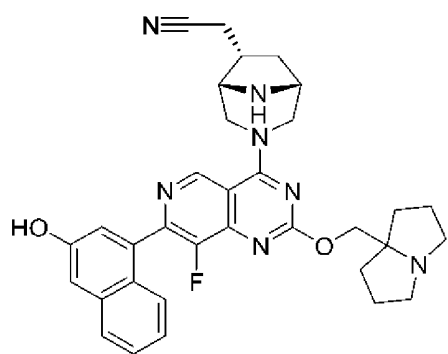


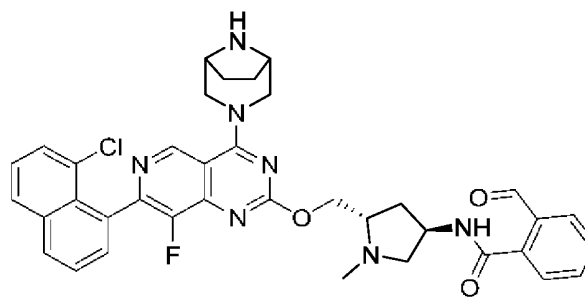
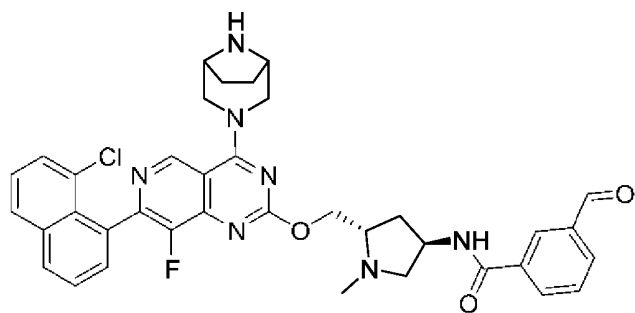
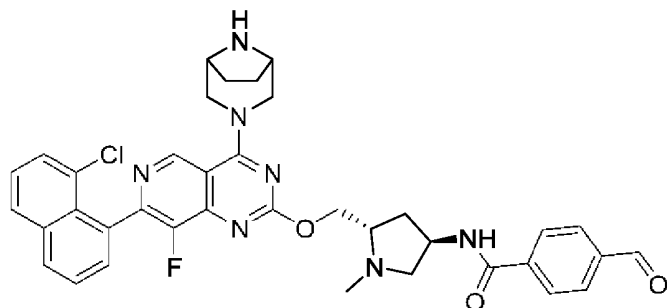
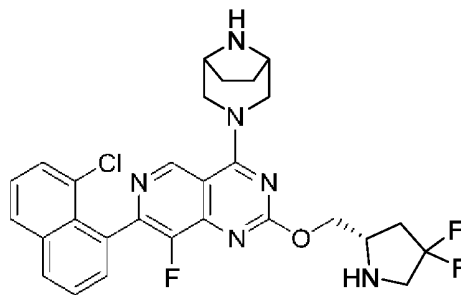
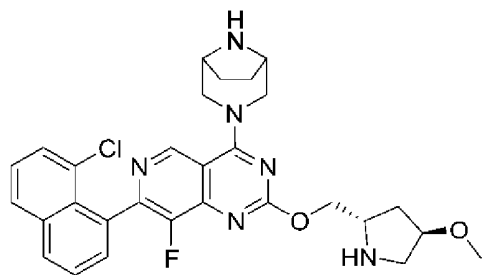
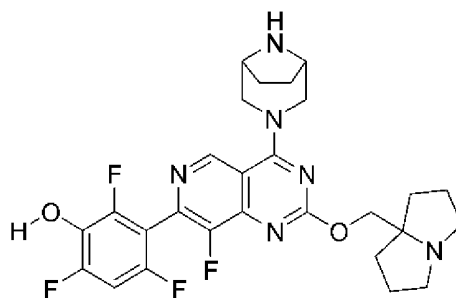
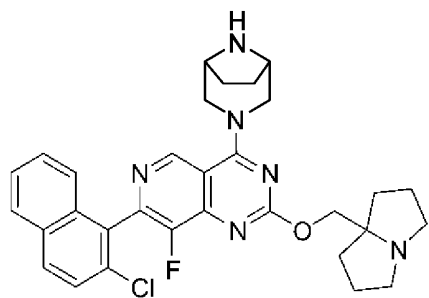
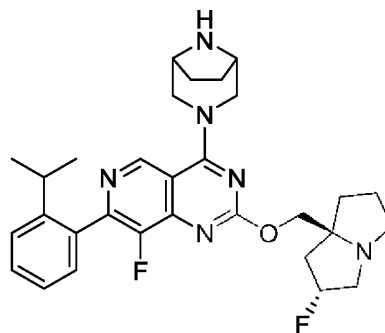
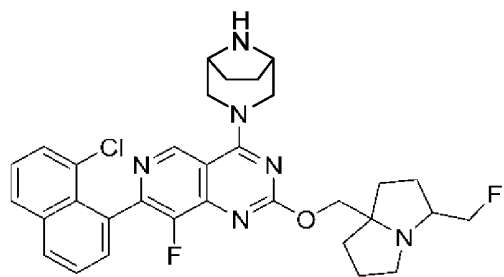


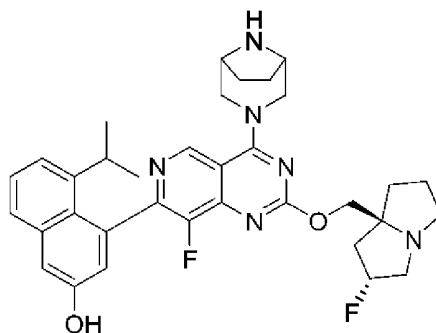
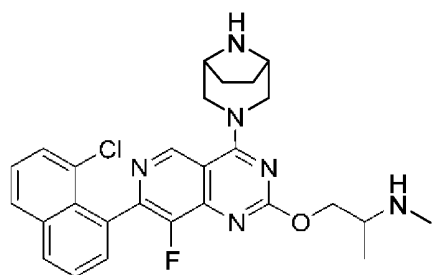
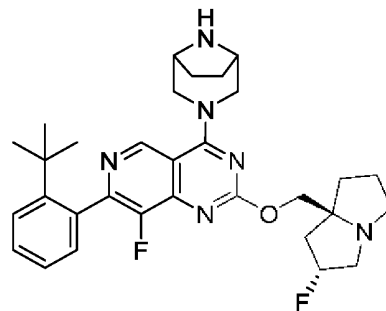
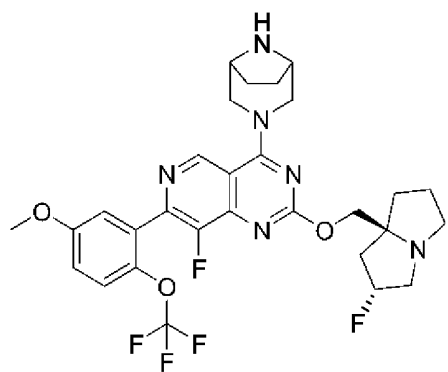
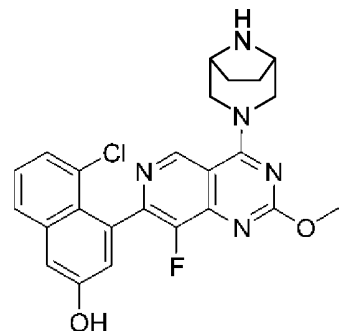
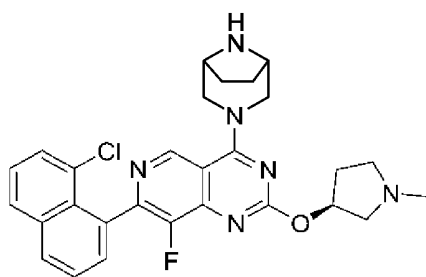
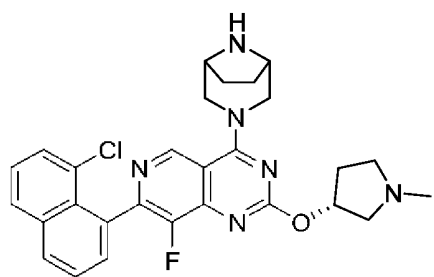
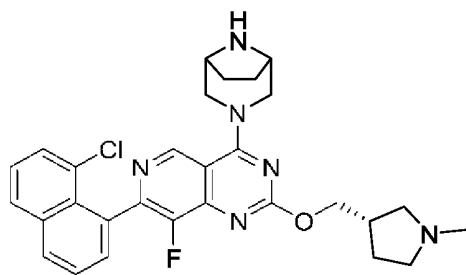
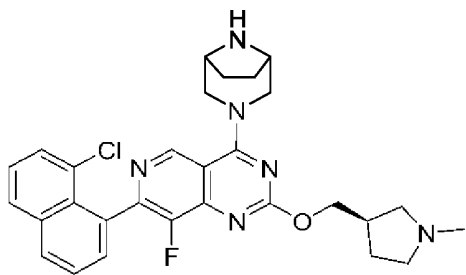


