

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202290860** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки  
**2022.06.23**

(51) Int. Cl. *A61K 31/506* (2006.01)  
*A61P 35/00* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
**2020.09.11**

---

(54) **VS-6063 В КОМБИНАЦИИ С CH5126766 ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА**

---

(31) **PCT/EP2019/074565**

(72) Изобретатель:

(32) **2019.09.13**

**Банерджи Удаи (GB)**

(33) **EP**

(74) Представитель:

(86) **PCT/EP2020/075455**

**Медведев В.Н. (RU)**

(87) **WO 2021/048339 2021.03.18**

(71) Заявитель:

**ДЗЕ ИНСТИТУТ ОФ КАНСЕР  
РИСЕРЧ: РОЙАЛ КАНСЕР  
ХОСПИТАЛ (GB)**

---

(57) Настоящее изобретение относится к способам, включающим введение ингибитора FAK (например, VS-6063) в комбинации с двойным ингибитором RAF/MEK (например, CH5126766), которые полезны в лечении аномального клеточного роста, такого как рак, у субъекта, такого как человек.

**A1**

**202290860**

**202290860**

**A1**

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-573260EA/032

### VS-6063 В КОМБИНАЦИИ С CN5126766 ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА

#### Предпосылки создания изобретения

Убедительные данные свидетельствуют о том, что киназа фокальной адгезии (ФАК), т.е. РТК2, цитоплазматическая нерцепторная тирозинкиназа, играет существенную роль в путях передачи сигнала клетка-матрикс (Clark and Brugge 1995, Science 268: 233-239), и ее aberrантная активация связана с увеличением метастатического потенциала опухолей (Owens et al. 1995, Cancer Research 55: 2752-2755). Первоначально ФАК была идентифицирована как белок массой 125 кДа, сильно фосфорилированный по тирозину в клетках, трансформированных v-Src. ФАК кодируется геном РТК2 у человека. Впоследствии было обнаружено, что ФАК представляет собой тирозинкиназу, локализирующуюся к фокальным адгезиям, которые являются точками контакта между культивируемыми клетками и находящимся под ними субстратом и участками интенсивного фосфорилирования тирозина. ФАК фосфорилируется и, таким образом, активируется в ответ на связывание внеклеточного матрикса (ECM) с интегринами. Недавние исследования показали, что увеличение уровней мРНК ФАК, сопровождающее инвазивную трансформацию опухолей, и ослабление экспрессии ФАК (за счет использования антисмысловых олигонуклеотидов) вызывает апоптоз в опухолевых клетках (Xu et al. 1996, Cell Growth and Diff. 7: 413-418). В дополнение к тому, что ФАК экспрессируется в большинстве типов тканей, ФАК обнаруживается на повышенных уровнях при большинстве видов рака человека, например, при высокоинвазивных метастазах, включая рак щитовидной железы, предстательной железы, шейки матки, толстой кишки, прямой кишки, эпителия полости рта, яичников и молочной железы. Поэтому желательны соединения, комбинации соединений, композиции и способы ингибирования ФАК у субъекта.

Компоненты пути сигнальной трансдукции RAS/RAF/MEK/ERK также представляют возможности для лечения аномального роста клеток, например рака.

WO 2015/120289 раскрывает способ лечения субъекта, страдающего раком, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора ФАК (например, VS-6063) в комбинации с ингибитором MEK (например, GDC-0623, кобиметинибом, траметинибом, пимасертибом, AZD6244), осуществляя, таким образом, лечение субъекта.

WO 2014/059095 и Br J Cancer. 2019 May; 120(10): 975-981 относятся к применению комбинации, включающей специфический ингибитор ФАК и специфический ингибитор MEK (траметиниб), при лечении рака.

#### Сущность изобретения

Комбинация ингибитора ФАК (например, VS-6063) и двойного ингибитора RAF/MEK (например, CN5126766) может повысить генерацию и эффективность опухолевых специфических цитотоксических лимфоцитов и обеспечить многообещающий подход для

более эффективного лечения заболевания или расстройства, описанного в настоящей заявке (*например*, аномального клеточного роста, *например* рака (*например*, рака, описанного в настоящей заявке)). VS-6063 или его фармацевтически приемлемую соль (ингибитор FAK) можно использовать в комбинации с CH5126766 или его фармацевтически приемлемой солью (двойной ингибитор RAF/MEK) для лечения заболевания или расстройства, описанного в настоящей заявке, *например*, аномального клеточного роста (*например*, рака, описанного в настоящей заявке).

Поэтому в настоящей заявке представлена определенная комбинация (*например*, комбинация, описанная в настоящей заявке (*например*, ингибитор FAK в комбинации с двойным ингибитором RAF/MEK)), которую можно использовать, например, для лечения аномального клеточного роста, такого как рак (*например*, рак с RAS мутацией), у субъекта (*например*, человека).

В настоящей заявке описан способ лечения субъекта, страдающего раком, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества VS-6063 или его фармацевтически приемлемой соли (ингибитора FAK) в комбинации с CH5126766 или его фармацевтически приемлемой солью (двойным ингибитором RAF/MEK), осуществляя, таким образом, лечение субъекта, где рак представляет собой рак с мутацией RAS. В некоторых вариантах осуществления мутация RAS представляет собой мутацию KRAS или мутацию NRAS.

В настоящей заявке описан способ лечения субъекта, страдающего раком, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества VS-6063 или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с двойным ингибитором RAF/MEK, где двойной ингибитор RAF/MEK представляет собой CH5126766 или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления рак вызван мутацией в RAS, BRAF или NF-1. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак с мутацией RAS. В других аспектах рак имеет мутацию KRAS или мутацию NRAS.

В настоящей заявке описано применение VS-6063 или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с двойным ингибитором RAF/MEK для лечения рака, где двойной ингибитор RAF/MEK представляет собой CH5126766 или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления рак вызван мутацией в RAS, BRAF или NF-1. В некоторых вариантах осуществления рак имеет мутацию RAS. В других аспектах рак имеет мутацию KRAS или мутацию NRAS.

В настоящей заявке описан способ лечения субъекта, страдающего раком, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества CH5126766 или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с ингибитором FAK, где ингибитор FAK представляет собой VS-6063 или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления рак вызван мутацией в RAS, BRAF или NF-1. В некоторых вариантах осуществления рак имеет мутацию RAS. В других аспектах рак имеет мутацию KRAS или мутацию NRAS.

В настоящей заявке описано применение CH5126766 или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с ингибитором FAK для лечения рака, где ингибитор FAK представляет собой VS-6063 или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления рак вызван мутацией в RAS, BRAF или NF-1. В некоторых вариантах осуществления рак имеет мутацию RAS. В других аспектах рак имеет мутацию KRAS или мутацию NRAS.

В настоящей заявке описан способ лечения субъекта, страдающего раком, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества двойного ингибитора RAF/MEK в комбинации с ингибитором FAK, где двойной ингибитор RAF/MEK представляет собой CH5126766 или его фармацевтически приемлемую соль, а ингибитор FAK представляет собой VS-6063 или его фармацевтически приемлемую соль.

В настоящей заявке описано применение двойного ингибитора RAF/MEK в комбинации с ингибитором FAK для лечения рака, где двойной ингибитор RAF/MEK представляет собой CH5126766 или его фармацевтически приемлемую соль, а ингибитор FAK представляет собой VS-6063 или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления рак вызван мутацией в RAS, BRAF или NF-1.

В некоторых вариантах осуществления рак выбран из рака яичника, рака легкого, рака толстой кишки и рака поджелудочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак яичника. В некоторых вариантах осуществления рак яичника представляет собой имеющий низкую степень злокачественности серозный рак яичника. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак легкого. В других вариантах осуществления рак представляет собой рак толстой кишки. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак поджелудочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак выбран из серозного рака яичника с низкой степенью злокачественности, рака легкого, рака толстой кишки и рака поджелудочной железы.

В некоторых аспектах двойной ингибитор RAF/MEK (*например*, CH5126766) вводят два раза в неделю. В некоторых аспектах ингибитор FAK (*например*, VS-6063) вводят два раза в день. В других аспектах ингибитор FAK (*например*, VS-6063) вводят один раз в день. В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK (*например*, CH5126766) и ингибитор FAK (*например*, VS-6063) вводят по меньшей мере в течение трех недель. В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK (*например*, CH5126766) и ингибитор FAK (*например*, VS-6063) вводят независимо циклически в течение трех недель с последующим перерывом в течение одной недели. В некоторых вариантах осуществления оба средства двойной ингибитор RAF/MEK (*например*, CH5126766) и ингибитор FAK (*например*, VS-6063) вводят одновременно циклически в течение трех недель с последующим перерывом в течение одной недели.

В некоторых аспектах двойной ингибитор RAF/MEK (*например*, CH5126766)

вводят в дозе от около 0,5 мг до около 10 мг. В других вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK (*например*, CH5126766) вводят в дозе около 4 мг. В других вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK (*например*, CH5126766) вводят при 3,2 мг. В некоторых вариантах осуществления ингибитор FAK (*например*, VS-6063) вводят в дозе от около 100 мг до около 400 мг. В некоторых вариантах осуществления ингибитор FAK (*например*, VS-6063) вводят в дозе от около 100 мг до около 500 мг. В других вариантах осуществления ингибитор FAK (*например*, VS-6063) вводят в дозе от около 200 мг до около 500 мг. В других вариантах осуществления ингибитор FAK (*например*, VS-6063) вводят в дозе от около 200 мг до около 600 мг. В некоторых аспектах двойной ингибитор RAF/MEK (*например*, CH5126766) вводят в дозе от около 0,5 мг до около 10 мг, а ингибитор FAK (*например*, VS-6063) вводят в дозе от около 100 мг до около 400 мг. В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK (*например*, CH5126766) вводят в дозе около 4 мг два раза в неделю, а ингибитор FAK (*например*, VS-6063) вводят в дозе около 200 мг два раза в день. В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK (*например*, CH5126766) вводят при 3,2 мг два раза в неделю, а ингибитор FAK (*например*, VS-6063) вводят при 200 мг два раза в день. В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK (*например*, CH5126766) вводят в дозе около 4 мг два раза в неделю, а ингибитор FAK (*например*, VS-6063) вводят в дозе около 400 мг два раза в день. В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK (*например*, CH5126766) вводят при 3,2 мг два раза в неделю, а ингибитор FAK (*например*, VS-6063) вводят при 400 мг два раза в день.

#### **Подробное описание изобретения**

В настоящей заявке, среди прочего, описаны способы лечения аномального клеточного роста, например рака, при этом способ включает введение ингибитора FAK и двойного ингибитора RAF/MEK, где ингибитор FAK представляет собой VS-6063 или его фармацевтически приемлемую соль, а двойной ингибитор RAF/MEK представляет собой CH5126766 или его фармацевтически приемлемую соль.

#### *Способы лечения и введения*

Способы, описанные в настоящей заявке, относятся к лечению субъекта (например, человека), страдающего заболеванием или расстройством, описанным в настоящей заявке (например, аномальным ростом клеток, например раком (например, раком, описанным в настоящей заявке)), с использованием ингибитора FAK в комбинации с двойным ингибитором RAF/MEK, где ингибитор FAK представляет собой VS-6063 или его фармацевтически приемлемую соль, а двойной ингибитор RAF/MEK представляет собой CH5126766 или его фармацевтически приемлемую соль. В контексте настоящей заявки “вводимый в комбинации” означает, что два (или более) разных лечения доставляются субъекту в течение периода, когда у субъекта имеется расстройство, например, два или более видов лечения доставляются после того, как у субъекта было диагностировано расстройство, и до того, как расстройство было излечено или устранено, либо лечение было прекращено по другим причинам. В некоторых вариантах осуществления одно

лечение все еще происходит, когда начинается доставка второго, так что существует перекрытие, что касается введения. Это иногда указывается в настоящей заявке как “совместная” или “одновременная доставка”. В других вариантах осуществления одно лечение заканчивается до того, как начинается доставка другого лечения. В некоторых вариантах осуществления в любом случае лечение является более эффективным благодаря комбинированному введению. Например, второе лечение является более эффективным, например, эквивалентный эффект наблюдается при меньшем количестве второго лечения, или второе лечение уменьшает симптомы в большей степени, чем если бы второе лечение проводилось в отсутствие первого лечения, или аналогичная ситуация наблюдается с первым лечением. В некоторых вариантах осуществления доставка осуществляется таким образом, что уменьшение симптома или другого параметра, связанного с расстройством, больше, чем то, которое наблюдалось бы при доставке одного лечения в отсутствие другого. Эффект двух видов лечения может быть частично аддитивным, полностью аддитивным или более чем аддитивным. Доставка может быть такой, что эффект первого доставленного лечения все еще можно обнаружить, когда доставляется второе лечение.

В некоторых вариантах осуществления способ включает введение ингибитора FAK (например, VS-6063) до введения двойного ингибитора RAF/MEK (например, CH5126766). В некоторых вариантах осуществления способ включает введение ингибитора FAK (например, VS-6063) после введения двойного ингибитора RAF/MEK (например, CH5126766). В некоторых вариантах осуществления способ включает введение ингибитора FAK (например, VS-6063) одновременно с введением двойного ингибитора RAF/MEK (например, CH5126766). В некоторых вариантах осуществления ингибитор FAK представляет собой VS-6063 (PF-04554878; дефактиниб) или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK представляет собой CH5126766 или его фармацевтически приемлемую соль.

