

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202290980 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.07.22

(22) Дата подачи заявки
2020.09.23

(51) Int. Cl. *A61K 31/519* (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) СПОСОБЫ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ

(31) 62/905,107

(32) 2019.09.24

(33) US

(86) PCT/US2020/052185

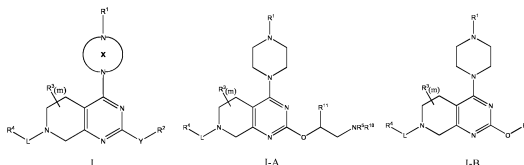
(87) WO 2021/061749 2021.04.01

(71) Заявитель:
МИРАТИ ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК.
(US)

(72) Изобретатель:
Брир Дэвид, Кристенсен Джеймс Гейл,
Олсон Пит (US)

(74) Представитель:
Хмара М.В. (RU)

(57) Изобретение относится к способам комбинированной терапии для лечения рака, связанного с G12C KRas. В частности, настоящее изобретение относится к способам лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающим введение субъекту терапевтически эффективного количества комбинации агента, который блокирует передачу сигналов рецептора запрограммированной гибели 1 (PD-1) и лиганда запрограммированной гибели 1 (PD-L1), и ингибитора G12C KRas формулы I, формулы I-A или формулы I-B, к наборам, содержащим указанные композиции, и к способам их применения.



A1

202290980

202290980

A1

СПОСОБЫ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0001] Настоящее изобретение относится к способам комбинированной терапии, подходящим для лечения рака. В частности, настоящее изобретение относится к терапевтически эффективным комбинациям агента, нарушающего передачу сигналов по оси белка запрограммированной гибели клетки 1 (PD-1) и лиганда-1 запрограммированной гибели клетки (PD-L1) («ингибитора PD-1/PD-L1»), и ингибитора G12C KRas, к наборам, содержащим указанные композиции, и к способам их применения.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

10 [0002] Гомолог вирусного онкогена крысиной саркомы Кирстена 2 («KRas») представляет собой небольшую ГТФазу и является членом семейства онкогенов Ras. KRas служит молекулярным переключателем, который циклически переключается между неактивным (связанным с ГДФ) и активным (связанным с ГТФ) состояниями для передачи предшествующих клеточных сигналов, поступающих от нескольких тирозинкиназ, на последующие эффекторы каскада, регулирующие разнообразные процессы, включая пролиферацию клеток (например, см. Alamgeer et al., (2013) Current Opin Pharmacol. 13:394-401).

[0003] Роль активированного KRas при злокачественных образованиях была замечена более тридцати лет назад (например, см. Der et al., (1982) Proc. Natl Acad. Sci. USA 79(11):3637-3640). Нарушение экспрессии KRas происходит примерно в 20% от всех случаев раковых заболеваний, и онкогенные мутации KRas, которые стабилизируют связывание ГТФ и приводят к конститутивной активации KRas и последующей сигнальной системы, отмечаются в 25-30% случаев аденокарциномы легкого (например, см. Samatar and Poulidakos (2014) Nat Rev Drug Disc 13(12): 928-942 doi:10.1038/nrd428). Однонуклеотидные замены, которые вызывают миссенс-мутации в кодонах 12 и 13 первичной аминокислотной последовательности KRas, составляют примерно 40% от указанных драйверных мутаций KRas при аденокарциноме легкого, причем трансверсия G12C является наиболее распространенной активирующей мутацией (например, см. Dogan et al., (2012) Clin Cancer Res. 18(22):6169-6177, опубликовано в сети Интернет 26 сентября 2012 года. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-3265).

[0004] Онкогенные мутации KRas создают иммуносупрессивное микроокружение, что приводит к резистентности к терапии блокадой иммунных контрольных точек (ICB), включая ингибиторы анти-PD-1 и анти-PD-L1. Показано, что активированный KRas подавляет экспрессию регуляторного фактора интерферонов 2 (IRF2), который непосредственно подавляет экспрессию CXCL3. Такая KRas-опосредованная репрессия IRF2 приводит к повышенной экспрессии CXCL3, который связывается с CXCR2 на супрессорных клетках миелоидного происхождения (MDSC), ускоряя миграцию указанных клеток в микроокружение опухоли. Установлена роль KRAS в модулировании иммунного микроокружения и первичной резистентности к ICB при колоректальном раке на поздней стадии. При колоректальном раке резистентность KRAS-экспрессирующих опухолей к анти-PD-1 может быть преодолена посредством усиленной экспрессии IRF2 или ингибирования CXCR2 (например, см. Liao et al., (2019) *Cancer Cell* 35:559 – 572).

[0005] Кроме того, было показано, что передача сигналов онкогенного KRas усиливает иммунорезистентность опухоли к терапии ICB посредством стабилизации мРНК PD-L1 вследствие репрессии белка тристетрапролина (TTP), связывающего элемент с высоким содержанием AU, который подавляет экспрессию PD-L1 через элементы с высоким содержанием AU в 3'-нетранслируемой области (UTR) мРНК PD-L1 (например, см. Coelho et al., (2017) *Immunity* 47(6):1083-1099).

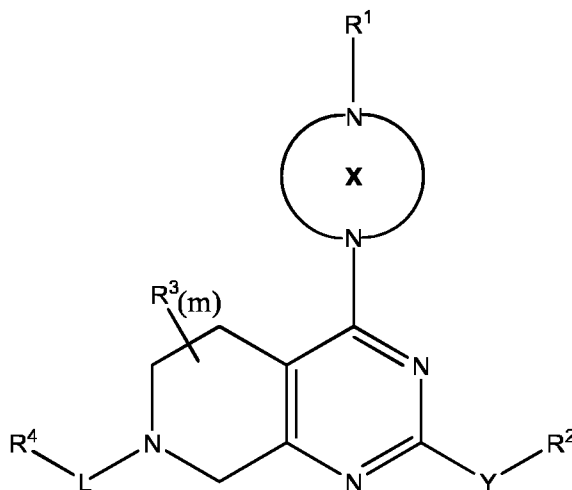
[0006] Также было показано, что онкогенный KRas нарушает презентацию антигена посредством подавления экспрессии МНС I, в результате чего обеспечивается возможность уклонения клеток опухоли от цитотоксичных Т-лимфоцитов (например, см. El-Jawhari et al., (2014) *Molecular Immunology* 58(2):160-168), и мутации, активирующие KRas, активируют экспрессию IL-8 в NSCLC, а IL-8 играет роль в росте и миграции клеток при KRas-ассоциированном NSCLC (например, см. Sunaga et al., (2012) *Int. J. Cancer* 130(8):1733-1744).

[0007] Таким образом, активированная экспрессия G12C KRas модулирует многие аспекты иммунной системы и отвечает за иммуносупрессивное микроокружение опухоли в опухолях, связанных с G12C KRas. Следовательно, прямое ингибирование клеточной активности, опосредованной G12C KRas, будет реверсировать описанное иммуносупрессивное микроокружение опухоли, усиливая в результате клиническую активность терапии блокадой иммунных контрольных точек, включая каскад PD-1/PD-L1.

[0008] По всем вышеуказанным причинам существует потребность в разработке комбинированной терапии с применением ингибиторов G12C KRas и терапии ICB, включая ингибиторы анти-PD-1 и анти-PD-L1, для лечения раковых заболеваний, связанных с G12C KRas, которые резистентны к терапии ICB.

5 КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0009] В одном аспекте настоящего изобретения предложены способы лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества комбинации агента, который нарушает передачу сигналов по оси белка запрограммированной гибели клетки 1 (PD-1) и лиганда-1 запрограммированной гибели клетки (PD-L1), и ингибитора G12C KRAS формулы (I):



Формула (I)

[0010] или его фармацевтически приемлемой соли, где:

[0011] X представляет собой 4-12-членное насыщенное или частично насыщенное моноциклическое, мостиковое или спироциклическое кольцо, причем указанное насыщенное или частично насыщенное моноциклическое кольцо необязательно замещено одним или более R⁸;

[0012] Y представляет собой связь, O, S или NR⁵;

[0013] R¹ представляет собой $-C(O)C(R^A) \text{---} C(R^B)_p$ или $-SO_2C(R^A) \text{---} C(R^B)_p$;

[0014] R^2 представляет собой водород, алкил, гидроксиалкил, дигидроксиалкил, алкиламинилалкил, диалкиламинилалкил, $-Z-NR^5R^{10}$, гетероциклил, гетероциклилалкил, арил, гетероарил или гетероарилалкил, причем каждый из Z, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила может быть необязательно
5 замещен одним или более R^9 ;

[0015] Z представляет собой C1 – C4 алкилен;

[0016] каждый R^3 независимо представляет собой C1 – C3 алкил, оксо или галогеналкил;

[0017] L представляет собой связь, $-C(O)-$ или C1 – C3 алкилен;

[0018] R^4 представляет собой водород, циклоалкил, гетероциклил, арил, аралкил или
10 гетероарил, причем каждый из циклоалкила, гетероциклила, арила, аралкила и гетероарила может быть необязательно замещен одним или более R^6 или R^7 ;

[0019] каждый R^5 независимо представляет собой водород или C1 – C3 алкил;

[0020] R^6 представляет собой циклоалкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, арил или
15 гетероарил, причем каждый из циклоалкила, гетероциклила, арила или гетероарила может быть необязательно замещен одним или более R^7 ;

[0021] каждый R^7 независимо представляет собой галоген, гидроксил, C1 – C6 алкил, циклоалкил, алкокси, галогеналкил, амино, циано, гетероалкил, гидроксиалкил или Q-галогеналкил, причем Q представляет собой O или S;

[0022] R^8 представляет собой оксо, C1 – C3 алкил, C2 – C4 алкинил, гетероалкил, циано, -
20 $C(O)OR^5$, $-C(O)N(R^5)_2$, $-N(R^5)_2$, причем C1 – C3 алкил может быть необязательно замещен циано-группой, галогеном, $-OR^5$, $-N(R^5)_2$ или гетероарилом.

[0023] каждый R^9 независимо представляет собой водород, оксо, ацил, гидроксил, гидроксиалкил, циано, галоген, C1 – C6 алкил, аралкил, галогеналкил, гетероалкил, циклоалкил, гетероциклилалкил, алкокси, диалкиламинил, диалкиламидоалкил или
25 диалкиламинилалкил, причем C1 – C6 алкил может быть необязательно замещен циклоалкилом;

[0024] каждый R^{10} независимо представляет собой водород, ацил, C1 – C3 алкил, гетероалкил или гидроксиалкил;

[0025] R^{11} представляет собой галогеналкил;

5 [0026] R^A отсутствует, представляет собой водород, дейтерий, циано, галоген, C1 - C3 алкил, галогеналкил, гетероалкил, $-C(O)N(R^5)_2$ или гидроксиалкил;

10 [0027] каждый R^B независимо представляет собой водород, дейтерий, циано, C1 – C3 алкил, гидроксиалкил, гетероалкил, C1 – C3 алкокси, галоген, галогеналкил, $-ZNR^5R^{11}$, $-C(O)N(R^5)_2$, $-NHC(O)C1 - C3$ алкил, $-CH_2NHC(O)C1 - C3$ алкил, гетероарил, гетероарилалкил, диалкиламинилалкил или гетероциклилалкил, причем гетероциклильный фрагмент замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, алкокси и C1 – C3 алкила, и гетероарил или гетероарильный фрагмент гетероарилалкила необязательно замещен одним или более R^7 ;

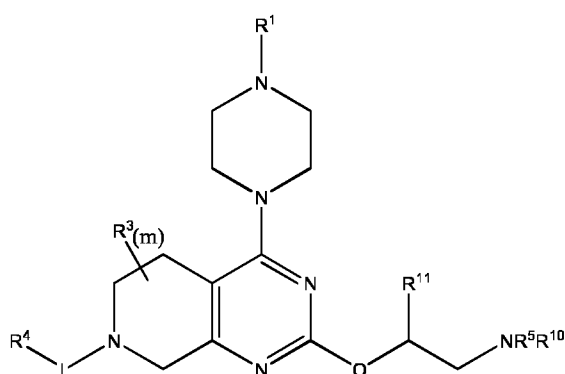
[0028] m равен нулю или представляет собой целое число от 1 до 2;

[0029] p равен одному или двум; и при этом

15 [0030] если $\equiv$ представляет собой тройную связь, то R^A отсутствует, R^B присутствует, и p равен одному,

20 [0031] или если $\equiv$ представляет собой двойную связь, то R^A присутствует, R^B присутствует, и p равен двум, или R^A , R^B и атомы углерода, к которым они присоединены, образуют 5-8-членный частично насыщенный циклоалкил, необязательно замещенный одним или более R^7 .

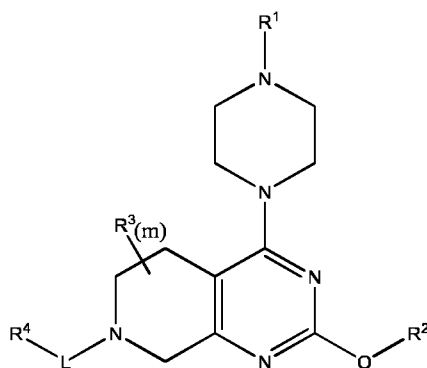
[0032] Для применения в способах, предложенных в настоящем документе, включены также соединения, представляющие собой ингибиторы G12C KRas, формулы I, имеющие формулу I-A:



Формула I-A

[0033] или их фармацевтически приемлемые соли, где R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{10} , R^{11} , L и m имеют значения, определенные для формулы I, и пиперазинильное кольцо необязательно замещено группой R^8 , причем R^8 имеет значение, определенное для формулы I.

[0034] Для применения в способах, предложенных в настоящем документе, включены также соединения, представляющие собой ингибиторы G12C KRas, формулы I, имеющие формулу I-B:



Формула I-B

[0035] или их фармацевтически приемлемые соли, где R^1 , R^3 , R^4 , L и m имеют значения, определенные для формулы I, R^2 представляет собой гетероциклилалкил, необязательно замещенный одним или более R^9 , причем R^9 имеет значение, определенное для формулы I, и пиперазинильное кольцо необязательно замещено группой R^8 , причем R^8 имеет значение, определенное для формулы I.

[0036] В другом аспекте настоящего изобретения предложены фармацевтические комбинации для применения в предложенных способах, содержащие терапевтически эффективное количество комбинации ингибитора PD-1/PD-L1 или его фармацевтической композиции и соединения, представляющего собой ингибитор G12C KRas, формулы I, формулы I-A или формулы I-B, или его фармацевтически приемлемой соли, а также фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. В одном варианте реализации ингибитор PD-1/PD-L1 связывается с рецептором PD-1 и/или ингибирует его активность. В одном варианте реализации ингибитор PD-1/PD-L1 связывается с лигандом PD-L1 и/или ингибирует его передачу сигналов.

[0037] В одном аспекте настоящего изобретения предложены способы лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества комбинации ингибитора PD-1/PD-L1 или его фармацевтической композиции и ингибитора G12C KRAS формулы (I), формулы I-A или формулы I-B или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции. В одном варианте реализации рак представляет собой рак, связанный с G12C KRAS. В одном варианте реализации рак, связанный с G12C KRas, представляет собой рак легкого. В одном варианте реализации ингибитор PD-1/PD-L1 связывается с рецептором PD-1 и/или ингибирует его активность. В одном варианте реализации ингибитор PD-1/PD-L1 связывается с лигандом PD-L1 и/или ингибирует его передачу сигналов.

[0038] В настоящем документе также предложены способы лечения рака, связанного с G12C KRAS, у субъекта, нуждающегося в этом, причем рак, связанный с G12C KRAS, является резистентным к лечению ингибитором PD-1/PD-L1, при этом способы включают введение субъекту терапевтически эффективного количества комбинации ингибитора PD-1/PD-L1 или его фармацевтической композиции и ингибитора G12C KRAS формулы (I), формулы I-A или формулы I-B, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции.

[0039] В настоящем документе также предложены способы лечения субъекта, у которого идентифицировано или диагностировано наличие рака, связанного с G12C KRAS, и у которого установлена развившаяся ранее резистентность к лечению ингибитором PD-1/PD-L1, при этом способы включают введение субъекту терапевтически эффективного количества комбинации ингибитора PD-1/PD-L1 или его фармацевтической композиции и

ингибитора G12C KRAS формулы (I), формулы I-A или формулы I-B, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции.

[0040] В настоящем документе также предложены способы подавления резистентности к лечению ингибитором PD-1/PD-L1 у субъекта, имеющего рак, связанный с G12C KRAS, которые включают введение субъекту терапевтически эффективного количества комбинации ингибитора PD-1/PD-L1 или его фармацевтической композиции и ингибитора G12C KRAS формулы (I), формулы I-A или формулы I-B, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции.

[0041] В настоящем документе также предложены способы лечения субъекта, у которого идентифицировано или диагностировано наличие рака, связанного с G12C KRAS, которые включают (a) обнаружение у указанного субъекта резистентности рака, связанного с G12C KRAS, к лечению ингибитором PD-1/PD-L1, введенным ранее указанному пациенту; и (b) после (a) введение субъекту терапевтически эффективного количества комбинации ингибитора PD-1/PD-L1 или его фармацевтической композиции и ингибитора G12C KRAS формулы (I), формулы I-A или формулы I-B, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции.

[0042] В настоящем документе также предложены способы лечения субъекта, у которого идентифицировано или диагностировано наличие рака, связанного с G12C KRAS, и у которого установлена развившаяся ранее резистентность к лечению ингибитором KRAS G12C, при этом способы включают введение субъекту терапевтически эффективного количества комбинации ингибитора PD-1/PD-L1 или его фармацевтической композиции и ингибитора G12C KRAS формулы (I), формулы I-A или формулы I-B, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции.

[0043] В настоящем документе также предложены способы лечения субъекта, у которого идентифицировано или диагностировано наличие рака, связанного с G12C KRAS, включающие (a) введение ингибитора G12C KRAS в качестве монотерапии до начала прогрессирования заболевания, и (b) после (a) введение субъекту терапевтически эффективного количества комбинации ингибитора PD-1/PD-L1 или его фармацевтической композиции и ингибитора G12C KRAS формулы (I), формулы I-A или формулы I-B, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции.

[0044] В некоторых аспектах настоящего изобретения соединения, представляющие собой ингибиторы G12C KRAS, и ингибиторы PD-1/PD-L1 являются единственными активными агентами в предложенных комбинациях и способах.

5 [0045] Примеры ингибиторов PD-1/PD-L1, которые связываются с рецептором PD-1 и/или ингибируют его активность, подходящие для предложенных комбинаций и способов, включают ниволумаб (Опдиво® (Opdivo®)), пембролизумаб (Китруда® (Keytruda®)), цемиплимаб (Либтайо® (Libtayo®)) и тислелизумаб, а также их биоаналоги. Примеры ингибиторов PD-1/PD-L1, которые связываются с лигандом PD-L1 и/или ингибируют его
10 активность, подходящие для предложенных комбинаций и способов, включают атезолизумаб (Тецентрик® (Tecentriq®)), авелумаб (Бавенсио® (Bavencio®)) и дурвалумаб (Имфинзи® (Imfinzi®)), а также их биоаналоги.

[0046] В настоящем документе также предложены способы лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающие (а) определение того, что указанный рак связан с мутацией G12C KRas (например, рак, связанный с G12C KRas) (например, при определении
15 с применением анализа или набора, одобренного органом государственного регулирования и контроля, например, одобренного FDA); и (b) введение пациенту терапевтически эффективного количества комбинации ингибитора PD-1/PD-L1 или его фармацевтической композиции и соединения, представляющего собой ингибитор G12C KRas, формулы I, формулы I-A, формулы I-B или его фармацевтически приемлемой соли или
20 фармацевтической композиции, причем указанная комбинация индуцирует длительный полный ответ у пациента по сравнению с ингибитором PD-1/PD-L1 или ингибитором G12C KRas по отдельности.

[0047] В одном варианте реализации предложенного способа ингибитор PD-1/PD-L1 или его фармацевтическую композицию и ингибитор G12C KRas или его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтическую композицию вводят одновременно. В одном
25 варианте реализации предложенного способа ингибитор PD-1/PD-L1 или его фармацевтическую композицию вводят раз в неделю на протяжении трех недель, а ингибитор G12C KRas или его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтическую композицию вводят ежедневно на протяжении примерно 28 дней.

[0048] В настоящем документе предложены также наборы, содержащие ингибитор PD-1/PD-L1 или его фармацевтическую композицию и соединение, представляющее собой ингибитор G12C KRas, формулы (I), формулы I-A или формулы I-B или его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтическую композицию. В настоящем документе предложен также набор, содержащий ингибитор PD-1/PD-L1 или его фармацевтическую композицию и соединение, представляющее собой ингибитор G12C KRas, формулы (I), формулы I-A или формулы I-B или его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтическую композицию, для применения для лечения рака, связанного с G12C KRas.

[0049] В родственном аспекте настоящего изобретения предложен набор, содержащий дозу ингибитора PD-1/PD-L1 или его фармацевтической композиции и соединение, представляющее собой ингибитор G12C KRas, формулы (I), формулы I-A или формулы I-B или его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтическую композицию в количестве, эффективном для ингибирования пролиферации раковых клеток у субъекта. В некоторых случаях такой набор содержит вкладыш с инструкциями по введению ингибитора PD-1/PD-L1 или его фармацевтической композиции и соединения, представляющего собой ингибитор G12C KRas, формулы (I), формулы I-A или формулы I-B или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции. Вкладыш может содержать набор инструкций для пользователя по применению ингибитора PD-1/PD-L1 или его фармацевтической композиции в комбинации с соединением, представляющим собой ингибитор G12C KRas, формулы (I), формулы I-A или формулы I-B или его фармацевтически приемлемой солью или фармацевтической композицией.

[0050] В некоторых вариантах реализации любого из способов, описанных в настоящем документе, перед лечением с применением композиций или способов согласно настоящему изобретению пациент проходил лечение с применением одного или более из химиотерапии, прицельного противоракового агента, лучевой терапии и хирургии, и необязательно предшествующее лечение было безуспешным; и/или пациент перенес операцию, и необязательно операция была безуспешной; и/или пациент ранее проходил лечение химиотерапевтическим агентом на основе платины, и необязательно у пациента ранее установлена невосприимчивость к лечению химиотерапевтическим агентом на основе платины; и/или пациент проходил лечение ингибитором киназы, и необязательно

предшествующее лечение ингибитором киназы было безуспешным; и/или пациент проходил лечение одним или более другими терапевтическими агентами.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

5 [0051] Настоящее изобретение относится к комбинированной терапии для лечения рака, связанного с G12C KRas. В частности, настоящее изобретение относится к способам лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающим введение субъекту терапевтически эффективного количества комбинации ингибитора PD-1/PD-L1 или его фармацевтической композиции и ингибитора G12C KRAS формулы (I), формулы I-A или формулы I-B или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции, к наборам, 10 содержащим указанные композиции, и к способам их применения.

[0052] В одном варианте реализации комбинация ингибитора PD-1/PD-L1 или его фармацевтической композиции и соединения, представляющего собой ингибитор G12C KRAS, формулы (I), формулы I-A или формулы I-B или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции, индуцирует длительный полный ответ у 15 животных, имеющих рак, связанный с G12C KRAS, по сравнению с соединением, представляющим собой ингибитор G12C KRAS, формулы (I), формулы I-A или формулы I-B или его фармацевтически приемлемой солью, или фармацевтической композицией, при введении в качестве единственного агента.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

20 [0053] Если не определено иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем описании, имеют то же значение, которое обычно подразумевается специалистом в области, к которой относится настоящее изобретение. Все патенты, патентные заявки и публикации, упомянутые в настоящем документе, включены посредством ссылки.

25 [0054] В настоящем документе «KRas G12C» относится к мутантной форме белка KRas млекопитающего, которая содержит аминокислотную замену цистеина вместо глицина в качестве аминокислоты в положении 12. Определение кодонов аминокислот и положений остатков в KRas человека основано на аминокислотной последовательности, идентифицированной в UniProtKB/Swiss-Prot P01116: Variant p.Gly12Cys.

[0055] В настоящем документе «ингибитор G12C KRas» относится к соединениям согласно настоящему изобретению, которые представлены формулой (I), формулой I-A и формулой I-B, как описано в настоящем документе. Указанные соединения могут обеспечивать отрицательную модуляцию или ингибировать, полностью или частично, ферментную активность G12C KRas. Ингибиторы G12C KRas согласно настоящему изобретению взаимодействуют с G12C KRas и необратимо связывают его, образуя ковалентный аддукт с сульфгидрильной боковой цепью цистеинового остатка в положении 12, что приводит к ингибированию ферментной активности G12C KRas. В одном из вариантов реализации ингибитор G12C KRas представляет собой соединение, выбранное из соединений №1-678 (согласно нумерации, приведенной в WO2019099524) или их фармацевтически приемлемых солей (например, примеры №234, 359, 478 или 507, или их фармацевтически приемлемые соли).

[0056] «Заболевание или нарушение, связанное с G12C KRas» в настоящем документе относится к заболеваниям или нарушениям, связанным с или опосредованным или имеющим мутацию G12C KRas. Неограничивающим примером заболевания или нарушения, связанного с G12C KRas, является рак, связанный с G12C KRas.

[0057] В данном контексте белок запрограммированной гибели клетки 1 (PD-1) представляет собой трансмембранный белок I типа размером 55 кДа, который является членом суперсемейства генов Ig, обеспечивающим доставку отрицательных клеточных сигналов при взаимодействии с двумя его лигандами, PD-L1 или PD-L2, для подавления иммунного ответа.