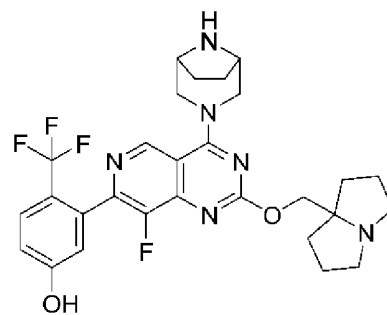
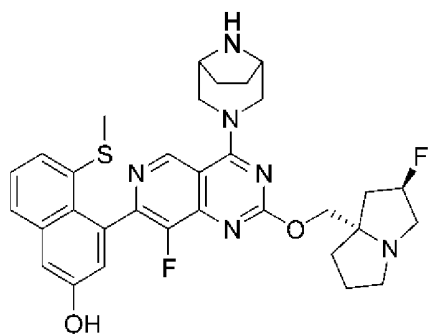
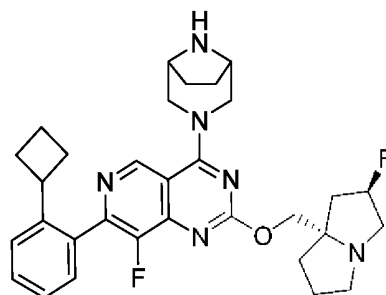
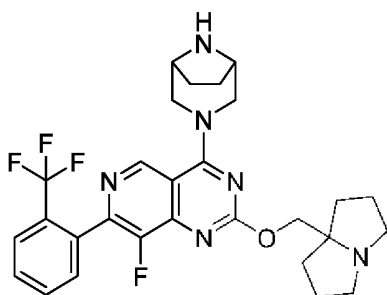
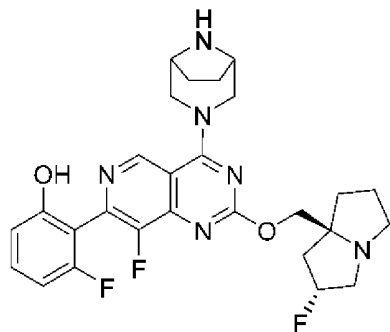
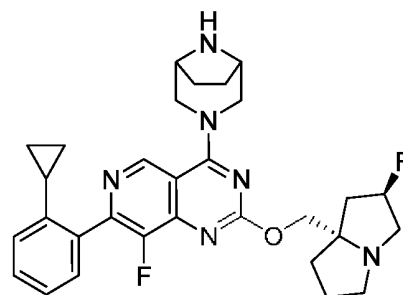
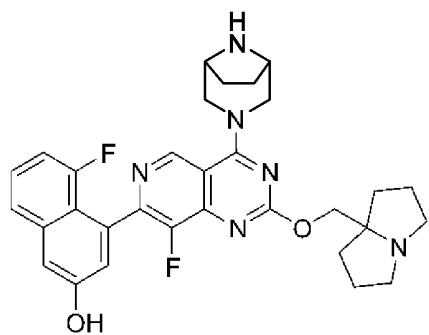
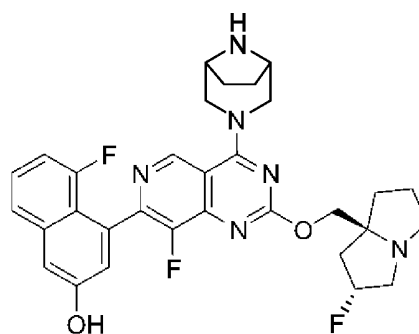
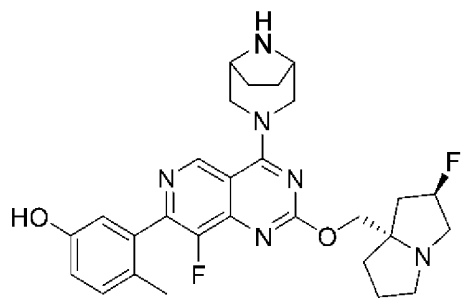


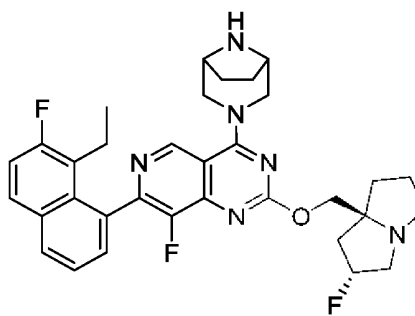
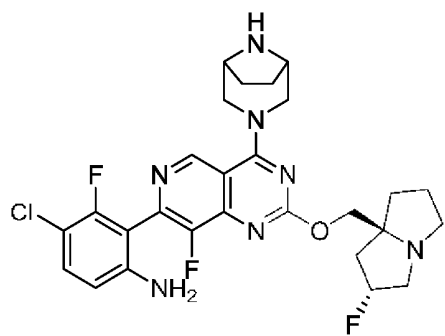
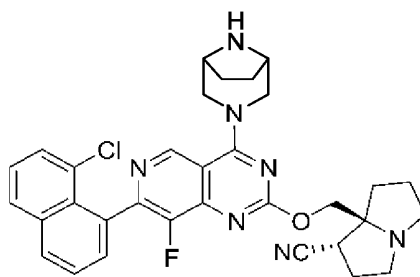
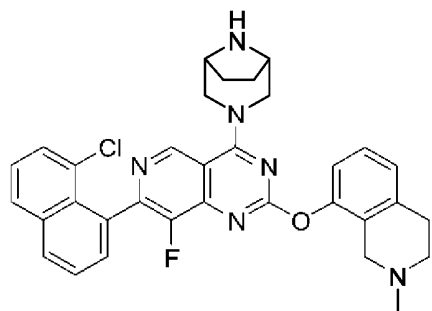
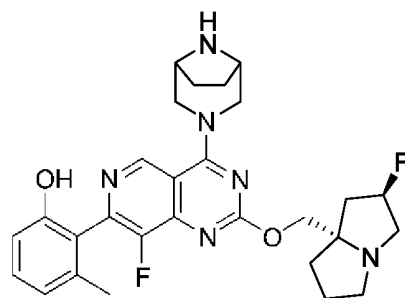
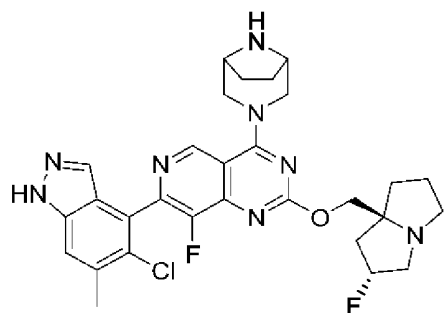
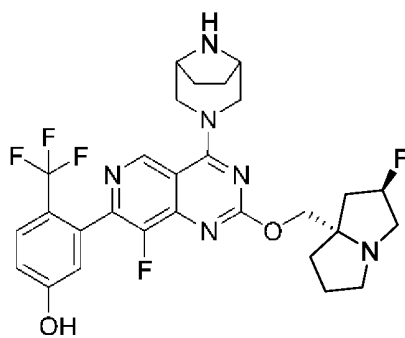
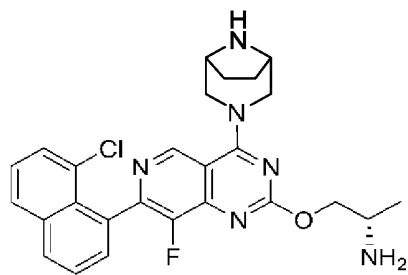