#### *Микроокружение опухоли*

Комбинация соединений, описанных в настоящей заявке, также предназначена для способов модуляции или кондиционирования микроокружения опухоли у субъекта (например, у субъекта с раком, описанным в настоящей заявке). В контексте настоящей заявки термин “микроокружение опухоли” относится к клеточной среде, в которой существует опухоль, включая окружающие кровеносные сосуды, иммунные клетки, фибробласты, происходящие из костного мозга воспалительные клетки, лимфоциты, сигнальные молекулы и внеклеточный матрикс (ECM). Опухоль и ее микроокружение тесно связаны и постоянно взаимодействуют. Опухоли могут влиять на микроокружение, высвобождая внеклеточные сигналы, промотируя опухолевый ангиогенез и индуцируя периферическую иммунную толерантность, в то время как иммунные клетки в микроокружении могут влиять на рост и эволюцию раковых клеток.

В контексте настоящей заявки термин “иммуносупрессорная клетка” относится к клетке, которая способствует иммуносупрессорному микроокружению опухоли или поддерживает его. Присутствие популяции иммуносупрессорных клеток в

микроокружении опухоли, также называемых в настоящей заявке “опухоль-ассоциированными иммуносупрессорными клетками”, повышает устойчивость опухоли к иммунному ответу, что приводит к защите опухоли, ускользанию опухоли и/или метастазированию опухоли. Если не противодействовать каким-либо образом, опухоль-ассоциированные иммуносупрессорные клетки могут снижать эффективность иммуноопосредованных противораковых лечений. Существует большое количество опухоль-ассоциированных иммуносупрессорных клеток, которые включают супрессорные клетки миелоидного происхождения (MDSC) и регуляторные Т-клетки.

В некоторых вариантах осуществления комбинация соединений, описанных в настоящей заявке, повышает эффективность опухоль-специфических цитотоксических лимфоцитов или противоопухолевых цитотоксических Т-клеток. В некоторых вариантах осуществления ингибитор FAK (например, VS-6063), описанный в настоящей заявке, нацелен на иммуносупрессорные клетки в микроокружении опухоли. В некоторых вариантах осуществления ингибитор FAK (например, VS-6063), описанный в настоящей заявке, действует как барьер для инфильтрации Т-клеток посредством модуляции опухоли-стромы плотной десмопластической стромы и/или FAK-регулируемой секреции провоспалительных и/или профибротических цитокинов. В некоторых вариантах осуществления ингибирование BRAF активирует клетки стромы (например, активированные раком фибробласты, фактор клеточной адгезии), что приводит к FAK-зависимой передаче сигналов выживания рака (например, при меланоме).

#### *Аномальный рост клеток*

Описанные в настоящей заявке способы направлены на лечение аномального роста клеток у субъекта (например, человека). Аномальный рост клеток, как этот термин используется в настоящей заявке и если не указано иное, относится к росту клеток, который не зависит от нормальных регуляторных механизмов (например, потеря контактного ингибирования). Это включает аномальный рост: (1) опухолевых клеток (опухолей), которые пролиферируют, например, за счет экспрессии мутантной тирозинкиназы или сверхэкспрессии рецепторной тирозинкиназы; (2) доброкачественных и злокачественных клеток других пролиферативных заболеваний, например, при которых происходит аберрантная активация тирозинкиназы; (3) любых опухолей, которые пролиферируют, например, посредством рецепторных тирозинкиназ; (4) любых опухолей, которые пролиферируют, например, за счет аберрантной активации серин/треонинкиназы; и (5) доброкачественных и злокачественных клеток других пролиферативных заболеваний, например, в которых происходит аберрантная активация серин/треонинкиназы. Аномальный рост клеток может относиться к росту клеток в эпителии (например, карциномы, аденокарциномы); мезенхимальных (например, саркомы (например, лейомиосаркома, саркома Юинга)); гемопэтических (например, лимфомы, лейкемии, миелодисплазии (например, предзлокачественные)); или других (например, мезотелиомы и другие опухоли неизвестного происхождения) клеток.

В некоторых вариантах осуществления способ эффективен при лечении

негематологических злокачественных новообразований. В некоторых вариантах осуществления способ эффективен при лечении рака поджелудочной железы, немелкоклеточной карциномы легкого (NSCLC), мелкоклеточной карциномы легкого (SCLC), мезотелиомы, рака молочной железы и яичников. В одном варианте осуществления рак молочной железы представляет собой трижды негативный рак молочной железы (например, рак молочной железы, который не экспрессирует гены рецептора эстрогена, рецептора прогестерона и Her2/neu). В одном варианте осуществления рак легкого представляет собой немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), например, NSCLC с мутацией KRAS. В одном варианте осуществления рак яичников представляет собой распространенный рак яичников (например, распространенный рак яичников или метастатический рак яичников). В одном варианте осуществления рак яичников представляет собой серозный рак яичников низкой степени злокачественности. В одном варианте осуществления серозный рак яичников низкой степени злокачественности представляет собой серозный рак яичников низкой степени злокачественности с мутацией KRAS. В одном варианте осуществления способ эффективен при лечении мезотелиомы (например, злокачественной мезотелиомы плевры, например, операбельной злокачественной мезотелиомы плевры). В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак поджелудочной железы.

#### *Неопластические расстройства*

Аномальный рост клеток может относиться к неопластическому расстройству. “Неопластическое расстройство” представляет собой заболевание или расстройство, характеризующееся клетками, обладающими способностью к автономному росту или репликации, например, аномальное состояние, характеризующееся пролиферативным ростом клеток. Аномальная масса ткани в результате аномального роста или деления клеток, или “новообразование”, может быть доброкачественной, предзлокачественной (карцинома in situ) или злокачественной (рак).

Примеры неопластических расстройств включают: карциному, саркому, метастатические расстройства (например, опухоли, происходящие из предстательной железы, толстой кишки, легкого, молочной железы и печени), гематопэтические неопластические расстройства, например, лейкозы, метастатические опухоли. Лечение соединением можно осуществлять в количестве, эффективном для облегчения по меньшей мере одного симптома неопластического расстройства, например, снижения клеточной пролиферации, уменьшения массы опухоли и т.д.

#### *Рак*

В некоторых вариантах осуществления способы по настоящему изобретению могут быть полезны при лечении рака, включая, например, солидные опухоли, опухоли мягких тканей и их метастазы. В некоторых вариантах осуществления способы по настоящему изобретению могут быть полезны при лечении рака, при котором активируется путь MEK-ERK. Раскрытые способы также применимы при лечении несолидных видов рака. Примеры солидных опухолей включают злокачественные новообразования (например,

саркомы, аденокарциномы и карциномы) различных систем органов, такие как опухоли легких, молочной железы, лимфоидной ткани, желудочно-кишечного тракта (например, толстой кишки) и мочеполовой системы (например, опухоли почек, уротелиальные или тестикулярные опухоли), глотки, предстательной железы и яичников. Примеры аденокарцином включают колоректальный рак, почечно-клеточную карциному, рак печени (например, гепатоцеллюлярную карциному), немелкоклеточную карциному легкого, рак поджелудочной железы (например, метастатическую аденокарциному поджелудочной железы) и рак тонкой кишки.

Рак также может включать рак матки (рак эндометрия, новообразование матки, рак шейки матки и т.д.), рак желчевыводящих путей и рак желчных протоков (холангиокарциному, рак желчных протоков, рак желчного пузыря и т.д.).

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

Рак также может иметь мутацию RAS, что означает, что рак вызван мутацией гена RAS (HRAS, NRAS или KRAS). Рак также может иметь мутацию KRAS, что означает, что рак вызван мутацией гена KRAS. Рак также может иметь мутацию NRAS, что означает, что рак вызван мутацией гена NRAS. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак яичников, вызванный мутацией гена RAS (например, гена KRAS). В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак яичников низкой степени злокачественности или муцинозный рак яичников, оба они вызваны мутацией гена RAS (например, гена KRAS). В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак легкого, вызванный мутацией гена RAS (например, гена KRAS). В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак толстой кишки, вызванный мутацией гена RAS (например, гена KRAS или гена NRAS). В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак поджелудочной железы, вызванный мутацией гена RAS (например, гена KRAS).

Рак также может включать, например, эпителиальный рак, рак молочной железы, легкого, поджелудочной железы, колоректальный рак (например, метастатический колоректальный рак, например, метастатический с мутацией KRAS), предстательной железы, головы и шеи, меланому, острый миелогенный лейкоз и глиобластому. Примеры рака молочной железы включают трижды негативный рак молочной железы, базальноподобный рак молочной железы, рак молочной железы с низкой экспрессией

клаудинов, инвазивный, воспалительный, метапластический и прогрессирующий Her-2-положительный или ER-положительный рак, резистентный к терапии.

Примеры генов, мутированных при раке, также включают EGFR, FGFR, ALK, ROS1, PI3K, NF-1, BRAF, HRAS, KRAS и NRAS. Рак предпочтительно представляет собой рак с KRAS-мутацией и/или NRAS-мутацией, и более предпочтительно он представляет собой мутантный рак толстой кишки с KRAS-мутацией или NRAS-мутацией, или солидный рак с KRAS-мутацией (предпочтительно рак яичников, рак легкого (в частности, немелкоклеточный рак легкого), рак толстой кишки и рак поджелудочной железы).

Другие типы рака включают рак головного мозга, брюшной полости, пищевода, желудочно-кишечного тракта, глиому, рак печени, языка, нейробластому, остеосаркому, рак яичника, ретинобластому, опухоль Вильмса, множественную миелому, рак кожи, лимфому, рак крови и костного мозга (*например*, распространенные гематологические злокачественные заболевания, лейкоз, например острый миелоидный лейкоз (*например*, первичный или вторичный), острый лимфобластный лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз, Т-клеточный лейкоз, гематологические злокачественные заболевания, распространенные миелопролиферативные расстройства, миелодиспластический синдром, рецидивирующую или рефракторную множественную миелому, распространенные миелопролиферативные расстройства), рак сетчатки глаза, мочевого пузыря, шейки матки, почки, эндометрия, менингиому, лимфому, рак кожи, матки, легкого, немелкоклеточный рак легкого, назофарингеальную карциному, нейробластому, солидную опухоль, гематологическое злокачественное заболевание, плоскоклеточную карциному, тестикулярный рак, рак щитовидной железы, мезотелиому, рак головного мозга, вульвы, саркому, рак кишечника, ротовой полости, эндокринный, слюнной железы, сперматоцитому, спорадическую медуллярную карциному щитовидной железы, непролиферирующие клетки яичек, рак, связанный с злокачественными тучными клетками, неходжкинскую лимфому и диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому.

Примеры рака включают острый лимфобластный лейкоз, острый миелоидный лейкоз, аденокортикальную карциному, связанную со СПИДом лимфому, связанные со СПИДом злокачественные заболевания, рак анального канала, астроцитому, рак желчного протока, внепеченочного, рак мочевого пузыря; рак кости, остеосаркому/злокачественную фиброзную гистиоцитому, глиому ствола головного мозга, опухоль головного мозга, глиому ствола головного мозга, астроцитому мозжечка, церебральную астроцитому/злокачественную глиому, эпендимому, медуллобластому, супратенториальные примитивные нейроэктодермальные опухоли, глиому зрительного пути и гипоталамуса; рак молочной железы; бронхиальные аденомы/карциноиды, карциноидную опухоль, карциноидную опухоль, желудочно-кишечного тракта; карциному, аденокортикальную; карциному, из островковых клеток; карциному неизвестной первичной локализации; лимфому центральной нервной системы,

первичную; астроцитому мозжечка, церебральную астроцитому/злокачественную глиому, рак шейки матки; хронический лимфоцитарный лейкоз; хронический миелогенный лейкоз; хронические миелолиферативные расстройства; светлоклеточную саркому сухожильных влагалищ; рак толстой кишки; колоректальный рак; кожную Т-клеточную лимфому; рак эндометрия; эпендимому, эпителиальный рак, яичника; рак пищевода; рак пищевода, семейства опухолей Юинга; экстракраниальную герминогенную опухоль, экстрагонадальную герминогенную опухоль; рак внепеченочного желчного протока; рак глаза, ретинобластому; рак желчного пузыря; гастральный рак (рак желудка); гастральный рак (рак желудка); карциноидную опухоль желудочно-кишечного тракта, герминогенную опухоль, экстракраниальную, герминогенную опухоль, экстрагонадальную; герминогенную опухоль, яичника; гестационную трофобластическую опухоль; глиому, глиому, зрительного пути и гипоталамуса; волосистоклеточный лейкоз; рак головы и шеи; гепатоцеллюлярный рак (рак печени); лимфому Ходжкина; лимфому Ходжкина; лимфому Ходжкина во время беременности; гипофарингеальный рак; глиому гипоталамуса и зрительного пути; карциному из островковых клеток (эндокринную, поджелудочной железы); саркому Капоши; рак почки; рак гортани; рак гортани; лейкоз, острый лимфобластный; лейкоз, острый лимфобластный; лейкоз, острый миелоидный; лейкоз, острый миелоидный; лейкоз, хронический лимфоцитарный; лейкоз, хронический миелогенный; лейкоз, волосистоклеточный; рак губы и ротовой полости; рак печени; рак легкого, немелкоклеточный; рак легкого, мелкоклеточный; лимфобластный лейкоз, лимфоцитарный лейкоз, хронический; лимфому, связанную со СПИДом; лимфому, центральной нервной системы (первичную); лимфому, кожную Т-клеточную; лимфому, Ходжкина; лимфому, Ходжкина; лимфому, Ходжкина во время беременности; лимфому, неходжкинскую; лимфому, неходжкинскую; неходжкинскую во время беременности; лимфому, первичную центральной нервной системы; макроглобулинемию, Вальденстрема; рак груди у мужчин; злокачественную мезотелиому, взрослых; злокачественн мезотелиому; злокачественную тимому; медуллобластому, карциному из клеток Меркеля; мезотелиому, злокачественную; метастатический плоскоклеточный рак шеи неизвестной первичной локализации; синдром множественной эндокринный неоплазии, множественную миелому/новообразование из плазматических клеток; фунгоидный микоз; миелодиспластические синдромы; миелогенный лейкоз, хронический; миелоидный лейкоз, миелому, множественную; миелолиферативные расстройства, хронические; рак носовой полости и параназального синуса; назофарингеальный рак; назофарингеальный рак; нейробластому; неходжкинскую лимфому, неходжкинскую лимфому во время беременности; немелкоклеточный рак легкого; рак ротовой полости; рак ротовой полости и губы; орофарингеальный рак; остеосаркому/злокачественную фиброзную гистицитому кости; рак яичника; рак эпителия яичника; герминогенную опухоль яичника; опухоль яичника с низким потенциалом злокачественности; рак поджелудочной железы; рак поджелудочной железы; рак поджелудочной железы, из островковых клеток; рак параназального синуса и носовой полости; рак паразитовидной