[0058] В данном контексте «ингибитор PD-1/PD-L1» относится к агенту, который может отрицательно модулировать или ингибировать полностью или частично активность передачи сигналов по оси PD-1/PD-L1, и включает агенты, которые блокируют PD-1 или PD-L1. Примеры включают антагонисты, связывающие PD-1 и PD-L1, такие как анти-PD-1 антитела, их антигенсвязывающие фрагменты, иммуноадгезины, аптамеры, гибридные белки и олигопептиды. В некоторых вариантах реализации антагонист, связывающий PD-1, представляет собой анти-PD-1 антитело. В некоторых вариантах реализации антагонист, связывающий PD-L1, представляет собой анти-PD-L1 антитело.

- [0059] Термин «антагонист, связывающий PD-1» в данном контексте относится к ингибитору PD-1, т.е. к молекуле, которая снижает, блокирует, подавляет, останавливает или препятствует передаче сигналов в результате взаимодействия PD-1 с одним или более из его партнеров по связыванию, таких как PD-L1 и/или PD-L2. В некоторых вариантах реализации ингибитор PD-1 представляет собой молекулу, которая ингибирует связывание PD-1 с его партнерами по связыванию. В конкретном аспекте ингибитор PD-1 ингибирует связывание PD-1 с PD-L1 и/или с PD-L2. Например, ингибиторы PD-1 включают анти-PD-1 антитела, их антигенсвязывающие фрагменты, иммуноадгезины, гибридные белки, олигопептиды и другие молекулы, которые снижают, блокируют, подавляют, останавливают или препятствуют передаче сигналов в результате взаимодействия PD-1 с PD-L1 и/или с PD-L2. В одном варианте реализации ингибитор PD-1 снижает отрицательный костимулирующий сигнал, опосредованный или проходящий через белки клеточной поверхности, экспрессированные на Т-лимфоцитах, опосредованный передачей сигналов через PD-1, в результате чего дисфункциональные Т-клетки становятся менее недисфункциональными. В некоторых вариантах реализации ингибитор PD-1 представляет собой анти-PD-1 антитело. В одном варианте реализации антитело PD-1 представляет собой пембролизумаб или его биоаналог. В одном варианте реализации антитело PD-1 представляет собой цемиплимаб или его биоаналог. В одном варианте реализации антитело PD-1 представляет собой тислелизумаб или его биоаналог.
- [0060] Термин «антагонист, связывающий PD-L1» в данном контексте относится к ингибитору PD-L1, т.е. к молекуле, которая снижает, блокирует, подавляет, останавливает или препятствует передаче сигналов в результате взаимодействия PD-L1 с одним или более из его партнеров по связыванию, таких как PD-1 и/или B7-1. В некоторых вариантах реализации ингибитор PD-L1 представляет собой молекулу, которая ингибирует связывание PD-L1 с его партнерами по связыванию. В конкретном аспекте ингибитор PD-L1 ингибирует связывание PD-L1 с PD-1 и/или B7-1. В некоторых вариантах реализации ингибиторы PD-L1 включают анти-PD-L1 антитела, их антигенсвязывающие фрагменты, иммуноадгезины, гибридные белки, олигопептиды и другие молекулы, которые снижают, блокируют, подавляют, останавливают или препятствуют передаче сигналов в результате взаимодействия PD-L1 с одним или более из его партнеров по связыванию, таких как PD-1 и/или B7-1. В одном варианте реализации ингибитор PD-L1 снижает отрицательный костимулирующий сигнал, опосредованный или проходящий через белки клеточной поверхности,

экспрессированные на Т-лимфоцитах, опосредованный передачей сигналов через PD-L1, в результате чего дисфункциональные Т-клетки становятся менее недисфункциональными. В некоторых вариантах реализации ингибитор PD-L1 представляет собой анти-PD-L1 антитело. В конкретном аспекте анти-PD-L1 антитело представляет собой авелумаб или его биоаналог.

5 В другом конкретном аспекте анти-PD-L1 антитело представляет собой атезолизумаб или его биоаналог. В другом конкретном аспекте анти-PD-L1 антитело представляет собой дурвалумаб или его биоаналог. В другом конкретном аспекте анти-PD-L1 антитело представляет собой BMS-936559 (MDX-1105) или его биоаналог.

[0061] «Биоаналог» означает антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который

10 имеет такую же первичную аминокислотную последовательность, как эталонное антитело (например, ниволумаб или пембролизумаб), и необязательно может иметь заметное различие посттрансляционных модификаций (например, гликозилирования и/или фосфорилирования) по сравнению с эталонным антителом (например, другую гликоформу).

[0062] В данном контексте «полный ответ» относится к субъекту, имеющему рак, связанный

15 с G12C KRas, который прошел лечение комбинацией ингибитора PD-1/PD-L1 и ингибитора G12C KRas согласно настоящему изобретению, у которого пролеченная опухоль на каком-либо этапе лечения больше не обнаруживается при пальпации, калибровке или использовании стандартных методов обнаружения опухолей, которые, в конечном итоге, рецидивируют. Длительность полного ответа обычно измеряют в днях.

[0063] В данном контексте «длительный полный ответ» относится к субъекту, имеющему

20 рак, связанный с G12C KRas, который прошел лечение комбинацией ингибитора PD-1/PD-L1 и ингибитора G12C KRas согласно настоящему изобретению, у которого пролеченная опухоль больше не обнаруживается при пальпации, калибровке или использовании стандартных методов обнаружения опухолей, и данная опухоль не рецидивирует вследствие

25 индуцированной противоопухолевой иммунологической памяти у субъекта, остается не обнаруживаемой после лечения и/или в животных моделях, созданных для данного пациента (PDX), является устойчивой к повторной провокации с применением тех же опухолевых клеток исходного типа опухоли. Продолжительность длительного полного ответа обычно измеряют в неделях, месяцах или годах.

[0064] В данном контексте термины «субъект», «индивидуум» или «пациент», используемые взаимозаменяемо, относятся к любому животному, включая млекопитающих, таких как мыши, крысы, другие грызуны, кролики, собаки, кошки, свиньи, крупный рогатый скот, овцы, лошади, приматы и люди. В некоторых вариантах реализации пациентом является человек. В некоторых вариантах реализации субъект испытывает и/или проявляет по меньшей мере один симптом заболевания или нарушения, подлежащего лечению и/или предупреждению. В некоторых вариантах реализации у субъекта выявлен или диагностирован рак, имеющий мутацию G12C KRas (например, при определении с использованием анализа или набора, одобренного регулирующим органом, например, одобренного FDA). В некоторых вариантах реализации субъект имеет опухоль, которая положительна по мутации G12C KRas (например, при определении с использованием анализа или набора, одобренного регулирующим органом). Субъект может представлять собой субъекта с опухолью(ями), имеющей(ими) положительный статус мутации KRas G12C (например, при определении с использованием анализа или набора, одобренного регулирующим органом, например, одобренного FDA). Субъект может представлять собой субъекта, у которого опухоли имеют мутацию KRas G12C (например, при определении с использованием набора или анализа, одобренного регулирующим органом, например, одобренного FDA). В некоторых вариантах реализации субъект предположительно имеет рак, связанный с геном G12C KRas. В некоторых вариантах реализации у субъекта есть медицинская карта, в которой указано, что данный субъект имеет опухоль с мутацией G12C KRas (и необязательно в данной медицинской карте указано, что субъекта следует лечить любыми композициями, предложенными в настоящем документе).

[0065] Термин «пациент детского возраста» в данном контексте относится к пациенту младше 16 лет на момент постановки диагноза или лечения. Термин «детский возраст» можно дополнительно классифицировать на различные подгруппы, включая: новорожденные (от рождения до первого месяца жизни); младенцы (от 1 месяца до двух лет); дети (от двух лет до 12 лет); и подростки (от 12 лет до 21 года (вплоть до, но не включая двадцать второй день рождения)). Berhman RE, Kliegman R, Arvin AM, Nelson WE. Nelson Textbook of Pediatrics, 15e изд. Филадельфия: W.B. Saunders Company, 1996; Rudolph AM, et al. Rudolph's Pediatrics, 21e изд. Нью-Йорк: McGraw-Hill, 2002; и Avery MD, First LR. Pediatric Medicine, 2e изд. Балтимор: Williams & Wilkins; 1994.

[0066] В некоторых вариантах реализации любых способов или применений, описанных в настоящем документе, анализ, применяемый для определения возможного наличия у пациента мутации G12C KRas с использованием образца (например, биологического образца или биопсийного образца (например, залитого в парафин биопсийного образца), взятого у пациента (например, пациента с подозрением на наличие рака, связанного с G12C KRas, пациента, имеющего один или более симптомов рака, связанного с G12C KRas, и/или пациента с повышенным риском развития рака, связанного с G12C KRas), может включать, например, секвенирование нового поколения, иммуногистохимию, флуоресцентную микроскопию, анализ FISH с зондом «Break Apart», саузерн-блоттинг, вестерн-блоттинг, анализ FACS, нозерн-блоттинг и амплификацию на основе ПЦР (например, ОТ-ПЦР, количественную ОТ-ПЦР в реальном времени, аллель-специфическое генотипирование или цкПЦР). Как известно в данной области техники, указанные исследования обычно проводят, например, с использованием по меньшей мере одного зонда с меченой нуклеиновой кислотой или по меньшей мере одного меченого антитела или его антигенсвязывающего фрагмента.

[0067] Термин «регулирующий орган» относится к государственному органу, дающему разрешение на медицинское применение фармацевтических агентов в данной стране. Например, неограничивающим примером регулирующего органа является Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA).

[0068] Термин «амино» относится к $-NH_2$;

[0069] Термин «ацил» относится к $-C(O)CH_3$.

[0070] Термин «алкил» в данном контексте относится к неразветвленным и разветвленным алифатическим группам, содержащим от 1 до 12 атомов углерода, 1-8 атомов углерода, 1-6 атомов углерода или 1-3 атома углерода, которые необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями. Примеры алкильных групп включают, без ограничения, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил и гексил.

[0071] Термин «галогеналкил» относится к алкильной цепи, в которой один или более атомов водорода заменены на галоген. Примеры галогеналкилов представляют собой трифторметил, дифторметил и фторметил.

[0072] Термин «галогеналкилокси» относится к -О-галогеналкилу.

[0073] «Алкиленовая» группа представляет собой алкильную группу, такую как определено выше, которая расположена между двумя другими химическими группами и служит для их соединения. Примеры алкиленовых групп включают, без ограничения, метилен, этилен, пропилен и бутилен.

[0074] Термин «алкокси» относится к -OC₁ – C₆ алкилу.

[0075] Термин «циклоалкил» в настоящем документе включает насыщенные и частично ненасыщенные циклические углеводородные группы, содержащие от 3 до 12 атомов углерода, например, от 3 до 8 атомов углерода, в качестве дополнительного примера от 3 до 6 атомов углерода, причем циклоалкильная группа дополнительно является необязательно замещенной. Примеры циклоалкильных групп включают, без ограничения, циклопропил, циклобутил, цикlopентил, цикlopентенил, циклогексил, циклогексенил, циклогептил и циклооктил.

[0076] Термин «гетероалкил» относится к алкильной группе, такой как определено выше, где один или более атомов углерода в цепи заменены на гетероатом, выбранный из группы, состоящей из O, S и N.

[0077] В данном контексте термин «гидроксиалкил» относится к –алкил-ОН.

[0078] Термин «дигидроксиалкил» относится к алкильной группе, такой как определено в настоящем документе, где каждый из двух атомов углерода замещен гидроксильной группой.

[0079] Термин «алкиламинил» относится к –NR^x-алкилу, где R^x представляет собой водород. В одном варианте реализации R^x представляет собой водород.

[0080] Термин «диалкиламинил» относится к –N(R^y)₂, где каждый R^y представляет собой C₁ – C₃ алкил.

[0081] Термин «алкиламинилалкил» относится к -алкил-NR^x-алкилу, где R^x представляет собой водород. В одном варианте реализации R^x представляет собой водород.

[0082] Термин «диалкиламинилалкил» относится к $-\text{алкил-N(R}^y)_2$, где каждый R^y представляет собой C1 – C4 алкил, причем алкил в группе $-\text{алкил-N(R}^y)_2$ может быть необязательно замещен гидроксильной или гидроксильным алкилом.

[0083] «Арильная» группа представляет собой C₆-C₁₄ ароматический фрагмент, содержащий от одного до трех ароматических колец, который является необязательно замещенным. В одном из вариантов реализации арильная группа представляет собой C₆-C₁₀ арильную группу. Примеры арильных групп включают, без ограничения, фенил, нафтил, антраценил, флуоренил и дигидробензофуранил.

[0084] «Аралкильная» или «арилалкильная» группа содержит арильную группу, ковалентно связанную с алкильной группой, каждая из которых независимо может быть необязательно замещенной или незамещенной. Примером аралкильной группы является (C₁-C₆)алкил(C₆-C₁₀)арил, включая, без ограничения, бензил, фенэтил и нафтилметил. Примером замещенного аралкила является аралкил, в котором алкильная группа замещена гидроксильным алкилом.

[0085] «Гетероциклическая» или «гетероциклическая» группа представляет собой кольцевую структуру, содержащую от примерно 3 до примерно 12 атомов, например, от 4 до 8 атомов, где один или более атомов выбраны из группы, состоящей из N, O и S, и остальные атомы в кольце представляют собой углерод. Гетероциклическая группа может представлять собой моноциклическую, бициклическую, спироциклическую или мостиковую кольцевую систему. Гетероциклическая группа необязательно замещена группой R⁷ у атома углерода или азота в одном или более положениях, причем R⁷ является таким, как определено для формулы I. Гетероциклическая группа также независимо необязательно замещена у атома азота алкилом, арилом, аралкилом, алкилкарбонилем, алкилсульфонилем, арилкарбонилем, арилсульфонилем, алкоксикарбонилем, аралкоксикарбонилем или у атома серы оксогруппой или низшим алкилом. Примеры гетероциклических групп включают, без ограничения, эпокси, азетидинил, азиридинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пирролидинил, пирролидинонил, пиперидинил, пиперазинил, имидазолидинил, тиазолидинил, дитианил, тритианил, диоксоланил, оксазолидинил, оксазолидинонил, декагидрохинолинил, пиперидонил, 4-пиперидинонил, тиоморфолинил, тиоморфолинил-1,1-диоксид, морфолинил, оксазепанил, азабициклогексаны, азабициклопептаны и окса-

азабициклопептаны. Из объема указанного термина специально исключены соединения, имеющие смежные кольцевые атомы О и/или S.

[0086] Термин «гетероциклилалкил» относится к гетероциклильной группе, такой как определено в настоящем документе, связанной с остальной частью молекулы через алкильный линкер, где алкильный линкер в гетероциклилалкиле может быть необязательно замещен гидроксильной или гидроксильной группой.

[0087] В настоящем документе термин «гетероарил» относится к группам, содержащим от 5 до 14 кольцевых атомов, предпочтительно 5, 6, 9 или 10 кольцевых атомов; содержащим 6, 10 или 14 π -электронов, объединенных в общую циклическую систему; и содержащим, помимо атомов углерода, от одного до трех гетероатомов в кольце, выбранных из группы, состоящей из N, O и S. Примеры гетероарильных групп включают акридинил, азоцинил, бензимидазолил, бензофуранил, бензотиофуранил, бензотиофенил, бензоксазолил, бензтиазолил, бензтриазолил, бензтетразолил, бензизоксазолил, бензизотиазолил, бензимидазолинил, карбазолил, 4aH-карбазолил, карболинил, хроманил, хроменил, циннолинил, фуранил, фуразанил, имидазолинил, имидазолил, 1H-индазолил, индоленил, индолинил, индолизинил, индолил, 3H-индолил, изобензофуранил, изохроманил, изоиндазолил, изоиндолинил, изоиндолил, изохинолинил, изотиазолил, изоксазолил, метилendioксифенил, нафтиридирил, октагидроизохинолинил, оксадиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, оксазолидинил, оксазолил, оксазолидинил, пиримидинил, фенантридинил, фенантролинил, феназинил, фенотиазинил, феноксатирил, феноксазинил, фталазинил, пиперонил, птеридинил, пуририл, пиранил, пиразинил, пиразолидинил, пиразолинил, пиразолил, пиридазинил, пиридооксазол, пиридоимидазол, пиридопиазол, пиридинил, пиридил, пиримидинил, пирролинил, 2H-пирролил, пирролил, хиназолинил, хинолинил, 4H-хинолизинил, хиноксалинил, хинуклидинил, тетрагидроизохинолинил, тетрагидрохинолинил, тетразолил, 6H-1,2,5-тиадазинил, 1,2,3-тиадазолил, 1,2,4-тиадазолил, 1,2,5-тиадазолил, 1,3,4-тиадазолил, тиантренил, тиазолил, тиенил, тиенотиазолил, тиенооксазолил, тиеноимидазолил, тиофенил, триазирил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, 1,2,5-триазолил, 1,3,4-триазолил и ксантенил.

[0088] «Гетероарилалкильная» группа содержит гетероарильную группу, ковалентно связанную с алкильной группой, причем радикал находится в алкильной группе, и каждая из

них независимо является необязательно замещенной или незамещенной. Примеры гетероарилалкильных групп включают гетероарильную группу, содержащую 5, 6, 9 или 10 кольцевых атомов, связанную с C1-C6 алкильной группой. Примеры гетероаралкильных групп включают пиридилметил, пиридилэтил, пирролилметил, пирролилэтил, имидазолилметил, имидазолилэтил, тиазолилметил, тиазолилэтил, бензимидазолилметил, бензимидазолилэтил, хиназолинилметил, хинолинилметил, хинолинилэтил, бензофуранилметил, индолинилэтил, изохинолинилметил, изоиндолилметил, циннолинилметил и бензотиофенилэтил. Из объема указанного термина специально исключены соединения, имеющие смежные кольцевые атомы O и/или S.

10 [0089] В данном контексте «эффективное количество» соединения представляет собой такое количество, которого достаточно для отрицательного модулирования или ингибирования активности целевой мишени, т.е. PD-1/PD-L1 или G12C KRas. Такое количество может быть введено в виде одной дозы, или может быть введено в соответствии со схемой, обеспечивающей его эффективность.

15 [0090] В данном контексте «терапевтически эффективное количество» соединения представляет собой такое количество, которого достаточно для улучшения или какого-либо ослабления симптома, или остановки или реверсирования прогрессирования состояния, или отрицательного модулирования или ингибирования активности PD-1/PD-L1 или G12C KRas. Такое количество может быть введено в виде одной дозы, или может быть введено в соответствии со схемой, обеспечивающей его эффективность.

[0091] В настоящем документе «терапевтически эффективное количество комбинации» двух соединений представляет собой количество, которое при совместном использовании синергически повышает активность комбинации по сравнению с терапевтически эффективным количеством каждого соединения в комбинации. Например, терапевтически эффективное количество *in vivo* комбинации ингибитора PD-1/PD-L1 или его фармацевтической композиции и соединения-ингибитора G12C KRas формулы (I), формулы I-A или формулы I-B или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, обеспечивает длительный полный ответ у субъектов по сравнению с лечением только ингибитором G12C KRas. В одном варианте реализации терапевтически эффективное количество комбинации ингибитора PD-1/PD-L1 или его фармацевтической композиции и соединения-ингибитора G12C KRas формулы (I), формулы I-A или формулы I-B или его

фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, обеспечивает увеличение продолжительности общей выживаемости («ОВ») у субъектов по сравнению с лечением только ингибитором G12C KRas. В одном варианте реализации терапевтически эффективное количество комбинации ингибитора PD-1/PD-L1 или его фармацевтической композиции и соединения-ингибитора G12C KRas формулы (I), формулы I-A или формулы I-B или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, обеспечивает увеличение продолжительности выживаемости без прогрессирования («ВБП») у субъектов по сравнению с лечением только ингибитором G12C KRas. В одном варианте реализации терапевтически эффективное количество комбинации ингибитора PD-1/PD-L1 или его фармацевтической композиции и соединения-ингибитора G12C KRas формулы (I), формулы I-A или формулы I-B или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, обеспечивает повышенную регрессию опухоли у субъектов по сравнению с лечением только ингибитором G12C KRas. В одном варианте реализации терапевтически эффективное количество комбинации ингибитора PD-1/PD-L1 или его фармацевтической композиции и соединения-ингибитора G12C KRas формулы (I), формулы I-A или формулы I-B или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, обеспечивает повышенное подавление роста опухоли у субъектов по сравнению с лечением только ингибитором G12C KRas. В одном варианте реализации терапевтически эффективное количество комбинации ингибитора PD-1/PD-L1 или его фармацевтической композиции и соединения-ингибитора G12C KRas формулы (I), формулы I-A или формулы I-B или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, обеспечивает увеличение продолжительности стабилизации заболевания у субъектов по сравнению с лечением только ингибитором G12C KRas. Количество каждого соединения в комбинации может быть таким же, что и терапевтически эффективное количество каждого соединения при отдельном введении в рамках монотерапии, или отличаться от него, при условии, что комбинация является синергической. Такие количества могут быть введены в виде одной дозы, или могут быть введены в соответствии со схемой, обеспечивающей их эффективность.

[0092] В данном контексте лечение означает любой способ, посредством которого происходит облегчение или иное благоприятное изменение симптомов или патологии состояния, нарушения или заболевания. Лечение также включает любое фармацевтическое применение композиций согласно настоящему описанию.

[0093] В данном контексте улучшение симптомов конкретного нарушения посредством введения определенной фармацевтической комбинации относится к любому ослаблению, постоянному или временному, длительному или краткосрочному, которое может быть отнесено или связано с введением указанной комбинации.

5 [0094] В настоящем документе термин «примерно», если его используют для модификации определенного в числовой форме параметра (например, дозы ингибитора KRAS или ингибитора PD-1/PD-L1 или его фармацевтически приемлемой соли, или продолжительности лечения с применением комбинированной терапии, описанной в настоящем документе), означает, что указанный параметр может изменяться в пределах до
10 10% ниже или выше указанного числового значения данного параметра. Например, доза примерно 5 мг/кг день может составлять от 4,5 мг/кг до 5,5 мг/кг. Подразумевается, что «примерно», если его используют в начале списка параметров, модифицирует каждый параметр. Например, «примерно 0,5 мг, 0,75 мг или 1,0 мг» обозначает примерно 0,5 мг, примерно 0,75 мг или примерно 1,0 мг. Аналогично, «примерно 5% или более, 10% или
15 более, 15% или более, 20% или более и 25% или более» обозначает примерно 5% или более, примерно 10% или более, примерно 15% или более, примерно 20% или более и примерно 25% или более.

СОЕДИНЕНИЯ-ИНГИБИТОРЫ

[0095] В одном аспекте настоящего изобретения предложены способы лечения рака у
20 субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества комбинации ингибитора PD-1/PD-L1 или его фармацевтической композиции и ингибитора G12C KRAS формулы (I), формулы I-A или формулы I-B или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции.

1. Ингибиторы PD-1/PD-L1

25 [0096] Белок запрограммированной гибели клетки (PD-1) представляет собой иммуноингибирующий рецептор, который экспрессируется, главным образом, на активированных Т-клетках и В-клетках. PD-1 представляет собой трансмембранный белок I типа размером 55 кДа, который входит в суперсемейство генов Ig (Agata et al. (1996) Int Immunol 8:765-72). PD-1 содержит мембранопроксимальный иммунорецепторный
30 тирозиновый ингибирующий мотив (ITIM) и мембранодистальный мотив переключения на

основе тирозина (ITSM). Идентифицированы два лиганда, которые связываются с PD-1, PD-L1 и PD-L2, которые, как было показано, подавляют активацию Т-клеток после связывания с PD-1 (Freeman et al. (2000) J Exp Med 192:1027-34). PD-L1 является лигандом для PD-1 и широко распространен в различных типах рака человека (Dong et al. (2002) Nat. Med. 8:787-9).

- 5 Взаимодействие между PD-1 и PD-L1 приводит к уменьшению инфильтрирующих опухоль лимфоцитов, уменьшению пролиферации, опосредованной рецептором Т-клеток, и ускользанию раковых клеток от иммунологического надзора (Dong et al. (2003) J. Mol. Med. 81:281-7).

[0097] Иммуносупрессия может быть реверсирована посредством ингибирования локального взаимодействия PD-1 с PD-L1, и это действие также является аддитивным при блокировании взаимодействия PD-1 с PD-L2. Например, показано, что нарушение взаимодействия PD-1/PD-L1 увеличивает пролиферацию Т-клеток и выработку цитокинов, а также блокирует прогрессирование клеточного цикла.

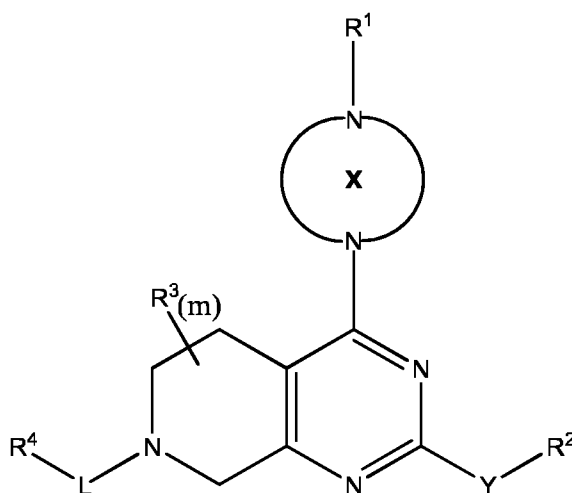
[0098] С учетом того, что PD-L1 является активированным во многих типах рака и способствует уклонению от распознавания иммунной системой хозяина, блокирование взаимодействия между PD-1 и PD-L1 привлекает внимание в фармацевтической промышленности для создания нового революционного класса терапии иммунных контрольных точек для широкого ряда онкологических заболеваний. Каскад PD-1/PD-L1 является хорошо обоснованной мишенью для разработки терапевтических средств на основе антител для лечения рака, и некоторые анти-PD-1 и анти-PD-L1 антитела прошли клинические испытания на людях против широкого ряда онкологических заболеваний, включая NSCLC, почечно-клеточную карциному, меланому, плоскоклеточный рак головы и шеи, рак уротелия, гепатоцеллюлярную карциному и другие типы рака. Примеры анти-PD-1 антител включают ниволумаб (Опдиво® (Opdivo®)), пембролизумаб (Китруда® (Keytruda®)), цемиплимаб (Либтайо® (Libtayo®)) и тислелизумаб, и их биоаналоги. Примеры анти-PD-L1 антител включают атезолизумаб (Тецентрик® (Tecentriq®)), авелумаб (Бавенсио® (Bavencio®)) и дурвалумаб (Имфинзи® (Imfinzi®)) и их биоаналоги.