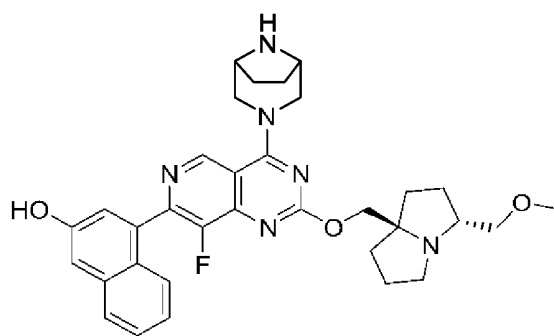
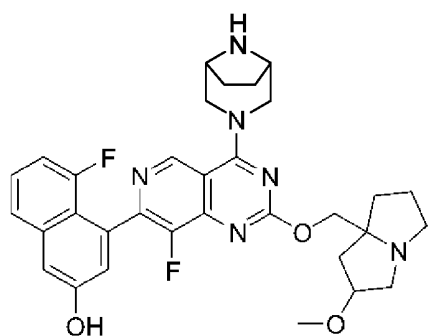
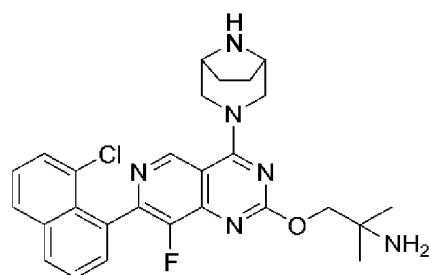
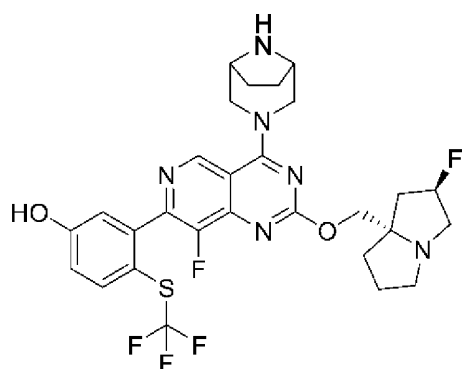
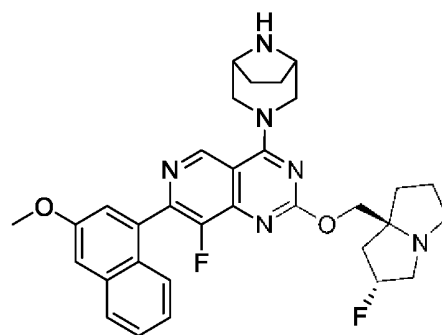
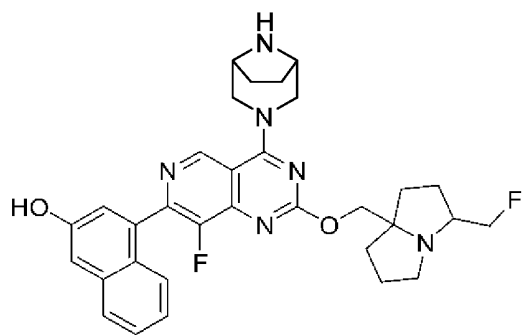
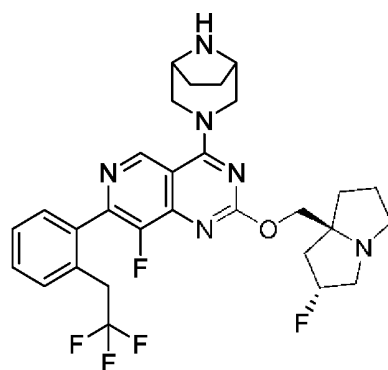
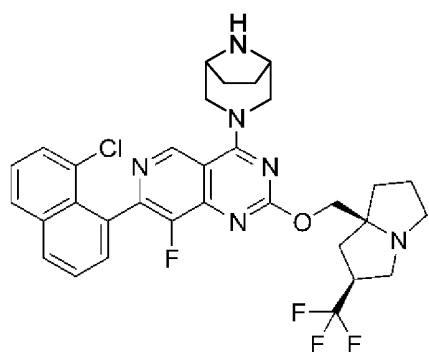


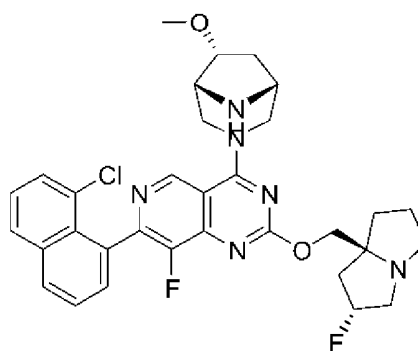
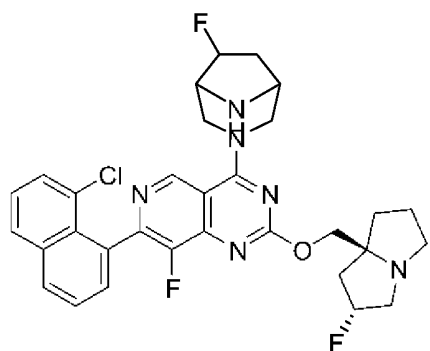
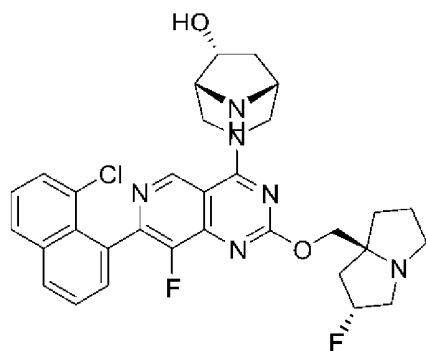
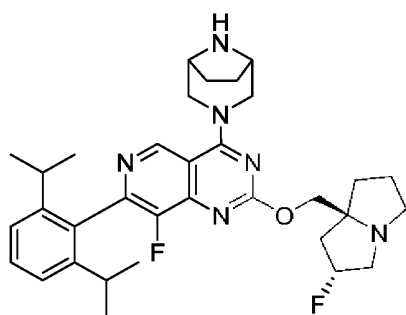
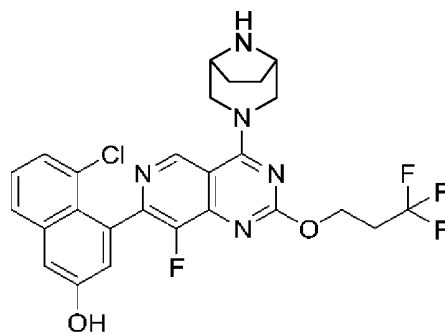
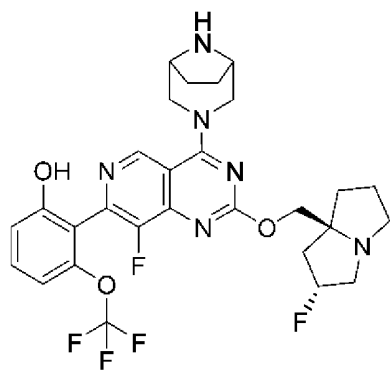
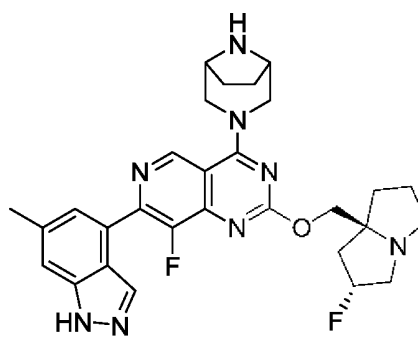
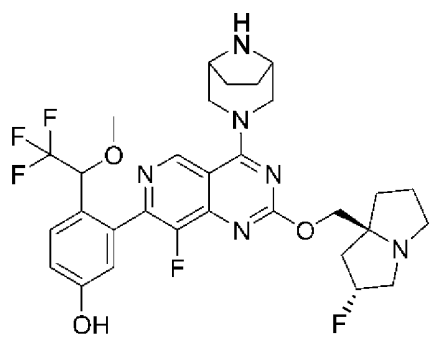