железы; рак полового члена; феохромоцитому; пинеальные и супратенториальные примитивные нейроэктодермальные опухоли; опухоль гипофиза; новообразование из плазматических клеток/множественную миелому; плевроролечную бластому; беременность и рак молочной железы; беременность и лимфому Ходжкина; беременность и неходжкинскую лимфому; первичную лимфому центральной нервной системы; первичный рак печени; первичный рак печени; рак предстательной железы; рак прямой кишки; почечноклеточный рак(почки); почечноклеточный рак; переходно-клеточный рак почечной лоханки и уретры; ретинобластому; рабдомиосаркому; рак слюнной железы; рак слюнной железы; саркому, семейства опухолей Юинга; саркому, Капоши; саркому (остеосаркому)/злокачественную фиброзную гистиоцитому кости; саркому, рабдомиосаркому; саркому, мягкой ткани; саркому, мягкой ткани; синдром Сезари; рак кожи; рак кожи; рак кожи (меланома); карциному кожи, из клеток Меркеля; мелкоклеточный рак легкого; рак тонкого кишечника; саркому мягкой ткани; саркому мягкой ткани; плоскоклеточный рак шеи неизвестной первичной локализации, метастатический; рак желудка (гастральный рак); рак желудка (гастральный рак); супратенториальные примитивные нейроэктодермальные опухоли; Т-клеточную лимфому, кожную; тестикулярный рак; тимому; тимому, злокачественную; рак щитовидной железы; рак щитовидной железы; переходно-клеточный рак почечной лоханки и уретры; трофобластическую опухоль, гестационную; рак неизвестной первичной локализации: уретры и почечной лоханки, переходно-клеточный рак; рак уретры; саркому матки; рак влагалища; глиому зрительного пути и гипоталамуса; рак вульвы; макроглобулинемию Вальденстрема; и опухоль Вильмса. Метастазы указанного выше рака также можно лечить в соответствии со способами, описанными в настоящей заявке.

В некоторых вариантах осуществления опухоль представляет собой опухоль гематопозитической и лимфоидной тканей или опухоль, которая поражает кровь, костный мозг, лимфу и лимфатическую систему. Гематологические злокачественные заболевания включают острый лимфобластный лейкоз, острый миелогенный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз, острый моноцитарный лейкоз, другие лейкозы, лимфомы Ходжкина и неходжкинские лимфомы.

В некоторых вариантах осуществления опухоль представляет собой солидную опухоль. В некоторых вариантах осуществления солидная опухоль является локально распространенной или метастатической. В некоторых вариантах осуществления солидная опухоль является рефракторной (*например*, резистентной) после стандартной терапии.

Способы, описанные в настоящей заявке, могут уменьшить тяжесть, улучшить или полностью устранить расстройство и/или связанные с ним симптомы, предотвратить ухудшение состояния, замедлить скорость прогрессирования или свести к минимуму частоту рецидивов расстройства после того, как оно было первоначально устранено (то есть, чтобы избежать рецидива). Подходящая доза и схема лечения могут варьироваться в зависимости от конкретных используемых соединений и/или фармацевтических

композиций и способа доставки соединений и/или фармацевтических композиций. В некоторых вариантах осуществления способ увеличивает среднюю продолжительность выживания, увеличивает среднюю продолжительность выживания без прогрессирования и/или снижает частоту рецидивов у субъектов, получавших лечение комбинациями, описанными в настоящей заявке, статистически значимым образом.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак легкого (например, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), например NSCLC с мутацией KRAS; метастатический рак), рак кости, рак поджелудочной железы, рак кожи, рак головы или шеи, рак матки, рак яичников (например, неоперабельный рак яичников низкой степени злокачественности, распространенный или метастатический рак яичников), рак прямой кишки, рак анальной области, рак желудка, рак толстой кишки, рак молочной железы (например, трижды негативный рак молочной железы (например, рак молочной железы, который не экспрессирует гены рецептора эстрогена, рецептора прогестерона и Her2/neu)), рак матки, рак фаллопиевых труб, рак эндометрия, рак шейки матки, рак влагалища, рак вульвы, болезнь Ходжкина, рак пищевода, рак тонкого кишечника, рак эндокринной системы, рак щитовидной железы, рак паращитовидной железы, рак надпочечников, саркому мягких тканей, рак уретры, рак полового члена, рак предстательной железы, хронический или острый лейкоз, лимфоцитарные лимфомы, рак мочевого пузыря, рак почки (например, опухоль Вильмса, рабдоидную опухоль; нефрому (например, мезобластную нефрому)) или уретры, почечно-клеточную карциному, карциному почечной лоханки, новообразования центральной нервной системы (ЦНС), первичную лимфому ЦНС, опухоли оси позвоночника, глиому ствола головного мозга, аденому гипофиза, мезотелиому (например, злокачественную мезотелиому плевры, например, операбельную злокачественную мезотелиому плевры) или комбинацию одного или нескольких из вышеперечисленных видов рака. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак яичников, рак поджелудочной железы, немелкоклеточный рак легкого, рак головы и шеи. В некоторых вариантах осуществления рак является метастатическим. В некоторых вариантах осуществления аномальный рост клеток является локально рецидивирующим (например, у субъекта имеется локально рецидивирующее заболевание, например рак).

Способы по настоящему изобретению предусматривают однократное, а также многократное введение терапевтически эффективного количества ингибитора FAK в комбинации с двойным ингибитором RAF/MEK, где ингибитор FAK представляет собой VS-6063 или его фармацевтически приемлемую соль, а двойной ингибитор RAF/MEK представляет собой CN5126766 или его фармацевтически приемлемую соль. Комбинации, *например*, комбинацию, описанную в настоящей заявке, *например* ингибитор FAK (*например*, VS-6063) в комбинации с двойным ингибитором RAF/MEK (*например*, CN5126766), можно вводить с регулярными интервалами, в зависимости от природы, тяжести и степени состояния субъекта. В некоторых вариантах осуществления комбинацию, описанную в настоящей заявке, *например* ингибитор FAK в комбинации с

двойным ингибитором RAF/MEK, вводят в разовой дозе, где ингибитор FAK представляет собой VS-6063 или его фармацевтически приемлемую соль, а двойной ингибитор RAF/MEK представляет собой CH5126766 или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления комбинацию, описанную в настоящей заявке, например ингибитор FAK в комбинации с двойным ингибитором RAF/MEK, вводят многократными дозами, где ингибитор FAK представляет собой VS-6063 или его фармацевтически приемлемую соль, а двойной ингибитор RAF/MEK представляет собой CH5126766 или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество комбинации, описанной в настоящей заявке, например ингибитора FAK (*например*, VS-6063) в комбинации с двойным ингибитором RAF/MEK (*например*, CH5126766), можно вводить перорально и периодически с регулярными интервалами (*например*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более раз через каждые 1, 2, 3, 4, 5 или 6 дней, или через каждые 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или 9 недель, или через каждые 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 месяцев или реже). В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество комбинации, описанной в настоящей заявке, например ингибитора FAK (*например*, VS-6063) можно вводить перорально и периодически (*например*, два раза в день) в комбинации с двойным ингибитором RAF/MEK (*например*, CH5126766), который можно вводить перорально и периодически (*например*, два раза в неделю). В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество комбинации, описанной в настоящей заявке, например ингибитора FAK (*например*, VS-6063) можно вводить перорально один раз в день в комбинации с двойным ингибитором RAF/MEK (*например*, CH5126766), который можно вводить перорально и периодически (*например*, два раза в неделю). В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество комбинации, описанной в настоящей заявке, например ингибитора FAK (*например*, VS-6063) можно вводить перорально и два раза в день в комбинации с двойным ингибитором RAF/MEK (*например*, CH5126766), который можно вводить перорально и периодически (*например*, три раза в неделю). Каждый из VS-6063 и CH5126766 может быть в форме фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления комбинацию, описанную в настоящей заявке, например ингибитор FAK (VS-6063) вводят перорально и периодически (*например*, два раза в день) в комбинации с двойным ингибитором RAF/MEK (*например*, CH5126766), который вводят перорально и с заранее определенным интервалом (*например*, два раза в неделю) в течение трех недель, с последующим перерывом в течение одной недели (интервалом без введения любого из ингибитора FAK (*например*, VS-6063) или двойного ингибитора RAF/MEK (*например*, CH5126766)), с последующим циклическим повторением (*например*, введение в течение трех недель, перерыв в одну неделю, введение в течение трех недель, перерыв в одну неделю и т.д.). В некоторых вариантах осуществления CH5126766 или его фармацевтически приемлемую соль и VS-6063 или его фармацевтически приемлемую соль каждый вводят по меньшей мере в

течение трех недель. В некоторых вариантах осуществления СН5126766 или его фармацевтически приемлемую соль и VS-6063 или его фармацевтически приемлемую соль вводят каждый в течение по меньшей мере четырех недель. В некоторых вариантах осуществления СН5126766 или его фармацевтически приемлемую соль и VS-6063 или его фармацевтически приемлемую соль вводят каждый в течение по меньшей мере пяти недель. В некоторых вариантах осуществления СН5126766 или его фармацевтически приемлемую соль и VS-6063 или его фармацевтически приемлемую соль вводят каждый циклически с введением в течение четырех недель, а затем перерыв по меньшей мере в одну неделю. В других вариантах осуществления СН5126766 или его фармацевтически приемлемую соль и VS-6063 или его фармацевтически приемлемую соль вводят каждый циклически с введением в течение пяти или шести недель, а затем перерыв в одну или две недели.

Перерыв в одну неделю для VS-6063 или его фармацевтически приемлемой соли, и перерыв в одну неделю для СН5126766 или его фармацевтически приемлемой соли может быть в одно и то же или разное время. В предпочтительном варианте осуществления перерыв в одну неделю для VS-6063 или его фармацевтически приемлемой соли и перерыв в одну неделю для СН5126766 или его фармацевтически приемлемой соли происходит одновременно.

В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/МЕК (*например*, СН5126766) вводят перорально один раз в неделю. В других вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/МЕК (*например*, СН5126766) вводят перорально два раза в неделю. В других вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/МЕК (*например*, СН5126766) вводят перорально три раза в неделю. В других вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/МЕК (*например*, СН5126766) вводят перорально четыре раза в неделю. В других вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/МЕК (*например*, СН5126766) вводят перорально пять раз в неделю. В других вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/МЕК (*например*, СН5126766) вводят перорально один раз в день. В других вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/МЕК (*например*, СН5126766) вводят перорально два раза в день. СН5126766 может быть в форме фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор FAK (*например*, VS-6063) вводят перорально два раза в день. В некоторых вариантах осуществления ингибитор FAK (*например*, VS-6063) вводят перорально один раз в день. В некоторых вариантах осуществления ингибитор FAK (*например*, VS-6063) вводят в дозе от около 100 мг до около 400 мг. В некоторых вариантах осуществления ингибитор FAK (*например*, VS-6063) вводят в дозе от около 100 мг до около 500 мг. В некоторых вариантах осуществления ингибитор FAK (*например*, VS-6063) вводят в дозе от около 200 мг до около 500 мг. В некоторых вариантах осуществления ингибитор FAK (*например*, VS-6063) вводят в дозе от около 200 мг до около 600 мг. В некоторых вариантах осуществления ингибитор FAK (*например*, VS-6063) вводят в дозе около 200 мг. В некоторых вариантах осуществления

ингибитор FAK (*например*, VS-6063) вводят в дозе около 400 мг. Должно быть понятно, что ингибитор FAK (*например*, VS-6063) можно вводить в дозе с любой периодичностью, описанной в настоящей заявке. Например, ингибитор FAK (*например*, VS-6063) можно вводить в дозе около 200 мг два раза в день. Ингибитор FAK (VS-6063) можно вводить в дозе около 400 мг два раза в день.

В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK (*например*, CH5126766) вводят в дозе от около 0,5 мг до около 10 мг. В других вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK (*например*, CH5126766) вводят в дозе от около 0,5 мг до около 7 мг. В других вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK (*например*, CH5126766) вводят в дозе от около 0,5 мг до около 5 мг. В других вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK вводят в дозе от около 1 мг до около 10 мг. В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK (*например*, CH5126766) вводят в дозе около 4 мг. В других вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK (*например*, CH5126766) вводят при 3,2 мг. Должно быть понятно, что двойной ингибитор RAF/MEK (*например*, CH5126766) можно вводить с периодичностью в пределах временных рамок, описанных в настоящей заявке. Например, двойной ингибитор RAF/MEK (*например*, CH5126766) можно вводить в дозе от около 0,5 мг до около 10 мг два раза в неделю. Двойной ингибитор RAF/MEK (*например*, CH5126766) можно вводить при около 4 мг два раза в неделю. Двойной ингибитор RAF/MEK (*например*, CH5126766) можно вводить при 3,2 мг два раза в неделю. CH5126766 может быть в форме фармацевтически приемлемой соли.