[0099] Способы получения агентов, которые нарушают ось передачи сигналов PD-1/PD-L1, включая антитела, описанные в настоящем документе, хорошо известны специалистам в данной области техники, и агенты, которые нарушают ось передачи сигналов PD-1/PD-L1, могут быть приобретены у многочисленных коммерческих поставщиков в формах,

подходящих и для исследований, и для одобренного клинического применения для людей. Кроме того, подходящие агенты, которые нарушают передачу сигналов PD-1/PD-L1, для применения в композициях и способах, описанных в настоящем документе, а также способы получения таких агентов и диагностические маркеры и маркеры эффективности, пригодные для мониторинга лечения, описаны в публикациях патентных заявок США №: 20180327848; 20180237524; 20180148790; 20180111996; 20160305947; 20160304969; 20160304606; 20150232555; 20150079109; 20140348743; 20140294852; 20140271684; 20140234296; 20130133091; 20110123550; и 20090217401.

2. Ингибиторы G12C KRas

- 10 [0100] В одном варианте реализации ингибиторы G12C KRas, применяемые в предложенных способах, представляют собой соединения формулы (I), формулы I-A или формулы I-B:



Формула (I)

[0101] или их фармацевтически приемлемые соли, где:

- 15 [0102] X представляет собой 4-12-членное насыщенное или частично насыщенное моноциклическое, мостиковое или спироциклическое кольцо, причем указанное насыщенное или частично насыщенное моноциклическое кольцо необязательно замещено одним или более R⁸;

[0103] Y представляет собой связь, O, S или NR⁵;

- 20 [0104] R¹ представляет собой $-C(O)C(R^A) \text{---} C(R^B)_p$ или $-SO_2C(R^A) \text{---} C(R^B)_p$;

[0105] R^2 представляет собой водород, алкил, гидроксиалкил, дигидроксиалкил, алкиламинилалкил, диалкиламинилалкил, $-Z-NR^5R^{10}$, гетероциклил, гетероциклилалкил, арил, гетероарил или гетероарилалкил, причем каждый из Z , гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила может быть необязательно замещен одним или более R^9 ;

[0106] Z представляет собой $C1 - C4$ алкилен;

[0107] каждый R^3 независимо представляет собой $C1 - C3$ алкил, оксо или галогеналкил;

[0108] L представляет собой связь, $-C(O)-$ или $C1 - C3$ алкилен;

[0109] R^4 представляет собой водород, циклоалкил, гетероциклил, арил, аралкил или гетероарил, причем каждый из циклоалкила, гетероциклила, арила, аралкила и гетероарила может быть необязательно замещен одним или более R^6 или R^7 ;

[0110] каждый R^5 независимо представляет собой водород или $C1 - C3$ алкил;

[0111] R^6 представляет собой циклоалкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, арил или гетероарил, причем каждый из циклоалкила, гетероциклила, арила или гетероарила может быть необязательно замещен одним или более R^7 ;

[0112] каждый R^7 независимо представляет собой галоген, гидроксил, $C1 - C6$ алкил, циклоалкил, алкокси, галогеналкил, амина, циано, гетероалкил, гидроксиалкил или Q -галогеналкил, причем Q представляет собой O или S ;

[0113] R^8 представляет собой оксо, $C1 - C3$ алкил, $C2 - C4$ алкинил, гетероалкил, циано, $-C(O)OR^5$, $-C(O)N(R^5)_2$, $-N(R^5)_2$, причем $C1 - C3$ алкил может быть необязательно замещен циано-группой, галогеном, $-OR^5$, $-N(R^5)_2$ или гетероарилом;

[0114] каждый R^9 независимо представляет собой водород, оксо, ацил, гидроксил, гидроксиалкил, циано, галоген, $C1 - C6$ алкил, аралкил, галогеналкил, гетероалкил, циклоалкил, гетероциклилалкил, алкокси, диалкиламинил, диалкиламидаалкил или диалкиламинилалкил, причем $C1 - C6$ алкил может быть необязательно замещен циклоалкилом;

[0115] каждый R^{10} независимо представляет собой водород, ацил, C1 – C3 алкил, гетероалкил или гидроксилалкил;

[0116] R^{11} представляет собой галогеналкил;

5 [0117] R^A отсутствует, представляет собой водород, дейтерий, циано, галоген, C1 - C3 алкил, галогеналкил, гетероалкил, $-C(O)N(R^5)_2$ или гидроксилалкил;

10 [0118] каждый R^B независимо представляет собой водород, дейтерий, циано, C1 – C3 алкил, гидроксилалкил, гетероалкил, C1 – C3 алкокси, галоген, галогеналкил, $-ZNR^5R^{11}$, $-C(O)N(R^5)_2$, $-NHC(O)C1 - C3$ алкил, $-CH_2NHC(O)C1 - C3$ алкил, гетероарил, гетероарилалкил, диалкиламинилалкил или гетероциклилалкил, причем гетероциклильный фрагмент замещен
одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксильного, алкокси и C1 – C3 алкила, и гетероарил или гетероарильный фрагмент гетероарилалкила необязательно замещен одним или более R^7 ;

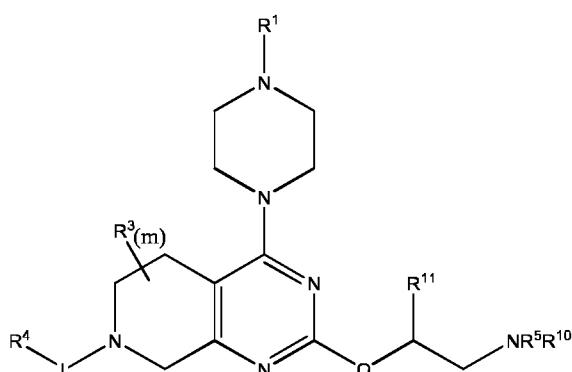
[0119] m равен нулю или представляет собой целое число от 1 до 2;

[0120] p равен одному или двум; и при этом

15 [0121] если $\equiv$ представляет собой тройную связь, то R^A отсутствует, R^B присутствует, и p равен одному;

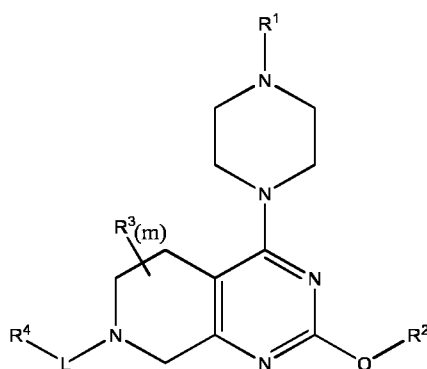
20 [0122] или если $\equiv$ представляет собой двойную связь, то R^A присутствует, R^B присутствует, и p равен двум, или R^A , R^B и атомы углерода, к которым они присоединены, образуют 5-8-членный частично насыщенный циклоалкил, необязательно замещенный одним или более R^7 .

[0123] В одном варианте реализации ингибиторы G12C KRas, применяемые в предложенных способах, включают соединения, имеющие формулу I-A:



[0124] или их фармацевтически приемлемые соли, где R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{10} , L и m имеют значения, определенные для формулы I, R^{11} представляет собой водород, метил или гидроксилалкил, и пиперидинильное кольцо необязательно замещено группой R^8 , причем R^8 имеет значение, определенное для формулы I.

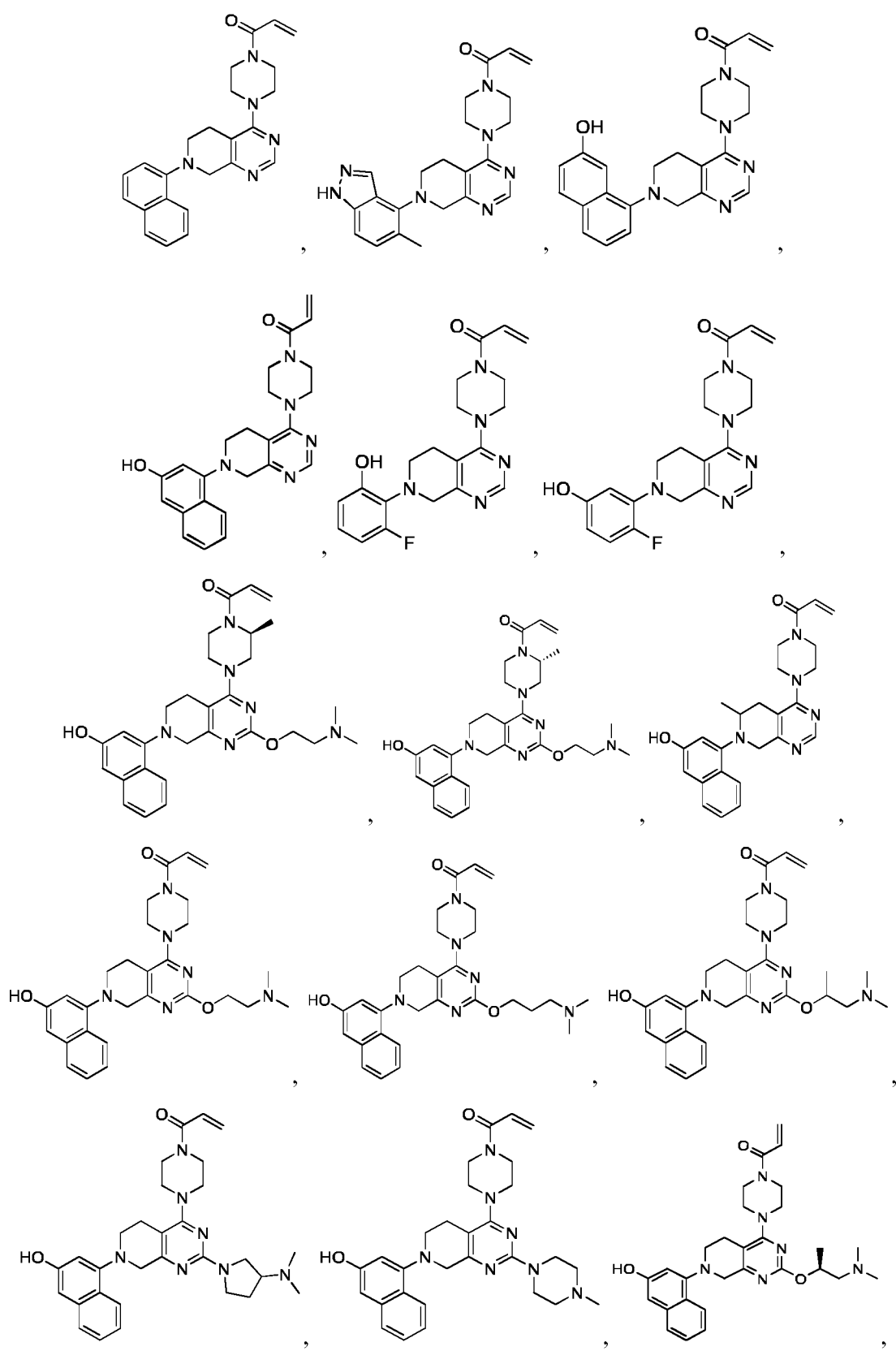
[0125] В одном варианте реализации ингибиторы G12C KRas, применяемые в предложенных способах, включают соединения, имеющие формулу I-B:

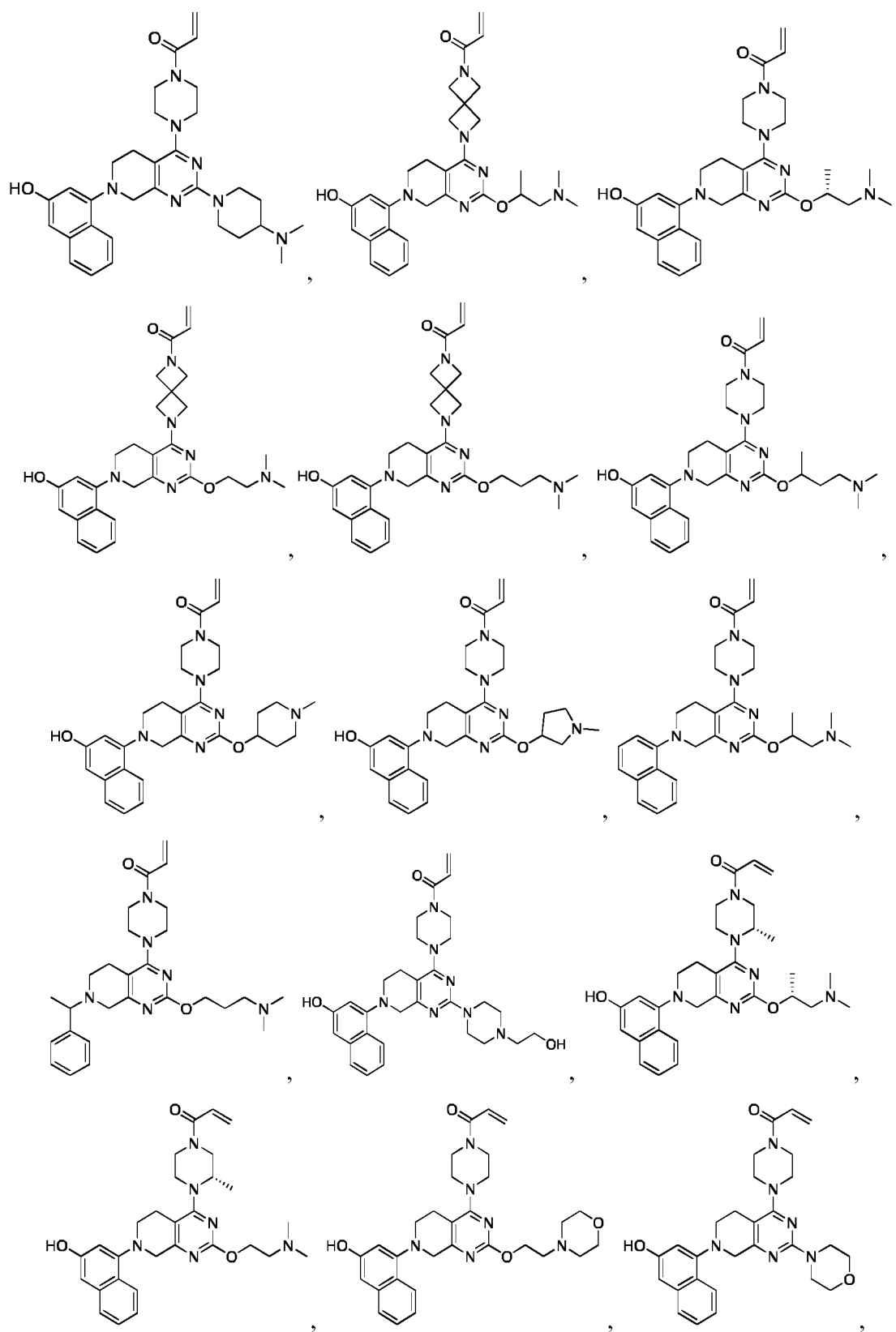


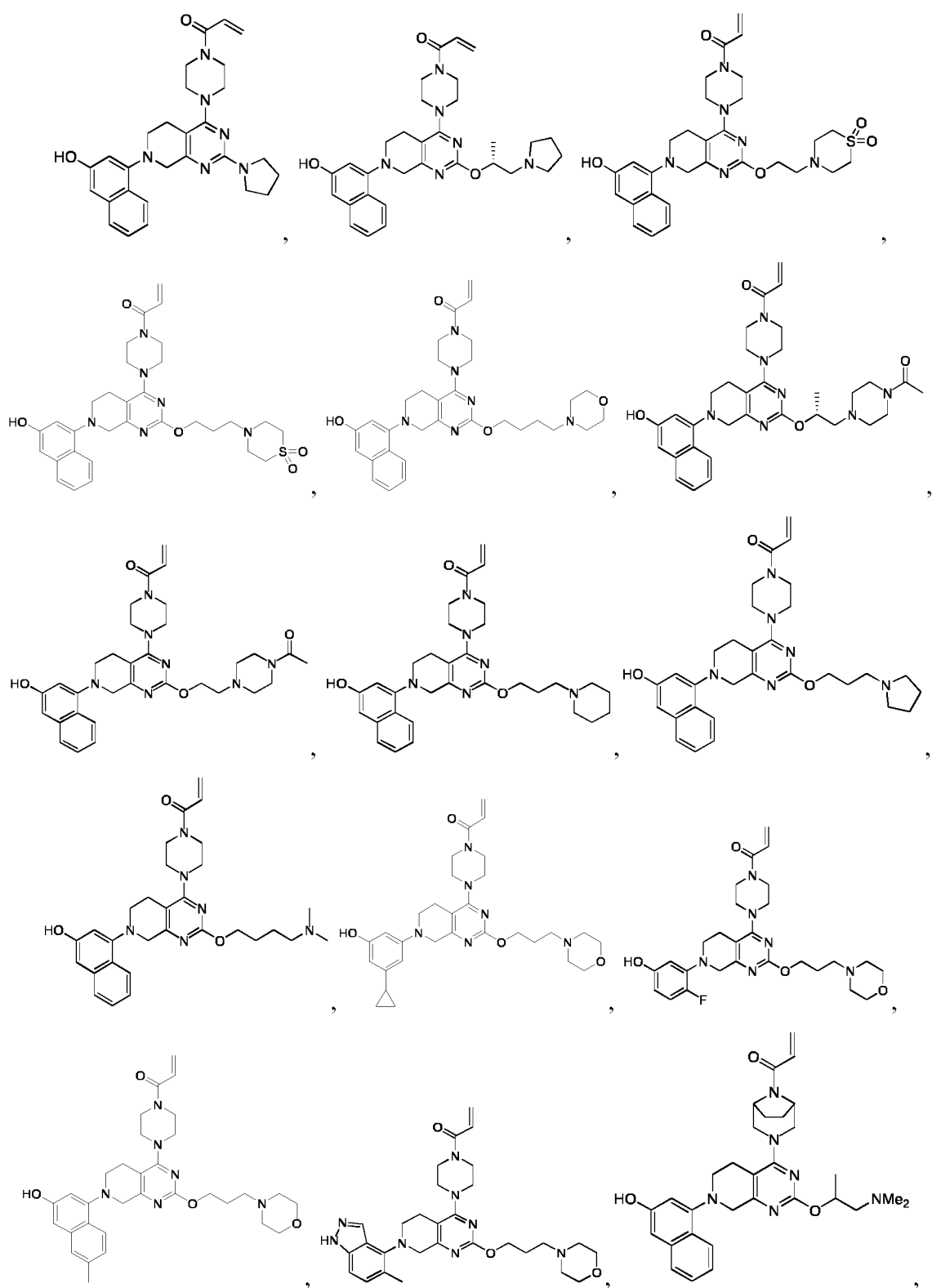
Формула I-B

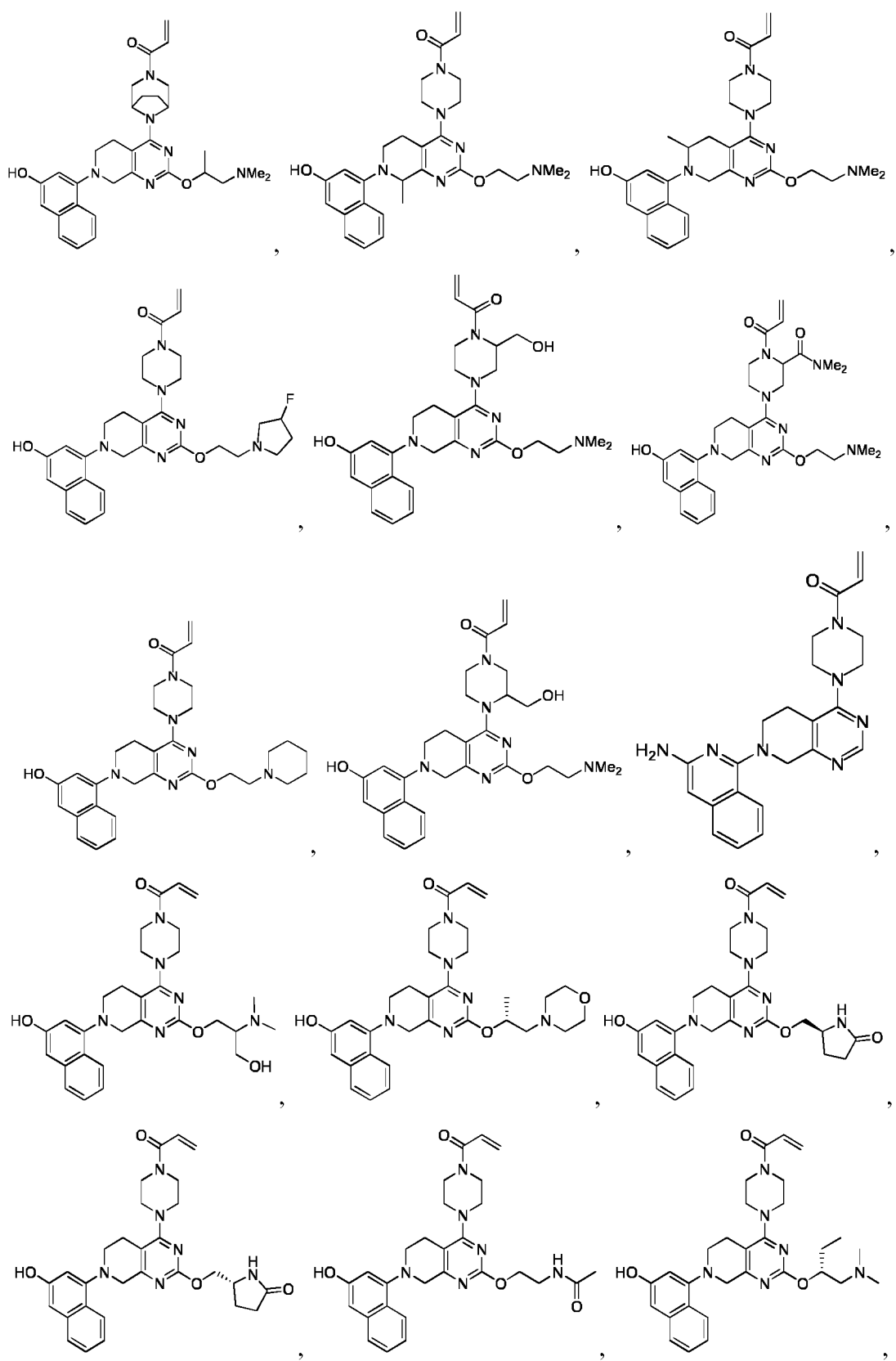
[0126] или их фармацевтически приемлемые соли, где R^1 , R^3 , R^4 , R^9 , R^{11} , L и m имеют значения, определенные для формулы I.