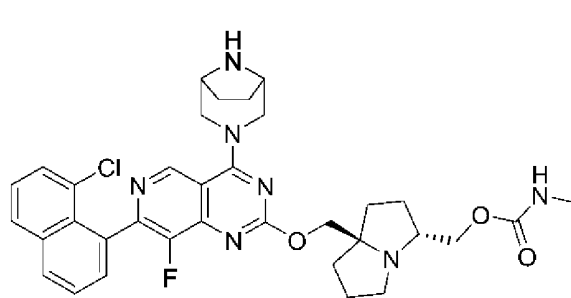
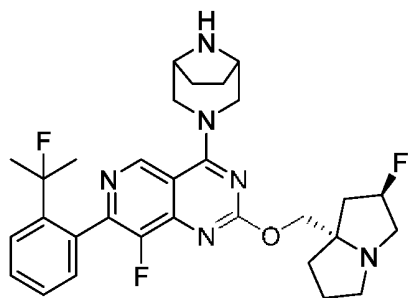
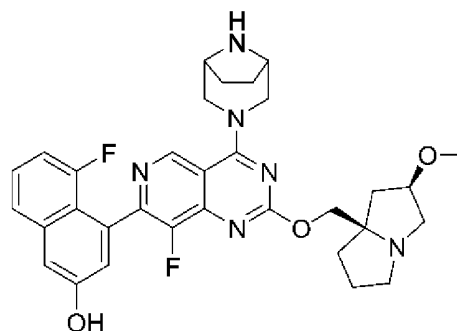
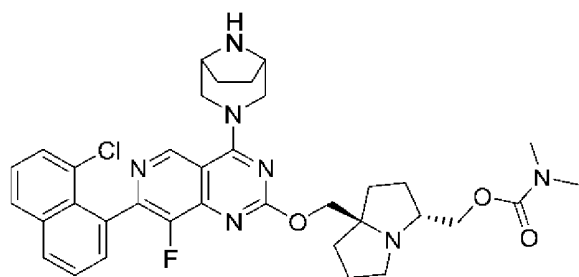
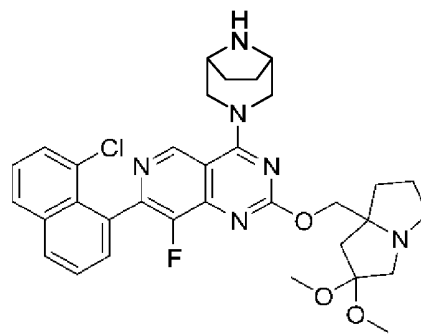
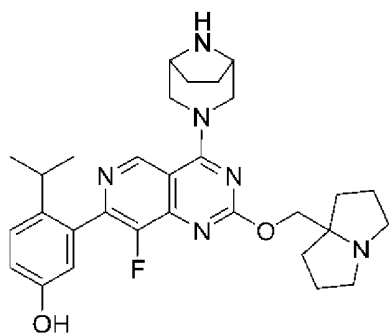
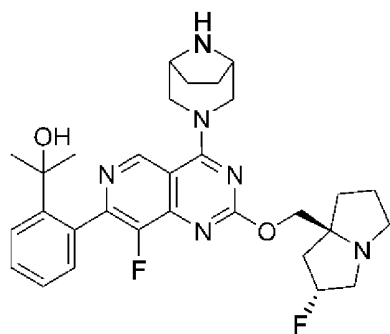
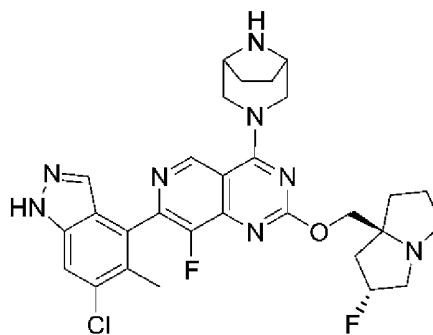
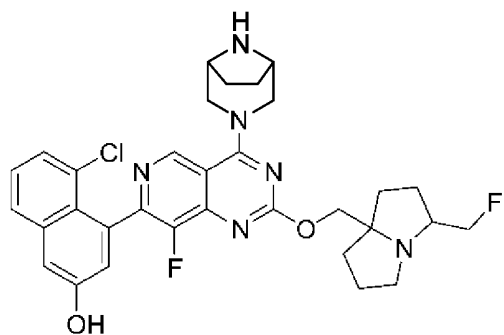
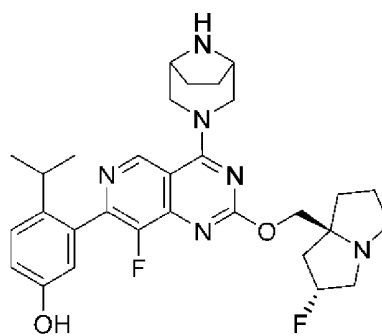
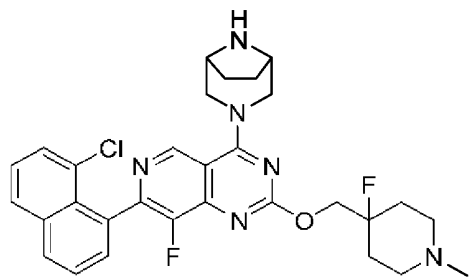


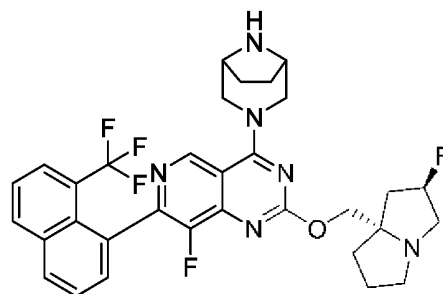
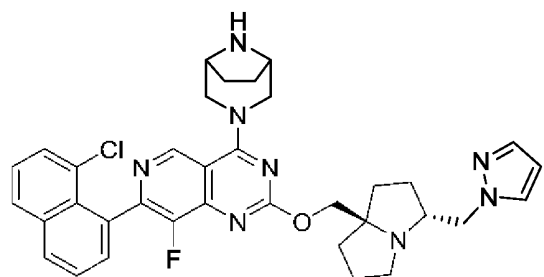
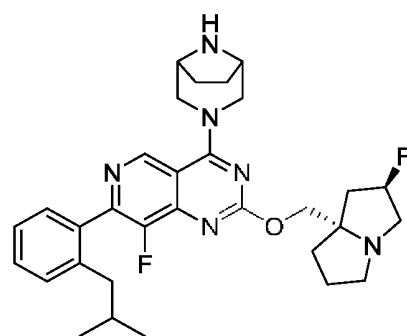
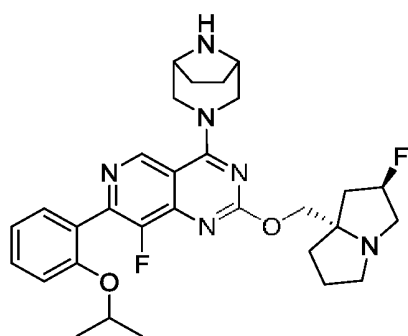
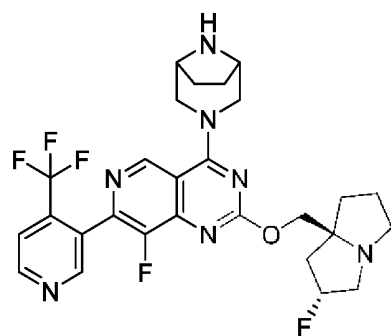
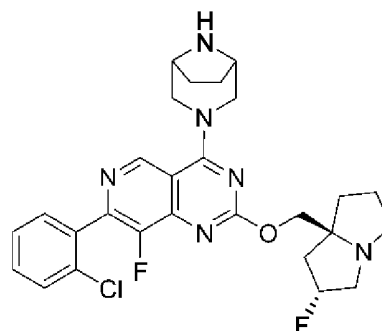
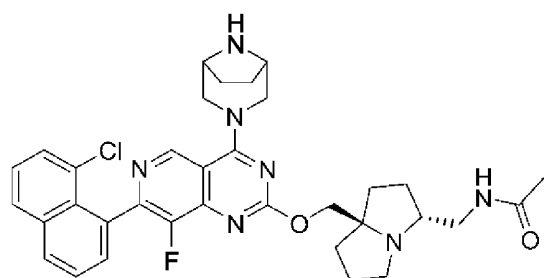
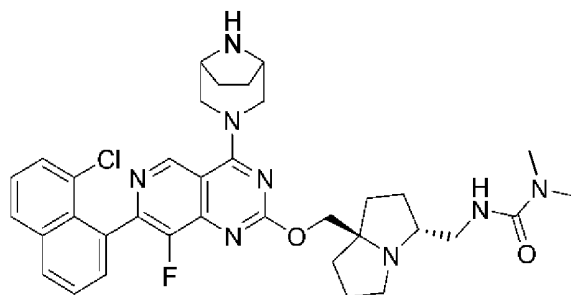
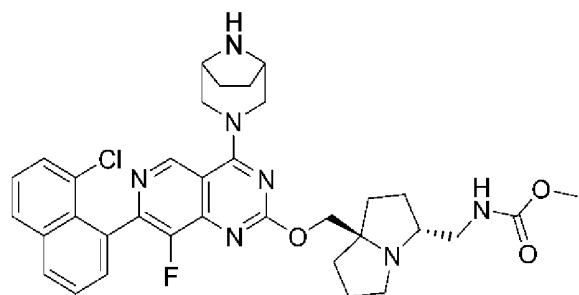
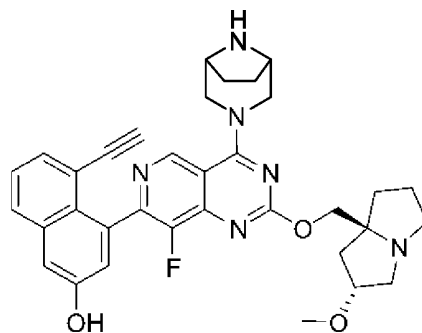
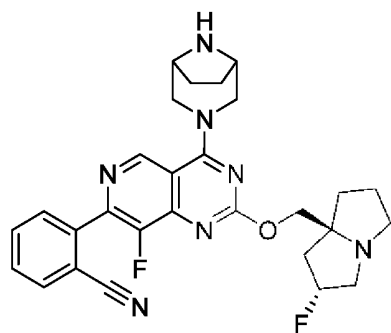