Как описано в настоящей заявке, ингибитор FAK (*например*, VS-6063) можно вводить с двойным ингибитором RAF/MEK (*например*, CH5126766). Например, CH5126766 или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить в дозе от около 0,5 мг до около 10 мг, а VS-6063 или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить в дозе от около 100 мг до около 400 мг. CH5126766 или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить в дозе от около 3 мг до около 5 мг, а VS-6063 или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить в дозе от около 100 мг до около 400 мг. CH5126766 или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить в дозе от около 3 мг до около 5 мг два раза в неделю, а VS-6063 или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить в дозе от около 100 мг до около 400 мг два раза в день. CH5126766 или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить в дозе около 4,0 мг два раза в неделю, а VS-6063 или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить в дозе около 200 мг два раза в день. CH5126766 или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить в дозе около 3,2 мг два раза в неделю, а VS-6063 или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить в дозе около 200 мг два раза в день. CH5126766 или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить в дозе около 3,2 мг два раза в неделю, а VS-6063 или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить в дозе около 400 мг два раза в день.

В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK (*например*,

CH5126766) вводят в соответствии со следующими стадиями, включающими:

- (a) введение двойного ингибитора RAF/MEK два раза в неделю в течение 3 недель,
- (b) прекращение введения указанного соединения или соли в течение следующей 1 недели, и
- (c) затем повторение стадий (a) и (b) по меньшей мере один раз.

В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK (*например*, CH5126766) вводят следующим способом (R1) или (R2):

(R1)

(A1)

(A1a) Двойной ингибитор RAF/MEK (*например*, CH5126766) вводят два раза в неделю в течение 3 недель при дозе 4 мг на введение,

(A1b) в течение следующей 1 недели введение двойного ингибитора RAF/MEK (*например*, CH5126766) приостанавливают (а именно, на основе цикла 3 недели введения, одна неделя перерыв, и в общей сложности 4 недели, составляющие 1 цикл), и

(A1c) стадии (A1a) и (A1b) затем повторяют по меньшей мере один раз; или

(R2)

(A2) Сначала:

(A2a) двойной ингибитор RAF/MEK (*например*, CH5126766) вводят два раза в неделю в течение 3 недель при дозе 4 мг на введение,

(A2b) введение двойного ингибитора RAF/MEK (*например*, CH5126766) приостанавливают в течение следующей 1 недели, и

(A2c) стадии (A2a) и (A2b) затем повторяют по меньшей мере один раз;

(B2) после чего:

(B2a) двойной ингибитор RAF/MEK (*например*, CH5126766) вводят два раза в неделю в течение 3 недель при дозе 3,2 мг на введение,

(B2b) введение двойного ингибитора RAF/MEK (*например*, CH5126766) приостанавливают в течение следующей 1 недели, и

(B2c) стадии (B2a) и (B2b) затем повторяют по меньшей мере один раз.

В некоторых вариантах осуществления (i) 4-недельный цикл, состоящий из стадий (a) и (b), и (ii) 4-недельный цикл, состоящий из стадий (A1a) и (A1b), повторяют от двух раз (8 недель) до 90 раз (приблизительно 6 лет и 11 месяцев), например, и более конкретно, его повторяют от 8 раз (32 недель) до 18 раз (72 недель), например. Даже если количество повторных циклов определено заранее, количество циклов может меняться по решению лечащего врача или ветеринара в зависимости от, например, состояния субъекта. Кроме того, введение может быть даже остановлено во время цикла по решению лечащего врача или ветеринара в зависимости от, например, состояния субъекта.

В некоторых вариантах осуществления 4-недельный цикл, состоящий из стадий (A2a) и (A2b), повторяют от двух раз (8 недель) до 45 раз (приблизительно 3 года и 5 месяцев), например, и, в частности, его повторяют от 8 раз (32 недель) до 18 раз (72 недель), например. Даже если количество повторных циклов определено заранее,

количество циклов может меняться по решению лечащего врача или ветеринара в зависимости от, например, состояния субъекта. Кроме того, введение может быть даже остановлено в течение цикла по решению лечащего врача или ветеринара в зависимости от, например, состояния субъекта.

В некоторых вариантах осуществления 4-недельный цикл, состоящий из стадий (B2a) и (B2b), повторяют от двух раз (8 недель) до 45 раз (приблизительно 3 года и 5 месяцев), например, и, в частности, его повторяют от 8 раз (32 недель) до 18 раз (72 недель), например. Даже если количество повторных циклов определено заранее, количество циклов может меняться по решению лечащего врача или ветеринара в зависимости от, например, состояния субъекта. Кроме того, введение может быть даже остановлено в течение цикла по решению лечащего врача или ветеринара в зависимости от, например, состояния субъекта.

В некоторых вариантах осуществления доза двойного ингибитора RAF/MEK (*например*, CH5126766) на введение предпочтительно составляет 3,2 мг или 4 мг. Доза более предпочтительно составляет 4 мг, которую можно уменьшить до 3,2 мг. Доза ингибитора FAK (*например*, VS-6063) на введение предпочтительно составляет 200 мг или 400 мг. Доза более предпочтительно составляет 200 мг, которую можно увеличить до 400 мг.

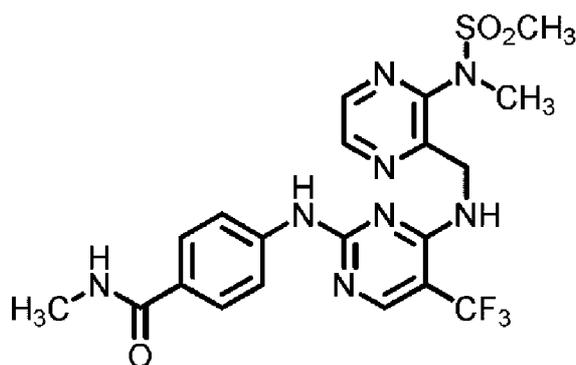
Период, в течение которого двойной ингибитор RAF/MEK (*например*, CH5126766) используют в комбинации с ингибитором FAK (*например*, VS-6063), может быть определен по решению лечащего врача или ветеринара в зависимости от, например, состояния субъекта. Также, введение любого или обоих двойного ингибитора RAF/MEK (*например*, CH5126766) и ингибитора FAK (*например*, VS-6063) может быть остановлено по решению лечащего врача или ветеринара в зависимости от, например, состояния субъекта.

#### *Соединения*

Способы, описанные в настоящей заявке, включают, среди прочего, введение ингибитора FAK в комбинации с двойным ингибитором RAF/MEK субъекту, имеющему рак, при этом ингибитор FAK представляет собой VS-6063 или его фармацевтически приемлемую соль, а двойной ингибитор RAF/MEK представляет собой CH5126766 или его фармацевтически приемлемую соль.

#### VS-6063

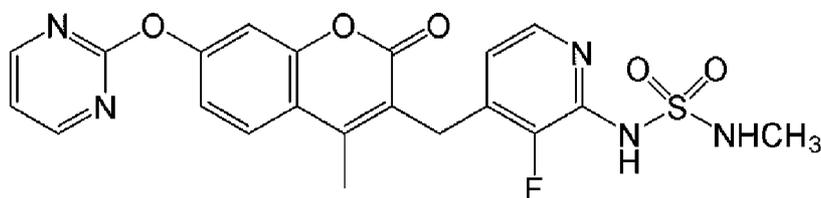
Примеры ингибиторов FAK включают VS-6063 или его фармацевтически приемлемую соль (*например*, VS-6063 гидрохлорид). VS-6063 и родственные соединения также раскрыты, *например*, в патенте США № 7928109, содержание которого включено в настоящую заявку посредством ссылки. VS-6063 также известен как дефактиниб и PF-04554878, имеющий следующую структуру:



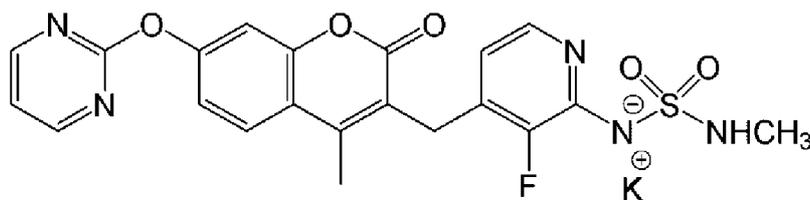
В некоторых вариантах осуществления VS-6063 может образовывать фармацевтически приемлемую соль (например, VS-6063 гидрохлорид). В некоторых вариантах осуществления VS-6063 или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в композиции в количестве 5, 10, 11, 12, 12,5, 13, 14, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60% масс/масс или больше. В некоторых вариантах осуществления VS-6063 или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в композиции в количестве от около 5 до около 60% масс/масс, от около 5 до около 50% масс/масс, от около 10 до около 50% масс/масс или от около 10 до около 40% масс/масс.

#### CH5126766

CH5126766 является двойным ингибитором RAF/MEK и также известен как RO5126766. Настоящее изобретение включает способы применения CH5126766 или его фармацевтически приемлемой соли. CH5126766 (свободное основание) представлен следующей формулой:



CH5126766 или его фармацевтически приемлемая соль для использования в настоящем изобретении предпочтительно представляет собой калиевую соль CH5126766. Калиевая соль CH5126766 предпочтительно представляет собой, например, соль, представленную следующей формулой:



Например, CH5126766 и его фармацевтически приемлемые соли раскрыты в WO 2007/091736 и WO 2009/014100, и их можно получить в соответствии со способом, описанным в этих публикациях.

### *Комбинированная терапия рака*

В некоторых вариантах осуществления комбинацию, описанную в настоящей заявке (*например*, VS-6063 или его фармацевтически приемлемую соль в комбинации с CH5126766 или его фармацевтически приемлемой солью), вводят вместе с дополнительной терапией (*например*, лечение рака). В одном варианте осуществления смесь одного или нескольких соединений или фармацевтических композиций можно вводить с комбинацией, описанной в настоящей заявке, такой как VS-6063 или его фармацевтически приемлемая соль в комбинации с CH5126766 или его фармацевтически приемлемой солью. Еще в одном варианте осуществления одно или несколько соединений или композиций (*например*, фармацевтических композиций) можно вводить с комбинацией, описанной в настоящей заявке, такой как VS-6063, или его фармацевтически приемлемая соль в комбинации с CH5126766 или его фармацевтически приемлемой солью, для лечения различных заболеваний, включая, например, рак.

В различных вариантах осуществления комбинированные терапии, включающие соединение или фармацевтическую композицию, описанные в настоящей заявке, могут относиться к (1) фармацевтическим композициям, которые включают одно или несколько соединений в комбинации с комбинацией, описанной в настоящей заявке, *например*, с VS-6063 или его фармацевтически приемлемой солью в комбинации с CH5126766 или его фармацевтически приемлемой солью; и (2) совместному введению одного или нескольких соединений или фармацевтических композиций, описанных в настоящей заявке, с комбинацией, описанной в настоящей заявке, *например*, с VS-6063 или его фармацевтически приемлемой солью в комбинации с CH5126766 или его фармацевтически приемлемой солью, где соединение или фармацевтическая композиция, описанные в настоящей заявке, не были сформулированы в одни и те же композиции. В некоторых вариантах осуществления комбинации, описанные в настоящей заявке (*например*, VS-6063 или его фармацевтически приемлемая соль в комбинации с CH5126766 или его фармацевтически приемлемой солью), вводят с дополнительным лечением (*например*, дополнительным лечением рака). В некоторых вариантах осуществления дополнительное лечение (*например*, дополнительное лечение рака) можно вводить одновременно (*например*, в то же самое время), в одной и той же или в разных композициях, или последовательно. Последовательное введение относится к введению одного лечения до (*например*, непосредственно перед, за менее чем 5, 10, 15, 30, 45, 60 минут; 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24, 48, 72, 96 или более часов; 4, 5, 6, 7, 8, 9 или более дней; 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или более недель до) введения дополнительного лечения (*например*, соединения или терапии). Порядок введения первого и дополнительного соединения или терапии также может меняться. В некоторых вариантах осуществления ингибитор FAK (*например*, VS-6063) и двойной ингибитор RAF/MEK (*например*, CH5126766) вводят с разными периодическими временными интервалами. Например, ингибитор FAK (*например*, VS-6063) можно вводить один раз в день или два раза в день, тогда как двойной ингибитор RAF/MEK (*например*, CH5126766) вводят два раза в неделю,

один раз в неделю или через каждые три или четыре дня.

Способы по настоящему изобретению можно применять или вводить в сочетании с одной или несколькими дополнительными терапиями (например, лечением рака, например, хирургическим вмешательством, дополнительным лекарственным средством(средствами) или терапевтическими средствами) для лечения указанного расстройства/заболеваний. Дополнительные терапии (например, лечение рака, например, лекарственное средство(средства) или терапевтические средства, описанные в настоящей заявке) можно вводить в одной и той же лекарственной форме или в отдельных лекарственных формах. При введении в виде отдельных лекарственных форм соединения по изобретению можно вводить последовательно или одновременно с другим лекарственным средством (средствами).

В дополнение к возможности введения в комбинации с одной или несколькими дополнительными терапиями (например, лечением рака, например, хирургическим вмешательством, дополнительным лекарственным средством(средствами) или терапевтическими средствами) введение с использованием способов по изобретению можно осуществлять либо одновременно (в виде комбинированного препарата), либо последовательно для достижения желаемого эффекта. Это особенно желательно, когда терапевтический профиль каждого соединения разный, так что комбинированный эффект двух лекарственных средств обеспечивает улучшенный терапевтический результат.