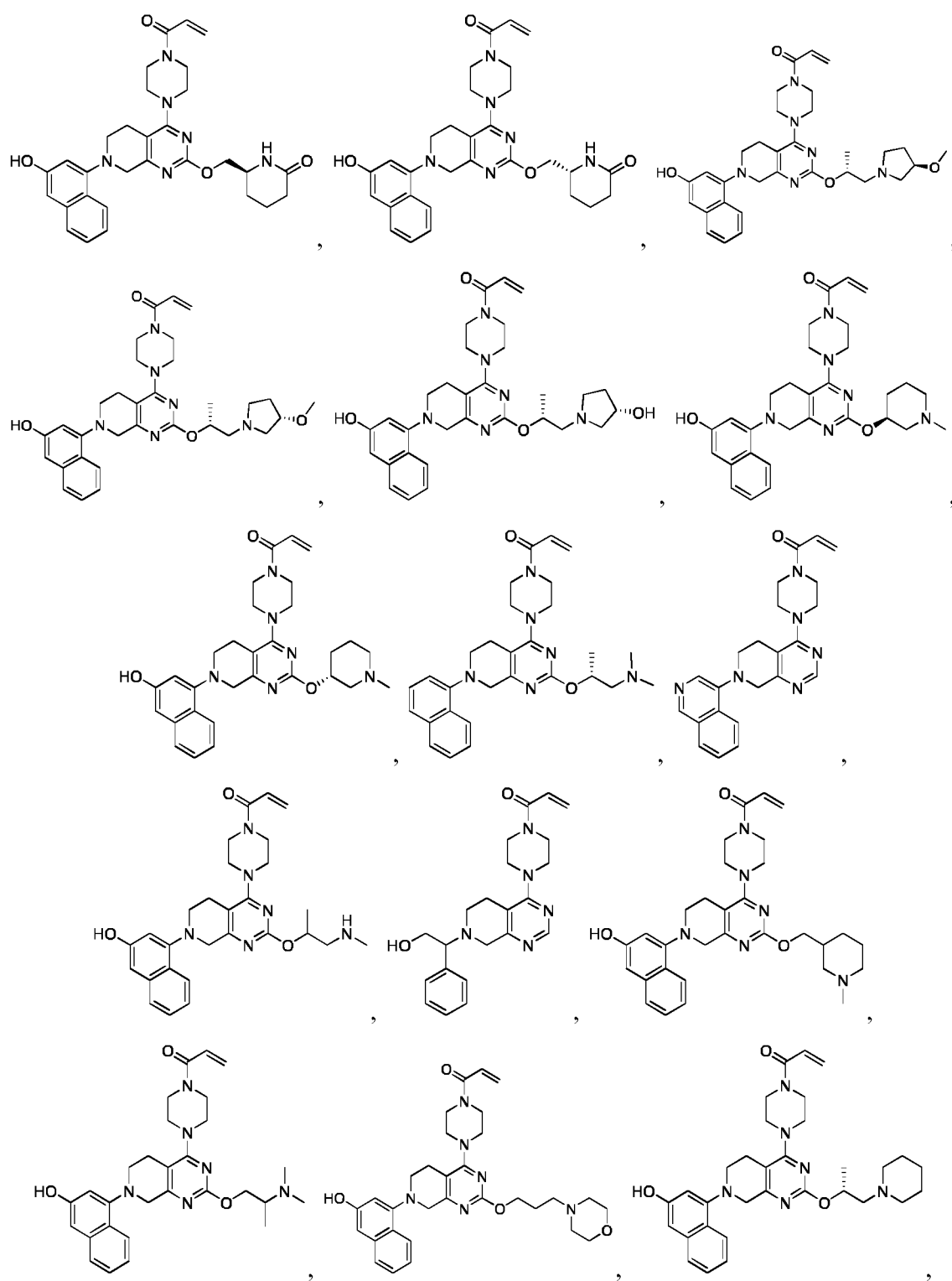
[0127] Неограничивающие примеры соединений-ингибиторов G12C KRas формулы (I), формулы I-A и формулы I-B, пригодных для способов, описанных в настоящем документе, выбраны из группы, состоящей из примеров № 1-678 (в соответствии с нумерацией в публикации международного патента № WO2019099524), включая следующие структуры:

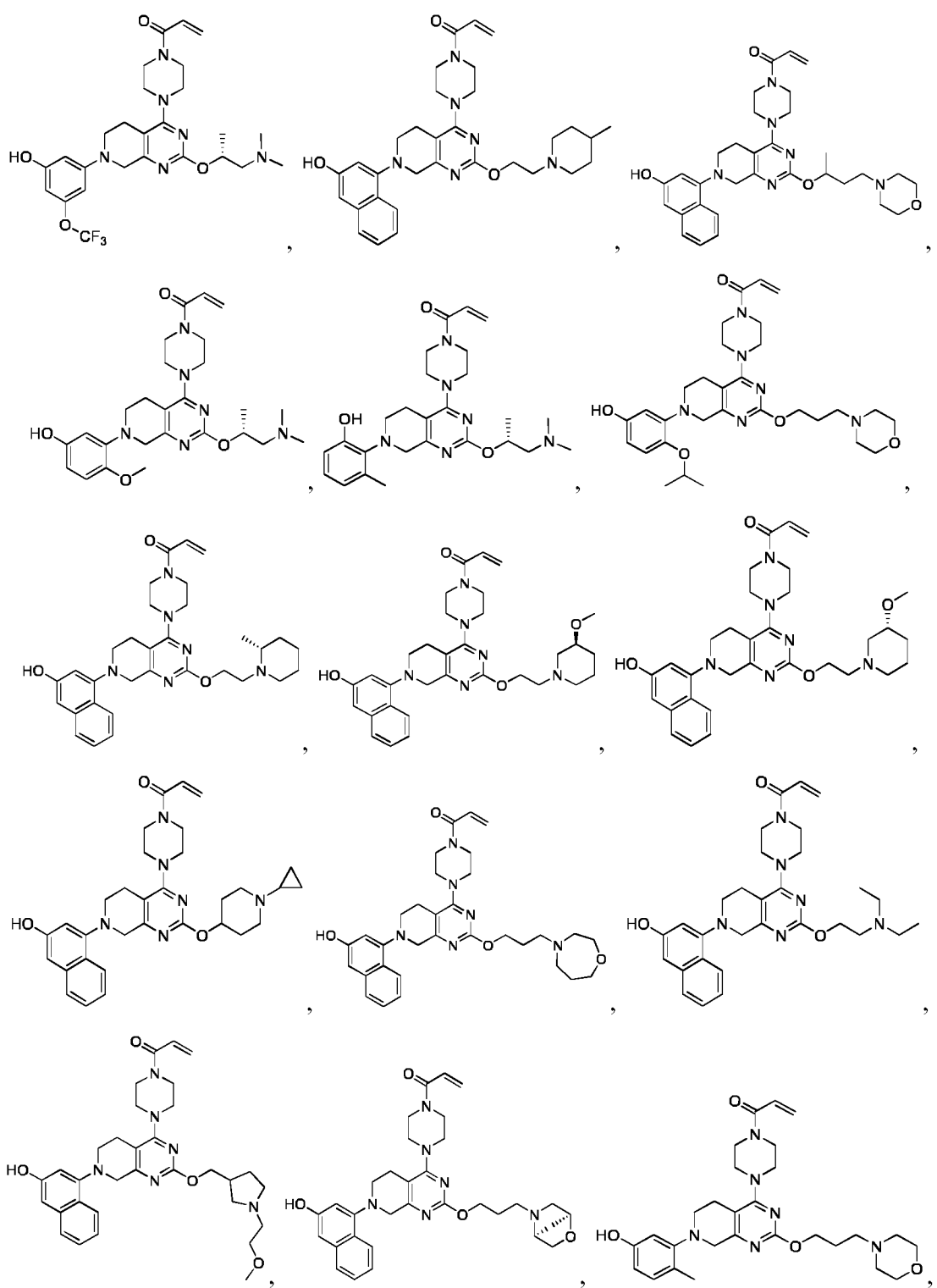


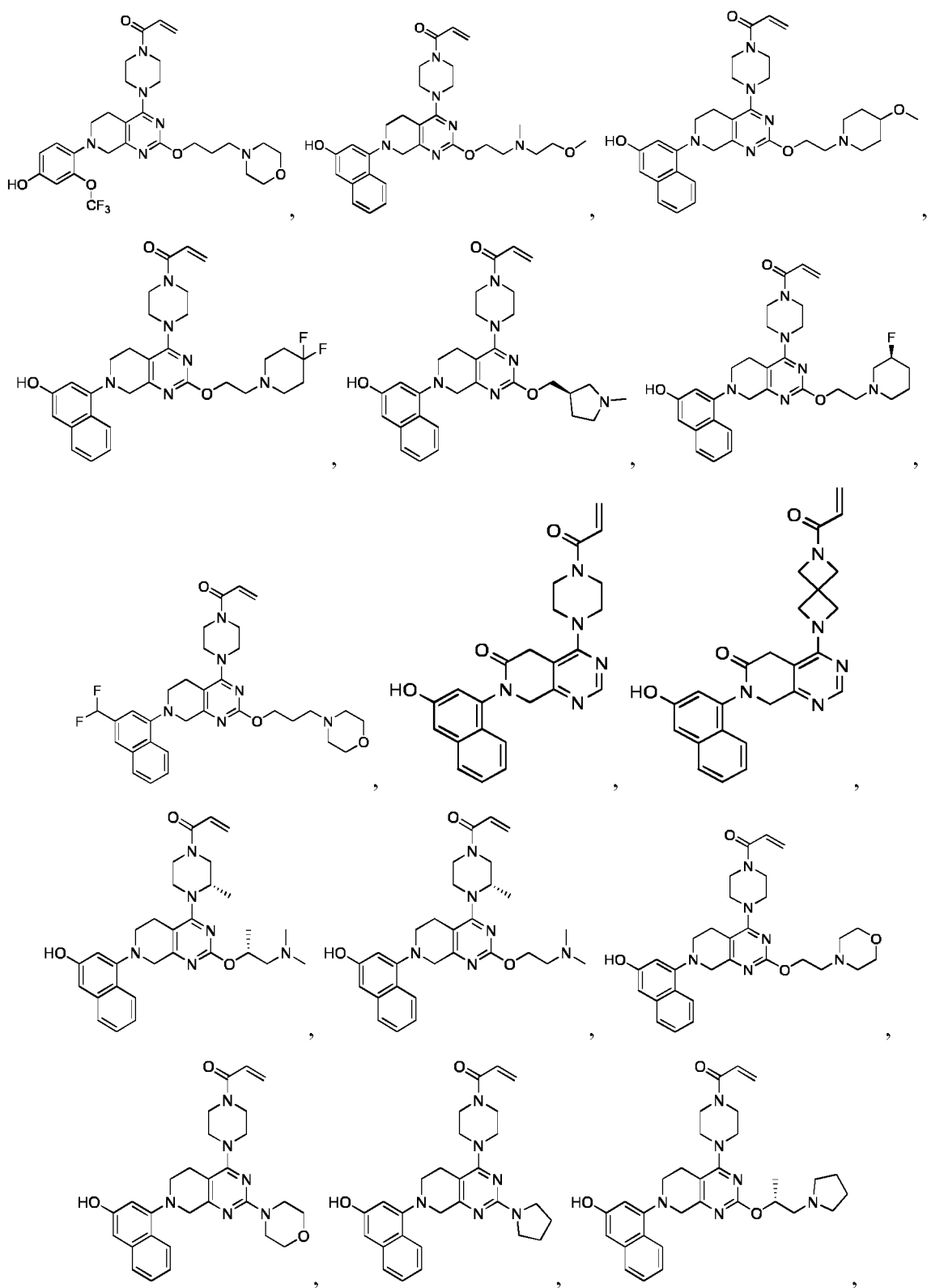


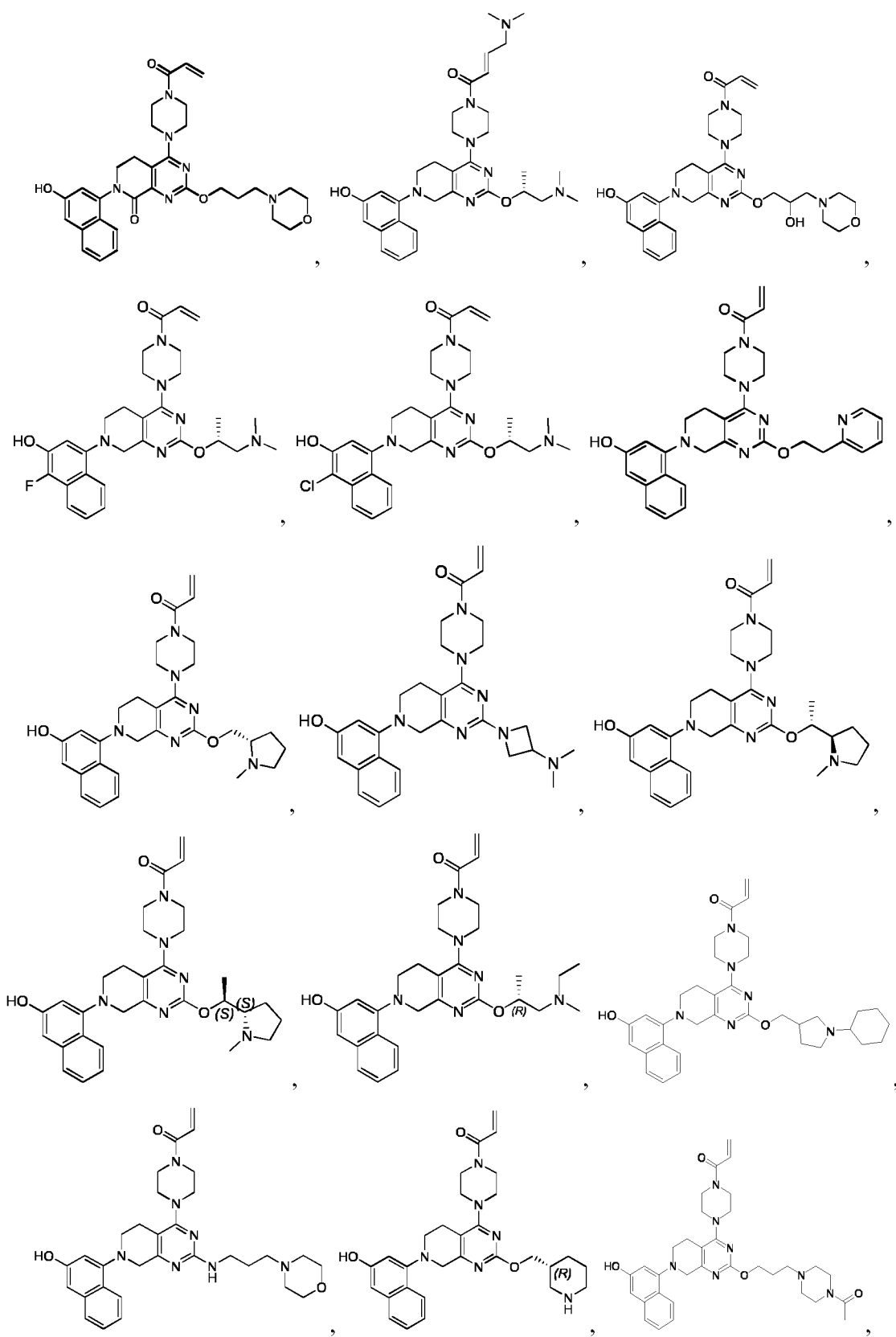


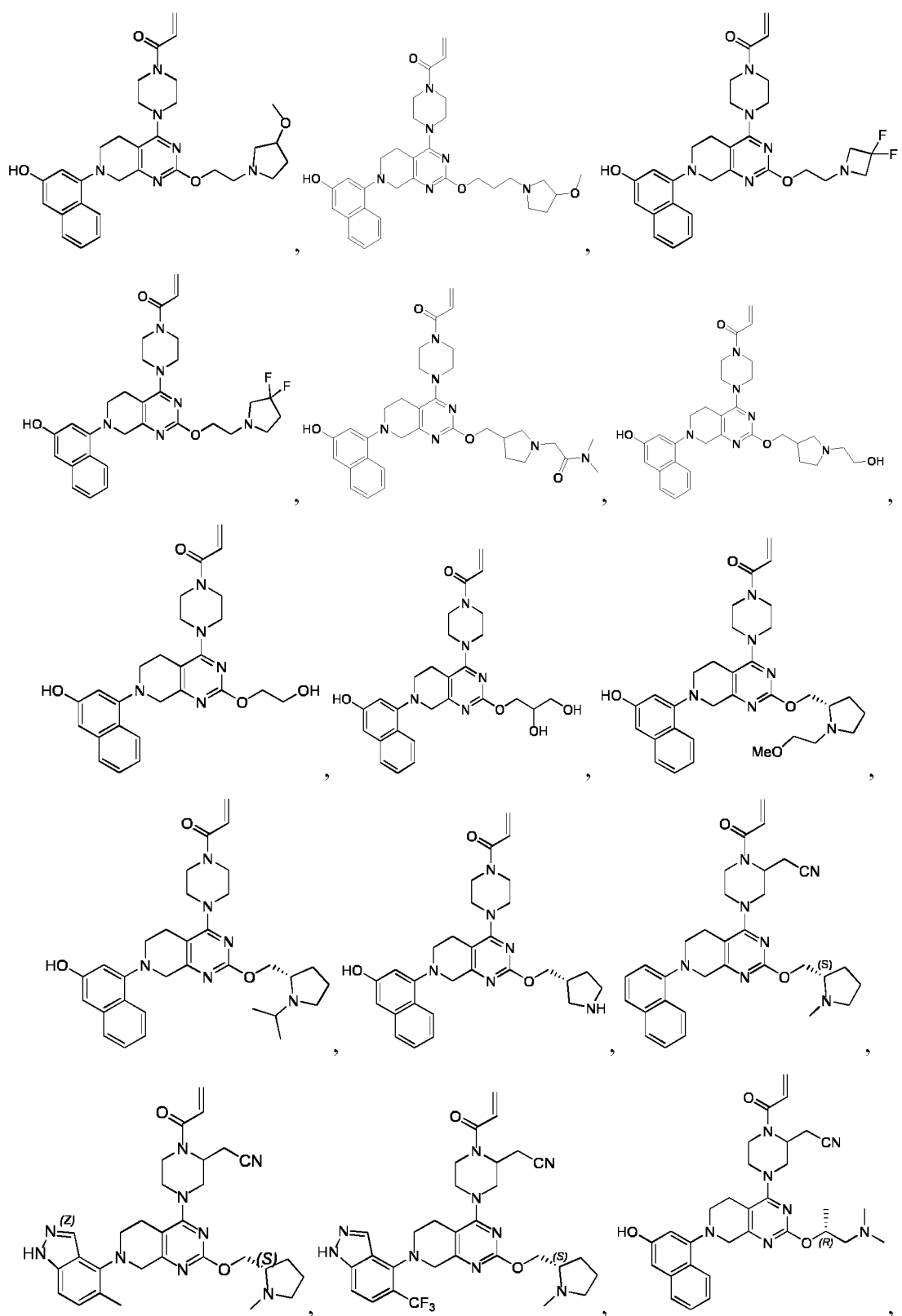


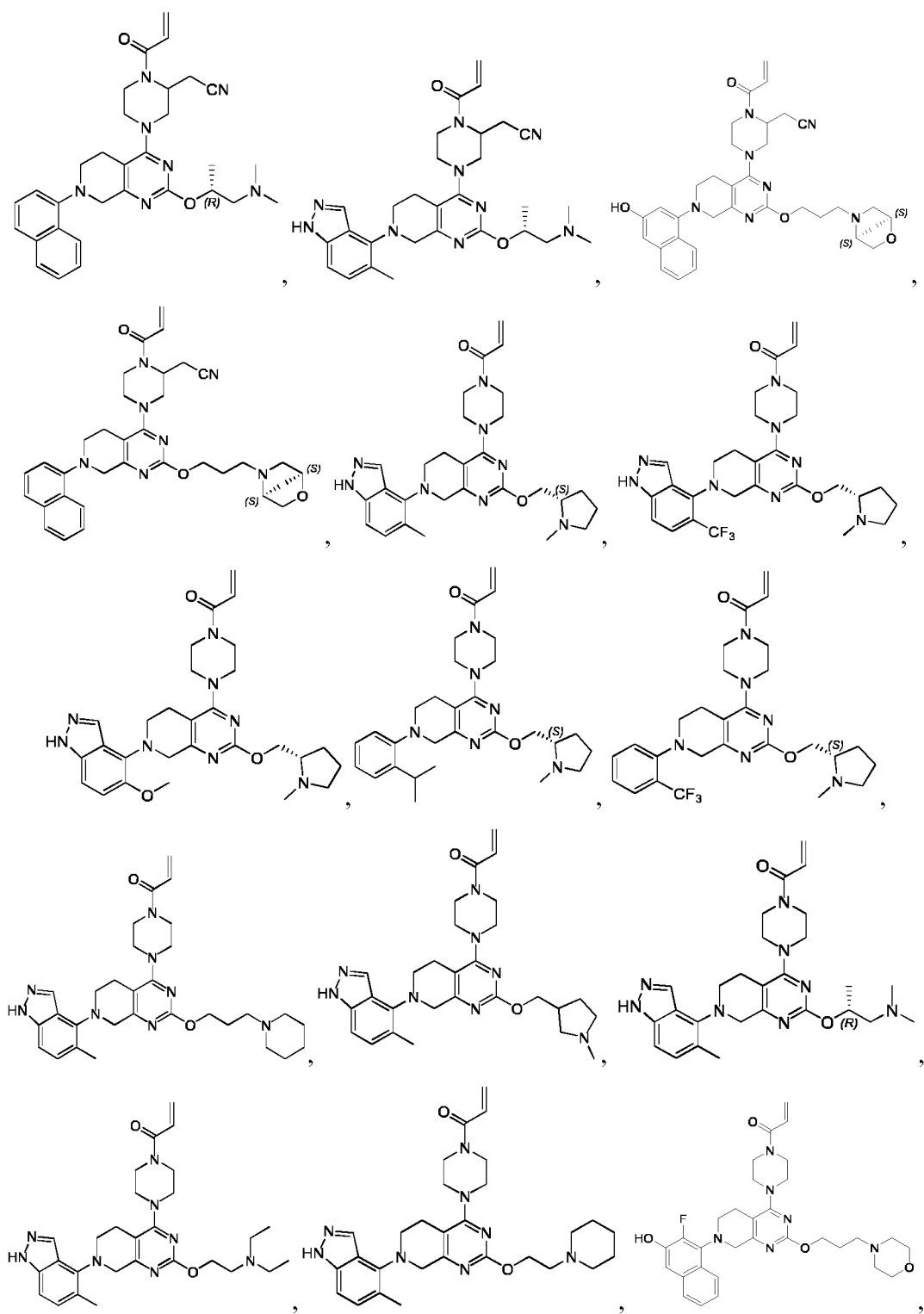


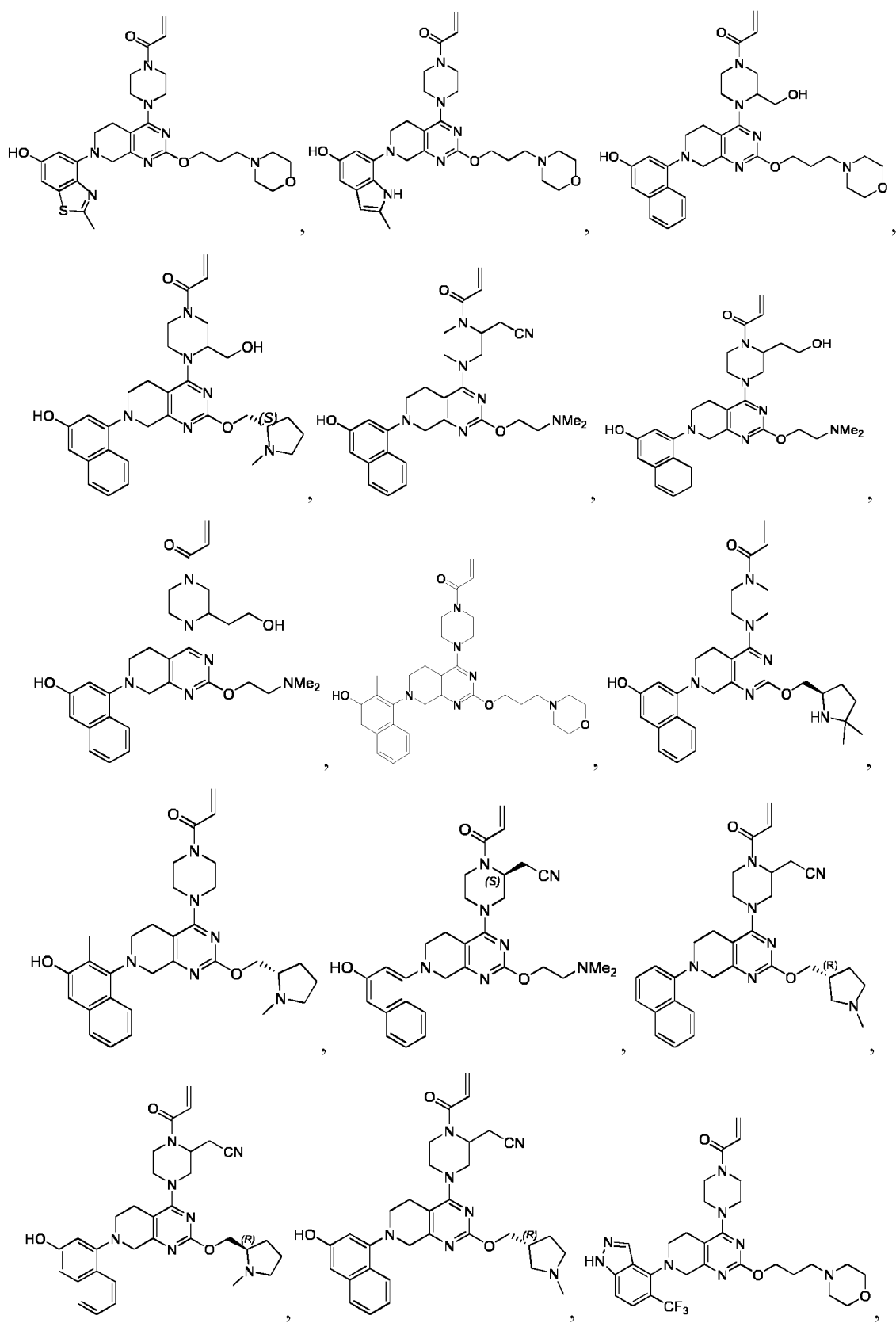


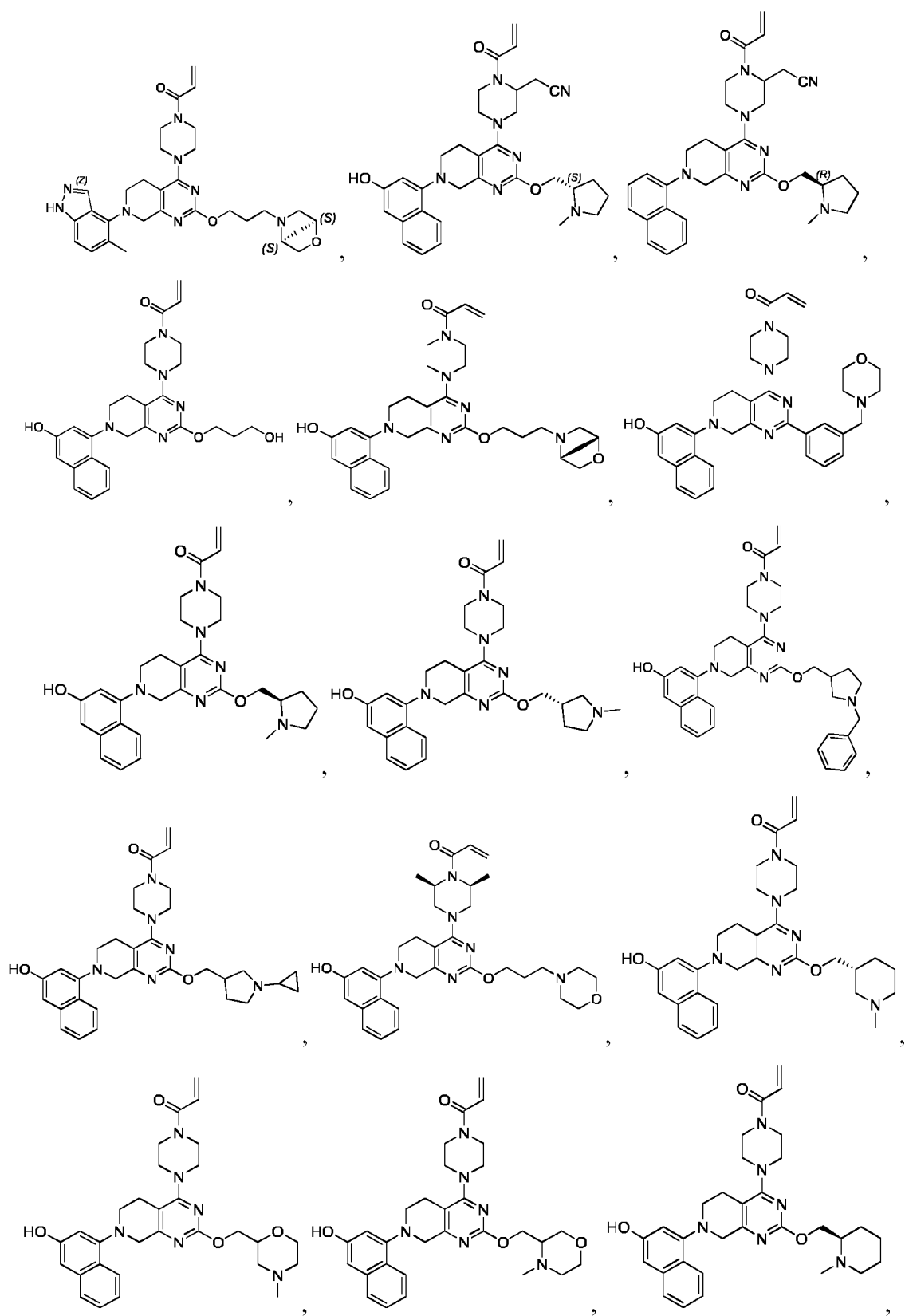


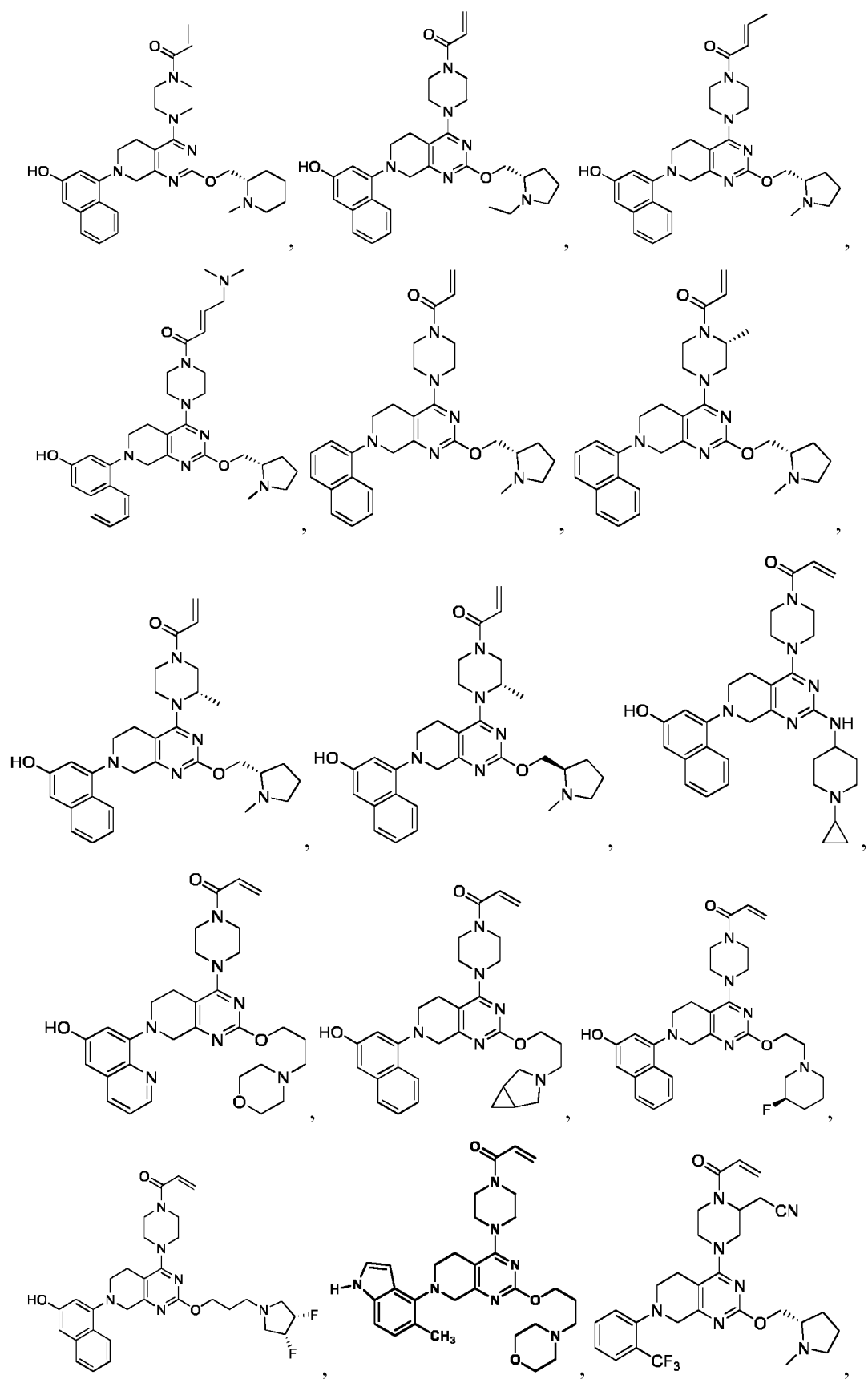


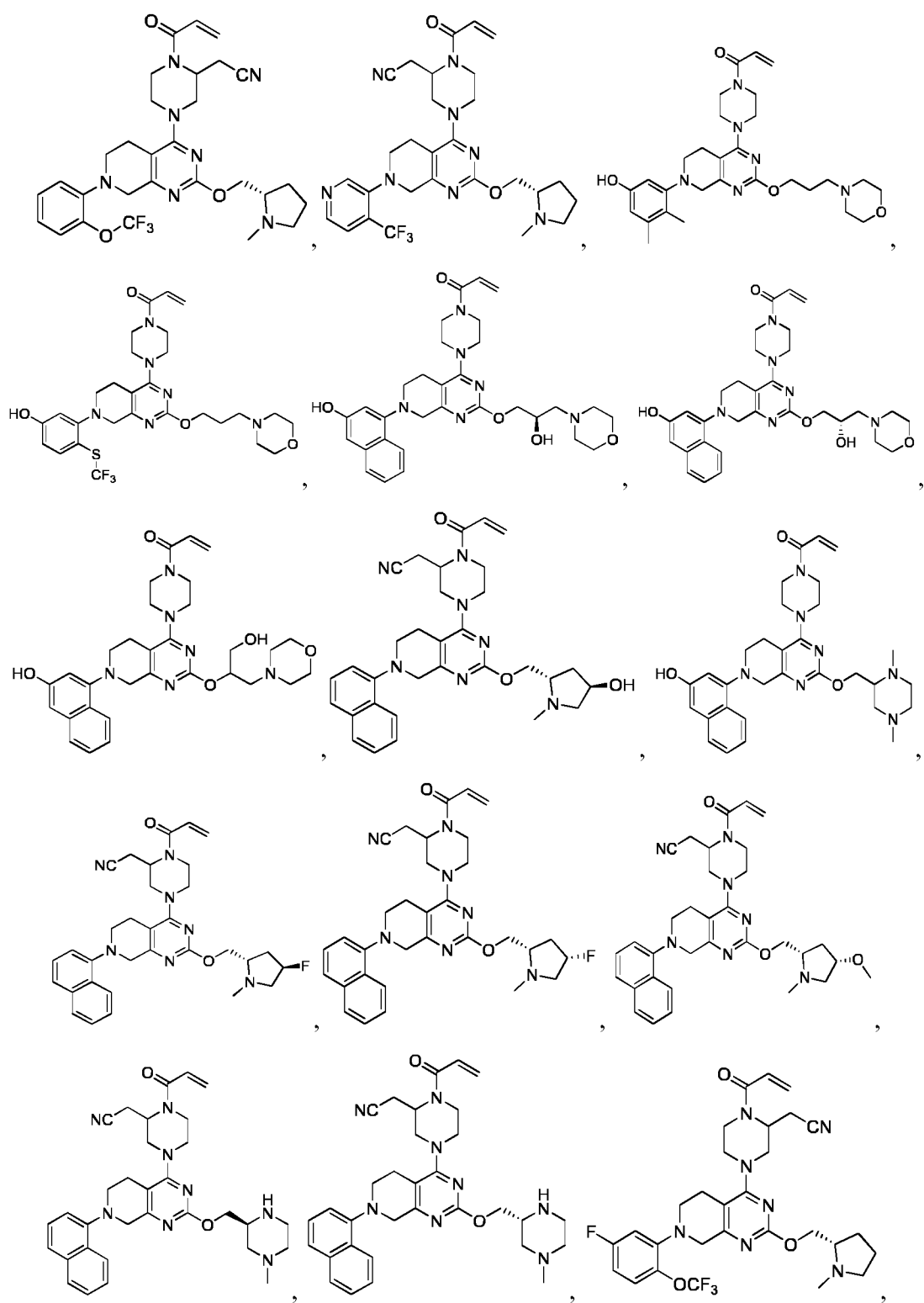