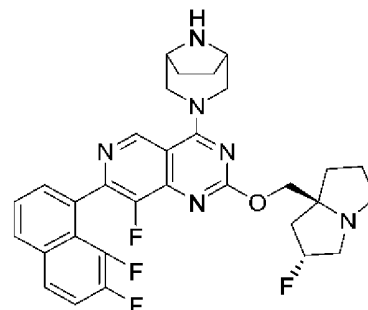
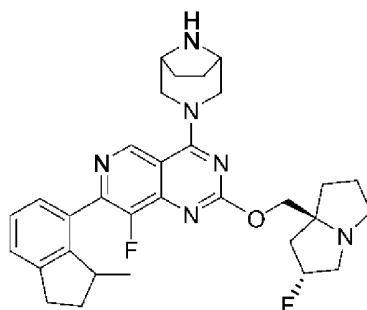
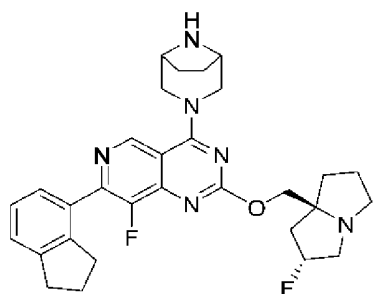
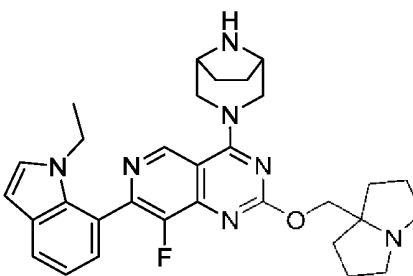
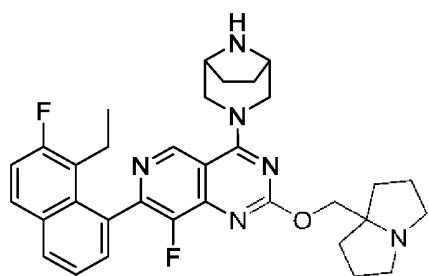
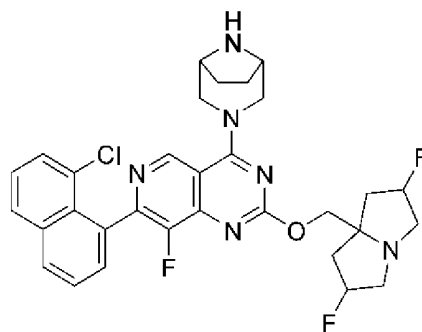
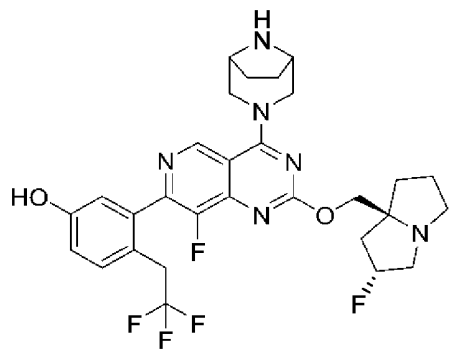
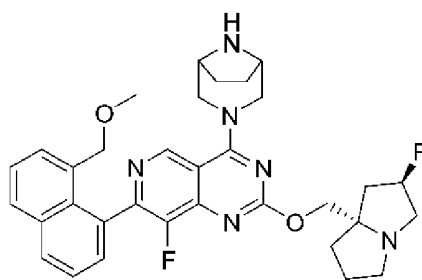
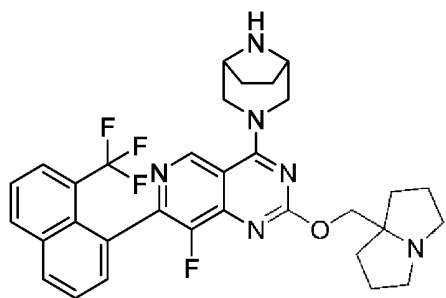
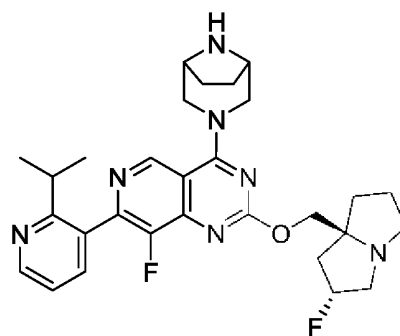
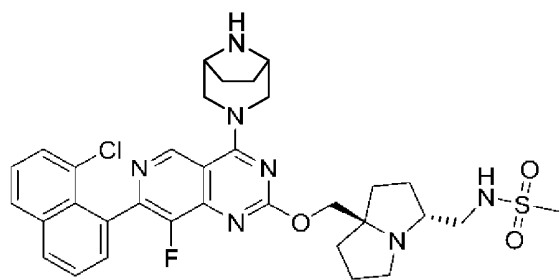