Примеры лечения рака включают, например, химиотерапию, таргетные терапии, такие как терапии на основе антител, иммунотерапию и гормональную терапию. Примеры каждого из этих методов лечения приведены ниже.

#### Химиотерапия

В некоторых вариантах осуществления комбинацию, описанную в настоящей заявке (например, VS-6063 или его фармацевтически приемлемая соль в комбинации с CN5126766 или его фармацевтически приемлемой солью), вводят с химиотерапией. Химиотерапия представляет собой лечение рака лекарственными средствами, которые разрушают раковые клетки. “Химиотерапия” обычно относится к цитотоксическим препаратам, которые воздействуют на быстро делящиеся клетки в целом, в отличие от таргетной терапии. Химиотерапевтические препараты воздействуют на деление клеток различными возможными способами, например, путем дубликации ДНК или разделения вновь образованных хромосом. Большинство форм химиотерапии нацелены на все быстро делящиеся клетки и не являются специфическими в отношении раковых клеток, хотя некоторая степень специфичности может быть связана с неспособностью многих раковых клеток восстанавливать повреждения ДНК, в то время как нормальные клетки, как правило, это могут.

Примеры химиотерапевтических средств, используемых при химиотерапии рака, включают, например, антиметаболиты (например, производные фолиевой кислоты, пурина и пиримидина) и алкилирующие средства (например, азотистые иприты, нитрозомочевины, платину, алкилсульфонаты, гидразины, триазены, азиридины,

веретенный яд, цитотоксические средства, ингибиторы топоизомеразы и др.). Типичные средства включают акларубицин, актиномицин, алитретинон, алтретамин, аминоптерин, аминоклевулиновую кислоту, амрубицин, амсакрин, анагрелид, триоксид мышьяка, аспарагиназу, атразентан, белотекан, бексаротен, эндамустин, блеомицин, бортезомиб, бусульфан, камптотецин, капецитабин, карбоплатин, карбоквон, кармофур, кармустин, целекоксиб, хлорамбуцил, хлорметин, цисплатин, кладрибин, клофарабин, кризантаспазу, циклофосфамид, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин, даунорубицин, децитабин, демеколцин, доцетаксел, доксорубицин, эфапроксирал, элескломол, эльсамитруцин, эноцитабин, эпирубицин, эстрамустин, этоглюцид, этопозид, флоксуридин, флударабин, фторурацил (5FU), фотемустин, гемцитабин, имплантаты глиадел, гидроксикарбамид, гидроксимочевину, идарубицин, ифосфамид, иринотекан, ирофульвен, иксабепилон, ларотаксел, лейковорин, липосомальный доксорубицин, липосомальный даунорубицин, лонидамин, ломустин, лукантон, манносульфан, мазопрокол, мелфалан, меркаптопурин, месна, метотрексат, метиламиноклевулинат, митобронитол, митогазон, митоган, митомицин, митоксантрон, недаплатин, нимустин, облимерсен, омацетаксин, ортатаксел, оксалиплатин, паклитаксел, пегаспаргазу, пеметрексед, пентостатин, пирарубицин, пиксантрон, пликамицин, порфимер натрия, преднимустин, прокарбазин, ралтитрексед, ранимустин, рубитекан, сапацитабин, семустин, ситимаген цераденовек, стратаплатин, стрептозоцин, талапорфин, тегафур-урацил, темопорфин, темозоломид, темипрозид, тезетаксел, тестолактон, тетранитрат, тиотепа, тиазофуридин, тиогуанин, типифарниб, топотекан, трабектедин, триазиквон, триэтиленмеламин, триплатин, третиноин, треосульфат, трофосфамид, урамустин, валрубицин, вертепорфин, винбластин, винкристин, виндезин, винфлунидин, винорелбин, вориностат, зорубицин и другие цитостатические или цитотоксические средства, описанные в настоящей заявке.

Поскольку некоторые лекарственные средства действуют лучше вместе, чем по отдельности, два или более лекарственных средств часто вводят одновременно или последовательно. Часто в качестве комбинированной химиотерапии используют два или более химиотерапевтических средства. В некоторых вариантах осуществления химиотерапевтические средства (включая комбинированную химиотерапию) можно использовать вместе с комбинацией, описанной в настоящей заявке (например, ингибитор ФАК в комбинации с двойным ингибитором RAF/MEK).

#### Таргетная терапия

В некоторых вариантах осуществления описанную в настоящей заявке комбинацию (например, VS-6063 или его фармацевтически приемлемую соль в комбинации с CN5126766 или его фармацевтически приемлемой солью) вводят вместе с таргетной терапией. Таргетная терапия представляет собой использование средств, специфических в отношении deregulированных белков раковых клеток. Низкомолекулярные таргетные терапевтические препараты обычно являются ингибиторами ферментных доменов мутированных, сверхэкспрессируемых или иным образом критических белков в раковой клетке. Яркими примерами являются ингибиторы

тирозинкиназы, такие как акситиниб, бозутиниб, цедираниб, дезатиниб, эролотиниб, иматиниб, гефитиниб, лапатиниб, лестауртиниб, нилотиниб, семаксаниб, сорафениб, сунитиниб и вандетаниб, а также ингибиторы циклинзависимой киназы, такие как алвоцидид и селициклиб. Терапия моноклональными антителами представляет собой другую стратегию, при которой терапевтическое средство представляет собой антитело, которое специфически связывается с белком на поверхности раковых клеток. Примеры включают анти-HER2/neu антитело трастузумаб (ГЕРЦЕПТИН®), обычно используемый при раке молочной железы, и анти-CD20 антитело ритуксимаб и тозитумомаб, обычно используемые при различных В-клеточных злокачественных опухолях. Другие типичные антитела включают цетуксимаб, панитумумаб, трастузумаб, алемтузумаб, бевацизумаб, эдреколомаб и гемтузумаб. Примеры слитых белков включают афлиберцепт и денилейкин дифтитокс. Таргетная терапия может также включать небольшие пептиды в качестве «нацеливающих устройств», которые могут связываться с рецепторами клеточной поверхности или пораженным внеклеточным матриксом, окружающим опухоль. Радионуклиды, присоединенные к этим пептидам (например, RGD), в конечном итоге убивают раковую клетку, если нуклид распадается вблизи клетки. Пример такой терапии включает ВЕХХАР®.

### Иммунотерапия

В некоторых вариантах осуществления описанную в настоящей заявке комбинацию (например, VS-6063 или его фармацевтически приемлемую соль в комбинации с CH5126766 или его фармацевтически приемлемой солью) вводят с иммунотерапией. Иммунотерапия рака относится к разнообразному набору терапевтических стратегий, направленных на индукцию собственной иммунной системы пациента для борьбы с опухолью. Современные методы генерирования иммунного ответа против опухолей включают использование IL-2 и интравезикулярной VCG иммунотерапии при раке мочевого пузыря, а также использование интерферонов и других цитокинов для индукции иммунного ответа у субъектов с почечно-клеточной карциномой, меланомой, множественной миеломой, хроническим миелогенным лейкозом и волосистоклеточным лейкозом.

Аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток можно рассматривать как форму иммунотерапии, поскольку иммунные клетки донора часто атакуют опухоль с эффектом «трансплантат против опухоли». В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтические средства можно использовать в сочетании с комбинацией, описанной в настоящей заявке, например, с VS-6063 или его фармацевтически приемлемой солью в комбинации с CH5126766 или его фармацевтически приемлемой солью.

В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтическое средство представляет собой соединение (например, лиганд, антитело), которое ингибирует путь блокады иммунных контрольных точек. Иммунотерапия рака относится к использованию иммунной системы для лечения рака. Три основные группы иммунотерапии,

используемые для лечения рака, включают клеточную терапию, терапию на основе антител и цитокиновую терапию. Все группы используют демонстрацию раковыми клетками слегка различающихся структур (например, молекулярная структура, антигены, белки, молекулы, углеводы) на своей поверхности, которые могут быть обнаружены иммунной системой. Иммуноterapia рака (т.е. противоопухолевая иммуноterapia или противоопухолевые иммунотерапевтические средства) включает антитела к иммунным контрольным точкам (например, антитела к PD-1, антитела к PD-L1, антитела к PD-L2, антитела к CTLA-4, антитела к TIM3, антитела к LAG3, антитела к TIGIT) и противораковые вакцины (т.е. противоопухолевые вакцины).

В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтическое средство представляет собой анти-CTLA-4 антитело (например, ипилимумаб, тремелиумаб), анти-TIM3, анти-LAG3 или анти-TIGIT. В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтическое средство представляет собой анти-PD-1 лиганд (например, PD-L1 (например, B7-H1 или CD274); или PD-L2 (например, B7-DC или CD273)). В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтическое средство представляет собой анти-PD-1 антитело (например, анти-PD-1 или анти-PD-L1, (например, ниволумаб (т.е. MDX-1106, BMS-936558, ONO-4538); CT-011; AMP-224; пембролизумаб; пидилизумаб или MK-3475)). В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтическое средство представляет собой анти-PD-L1 антитело (например, BMS936559 (т.е. MDX-1105); MEDI4736; MSB0010718C (авелумаб); или MPDL-3280A). В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтическое средство представляет собой клеточную терапию. В некоторых вариантах осуществления клеточная терапия представляет собой CAR-T терапию. В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтическое средство представляет собой костимулирующее антитело (например, анти-4-1BB, анти-OX40, анти-GITR, анти-CD27, анти-CD40). В некоторых вариантах осуществления способ также включает применение дополнительного химиотерапевтического средства или лучевой терапии. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение цитотоксического средства. В некоторых вариантах осуществления цитотоксическое средство представляет собой гемцитабин или паклитаксел (например, наб-паклитаксел). В некоторых вариантах осуществления терапевтическое средство представляет собой костимулирующее антитело (например, анти-4-1BB, анти-OX40, анти-GITR, анти-CD27, анти-CD40).

#### Противовоспалительные средства

В некоторых вариантах осуществления описанную в настоящей заявке комбинацию (например, VS-6063 или его фармацевтически приемлемую соль в комбинации с CH5126766 или его фармацевтически приемлемой солью) можно вводить с противовоспалительным средством. Противовоспалительные средства включают нестероидные противовоспалительные средства (например, салицилаты (аспирин (ацетилсалициловая кислота), дифлунисал, сальсалат), производные пропионовой кислоты (ибупрофен, напроксен, фенпрофен, кетопрофен, флурбипрофен, оксапрозин,

локсопрофен), производные уксусной кислоты (индометацин, сулиндак, этодолак, кеторолак, диклофенак, набуметон), производные эноловой кислоты (оксикам) (пироксикам, мелоксикам, теноксикам, дроксикам, лорноксикам, изоксикам), производные фенамовой кислоты (фенаматы) (мефенамовая кислота, меклофенамовая кислота, флуфенамовая кислота, толфенамовая кислота), селективные ингибиторы COX-2 (коксибы) (целекоксиб), сульфонанилиды (нимесулид), стероиды (например, гидрокортизон (кортизол), кортизона ацетат, преднизон, преднизолон, метилпреднизолон, дексаметазон, бетаметазон, триамцинолон, беклометазон, флудрокортизона ацетат, дезоксикортикостерона ацетат, альдостерон).

#### Анальгетические средства

В некоторых вариантах осуществления описанную в настоящей заявке комбинацию (например, VS-6063 или его фармацевтически приемлемую соль в комбинации с CH5126766 или его фармацевтически приемлемой солью) можно вводить с анальгетическими средствами. Анальгетики включают опиаты (например, морфин, кодеин, оксикодон, гидрокодон, дигидроморфин, петидин, бупренорфин, трамадол, венлафаксин), парацетомальные и нестероидные противовоспалительные средства (например, салицилаты (аспирин (ацетилсалициловая кислота), дифлунисал, сальсалат), производные пропионовой кислоты (ибупрофен, напроксен, фенопрофен, кетопрофен, флурбипрофен, оксапрозин, локсопрофен), производные уксусной кислоты (индометацин, сулиндак, этодолак, кеторолак, диклофенак, набуметон), производные эноловой кислоты (оксикам) (пироксикам, мелоксикам, теноксикам, дроксикам, лорноксикам, изоксикам), производные фенамовой кислоты (фенаматы) (мефенамовая кислота, меклофенамовая кислота, флуфенамовая кислота, толфенамовая кислота), селективные ингибиторы COX-2 (коксибы) (целекоксиб), сульфонанилиды (нимесулид).

#### Противорвотные средства

В некоторых вариантах осуществления описанную в настоящей заявке комбинацию (например, VS-6063 или его фармацевтически приемлемую соль в комбинации с CH5126766 или его фармацевтически приемлемой солью) можно вводить с противорвотным средством. Противорвотные средства включают антагонисты рецепторов 5-HT<sub>3</sub> (доласетрон (анземет), гранисетрон (китрил, санкузо), ондансетрон (зофран), трописетрон (навобан), палонсетрон (алокси), мirtазапин (ремерон)), антагонисты дофамина (домперидон, оланзапин, дроперидол, галоперидол, хлорпромазин, прометазин, прохлорперазин, метоклопрамид (реглан), ализаприд, прохлорперазин (компазин, стемзин, букастем, стеметил, фенотил), антагонист рецепторов NK1 (апрепитант (эмэнд), антигистаминные препараты (циклизин, дифенгидрамин (бенадрил), дименгидринат (гравол, драмамин), меклозин (бонин, антиверт), прометазин (пентазин, фенерган, промакот), гидроксизин), бензодиазапины (лоразепам, мидазолам), антихолинергические средства (гиосцин), стероиды (дексаметазон).