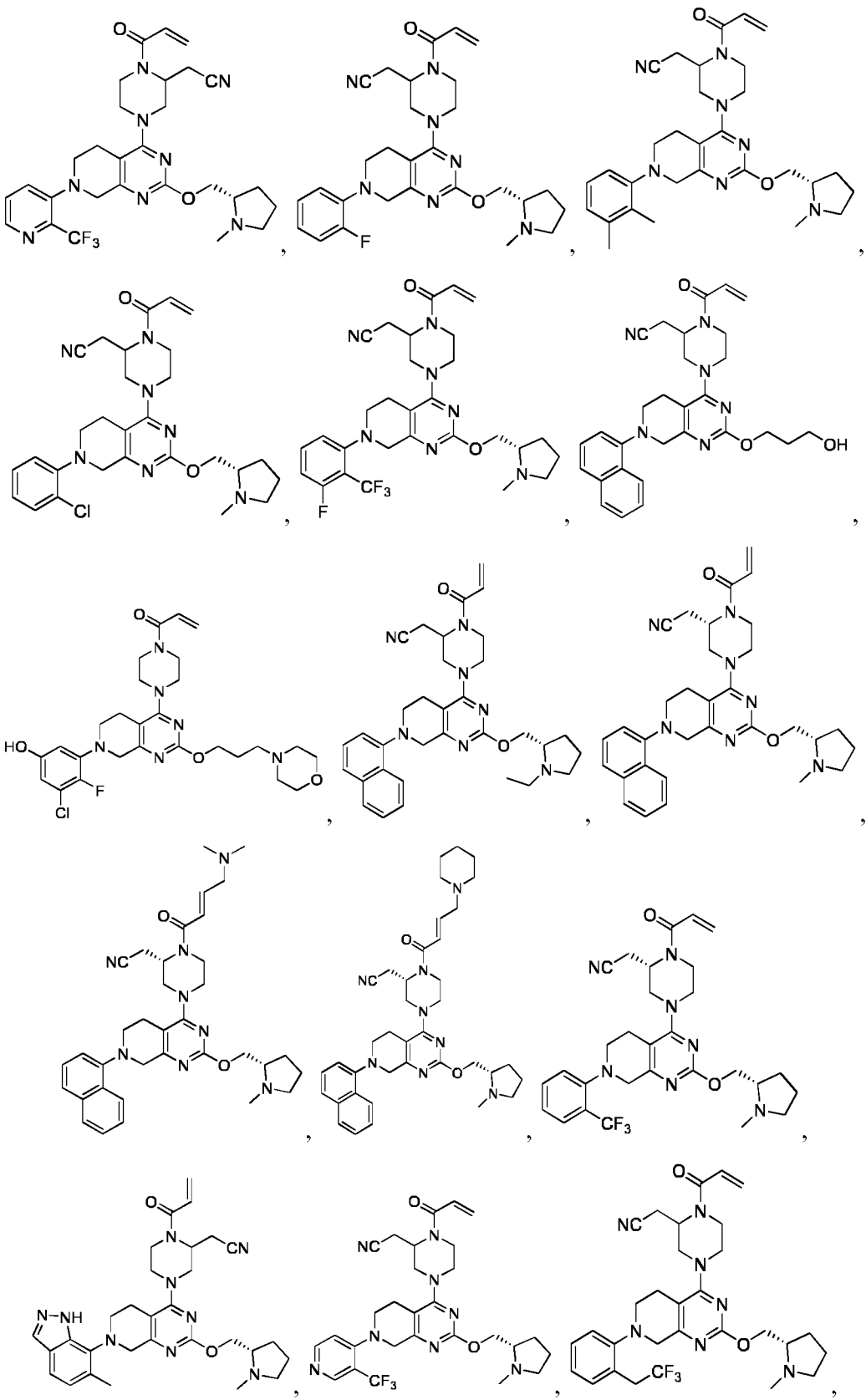


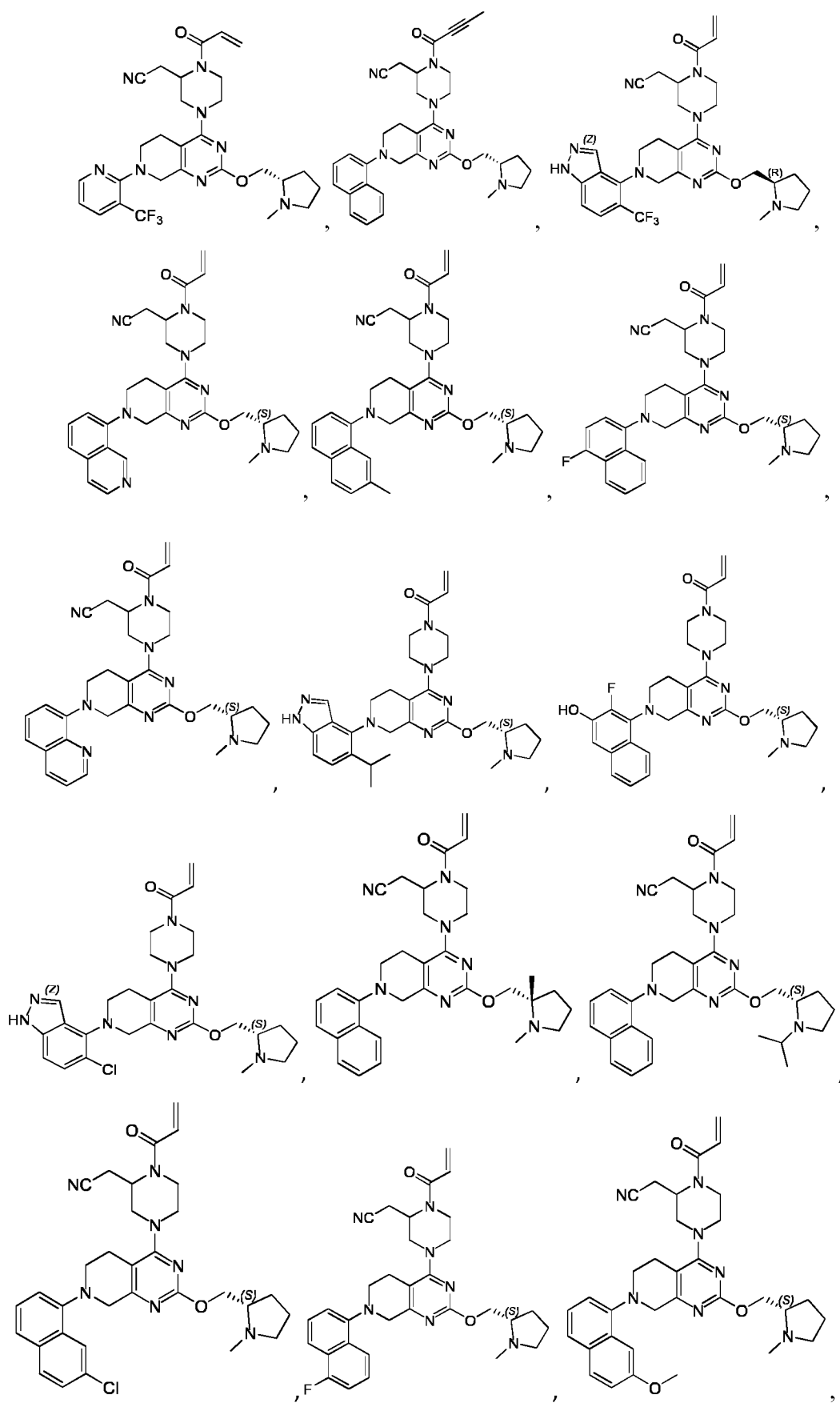


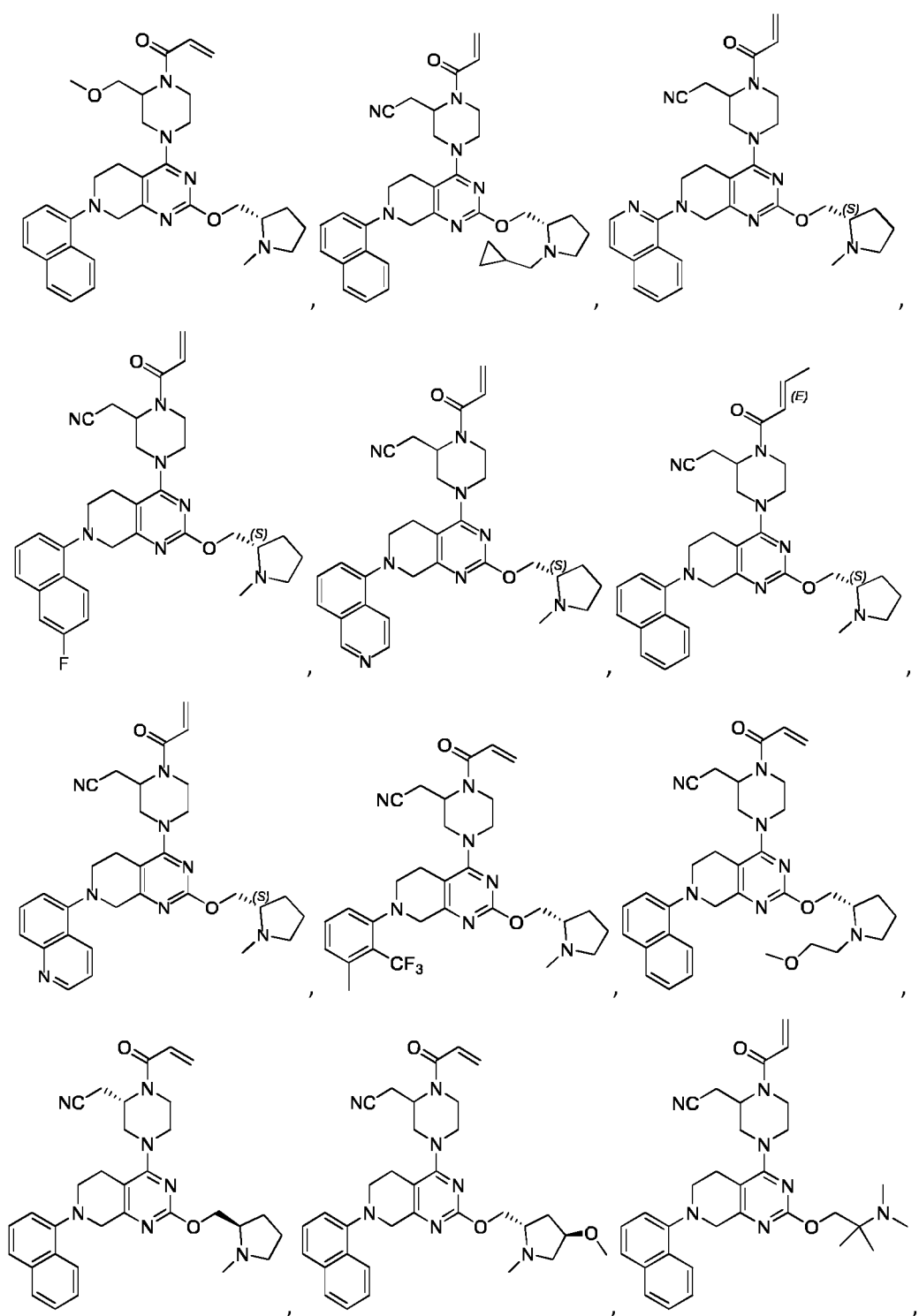


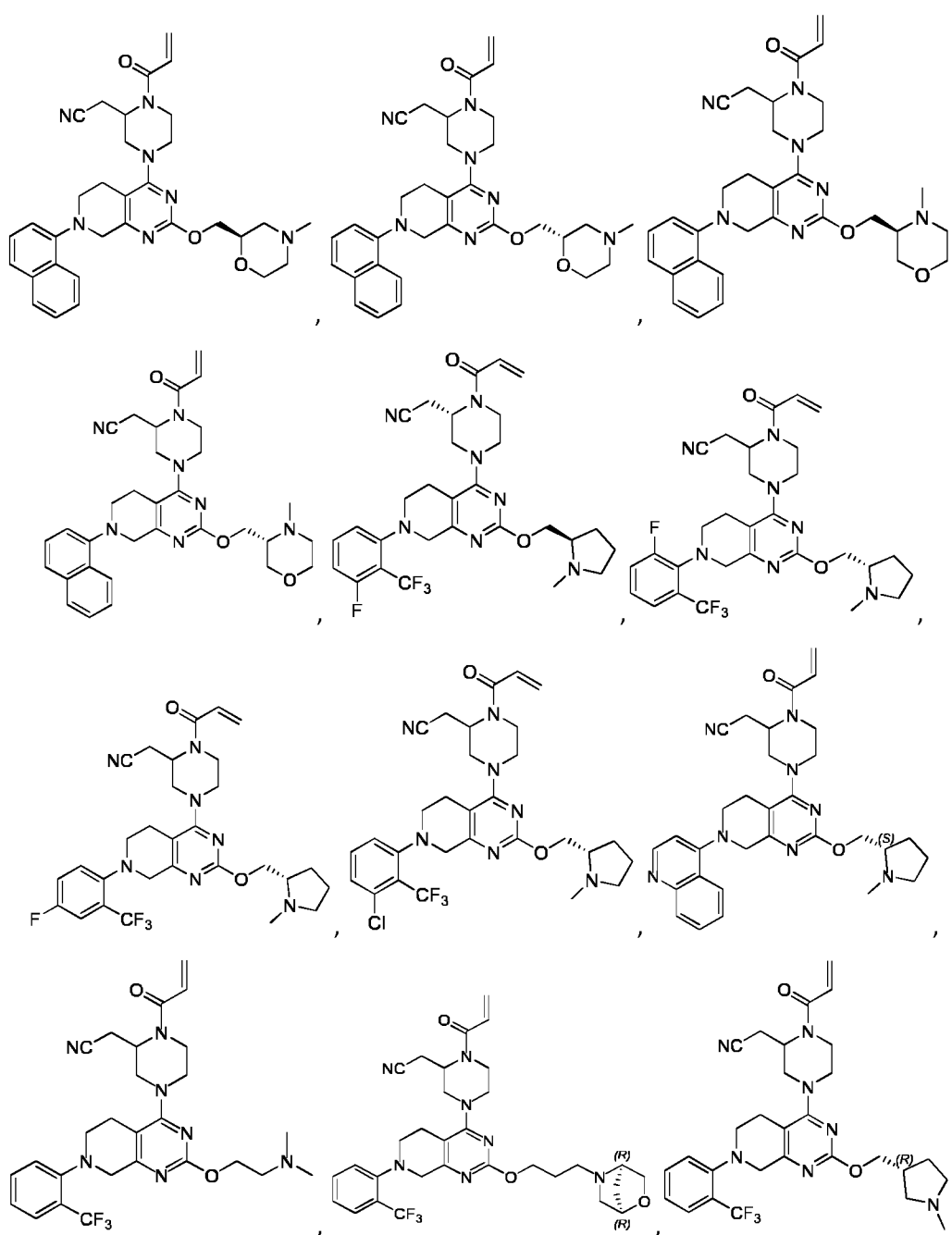


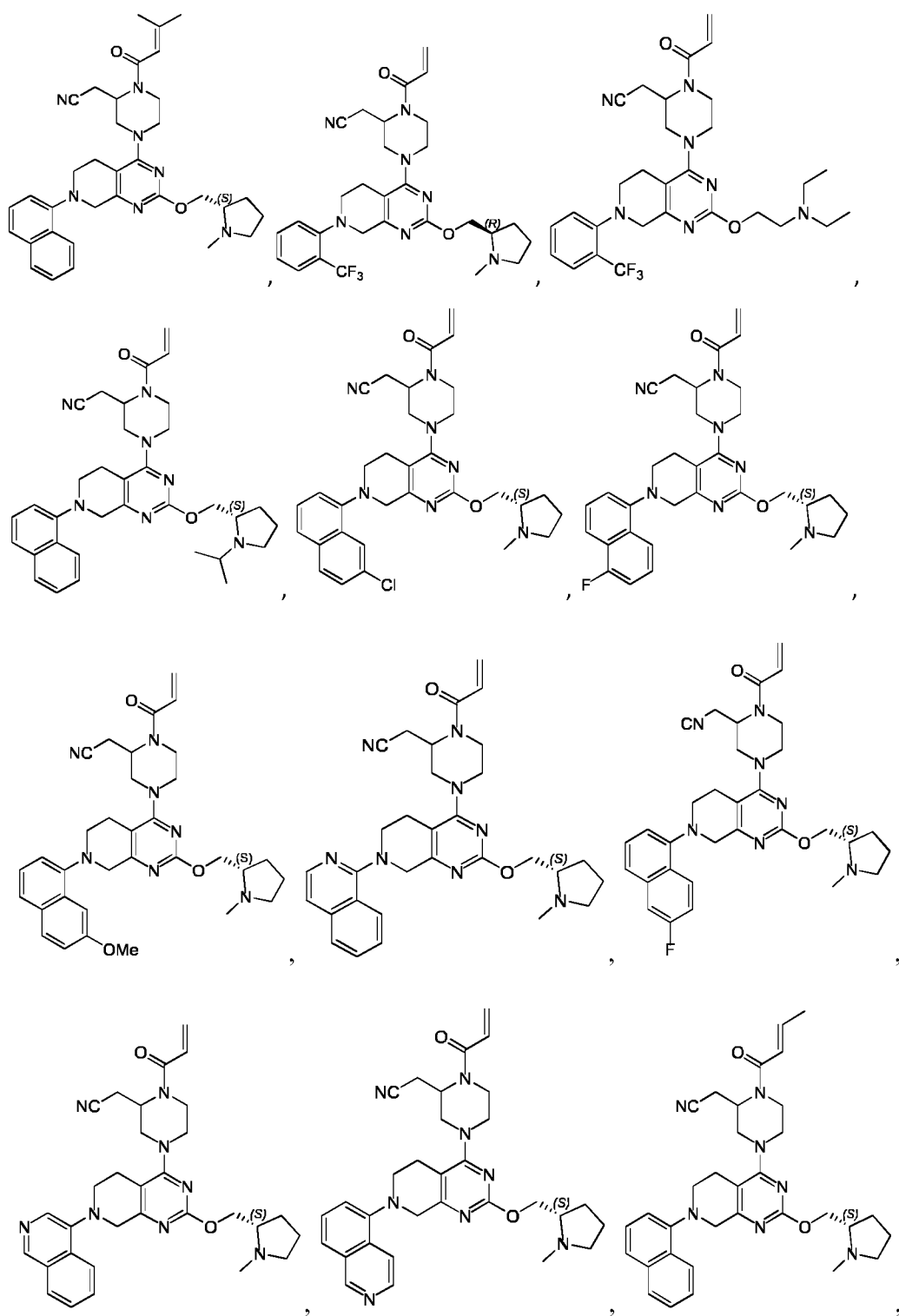


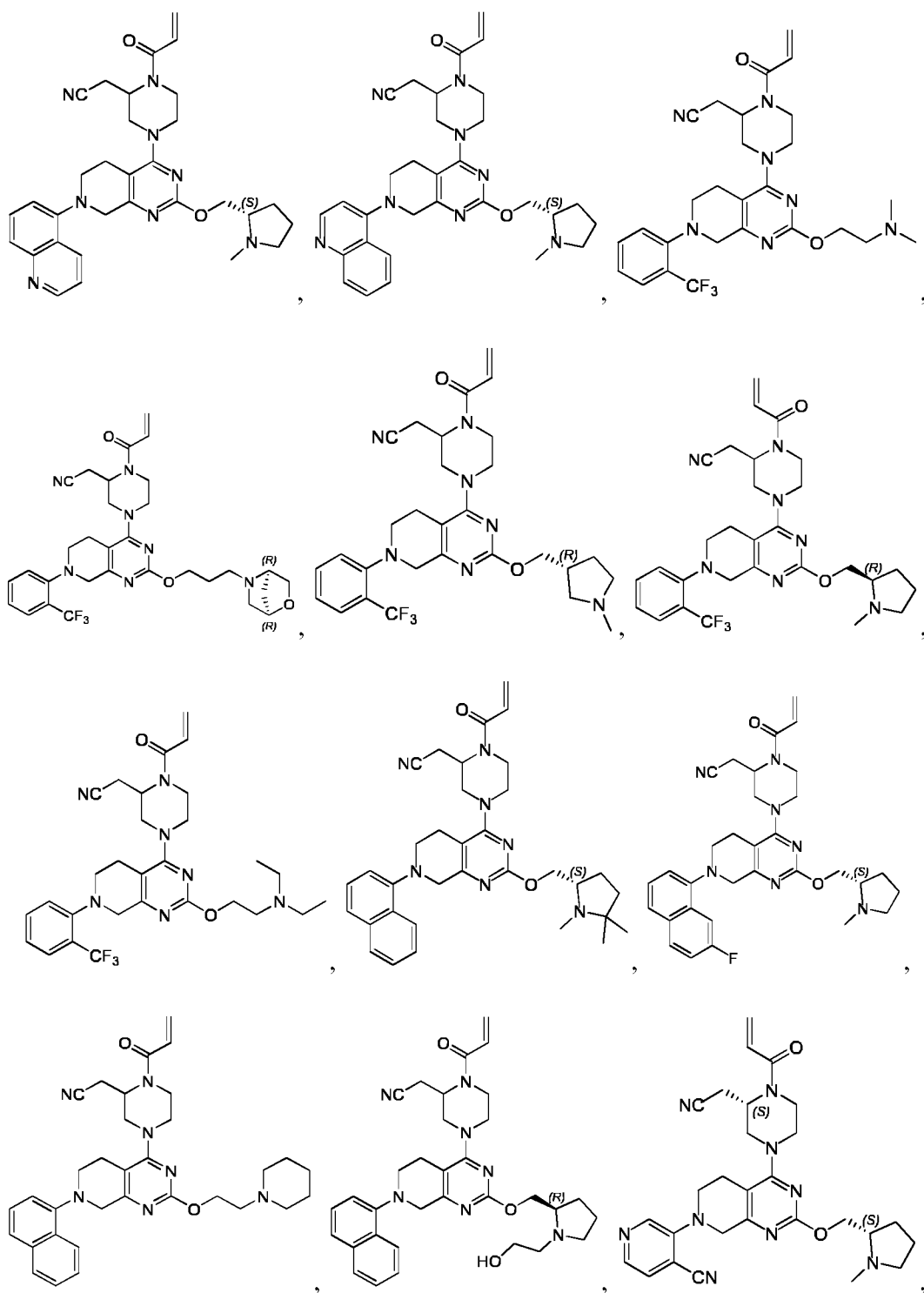


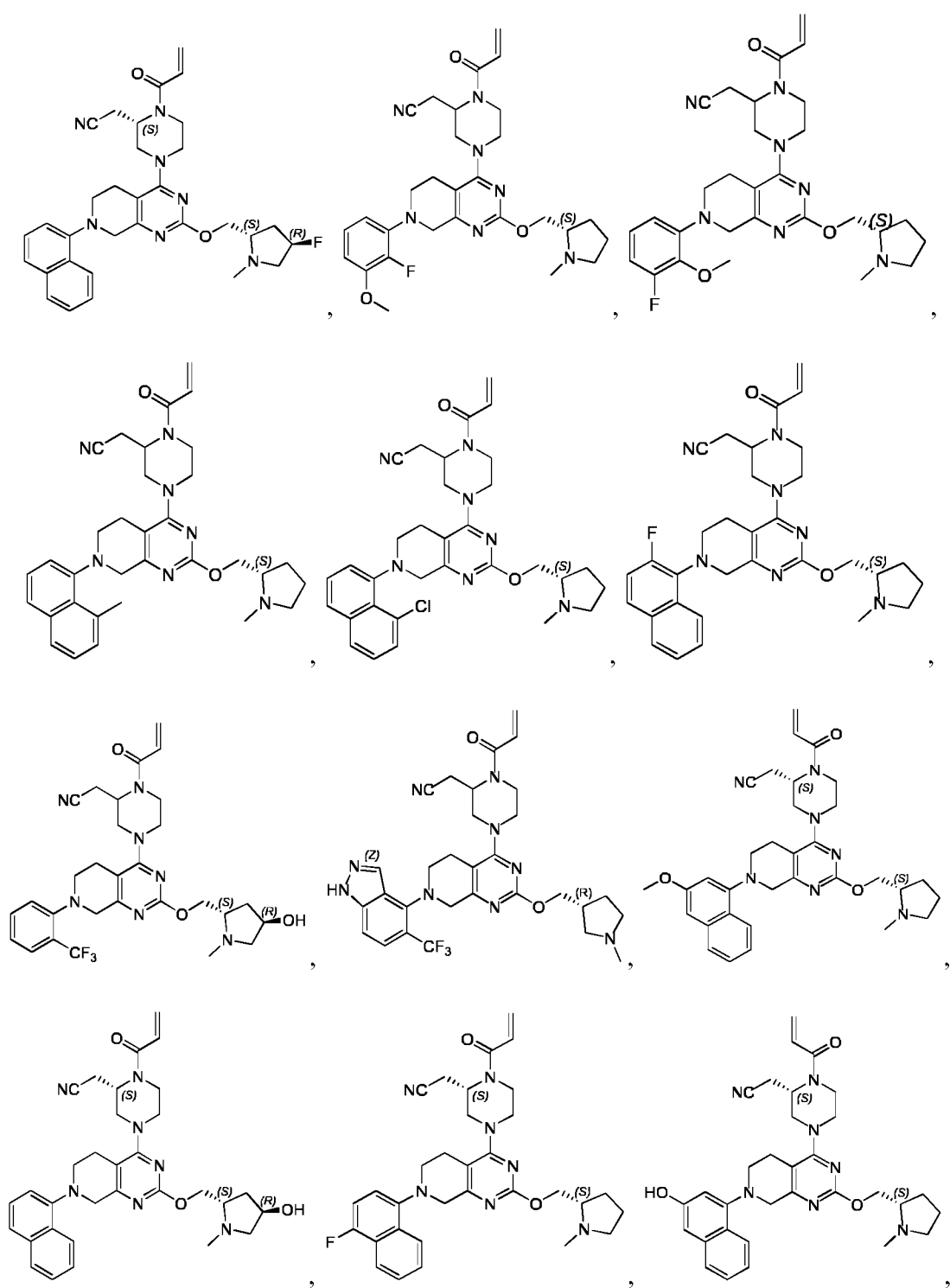


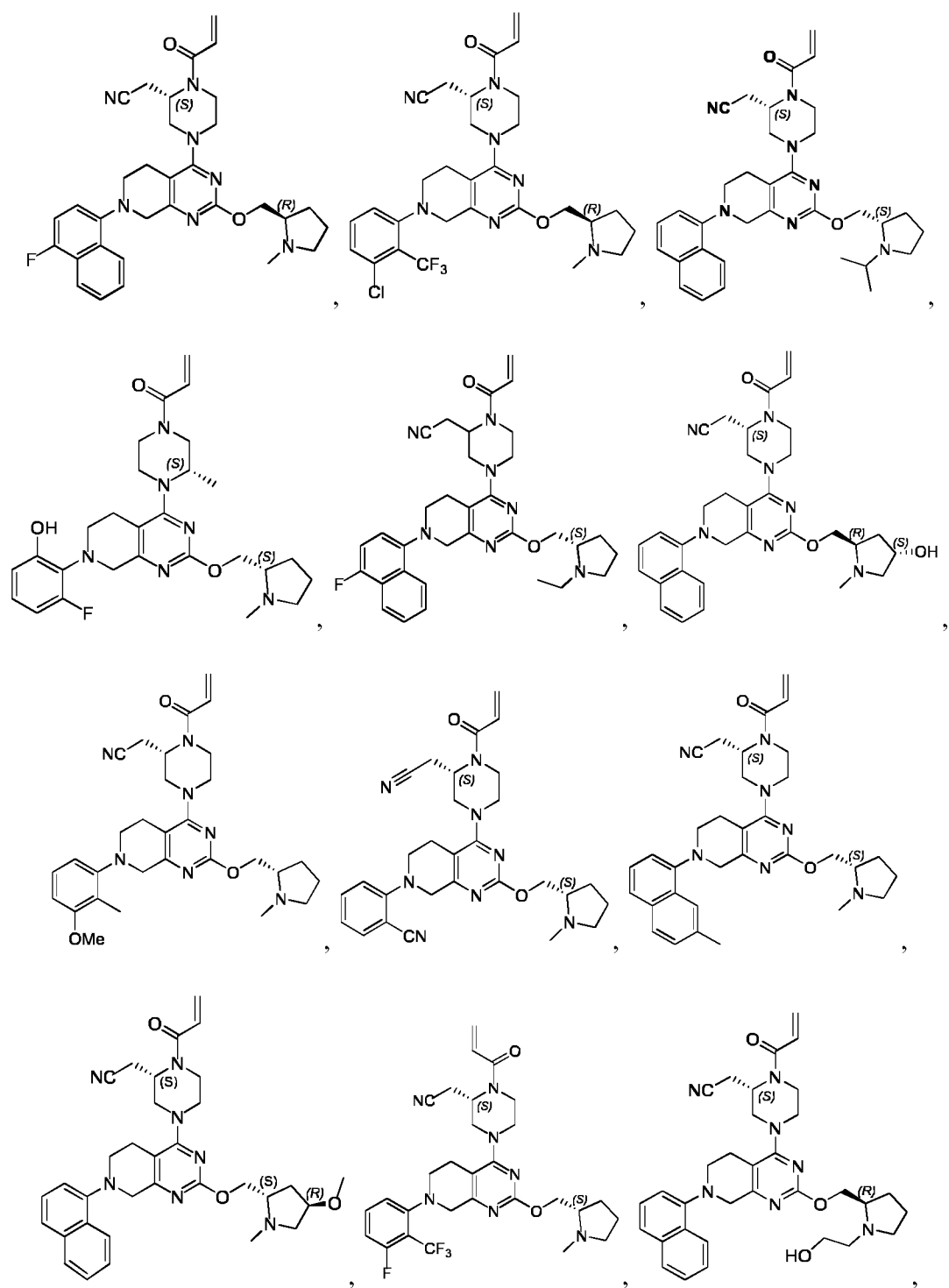


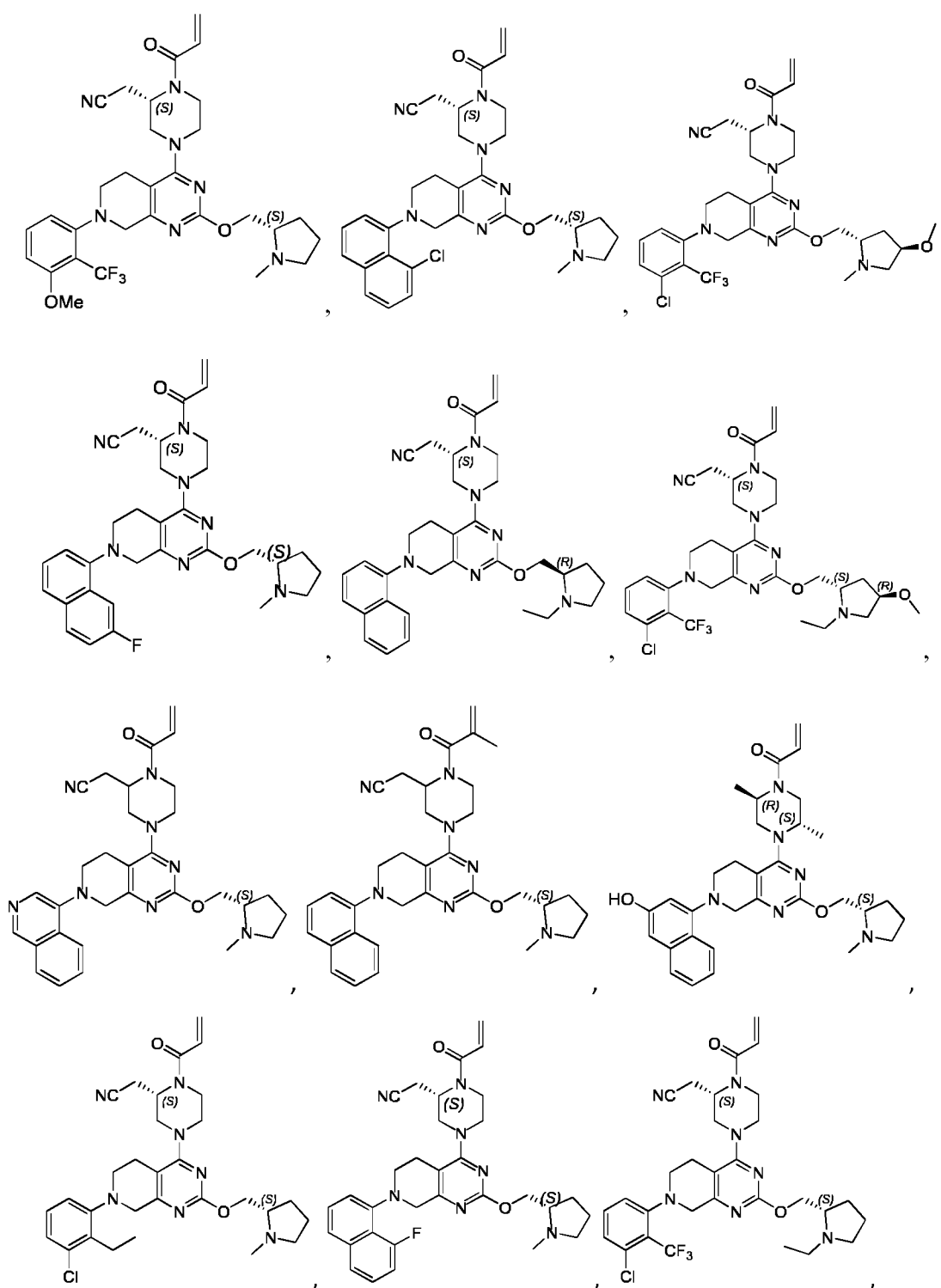