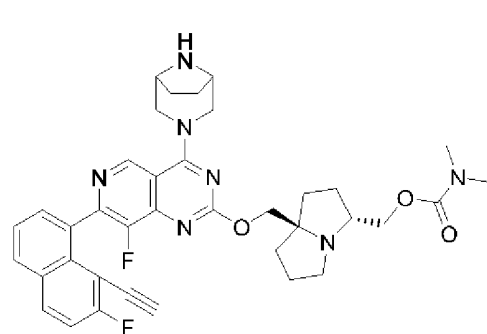
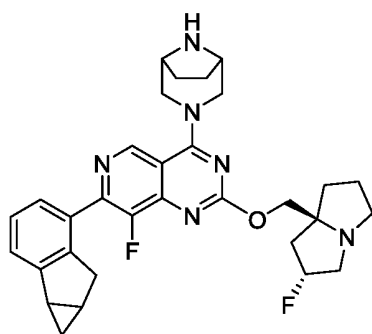
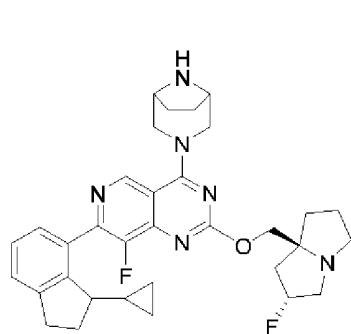
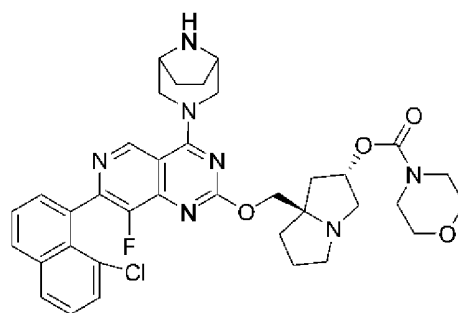
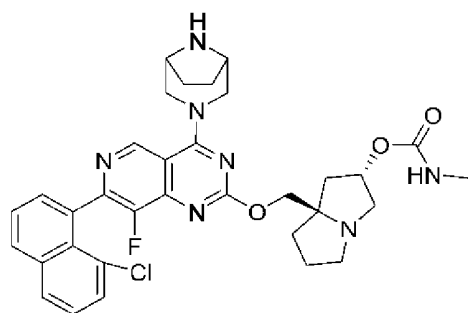
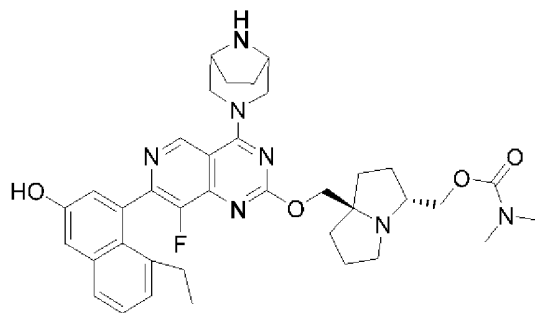
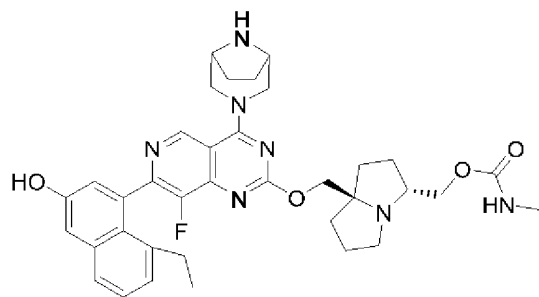
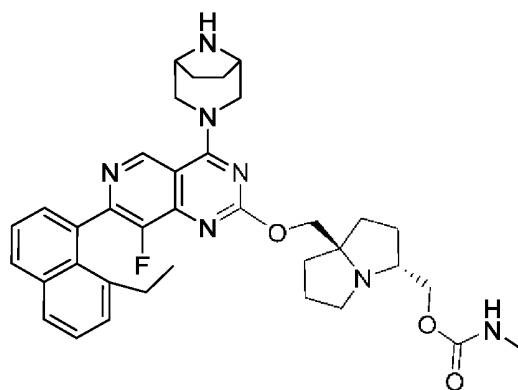
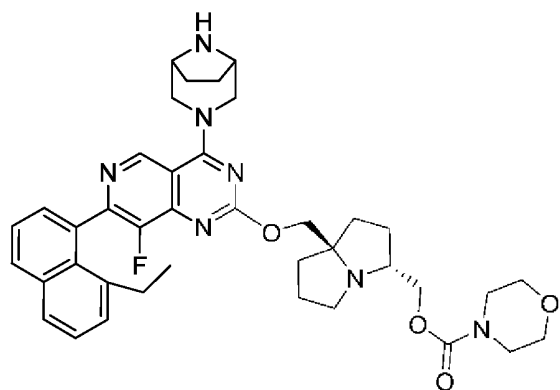


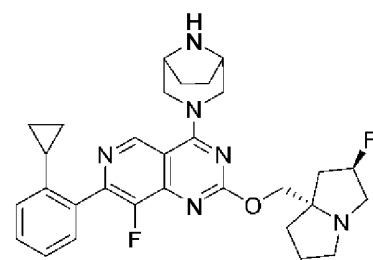
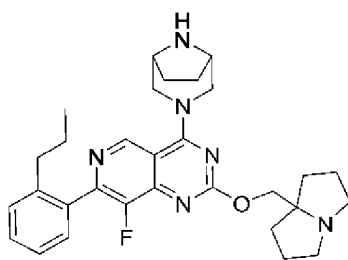
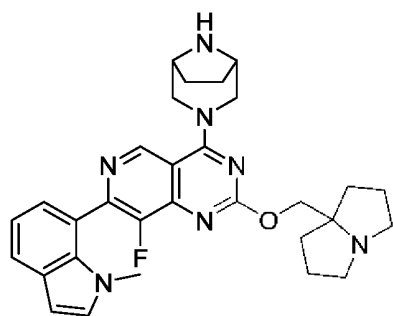
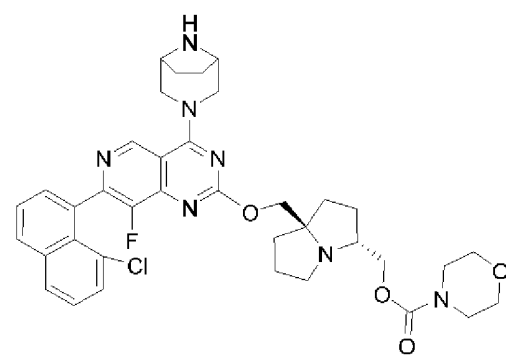
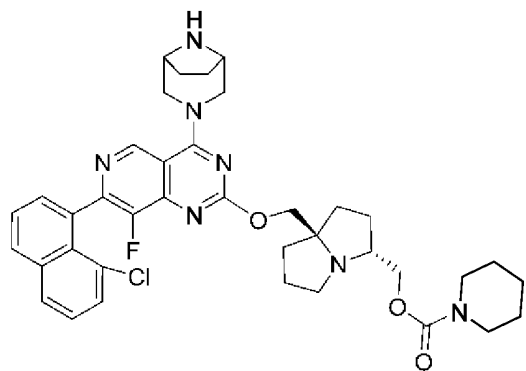
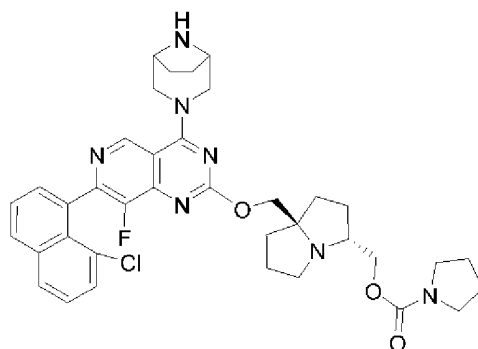
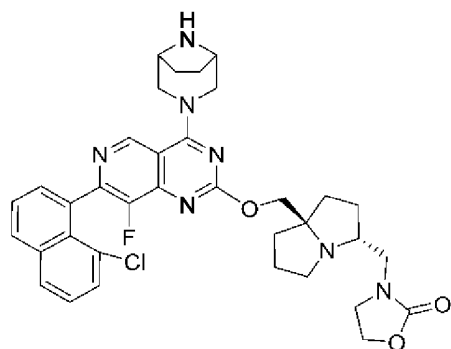
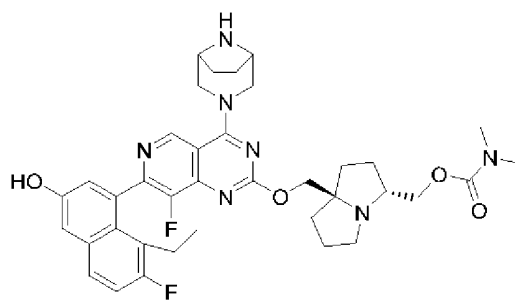
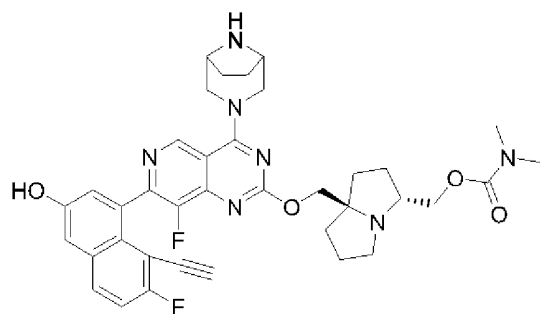