#### Гормональная терапия

В некоторых вариантах осуществления описанную в настоящей заявке

комбинацию (например, VS-6063 или его фармацевтически приемлемую соль в комбинации с СН5126766 или его фармацевтически приемлемой солью) вводят с гормональной терапией. Рост некоторых видов рака можно ингибировать, обеспечивая или блокируя определенные гормоны. Общие примеры гормоночувствительных опухолей включают некоторые виды рака молочной железы и предстательной железы. Удаление или блокирование эстрогена или тестостерона часто является важным дополнительным лечением. При некоторых видах рака введение агонистов гормонов, таких как прогестагены, может быть терапевтически полезным. В некоторых вариантах осуществления гормональные терапевтические средства можно использовать в сочетании с комбинацией, описанной в настоящей заявке (например, VS-6063 или его фармацевтически приемлемой солью в комбинации с СН5126766 или его фармацевтически приемлемой солью).

#### Лучевая терапия

В некоторых вариантах осуществления комбинация, описанная в настоящей заявке (например, VS-6063 или его фармацевтически приемлемая соль в комбинации с СН5126766 или его фармацевтически приемлемой солью), может использоваться в сочетании с лечением направленной энергией или частицами, или радиоизотопами, например лучевой терапией, например радиационной онкологией, для лечения пролиферативного заболевания, например рака, например рака, связанного с раковыми стволовыми клетками. Способы по изобретению можно вводить субъекту одновременно или последовательно вместе с лечением направленной энергией или частицами, или радиоизотопами. Например, способы по изобретению можно применять до, во время или после лечения направленной энергией или частицами, или радиоизотопами, или их комбинацией. Терапия направленной энергией или частицами может включать общее облучение тела, локальное облучение тела или точечное облучение. Направленная энергия или частица могут происходить от ускорителя, синхротрона, ядерной реакции, вакуумной трубки, лазера или от радиоизотопа. Терапия может включать дистанционную лучевую терапию, телетерапию, брахитерапию, лучевую терапию с закрытым источником, системную радиоизотопную терапию или лучевую терапию с открытым источником. Терапия может включать прием внутрь или размещение вблизи радиоактивного изотопа, например, радиоактивного йода, кобальта, цезия, калия, брома, фтора, углерода. Внешнее лучевое излучение может включать воздействие направленных альфа-частиц, электронов (например, бета-частиц), протонов, нейтронов, позитронов или фотонов (например, фотонов радиоволн, миллиметровых волн, микроволн, инфракрасного, видимого, ультрафиолетового, рентгеновского или гамма-излучения). Излучение может быть направлено на любую часть тела субъекта, нуждающегося в лечении.

#### Хирургическая операция

В некоторых вариантах осуществления комбинация, описанная в настоящей заявке (например, VS-6063 или его фармацевтически приемлемая соль в комбинации с СН5126766 или его фармацевтически приемлемой солью), может использоваться в

сочетании с хирургическим вмешательством, например хирургическим исследованием, вмешательством, биопсией, для лечения пролиферативного заболевания, например рака, например рака, связанного с раковыми стволовыми клетками. Способы по изобретению можно вводить субъекту одновременно или последовательно во время операции. Например, способы по изобретению можно применять до (предоперационно), во время или после (постоперационно) операции, или в виде комбинации вышеуказанных. Ингибитор FAK (например, VS-6063) можно вводить до (предоперационно) операции, а двойной ингибитор RAF/MEK (например, CH5126766) можно вводить во время или после (постоперационно) операции. Альтернативно, двойной ингибитор RAF/MEK (например, CH5126766) можно вводить до (предоперационно) операции, а ингибитор FAK (например, VS-6063) можно вводить во время или после (постоперационно) операции. Операция может представлять собой биопсию, во время которой берутся одна или несколько клеток для дальнейшего анализа. Биопсия может быть выполнена, например, скальпелем, иглой, катетером, эндоскопом, шпателем или ножницами. Биопсия может быть эксцизионной биопсией, инцизионной биопсией, толстоигольной биопсией или пункционной биопсией, например пункционной аспирационной биопсией. Операция может включать удаление локализованных тканей, подозреваемых или идентифицированных как раковые. Например, процедура может включать удаление ракового образования, припухлости, полипа или родинки. Процедура может включать удаление большего количества ткани, такой как грудь, кость, кожа, жир или мышца. Процедура может включать удаление части, или полное удаление, органа или узла, например, легкого, горла, языка, мочевого пузыря, шейки матки, яичника, яичка, лимфатического узла, печени, поджелудочной железы, головного мозга, глаза, почки, желчного пузыря, желудка, толстой кишки, прямой кишки или кишечника. В одном варианте осуществления рак представляет собой рак молочной железы, например, тройной негативный рак молочной железы, а операция представляет собой мастэктомию или лампэктомию.

#### *Терапия первой линии*

В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке описан способ лечения субъекта-человека, страдающего раком, при этом у субъекта лечение первой линии (например, первая линия терапии рака) не дало результатов (например, рецидив, нечувствителен к нему, не получил или получил мало пользы). Настоящее изобретение также описывает способ лечения человека, больного раком, где способы по изобретению вводят с дополнительным средством. В некоторых вариантах осуществления дополнительное средство представляет собой первую линию терапии рака.

Терапия первой линии обычно представляет собой первое лечение, применяемое для заболевания (например, рака, описанного в настоящей заявке). Она часто является частью стандартного набора лечений, таких как хирургическое вмешательство с последующей химиотерапией и лучевой терапией. При использовании отдельно терапия первой линии обычно считается лучшим лечением. Если она не излечивает болезнь или вызывает серьезные побочные эффекты, другое лечение(лечения) можно добавить или

использовать вместо нее. Терапию первой линии также называют индукционной терапией, первичной терапией и первичным лечением.

Например, терапия первой линии, например, при лимфоме Ходжкина, может включать: адцетрис (брентуксимаб ведотин), адриамицин PFS (доксорубицин гидрохлорид), адриамицин RDF (доксорубицин гидрохлорид), амбохлорин (хлорамбуцил), амбоксорин (хлорамбуцил), бленоксан (блеомицин), блеомицин, брентуксимаб ведотин, хлорамбуцил, клафен (циклофосфамид), циклофосфамид, цитоксан (циклофосфамид), дакарбазин, доксорубицин гидрохлорид, DTIC-Dome (дакарбазин), лейкоран (хлорамбуцил), линфолизин (хлорамбуцил), ломустин, матулан (прокарбазин гидрохлорид), неозар (циклофосфамид), прокарбазин гидрохлорид, велбан (винбластин сульфат), велсар (винбластин сульфат), винбластин сульфат, винкасар PFS (винкристин сульфат) и винкристин сульфат.

В некоторых вариантах осуществления терапия первой линии, например, лимфомы Ходжкина, включает введение комбинации терапевтических средств, например, терапевтических средств, описанных в настоящей заявке. Например, комбинация может включать доксорубицин гидрохлорид (адриамицин), блеомицин, винбластин сульфат и дакарбазин (т.е. ABVD). В качестве другого примера, комбинация может включать доксорубицин гидрохлорид (адриамицин), блеомицин, винбластин сульфат и этопозид (т.е. ABVE). В некоторых вариантах осуществления комбинация включает доксорубицин гидрохлорид (адриамицин), блеомицин, винбластин сульфат, этопозид, преднизон и циклофосфамид (т.е. ABVE-PC). В некоторых вариантах осуществления комбинация включает винкристин сульфат, доксорубицин гидрохлорид (адриамицин), метотрексат и преднизон (т.е. VAMP).

Одобренные терапевтические средства и комбинации для различных видов рака можно найти на веб-сайте Национального института рака Национального института здравоохранения по адресу <http://www.cancer.gov/cancertopics/druginfo/drug-page-index>.

#### *Терапия второй линии*

В некоторых вариантах осуществления в настоящей заявке описан способ лечения субъекта-человека, страдающего раком, при этом у субъекта лечение второй линии или более (например, второй линии терапии рака или третьей линии терапии рака) не дало результатов (например, рецидив, нечувствительность к нему, не получил или получил мало пользы). Настоящее изобретение также описывает способ лечения человека, больного раком, где способы по изобретению вводят с дополнительным средством. В некоторых вариантах осуществления дополнительное средство представляет собой терапию рака первой или второй линии. Терапия второй линии обычно относится к лечению, которое назначают, когда начальное лечение (например, терапия первой линии) не дает желаемого результата, например, не работает, неэффективно; перестает работать. Терапию второй линии обычно рассматривают или назначают, когда субъект не отвечает на начальное лечение или у него развивается резистентность к этому лечению (например, терапии первой линии). Например, терапию второй линии обычно рассматривают или

назначают субъекту с рецидивирующим или рефрактерным заболеванием.

*Введение и дозы*

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

В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят композицию (например, фармацевтическую композицию) перорально. В некоторых вариантах осуществления композицию (например, фармацевтическую композицию) вводят перорально в любой лекарственной форме, приемлемой для перорального применения, включая жидкий гель, таблетки или капсулы, сиропы, эмульсии и водные суспензии. Жидкие гели могут включать желатины, пластификаторы и/или вещества, придающие непрозрачность, необходимые для достижения подходящей консистенции, и могут быть покрыты энтеросолюбильными покрытиями, одобренными для использования, например, шеллаками. Дополнительные загустители, например, камеди, например ксантановая камедь, крахмалы, например кукурузный крахмал, или глютен могут быть добавлены для достижения желаемой консистенции композиции (например, фармацевтической композиции) при использовании в качестве пероральной лекарственной формы. При желании могут быть добавлены определенные подсластители, и/или ароматизаторы, и/или красители.

В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят композицию (например, фармацевтическую композицию) в форме, подходящей для перорального введения, такой как таблетка, капсула, пилюля, порошок, лекарственные формы с замедленным высвобождением, раствор и суспензия. Композиция (например, фармацевтическая композиция) может быть представлена в виде стандартных лекарственных форм, подходящих для однократного введения точных доз. Фармацевтические композиции могут включать, в дополнение к соединению, описанному в настоящей заявке (например, ингибитору FAK (например, VS-6063); двойному ингибитору RAF/MEK (например, CN5126766)) фармацевтически приемлемый носитель и могут дополнительно включать один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов, таких как, например, эксципиенты, смазывающие вещества (покрывающие агенты), связующие, разрыхлители, стабилизаторы, ароматизаторы, основы, диспергаторы, разбавители, поверхностно-активные вещества, эмульгаторы и т.п. Кроме того, таблетка может включать другие лекарственные или фармацевтические средства, носители и/или адъюванты.

Примеры эксципиентов включают крахмалы (крахмал, картофельный крахмал, кукурузный крахмал и т.п.), лактозу, кристаллическую целлюлозу и гидрофосфат кальция.

Примеры смазывающих веществ (покрывающих агентов) включают этилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, шеллак,

тальк, карнаубский воск и парафин.

Примеры связующих включают поливинилпирролидон и макрогол, а также такие же соединения, как указано для эксципиента.

Примеры разрыхлителей включают химически модифицированные крахмалы и целлюлозы, такие как натрий кроскармеллоза, натрий карбоксиметилкрахмал и сшитый поливинилпирролидон, а также такие же соединения, как указано для эксципиента.

Примеры стабилизаторов включают: сложные эфиры параоксибензойной кислоты, такие как метилпарабен и пропилпарабен; бензалконий хлорид; фенолы, такие как фенол и крезол; тимеросал; дегидроуксусную кислоту; и сорбиновую кислоту.

Примеры ароматизаторов включают подсластители, подкислители и ароматизаторы, которые обычно используются.

Примеры оснований включают: жиры, такие как свиной жир; растительные масла, такие как оливковое масло и кунжутное масло; высшие спирты, такие как стеариловый спирт и цетанол; животные масла; ланолиновую кислоту; вазелин; парафины; бентонит; глицерин; и гликолевые масла.

Примеры диспергаторов включают производные целлюлозы (аравийская камедь, трагакант, метилцеллюлоза и т.п.), полиэфиры стеариновой кислоты, сорбитан сесквиолеат, моностеарат алюминия, альгинат натрия, полисорбаты и сложные эфиры сорбитана и жирных кислот.

Примеры растворителей и разбавителей в жидких композициях включают фенол, хлоркрезол, очищенную воду и дистиллированную воду.

Примеры поверхностно-активных веществ и эмульгаторов включают полисорбат 80, полиоксил 40 стеарат и лауромакрогол.

Предпочтительное процентное содержание ингибитора RAF/МЕК (например, CH5126766) или ингибитора FAK (например, VS-6063), содержащегося в композиции, будет различаться в зависимости от лекарственной формы, но обычно оно составляет от 0,01% до 100% по массе в расчете на общую массу композиции.

Содержание ингибитора RAF/МЕК (например, CH5126766) в препарате может быть установлено в соответствии с заданной дозировкой. Предпочтительное содержание составляет, например, от 0,01 мг до 10 мг; для капсулы оно может составлять, например, от 0,1 мг до 4 мг. Более предпочтительное содержание составляет, например, 0,8 мг.

Примеры фармацевтических композиций включают прессованные таблетки (например, таблетки прямого прессования), например, содержащие ингибитор FAK (например, VS-6063); или двойной ингибитор RAF/МЕК (например, CH5126766).

Также обеспечиваются таблетки, включающие активный или терапевтический ингредиент (например, соединение, описанное в настоящей заявке (например, ингибитор FAK (например, VS-6063) и двойной ингибитор RAF/МЕК (например, CH5126766)). В дополнение к активным или терапевтическим ингредиентам таблетки могут содержать ряд инертных веществ, таких как носители. Фармацевтически приемлемые носители могут представлять собой стерильные жидкости, такие как вода и масла, включая масла

нефтяного, растительного или синтетического происхождения, такие как арахисовое масло, кунжутное масло и т.п. Солевые растворы и водный раствор декстрозы также можно использовать в качестве жидких носителей. Таким образом, пероральные лекарственные формы для применения в соответствии с настоящим изобретением могут быть сформулированы обычным образом с использованием одного или нескольких фармацевтически приемлемых носителей, включающих эксципиенты и вспомогательные вещества, которые облегчают переработку активных ингредиентов в препараты, которые можно использовать в фармацевтике.