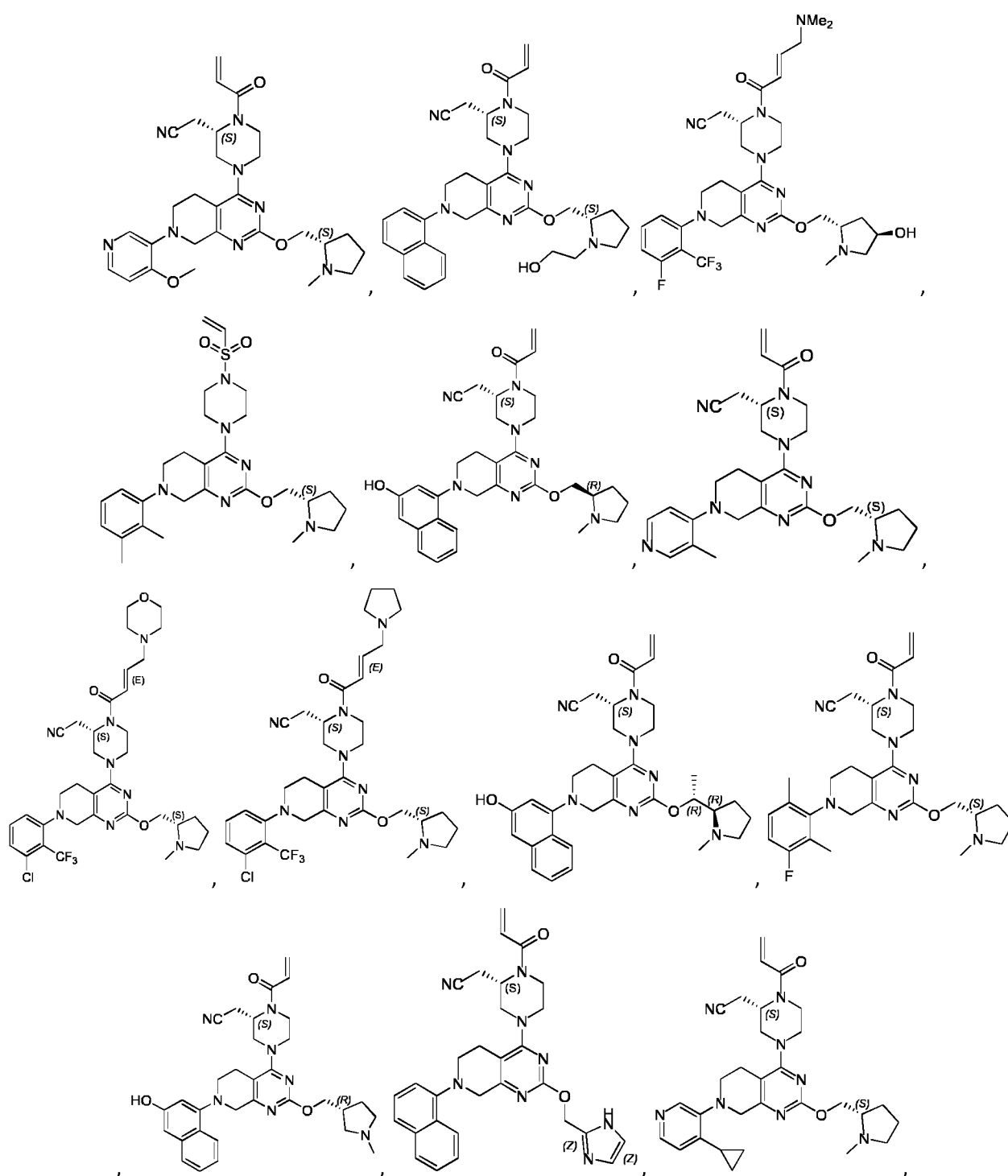


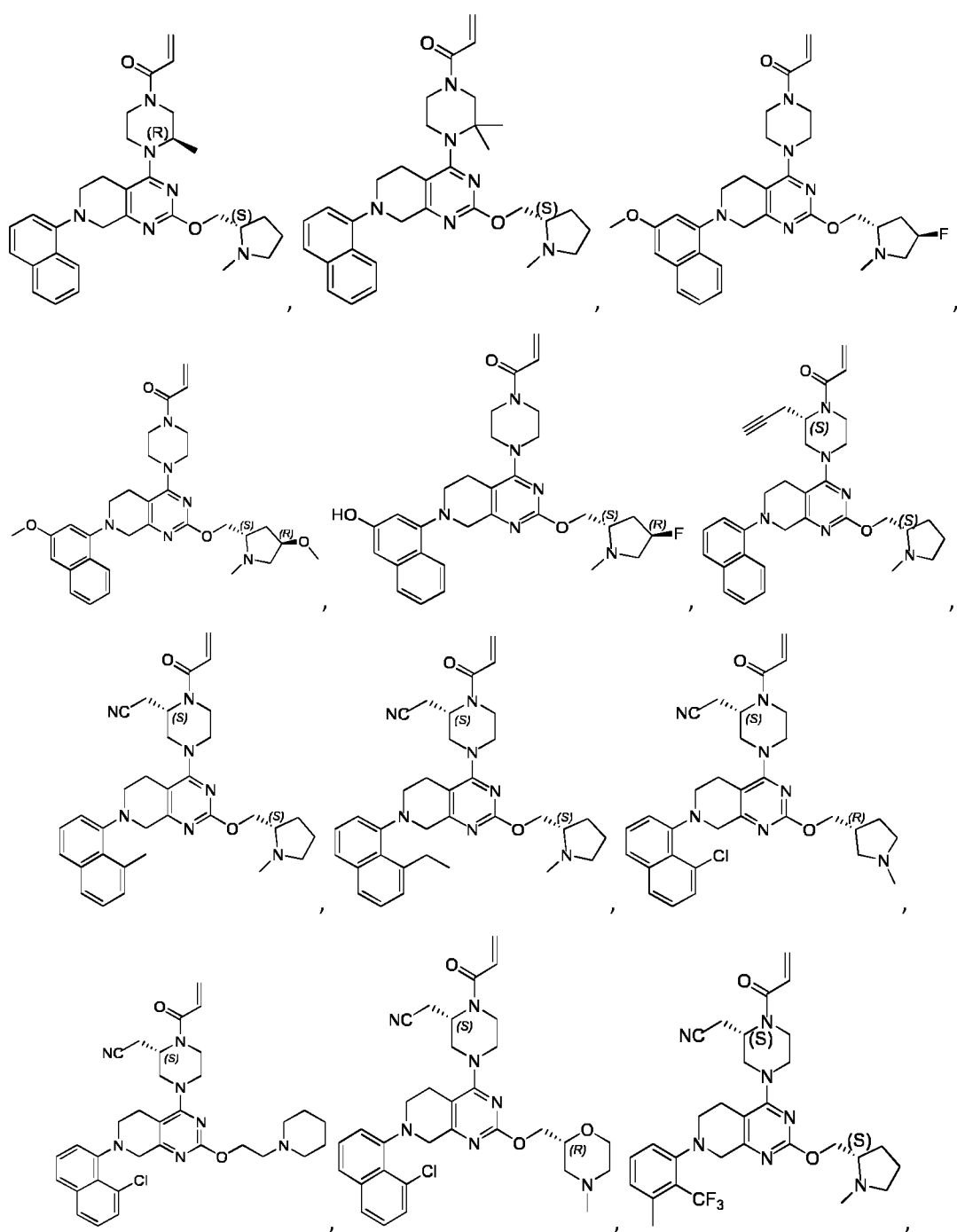


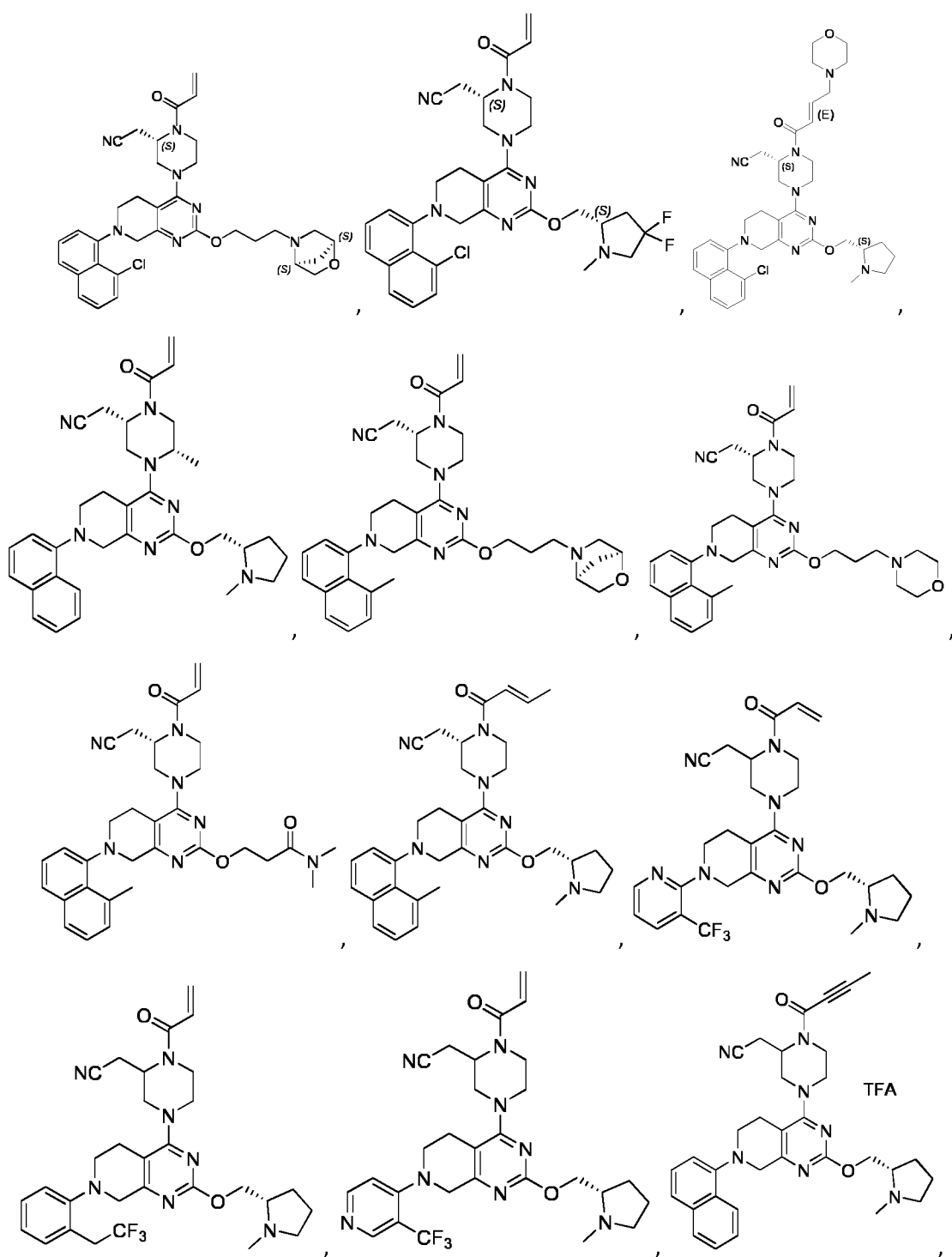


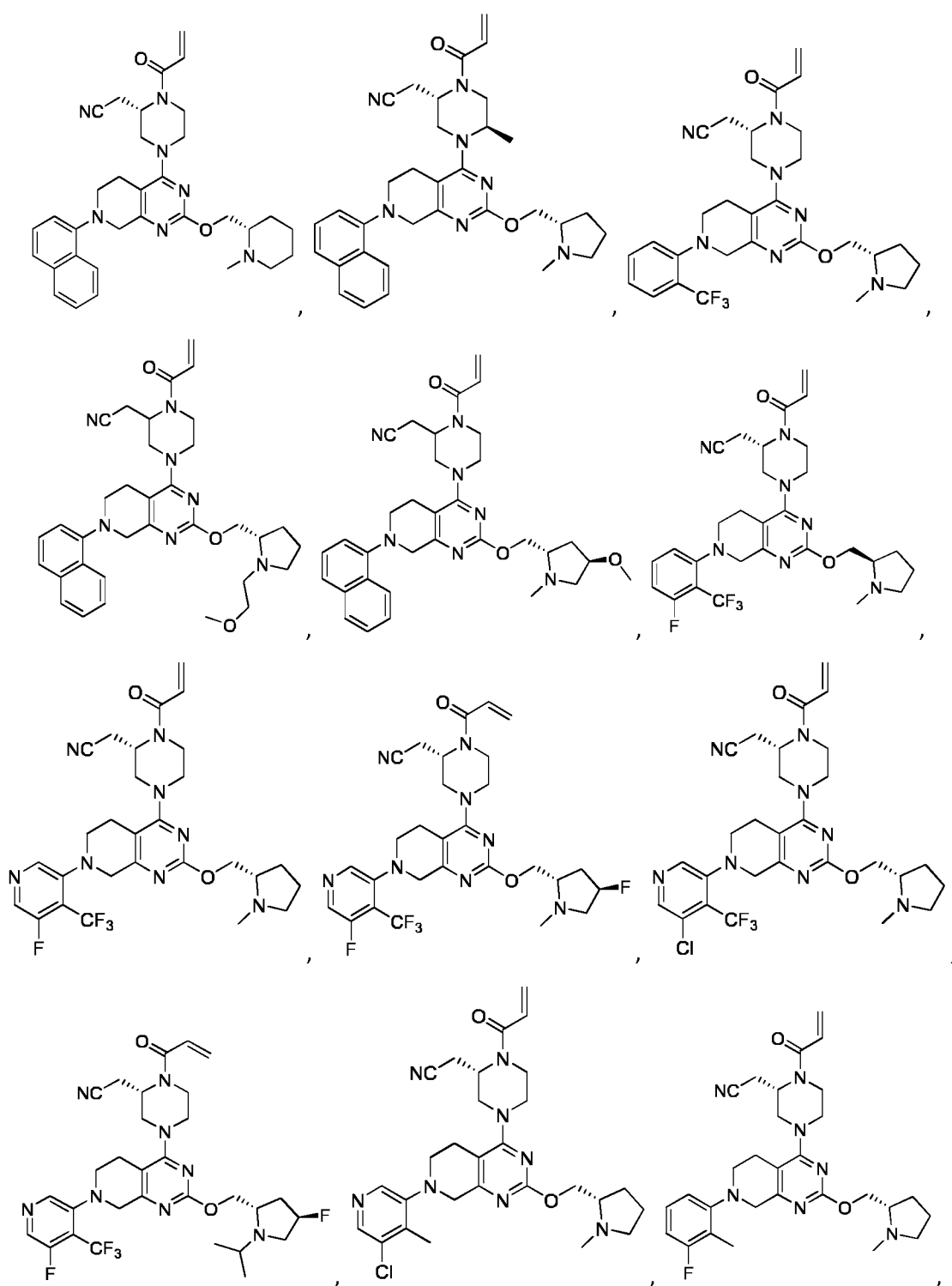


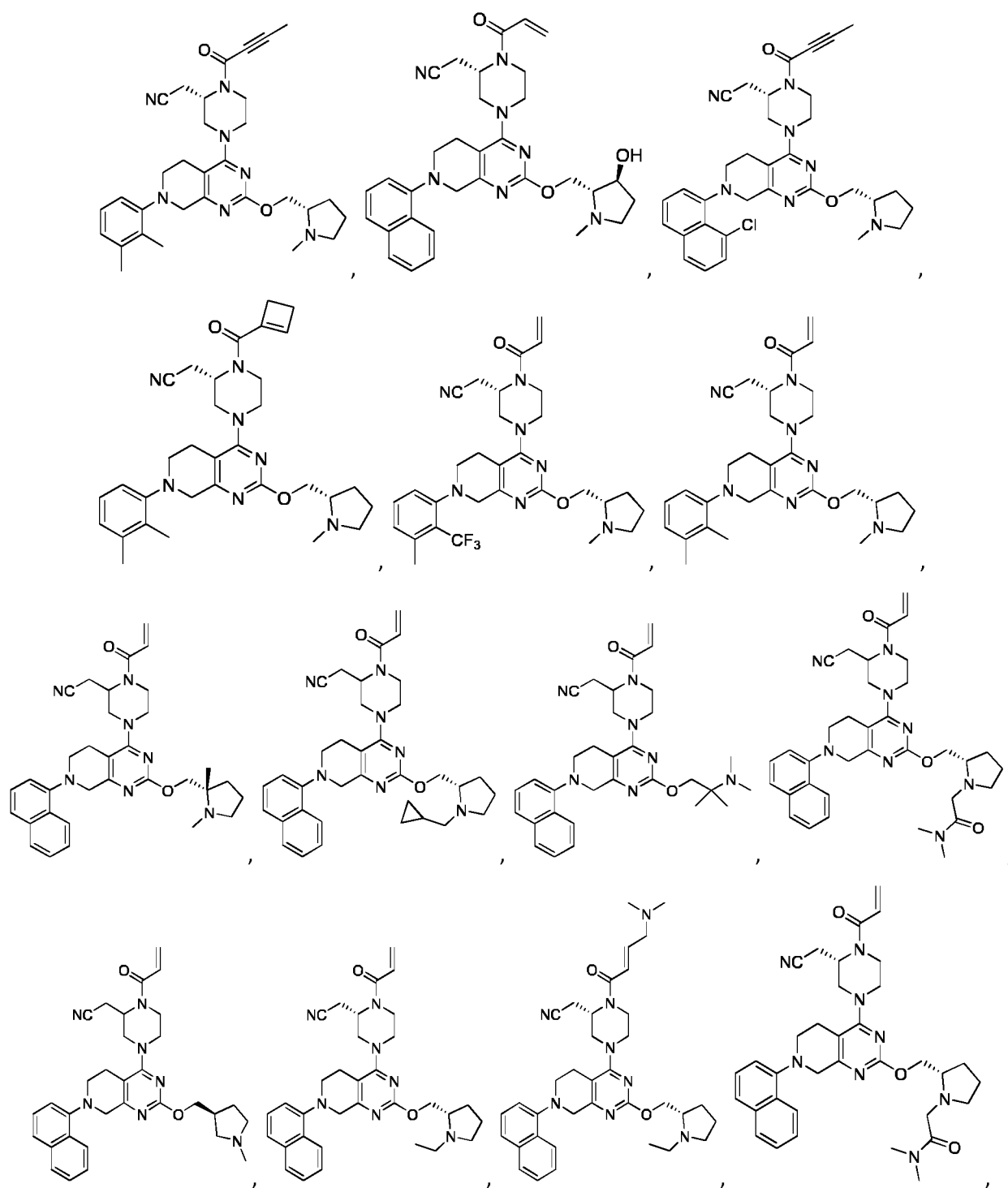


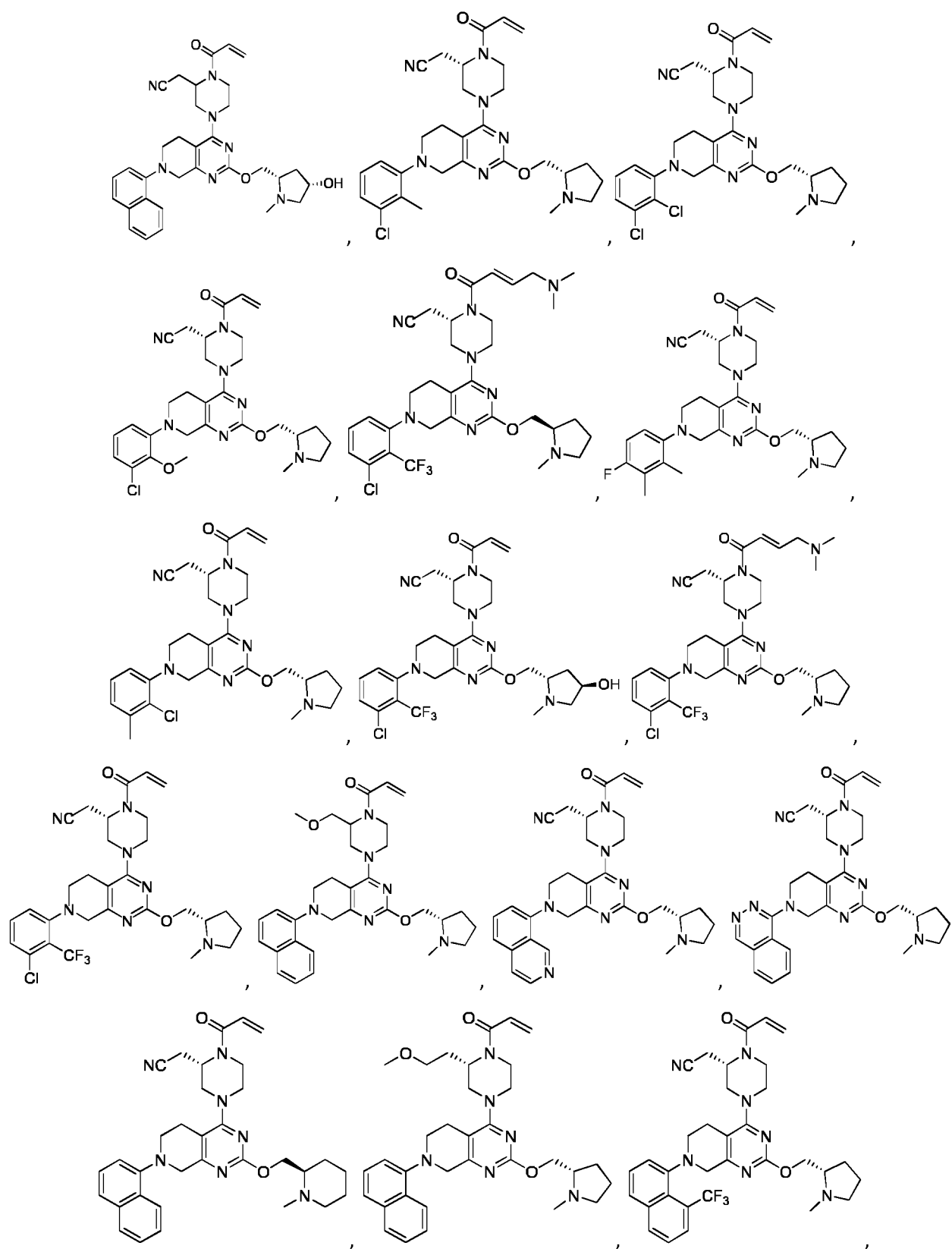


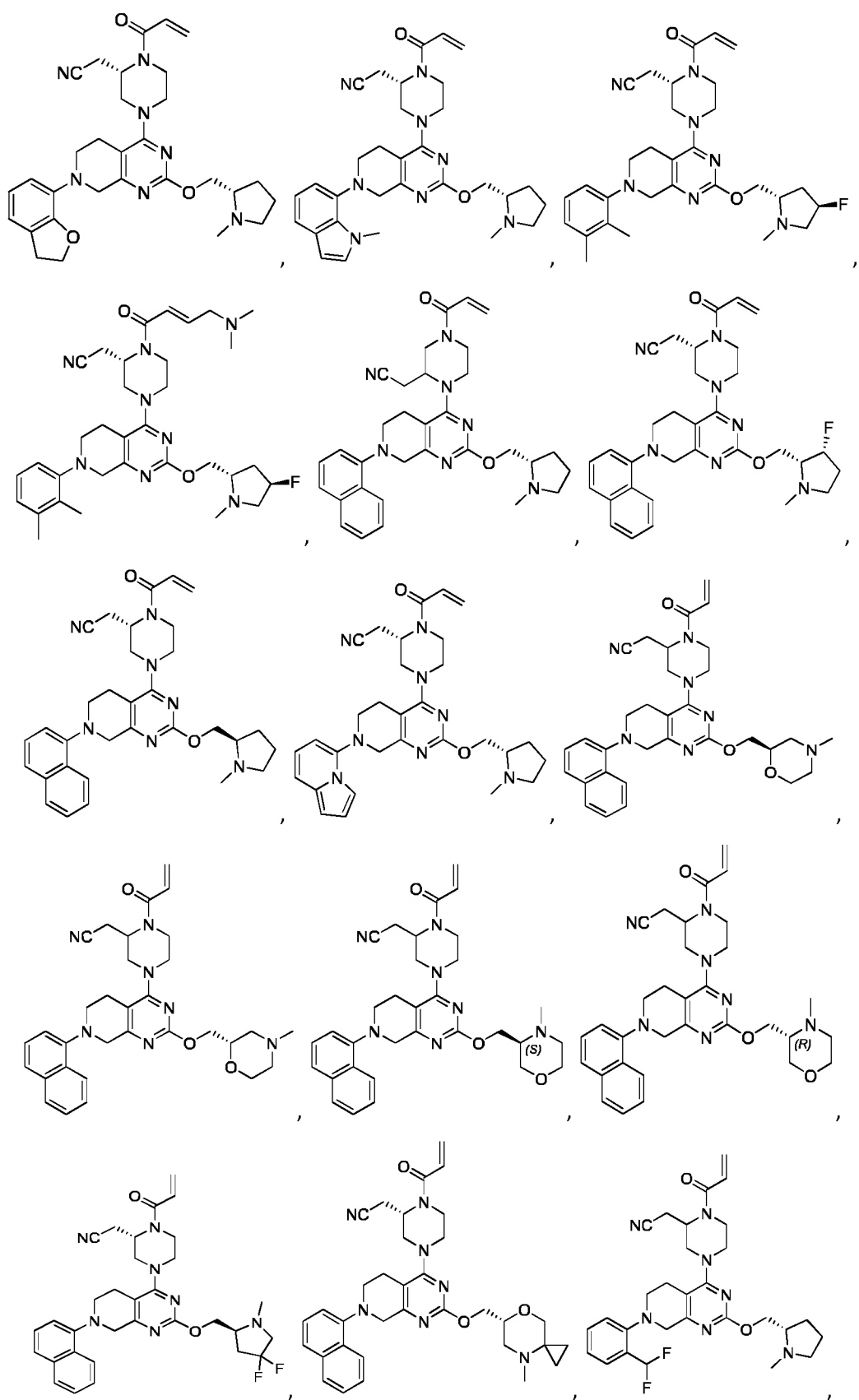


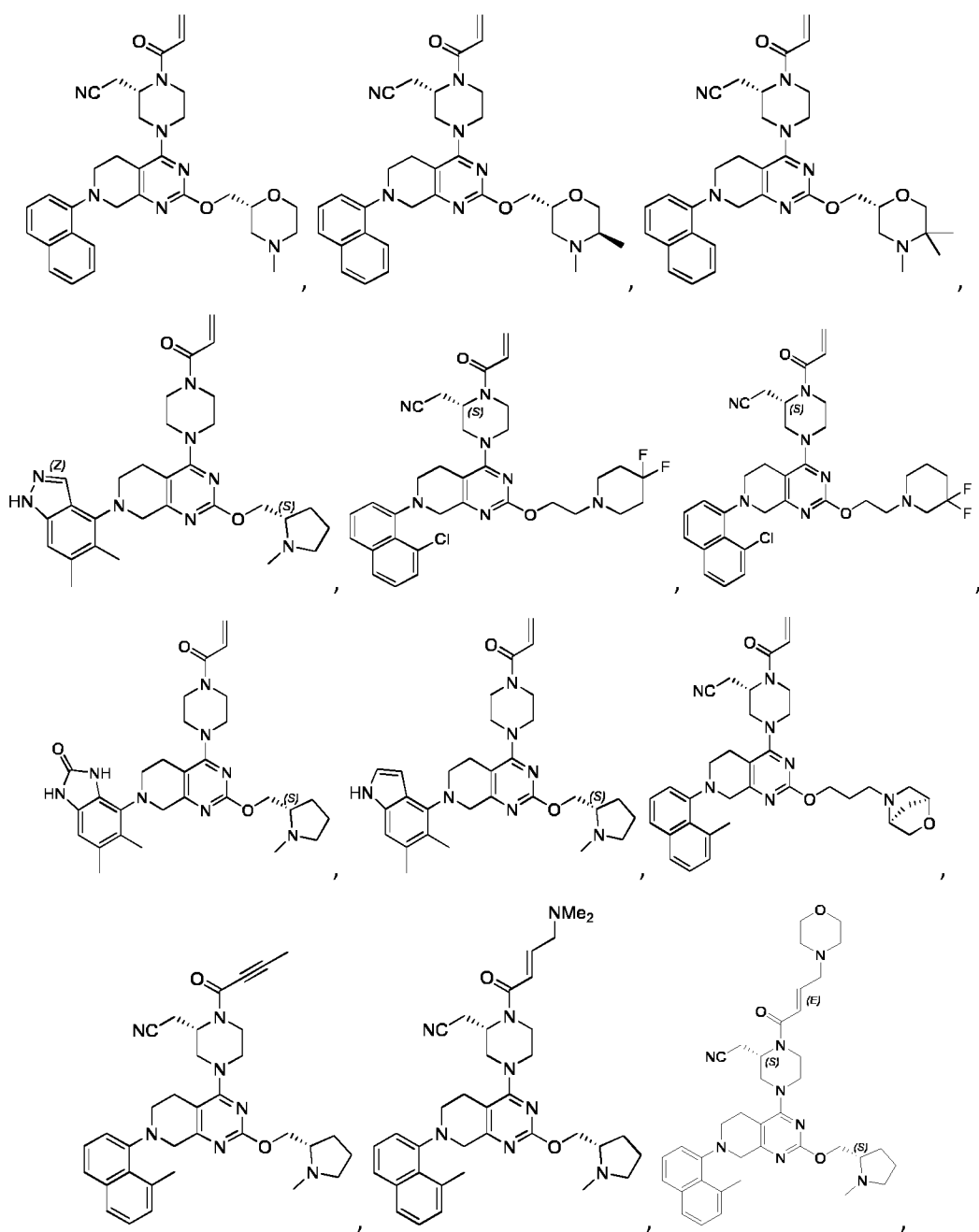


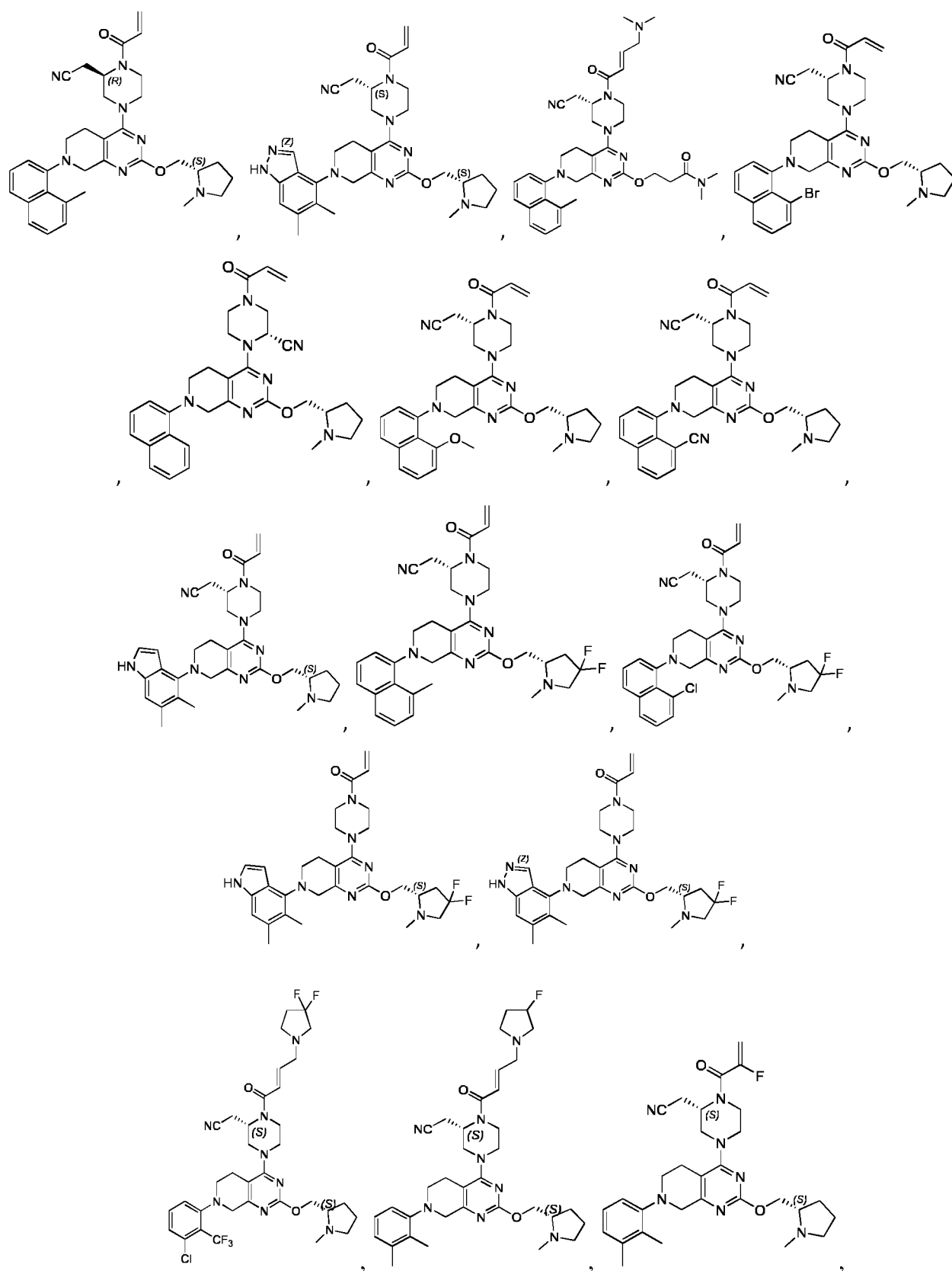