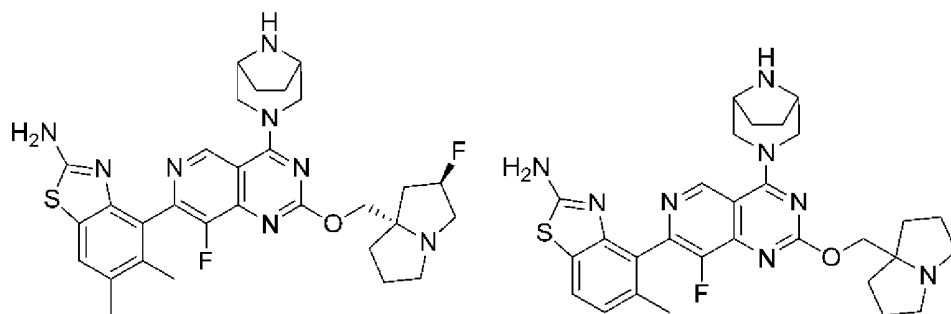
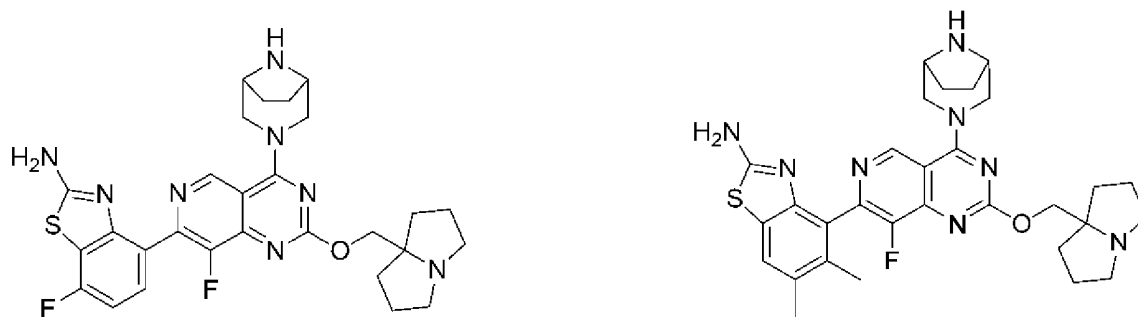
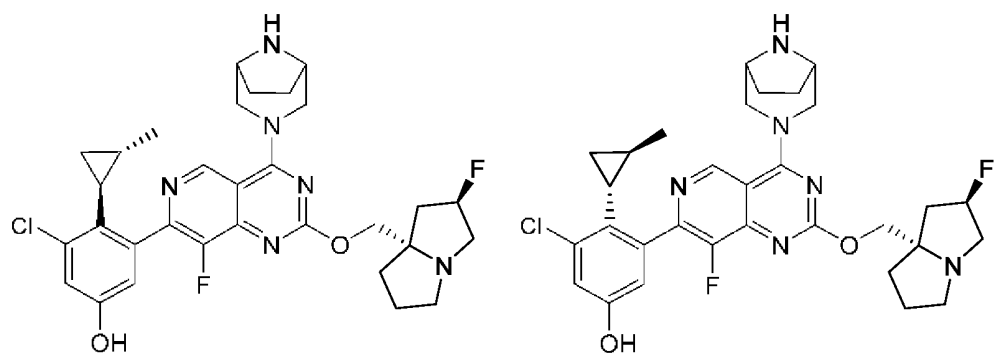
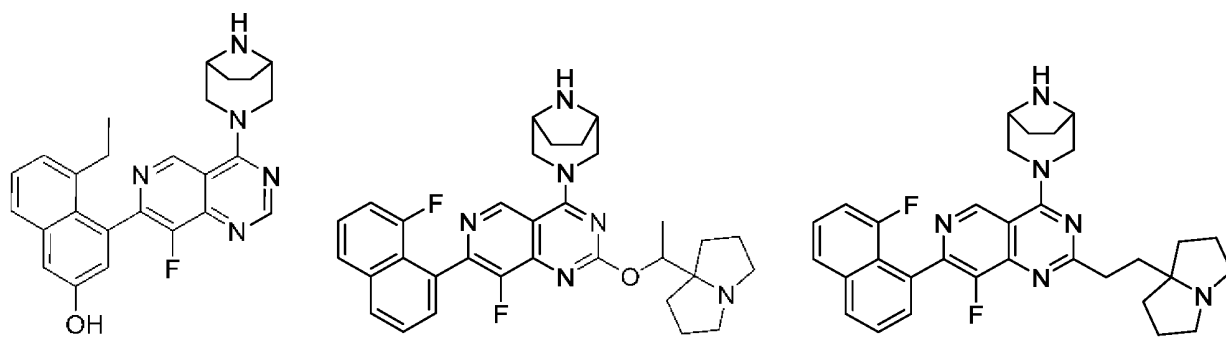






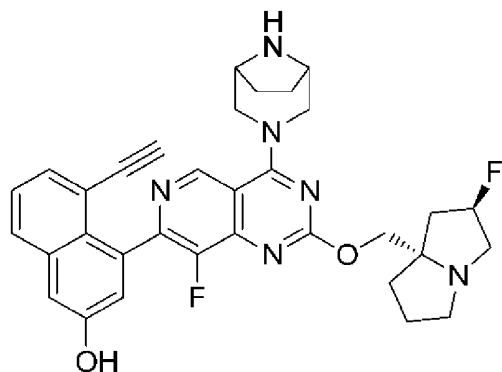






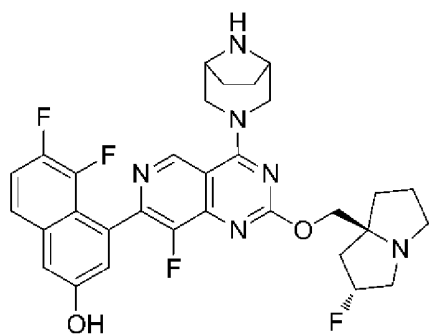
и их фармацевтически приемлемых солей.

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



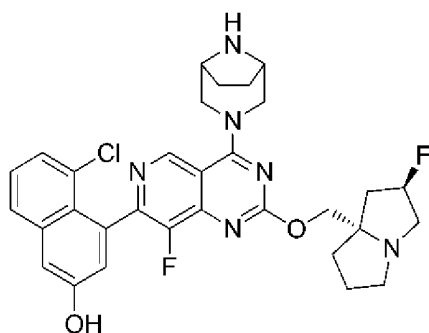
или его фармацевтически приемлемую соль.

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



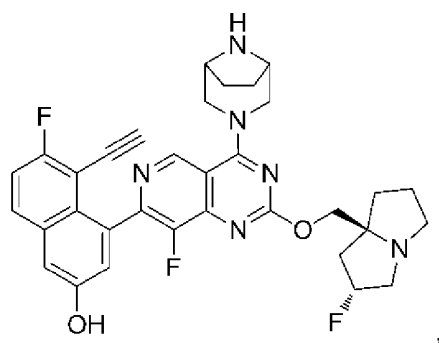
или его фармацевтически приемлемую соль.

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



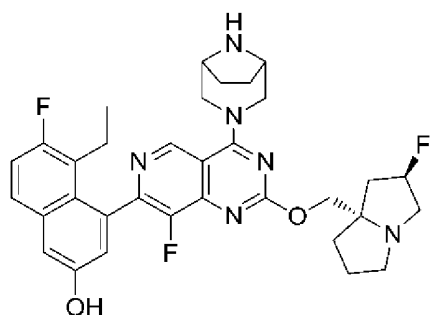
или его фармацевтически приемлемую соль.