Эксципиенты могут придавать прессуемым материалам хорошие характеристики текучести порошка и прессуемости. Примеры эксципиентов описаны, например, в *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (5-е издание) под редакцией Raymond C. Rowe, Paul J. Sheskey и Sian C. Owen; Издательство: Pharmaceutical Press.

Для перорального введения активные ингредиенты, например, соединение, описанное в настоящей заявке (например, ингибитор FAK (например, VS-6063); двойной ингибитор RAF/MEK (например, CH5126766)), легко можно сформулировать в композицию путем объединения активных ингредиентов с фармацевтически приемлемыми носителями, хорошо известными в данной области. Такие носители обеспечивают возможность формулирования активных ингредиентов по изобретению в виде таблеток, пилюль, капсул, жидкостей, гелей, сиропов, взвесей, порошков или гранул, суспензий или растворов в воде или неводных средах и т.п. для перорального приема субъектом. Фармакологические препараты для перорального применения можно получить с использованием твердого эксципиента, необязательного измельчения полученной смеси и обработки смеси гранул, после добавления при желании подходящих вспомогательных веществ, с получением, например, таблеток. Могут быть желательны подходящие эксципиенты, такие как разбавители, связующие или разрыхлители. Кроме того, ингибитор FAK (например, VS-6063) и двойной ингибитор RAF/MEK (например, CH5126766) можно сформулировать в отдельные композиции в соответствии с описанным выше способом.

Дозировка может варьироваться в зависимости от используемой лекарственной формы и используемого пути введения. Точный состав, способ введения и дозировка могут быть выбраны врачом в зависимости от состояния пациента. (См., например, Fingl, et al., 1975, in "The Pharmacological Basis of Therapeutics"). Могут потребоваться более низкие или более высокие дозы, чем указанные выше. Конкретные дозы и схемы лечения для любого конкретного субъекта будут зависеть от множества факторов, включая активность конкретного используемого соединения, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, режим питания, время введения, скорость экскреции, комбинацию лекарственных средств, тяжесть и течение заболевания, состояния или симптомов, предрасположенность субъекта к заболеванию, состоянию или симптомам, а также заключение лечащего врача. Курс терапии может включать одно или несколько отдельных введений соединения, описанного в настоящей заявке (например, VS-6063 или его

фармацевтически приемлемой соли, и/или CH5126766 или его фармацевтически приемлемой соли).

Лекарственные формы для перорального введения при желании могут быть представлены в упаковке или дозирующем устройстве, таком как одобренный FDA набор, который может содержать одну или несколько стандартных лекарственных форм, содержащих активный ингредиент. Упаковка может, например, включать металлическую или пластиковую фольгу, такую как блистерная упаковка. К упаковке или дозирующему устройству могут прилагаться инструкции по применению. К упаковке или дозирующему устройству может прилагаться уведомление, присоединенное к контейнеру, в форме, предписанной государственным органом, регулирующим производство, использование или продажу фармацевтических препаратов, которое отражает одобрение регулирующим органом формы композиций для введения человеку или животным. Такое уведомление, например, может быть маркировкой, одобренной Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США для отпускаемых по рецепту лекарств, или листком-вкладышем.

Режим дозирования, используемый в настоящем изобретении, позволяет вводить двойной ингибитор RAF/MEK (например, CH5126766) в комбинации с ингибитором FAK (например, VS-6063) в течение длительных периодов времени, сводя к минимуму побочные эффекты и сохраняя эффективность лекарственного средства. Кроме того, режим дозирования и комбинация позволяют лечить или предотвращать клеточные пролиферативные расстройства, особенно рак, при минимизации нагрузки на пациентов.

#### *Определения*

В настоящей заявке артикли “a” и “an” относятся к одному или более чем одному (например, по меньшей мере одному) грамматическому объекту артикля.

Используемые в настоящей заявке термины “примерно” и “приблизительно” относятся к приемлемой степени погрешности измеряемой величины с учетом характера или точности измерений. Примерные степени погрешности находятся в пределах 20 процентов (%), типично в пределах 10% и более типично в пределах 5% от заданного значения или диапазона значений.

Как используется в настоящей заявке, количество соединения, эффективное для лечения заболевания или расстройства, описанного в настоящей заявке (например, аномального клеточного роста, например рака (например, рака, описанного в настоящей заявке)), “эффективное количество” или “эффективный курс” относится к количеству соединения, которое эффективно при введении одной или нескольких доз субъекту для лечения субъекта или для излечения, уменьшения тяжести, облегчения или улучшения состояния субъекта с заболеванием или расстройством, описанным в настоящей заявке (например, аномальным клеточным ростом, например раком (например, раком, описанным в настоящей заявке)), выше ожидаемого в отсутствие такого лечения (например, лечение плацебо).

Термин “фармацевтически приемлемый”, используемый в настоящей заявке,

относится к соединению или носителю (например, эксципиенту), который можно вводить субъекту вместе с соединением, описанным в настоящей заявке (например, VS-6063 или его фармацевтически приемлемой солью, и/или CN5126766 или его фармацевтически приемлемой солью), и который не нарушает его фармакологическую активность и нетоксичен при введении в дозах, достаточных для доставки терапевтического количества соединения.

Термин “фармацевтически приемлемые соли”, используемый в настоящей заявке, относится к производным соединения, описанного в настоящей заявке (например, VS-6063 или его фармацевтически приемлемая соль, и/или CN5126766 или его фармацевтически приемлемая соль), где соединение модифицировано путем преобразования существующего кислотного или основного фрагмента в его солевую форму. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают соли минеральных или органических кислот основных остатков, таких как амины; щелочные или органические соли кислотных остатков, таких как карбоновые кислоты; и т.п. Фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению включают обычные нетоксичные соли описанного в настоящей заявке соединения, образованные, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Фармацевтически приемлемые соли по изобретению могут быть синтезированы из соединения, описанного в настоящей заявке (например, VS-6063 или его фармацевтически приемлемой соли, и/или CN5126766 или его фармацевтически приемлемой соли), которое содержит основную или кислотную группу, обычными химическими методами. Как правило, такие соли могут быть получены путем взаимодействия форм свободной кислоты или основания этих соединений со стехиометрическим количеством соответствующего основания или кислоты в воде или в органическом растворителе, или в их смеси; как правило, предпочтительны неводные среды, такие как эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил. Перечни подходящих солей можно найти в Remington's Pharmaceutical Sciences, 17-е изд., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418, а также в Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977), каждый из которых включен в настоящую заявку посредством ссылки во всей полноте. Примеры фармацевтически приемлемых солей также включают: соли неорганических кислот, такие как гидрохлориды, гидробромиды, гидройодиды, сульфаты и фосфаты; сульфонаты, такие как метансульфонаты, бензолсульфонаты и толуолсульфонаты; карбоксилаты, такие как формиаты, ацетаты, оксалаты, малеаты, fumarаты, цитраты, малаты, сукцинаты, малонаты, глюконаты, манделаты, бензоаты, салицилаты, фторацетаты, трифторацетаты, тартраты, пропионаты и глутараты; соли щелочных металлов, такие как соли лития, соли натрия, соли калия, соли цезия и соли рубидия; соли щелочно-земельных металлов, такие как соли магния и соли кальция; и соли аммония, такие как соли аммония, соли алкиламмония, соли диалкиламмония, соли триалкиламмония и соли тетраалкиламмония.

Термин “лекарственная форма для перорального применения”, как он используется в настоящей заявке, относится к композиции или среде, используемой для введения

средства, например терапевтического средства, например соединения, описанного в настоящей заявке, субъекту. Как правило, пероральную лекарственную форму вводят через рот, однако “пероральная лекарственная форма” предназначена для обозначения любого вещества, которое вводится субъекту и абсорбируется через мембрану, например через слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, включая, например рот, пищевод, желудок, тонкий кишечник, толстый кишечник и толстую кишку. Например, “пероральная лекарственная форма” охватывает раствор, который вводят через зонд для питания в желудок.

Термин “лечить” или “лечение”, используемый в настоящей заявке, относится к применению или введению соединения, отдельно или в комбинации с дополнительным средством, субъекту, например субъекту, который имеет заболевание или расстройство, описанное в настоящей заявке (например, аномальный клеточный рост, например рак (например, рак, описанный в настоящей заявке)), или страдает от заболевания или расстройства, описанного в настоящей заявке (например, аномального клеточного роста, например рака (например, рака, описанного в настоящей заявке)), имеет симптом заболевания или расстройства, описанного в настоящей заявке (например, аномального клеточного роста, например рака (например, рака, описанного в настоящей заявке)), или предрасположенность к заболеванию или расстройству, описанному в настоящей заявке (например, аномальному клеточному росту, например раку (например, раку, описанному в настоящей заявке)), с целью лечения, исцеления, уменьшения тяжести, облегчения, изменения, исправления, ослабления, улучшения или воздействия на заболевание или расстройство, описанное в настоящей заявке (например, аномальный клеточный рост, например рак (например, рак, описанный в настоящей заявке)).

Фраза “в комбинации с” и термины “совместное введение”, “совместно вводимый” или “совместное обеспечение”, используемые в настоящей заявке в контексте введения соединения, описанного в настоящей заявке, или терапии, описанной в настоящей заявке, означают, что два (или более) разных соединения или терапевтических средства доставляются субъекту во время его заболевания или расстройства (например, рака), например, два (или более) различных соединения или терапевтических средства доставляются субъекту после того, как у субъекта было диагностировано заболевание или расстройство (например, заболевание или расстройство, описанное в настоящей заявке, например рак), и до того, как заболевание или расстройство было излечено или устранено, или лечение было прекращено по другим причинам. Комбинации могут достигать синергетических результатов, т.е. более высоких, чем аддитивные результаты, например, больше по меньшей мере на 20, 50, 70 или 100%, чем аддитивные.

Используемая в настоящей заявке фраза “синергетический эффект” относится к большему, чем аддитивный эффект (например, терапевтический эффект) двух или более соединений или композиций. Иллюстративный синергетический эффект включает введение количества ингибитора FAK (например, VS-6063), используемого (например, вводимого) в комбинации с количеством двойного ингибитора RAF/MEK (например,

СН5126766), которое приводит к терапевтическому эффекту, который больше, чем аддитивный терапевтический эффект каждого ингибитора, используемого отдельно.

“Курс терапии”, как указано в настоящей заявке, включает одно или несколько отдельных введений терапевтического средства. Курс терапии может включать один или несколько циклов терапевтического средства.

“Цикл”, как используется в настоящей заявке в контексте цикла введения лекарственного средства, относится к периоду времени, в течение которого лекарственное средство вводят пациенту. Предпочтительно один цикл равен четырем неделям.

В настоящей заявке представлены многочисленные диапазоны, например диапазоны количества лекарственного средства, вводимого в день. В некоторых вариантах осуществления диапазон включает обе конечные точки. В других вариантах осуществления диапазон исключает одну или обе конечные точки. Например, диапазон может исключать нижнюю конечную точку. Таким образом, в таком варианте осуществления диапазон от 100 до 400 мг/день, за исключением нижней конечной точки, будет охватывать количество больше 100, которое меньше или равно 400 мг/день.

Используемый в настоящей заявке термин “субъект” включает человека и животных, отличных от человека. В некоторых вариантах осуществления субъектом является человек. Типичные субъекты-люди включают человека, имеющего заболевание или расстройство, описанное в настоящей заявке (например, аномальный клеточный рост, например рак (например, рак, описанный в настоящей заявке)), или страдающего заболеванием или расстройством, описанным в настоящей заявке (например, аномальным клеточным ростом, например раком (например, раком, описанным в настоящей заявке)). Термин “отличные от человека животные” по изобретению включает всех позвоночных, например, не являющихся млекопитающими (таких как куры, амфибии, рептилии), и млекопитающих, таких как приматы, не относящиеся к человеку, одомашненных и/или сельскохозяйственно-полезных животных, например, овец, собак, кошек, коров, свиней и т.д.

Фраза “два раза в неделю” означает, что двойной ингибитор RAF/MEK (например, СН5126766) вводят два раза в течение одной недели. Введение можно осуществлять два раза в один и тот же день или один раз в день в разные дни (которые могут быть последовательными), но предпочтительно осуществлять его в разные дни. Более предпочтительно введение осуществляют в 1-й и 4-й дни или во 2-й и 5-й дни периода, например, так, чтобы вводить двойной ингибитор RAF/MEK (например, СН5126766) с интервалами между дозами как можно более равномерными, т.е. с интервалом между дозами 3-4 дня. Недельный период может начинаться, например, в понедельник или, например, во вторник. Когда два введения осуществляют в разные дни, каждое из них может быть в любое время дня, но предпочтительно в одно и то же время дня (например, после завтрака).

### **Примеры**

Описанные далее репрезентативные примеры предназначены для лучшей

иллюстрации изобретения, но не предназначены и не должны рассматриваться в качестве ограничивающих объем изобретения.

В Примерах 1 и 2 ниже и в Таблицах 1-4 ниже “CH5126766” означает калиевую соль CH5126766, а “VS-6063” означает VS-6063 гидрохлорид.