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



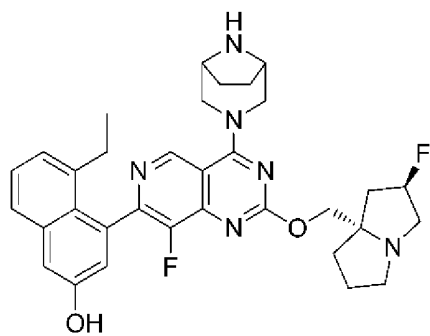
или его фармацевтически приемлемую соль.

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



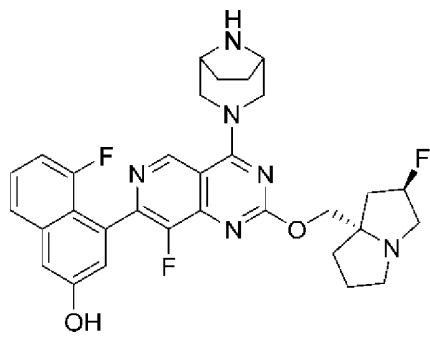
или его фармацевтически приемлемую соль.

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



или его фармацевтически приемлемую соль.

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



или его фармацевтически приемлемую соль.

54. Способ по любому из пп. 1-52, отличающийся тем, что ингибитор SOS1 представляет собой BI-3406.
55. Способ по п. 53, отличающийся тем, что ингибитор SOS1 представляет собой BI-3406.
56. Способ по п. 46, отличающийся тем, что ингибитор SOS1 представляет собой BI-3406.
57. Способ по п. 47, отличающийся тем, что ингибитор SOS1 представляет собой BI-3406.
58. Способ по п. 48, отличающийся тем, что ингибитор SOS1 представляет собой BI-3406.
59. Способ по п. 49, отличающийся тем, что ингибитор SOS1 представляет собой BI-3406.
60. Способ по п. 50, отличающийся тем, что ингибитор SOS1 представляет собой BI-3406.
61. Способ по п. 51, отличающийся тем, что ингибитор SOS1 представляет собой BI-3406.
62. Способ по п. 52, отличающийся тем, что ингибитор SOS1 представляет собой BI-3406.
63. Способ по любому из пп. 1-61, отличающийся тем, что ингибитор SOS1 и ингибитор KRAS G12D вводятся в один и тот же день.
64. Способ по любому из пп. 1-61, отличающийся тем, что ингибитор SOS1 и ингибитор KRAS G12D вводятся в разные дни.

65. Способ по любому из пп. 1-63, отличающийся тем, что ингибитор KRas G12D вводят в максимально переносимой дозе.
66. Способ по любому из пп. 1-63, отличающийся тем, что ингибитор SOS1 и ингибитор KRAS G12D вводят каждый в максимально переносимой дозе.
67. Способ по любому из пп. 1-65, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество комбинации ингибитора SOS1 и ингибитора KRAS G12D 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.
68. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество комбинации ингибитора SOS1 и ингибитора KRas G12D по любому из пп. 1-52, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.
69. Способ ингибирования активности KRas G12D в раковой клетке, включающий приведение в контакт раковой клетки, в которой требуется ингибирование активности KRas G12D эффективным количеством ингибитора SOS1 и ингибитора KRas G12D по любому из пп. 1-52, их фармацевтические композиции или фармацевтически приемлемые соли, отличающийся тем, что ингибитор SOS1 синергически повышает чувствительность раковых клеток к ингибитору KRas G12D.
70. Способ по любому из пп. 1-66 и 68, отличающийся тем, что ингибитор SOS1 синергически повышает чувствительность раковых клеток к ингибитору KRas G12D.
71. Способ повышения чувствительности раковой клетки к соединению ингибитора KRas G12D Формулы (I), включающий введение субъекту, проходящему лечение KRas G12D соединением по любому из пп. 1-52, отдельно или в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем, вспомогательным веществом или разбавителями, терапевтически эффективного количества ингибитора SOS1, где ингибитор SOS1 синергически повышает чувствительность раковой клетки к ингибитору KRas G12D.

72. Способ по п. 70, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество ингибитора KRas G12D в комбинации составляет от около 0,01 до 100 мг/кг в день.

73. Способ по п. 71, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество ингибитора KRas G12D в комбинации составляет от около 0,1 до 50 мг/кг в день.

74. Способ по п. 70, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество SOS1 в комбинации составляет от около 0,01 до 100 мг/кг в день.

75. Способ по п. 73, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество SOS1 в комбинации составляет от около 0,1 до 50 мг/кг в день.

76. Способ по любому из пп. 1-66 и 68-74, 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, 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 (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.

77. Способ по п. 75, отличающийся тем, что рак представляет собой KRas G12D-ассоциированный рак.

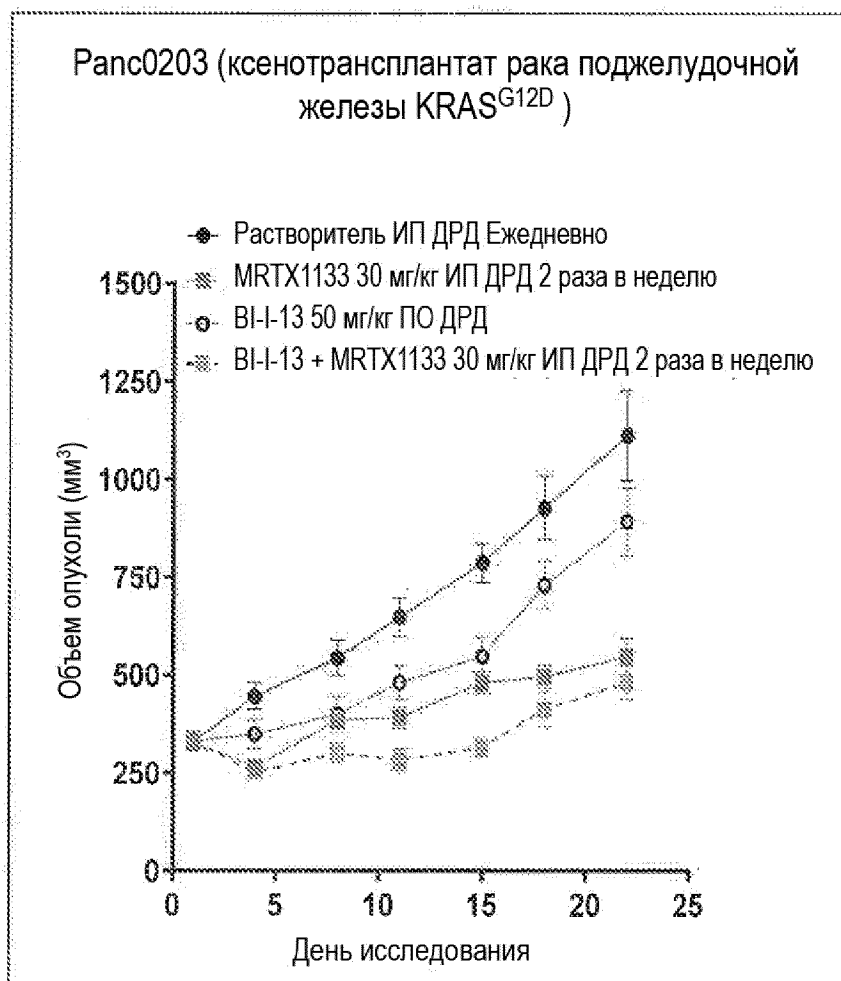
78. Способ по п. 75, отличающийся тем, что рак представляет собой немелкоклеточный рак легких.

79. Набор, содержащий фармацевтическую композицию по пункту 67, для лечения рака KRas G12D у субъекта.

80. Набор, содержащий: а) фармацевтическую композицию, содержащую ингибитор SOS1, и б) фармацевтическую композицию, содержащую ингибитор KRas G12D по п. 1, для лечения рака KRas G12D у субъекта.

81. Набор по п. 78 или 79, дополнительно содержащий вкладыш с инструкцией по применению фармацевтической композиции(ий).

Фиг. 1



Фиг. 2

Эффективность AsPC-1
(ксенотрансплантат рака поджелудочной железы KRAS^{G12D})