**Пример 1. Фаза I испытания комбинации VS-6063 (ингибитор FAK) и CH5126766 (двойной ингибитор RAF/MEK) у пациентов с распространенными солидными опухолями [NCT03875820].**

#### *Методы*

В испытании исследовали когорту повышения дозы, когорту с обязательной биопсией и расширенные когорты. CH5126766 вводили два раза в неделю, а VS-6063 вводили два раза в день (BD). Каждый цикл состоял из введения обоих лекарственных средств по следующей схеме: введение в течение 3 недель и перерыв в одну неделю (1 цикл=4 недели). В когорте повышения дозы тестировали 3 уровня дозы. Уровень дозы 1 включал схему 3,2 мг CH5126766+200 мг BD VS-6063, Уровень дозы 2A 4 мг CH5126766+200 мг BD VS-6063, и Уровень дозы 2B 3,2 мг CH5126766+400 мг BD VS-6063. Определяли максимальную дозу, при которой не более чем у 1 из 6 пациентов при одинаковом уровне дозы возникает лекарственная токсичность (DLT), как указано в протоколе. Оценивали профиль безопасности и токсичности CH5126766 и VS-6063. Определяли причинно-следственную связь и степень серьезности каждого нежелательного явления в соответствии с Общими терминологическими критериями нежелательных явлений (CTCAE) версии 4.0 Национального института рака (NCI). Реакцию на заболевание по критериям RECIST версии 1.1 исследовали каждые два цикла. Сывороточный опухолевый маркер(маркеры) также исследовали у подходящих пациентов. Также были собраны данные, относящиеся к выживаемости без прогрессирования.

#### *Результаты*

Наиболее частыми побочными эффектами при повышении дозы были сыпь и тошнота, не ограничивающая дозу, и гипербилирубинемия. Никаких DLT не наблюдалось в обеих когортах 1 и 2A. DLT, такие как сыпь 2 степени, требующие прерывания введения или снижения дозы в цикле 1, наблюдались в когорте 2B (соответствующей уровню дозы 2B), таким образом, когорта 2A (соответствующая уровню дозы 2A) была признана как рекомендованная доза для фазы 2 (R2PD). Рак яичников с мутациями KRAS (3 серозной аденокарциномы низкой степени злокачественности и 1 муцинозной аденокарциномы), рак легкого с мутацией KRAS, поддающийся оценке ответа, имели частичный ответ. Два NRAS-мутантных рака толстой кишки/прямой кишки были пролечены, показывая снижение уровней СЕА более чем на 50% при стабильном заболевании. Рак поджелудочной железы с мутацией KRAS показал незначительный ответ (-19%, -14% и -11% в циклах 2, 4 и 6, соответственно) с более чем 50% снижением уровня СА19-9.

Репрезентативные результаты определения ответа на заболевание, сывороточного опухолевого маркера(маркеров) и продолжительности лечения, полученные к настоящему

времени, показаны в Примере 2.

*Выводы*

Комбинация CH5126766 и VS-6063 хорошо переносится и высокоактивна у пациентов с раком яичников и другими опухолями с мутациями KRAS и/или NRAS.

**Пример 2. Комбинация CH5126766 и VS-6063 у пациентов с распространенными солидными опухолями.**

В Таблицах 1-4 ниже “CH” представляет собой калиевую соль CH5126766, которую вводили два раза в неделю, и “VS” представляет собой VS-6063 гидрохлорид, который вводили два раза в день (BID). Каждый цикл состоял из введения обоих лекарственных средств по схеме 3 недели введения и одна неделя перерыв (1 цикл=4 недели). “PR” означает частичный ответ; “SD” означает стабильное заболевание; и “N/A” означает отсутствие данных.

Таблица 1

Комбинация CH5126766 и VS-6063, вводимая пациентам с раком яичника

ID испытания Уровень дозы	Типы опухолей	мутац ия	Перв ая доза	Наилуч ший ответ	Разм ер опух оли, %	Общий ответ	Уров ень CA12 5%	Ответ	Статус**
101001 CH: 3,2 мг VS: 200 мг	Серозная карцинома яичника с низкой степенью злокачестве нности	KRAS	19/12 /2017	PR	-43 (Цик л 12)	PR	-75 (Цик л 6)	PR	В период участия в исследова нии (в цикле 20)
101002 CH: 3,2 мг VS: 200 мг	Серозная папиллярная карцинома яичника с низкой степенью злокачестве нности	ATM & KRAS	30/01 /2018	PR	-57 (Цик л 12)	PR	-93 (Цик л 12)	PR	В период участия в исследова нии (в цикле 19)
101008 CH: 4,0 мг VS: 200 мг	Муцинозная аденокарцин ома яичника	KRAS	03/04 /2018	PR	-63 (Цик л 6)	PR	N/A	N/A	Выбывши й из исследова ния после цикла 15
101009 CH: 4,0мг VS: 200мг	Серозная аденокарцин ома яичника с низкой степенью злокачестве нности	KRAS, CA125 secretor	24/04 /2018	PR	-55 (Цик л 10)	PR	-94 (Цик л 10)	PR	В период участия в исследова нии (в цикле 16)

\*\* Прекращение сбора данных 18 июня 2019 г.

Таблица 2

Комбинация CH5126766 и VS-6063, вводимая пациентам с NSCLC

ID испытания Уровень дозы	Типы опухолей	мутация	Первая доза	Наилучший ответ	Размер опухоли, %	Общий ответ	Статус**
101010 CH: 4,0 мг VS: 200 мг	NSCLC	KRAS	05/06/2018	PR	-46 (Цикл 2)	PR	Выбывший из исследования после цикла 4

\*\* Прекращение сбора данных 18 июня 2019 г.

Таблица 3

Комбинация CH5126766 и VS-6063, вводимая пациентам с колоректальным раком

ID испытания Уровень дозы	Типы опухолей	мутация	Первая доза	Наилучший ответ	Размер опухоли, %	Общий ответ	Уровень CEA, %	Уровень CA19-9, %	Статус**
------------------------------	---------------	---------	-------------	-----------------	-------------------	-------------	----------------	-------------------	----------

101004 CH: 4,0 мг VS: 200 мг	Колоректальный	NRAS, MSI стабильн.	22/03/2018	SD	+11 (Цикл 2)	SD	-54 (Цикл 2)	N/A	Выбывший из исследования после цикла 4
101013 CH: 4,0 мг VS: 200 мг	Рак прямой кишки	NRAS, ATM потеря	19/09/2018	SD	+11 (Цикл 2)	SD	-50 (Цикл 4)	-29 (Цикл 4)	Выбывший из исследования после цикла 4

\*\* Прекращение сбора данных 18 июня 2019 г.

Таблица 4

Комбинация CH5126766 и VS-6063, вводимая пациентам с раком поджелудочной железы

ID испытания Уровень дозы	Типы опухолей	мутация	Первая доза	Наилучший ответ	Размер опухоли, %	Общий ответ	Уровень CA19-9, %	Статус**
102003 CH: 4,0 мг VS: 200 мг	Аденокарцинома поджелудочной железы	KRAS	16/11/2018	SD	-19 (Цикл 2)	SD	-54 (Цикл 4)	Выбывший из исследования после цикла 6

\*\* Прекращение сбора данных 18 июня 2019 г.

**ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ**

1. Способ лечения субъекта, страдающего раком, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества VS-6063 или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с CN5126766 или его фармацевтически приемлемой солью, осуществляя, таким образом, лечение субъекта, где рак представляет собой рак с мутацией RAS.

2. Способ по п. 1, где CN5126766 или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой калиевую соль CN5126766.

3. Способ по п. 1 или 2, где рак выбран из группы, состоящей из рака яичника, рака легкого, рака толстой кишки и рака поджелудочной железы.

4. Способ по любому из пп. 1-3, где рак представляет собой рак яичника.

5. Способ по п. 4, где рак яичника представляет собой серозный рак яичника с низкой степенью злокачественности.

6. Способ по любому из пп. 1-3, где рак представляет собой рак легкого.

7. Способ по любому из пп. 1-3, где рак представляет собой рак толстой кишки.

8. Способ по любому из пп. 1-3, где рак представляет собой рак поджелудочной железы.

9. Способ по любому из пп. 1-8, где CN5126766 или его фармацевтически приемлемую соль вводят два раза в неделю.

10. Способ по любому из пп. 1-9, где VS-6063 или его фармацевтически приемлемую соль вводят два раза в день.

11. Способ по любому из пп. 1-9, где VS-6063 или его фармацевтически приемлемую соль вводят один раз в день.

12. Способ по любому из пп. 1-11, где CN5126766 или его фармацевтически приемлемую соль и VS-6063 или его фармацевтически приемлемую соль вводят по меньшей мере в течение трех недель.

13. Способ по любому из пп. 1-12, где CN5126766 или его фармацевтически приемлемую соль и VS-6063 или его фармацевтически приемлемую соль независимо вводят циклически в течение трех недель с последующим перерывом в течение одной недели.

14. Способ по любому из пп. 1-12, где CN5126766 или его фармацевтически приемлемую соль и VS-6063 или его фармацевтически приемлемую соль вводят одновременно циклически в течение трех недель с последующим перерывом в течение одной недели.

15. Способ по любому из пп. 1-14, где CN5126766 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе от около 0,5 мг до около 10 мг.

16. Способ по любому из пп. 1-14, где CN5126766 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе около 4 мг.

17. Способ по любому из пп. 1-14, где CN5126766 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе 3,2 мг.

18. Способ по любому из пп. 1-17, где VS-6063 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе от около 100 мг до около 400 мг.
19. Способ по любому из пп. 1-17, где VS-6063 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе от около 100 мг до около 500 мг.
20. Способ по любому из пп. 1-17, где VS-6063 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе от около 200 мг до около 500 мг.
21. Способ по любому из пп. 1-17, где VS-6063 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе от около 200 мг до около 600 мг.
22. Способ по любому из пп. 1-14, где CH5126766 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе от около 0,5 мг до около 10 мг, а VS-6063 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе от около 100 мг до около 400 мг.
23. Способ по любому из пп. 1-14, где CH5126766 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе около 4 мг два раза в неделю, а VS-6063 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе около 200 мг два раза в день.
24. Способ по любому из пп. 1-14, где CH5126766 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе 3,2 мг два раза в неделю, а VS-6063 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе 200 мг два раза в день.
25. Способ по любому из пп. 1-14, где CH5126766 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе около 4 мг два раза в неделю, а VS-6063 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе около 400 мг два раза в день.
26. Способ по любому из пп. 1-14, где CH5126766 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе 3,2 мг два раза в неделю, а VS-6063 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе 400 мг два раза в день.
27. Способ лечения субъекта, страдающего раком, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества CH5126766 или его фармацевтически приемлемой соли, в комбинации с VS-6063 или его фармацевтически приемлемой солью.
28. Способ по п. 27, где рак выбран из группы, состоящей из рака яичника, рака легкого, рака толстой кишки и рака поджелудочной железы.
29. Способ по п. 27 или 28, где рак представляет собой рак яичника.
30. Способ по п. 29, где рак яичника представляет собой серозный рак яичника с низкой степенью злокачественности.
31. Способ по п. 27 или 28, где рак представляет собой рак легкого.
32. Способ по п. 27 или 28, где рак представляет собой рак толстой кишки.
33. Способ по п. 27 или 28, где рак представляет собой рак поджелудочной железы.
34. Способ по любому из пп. 27-33, где CH5126766 или его фармацевтически приемлемую соль вводят два раза в неделю.
35. Способ по любому из пп. 27-34, где VS-6063 или его фармацевтически приемлемую соль вводят два раза в день.
36. Способ по любому из пп. 27-34, где VS-6063 или его фармацевтически

приемлемую соль вводят один раз в день.

37. Способ по любому из пп. 27-36, где CH5126766 или его фармацевтически приемлемую соль и VS-6063 или его фармацевтически приемлемую соль вводят по меньшей мере в течение трех недель.

38. Способ по любому из пп. 27-37, где CH5126766 или его фармацевтически приемлемую соль и VS-6063 или его фармацевтически приемлемую соль независимо вводят циклически в течение трех недель с последующим перерывом в течение одной недели.

39. Способ по любому из пп. 27-37, где CH5126766 или его фармацевтически приемлемую соль и VS-6063 или его фармацевтически приемлемую соль вводят одновременно циклически в течение трех недель с последующим перерывом в течение одной недели.

40. Способ по любому из пп. 27-39, где CH5126766 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе от около 0,5 мг до около 10 мг.

41. Способ по любому из пп. 27-39, где CH5126766 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе около 4 мг.

42. Способ по любому из пп. 27-39, где CH5126766 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе 3,2 мг.

43. Способ по любому из пп. 27-42, где VS-6063 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе от около 100 мг до около 400 мг.

44. Способ по любому из пп. 27-42, где VS-6063 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе от около 100 мг до около 500 мг.

45. Способ по любому из пп. 27-42, где VS-6063 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе от около 200 мг до около 500 мг.

46. Способ по любому из пп. 27-42, где VS-6063 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе от около 200 мг до около 600 мг.

47. Способ по любому из пп. 27-39, где CH5126766 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе от около 0,5 мг до около 10 мг, а VS-6063 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе от около 100 мг до около 400 мг.

48. Способ по любому из пп. 27-39, где CH5126766 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе около 4 мг два раза в неделю, а VS-6063 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе около 200 мг два раза в день.

49. Способ по любому из пп. 27-39, где CH5126766 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе 3,2 мг два раза в неделю, а VS-6063 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе 200 мг два раза в день.

50. Способ по любому из пп. 27-39, где CH5126766 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе около 4,0 мг два раза в неделю, а VS-6063 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе около 400 мг два раза в день.

51. Способ по любому из пп. 27-39, где CH5126766 или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе 3,2 мг два раза в неделю, а VS-6063 или его

фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе 400 мг два раза в день.

52. Способ по любому из пп. 27-51, где рак вызван мутацией в RAS или BRAF.

53. Способ по любому из пп. 27-51, где рак вызван мутацией KRAS или мутацией NRAS.