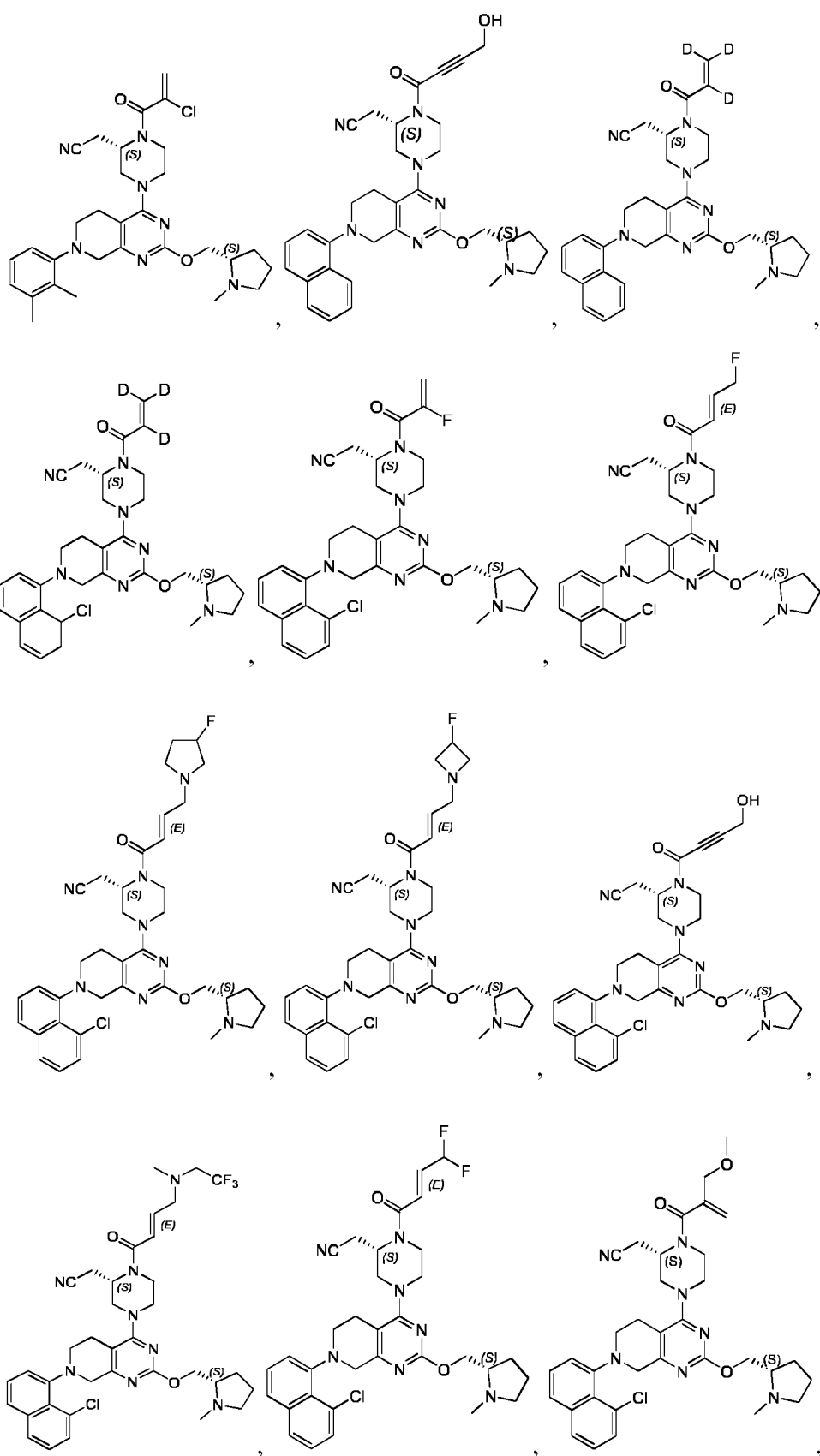


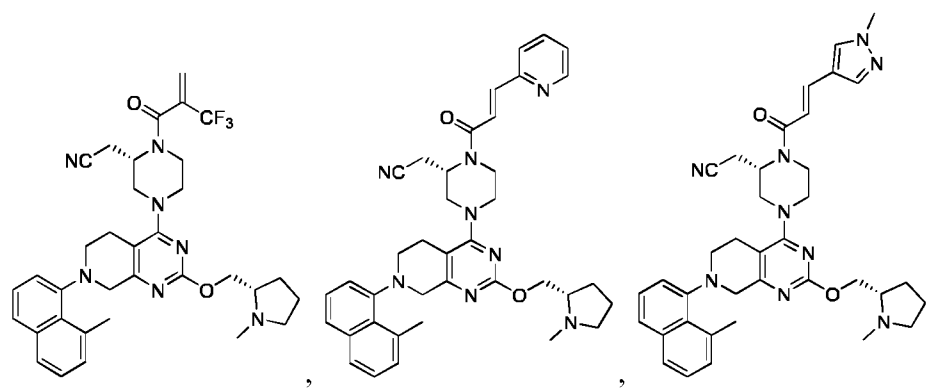
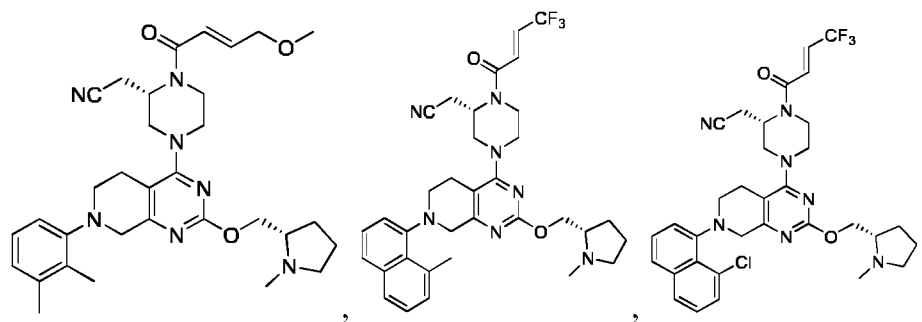
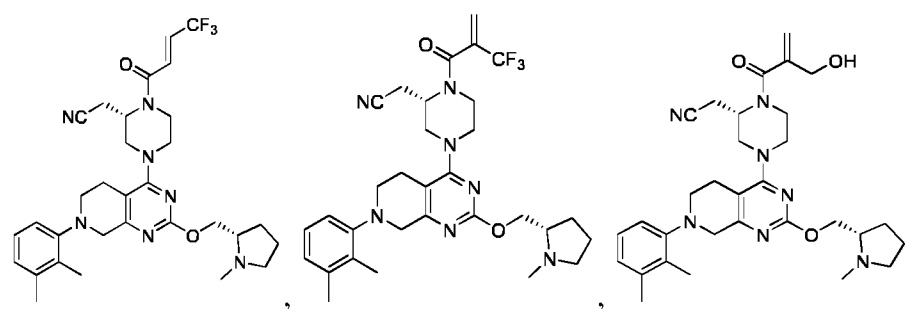


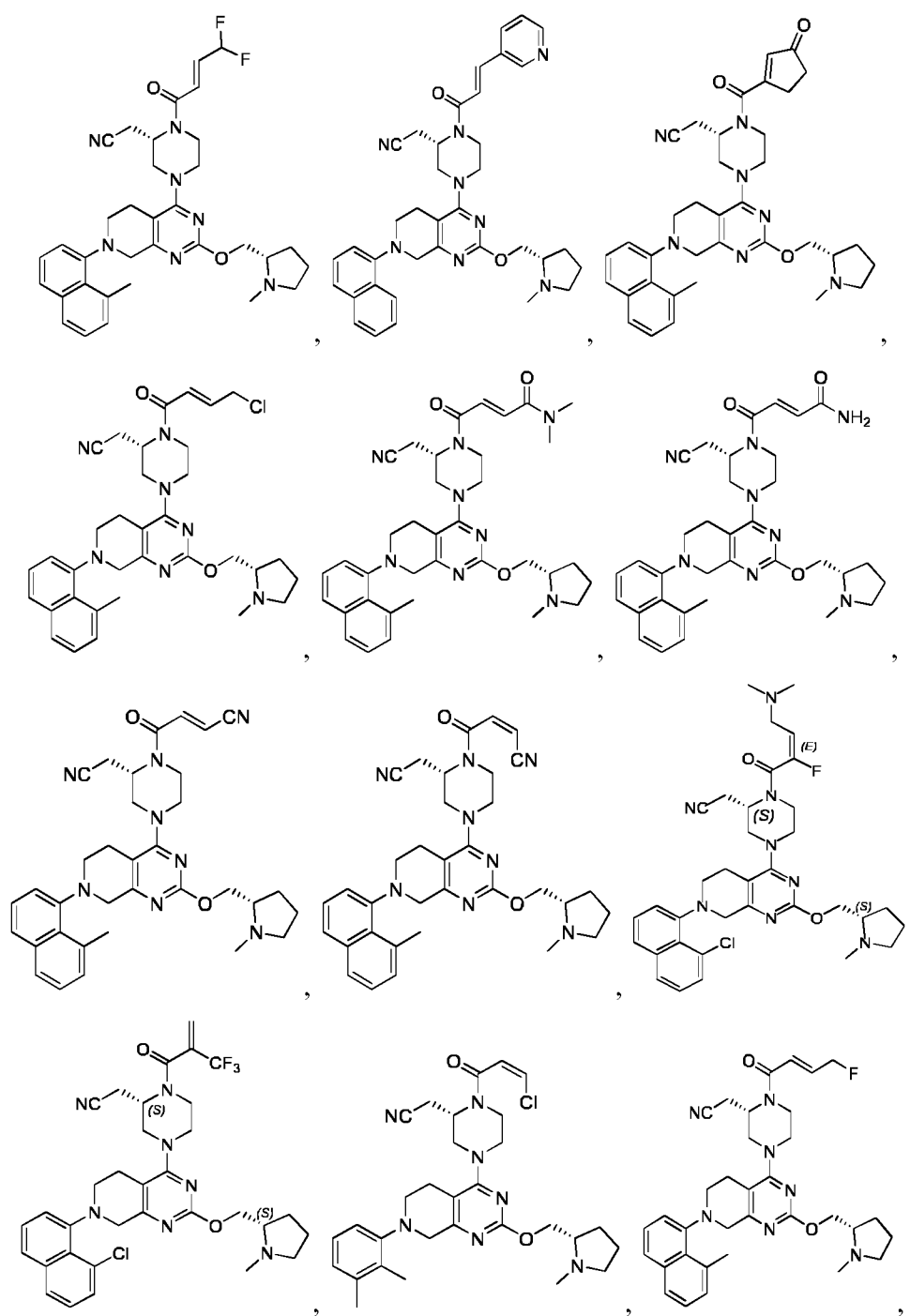




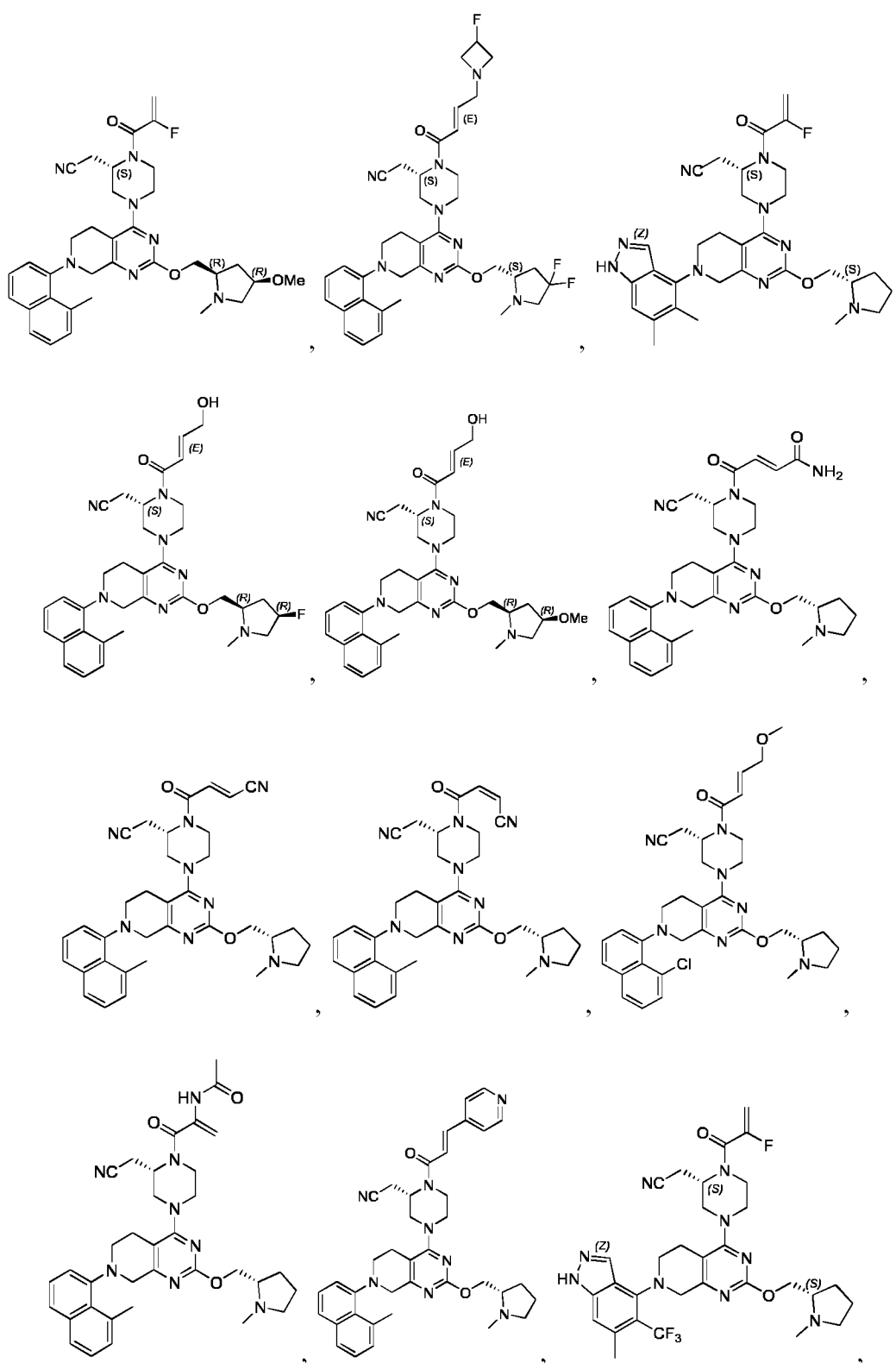


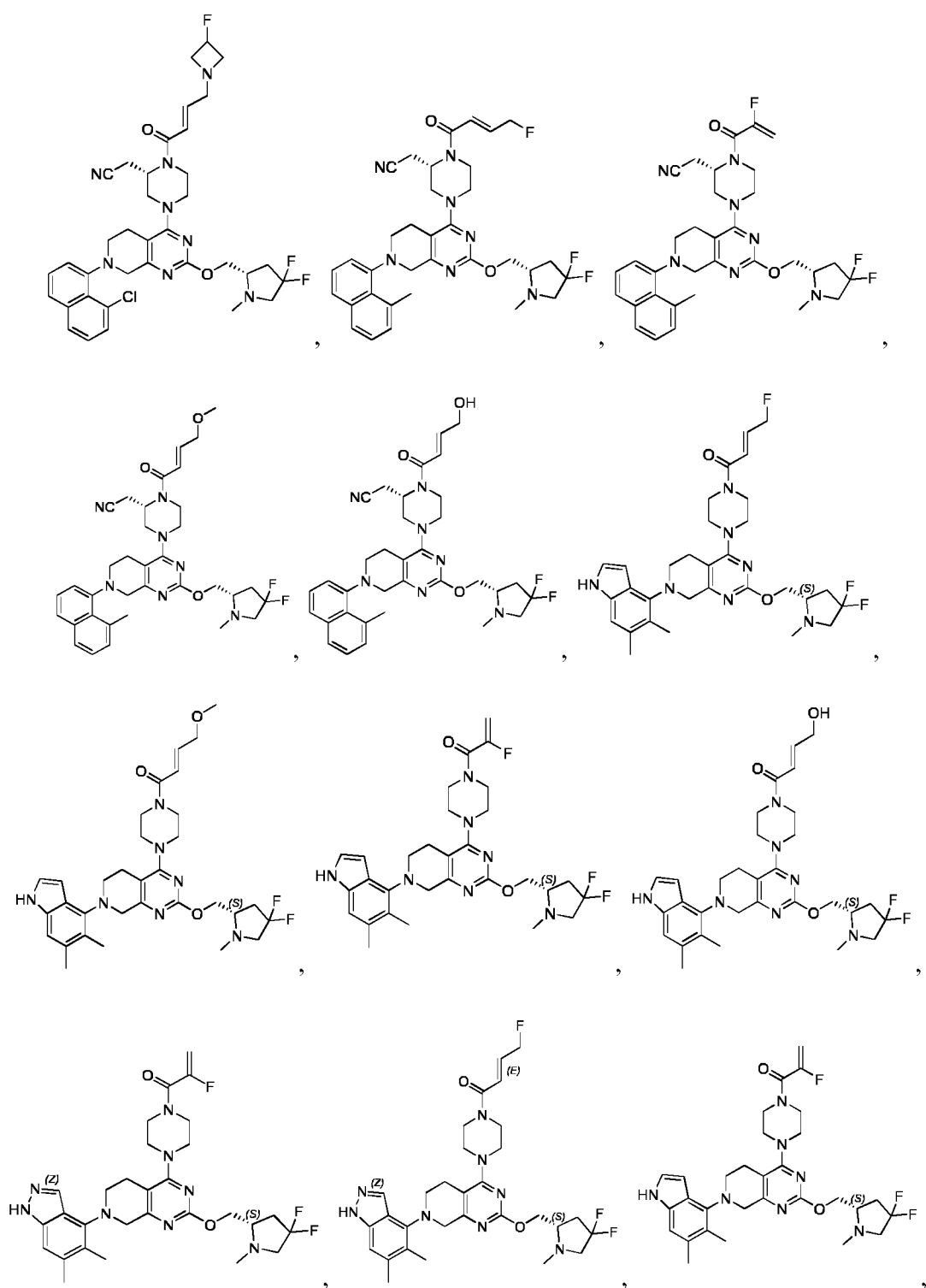


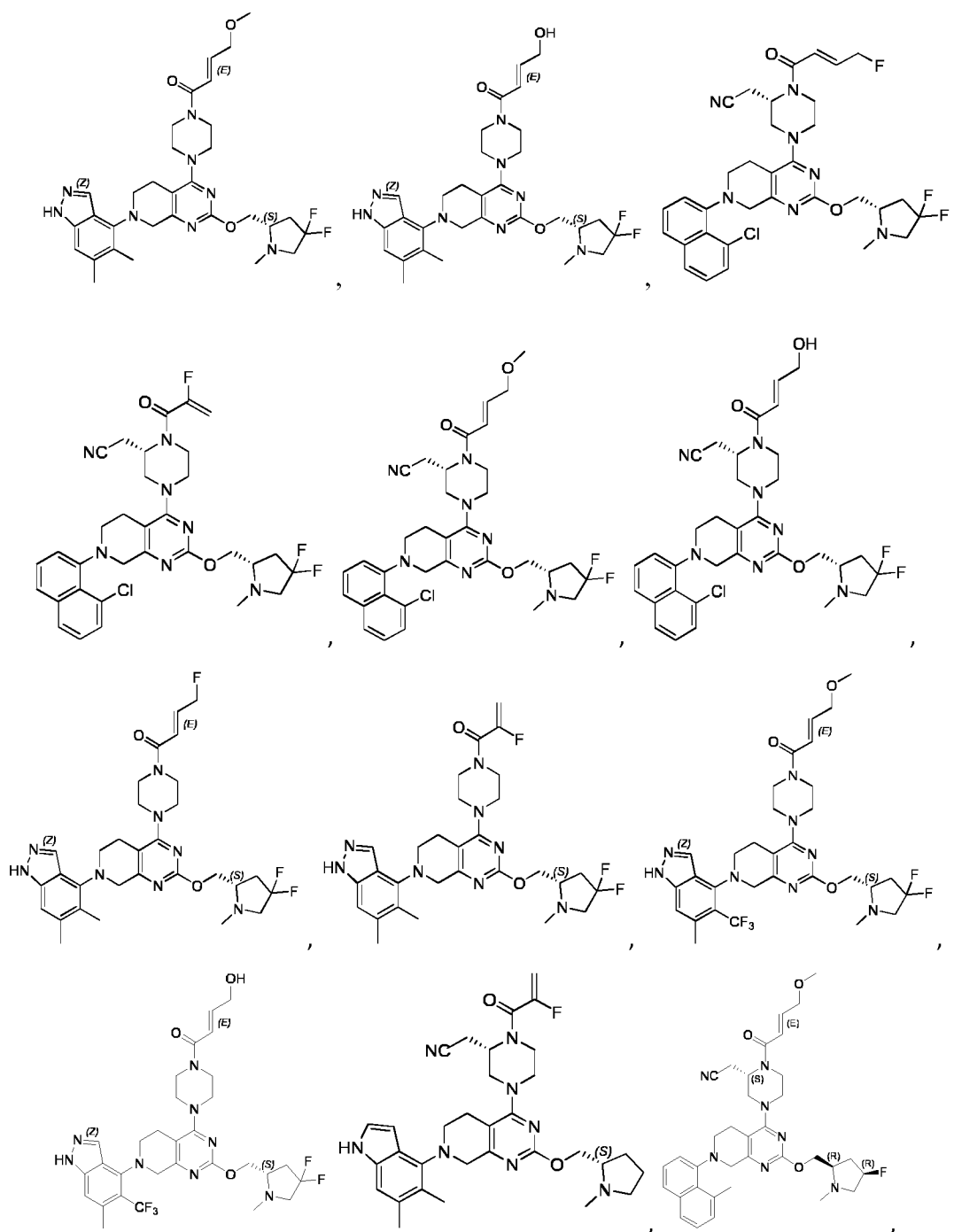


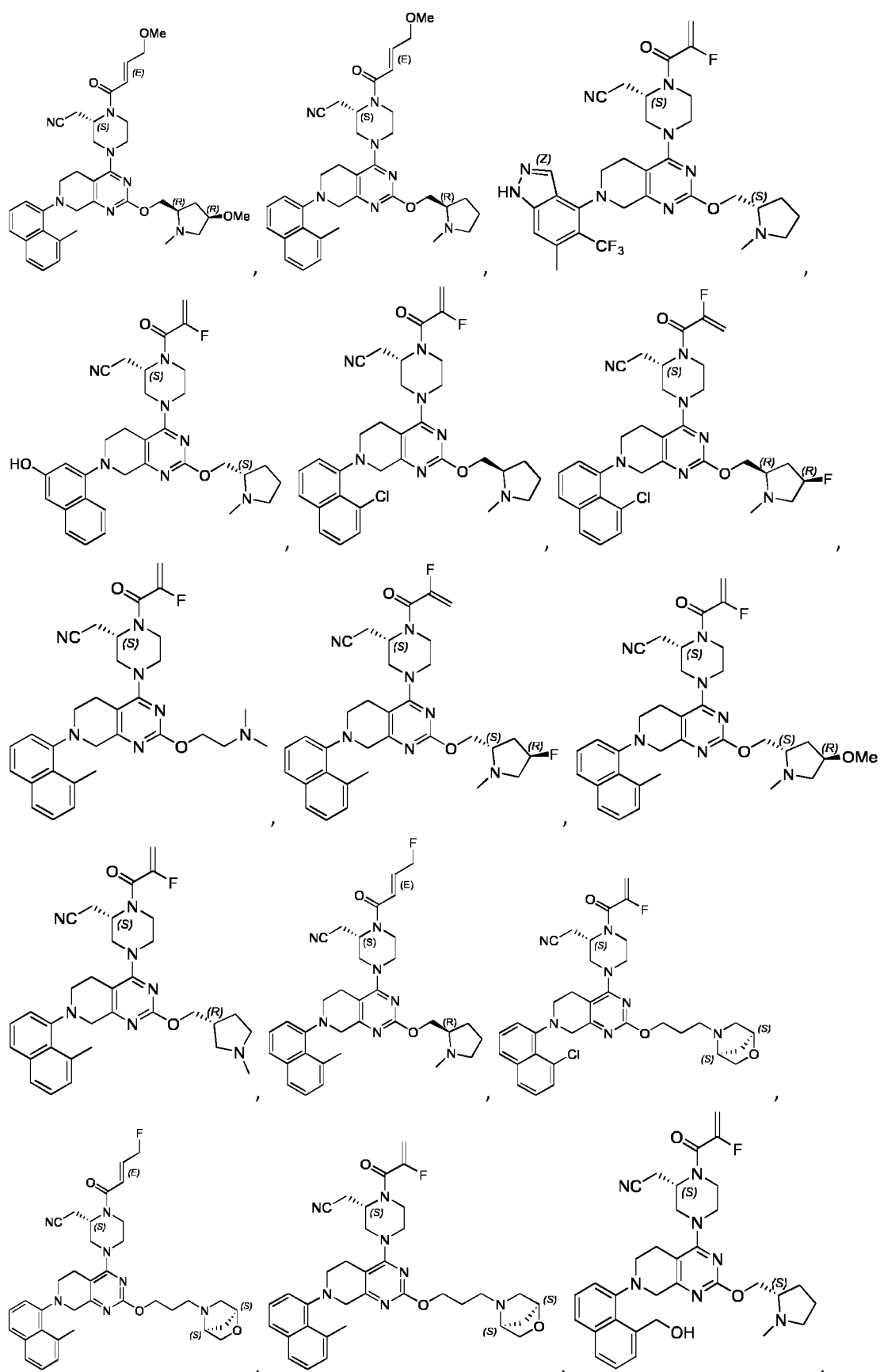


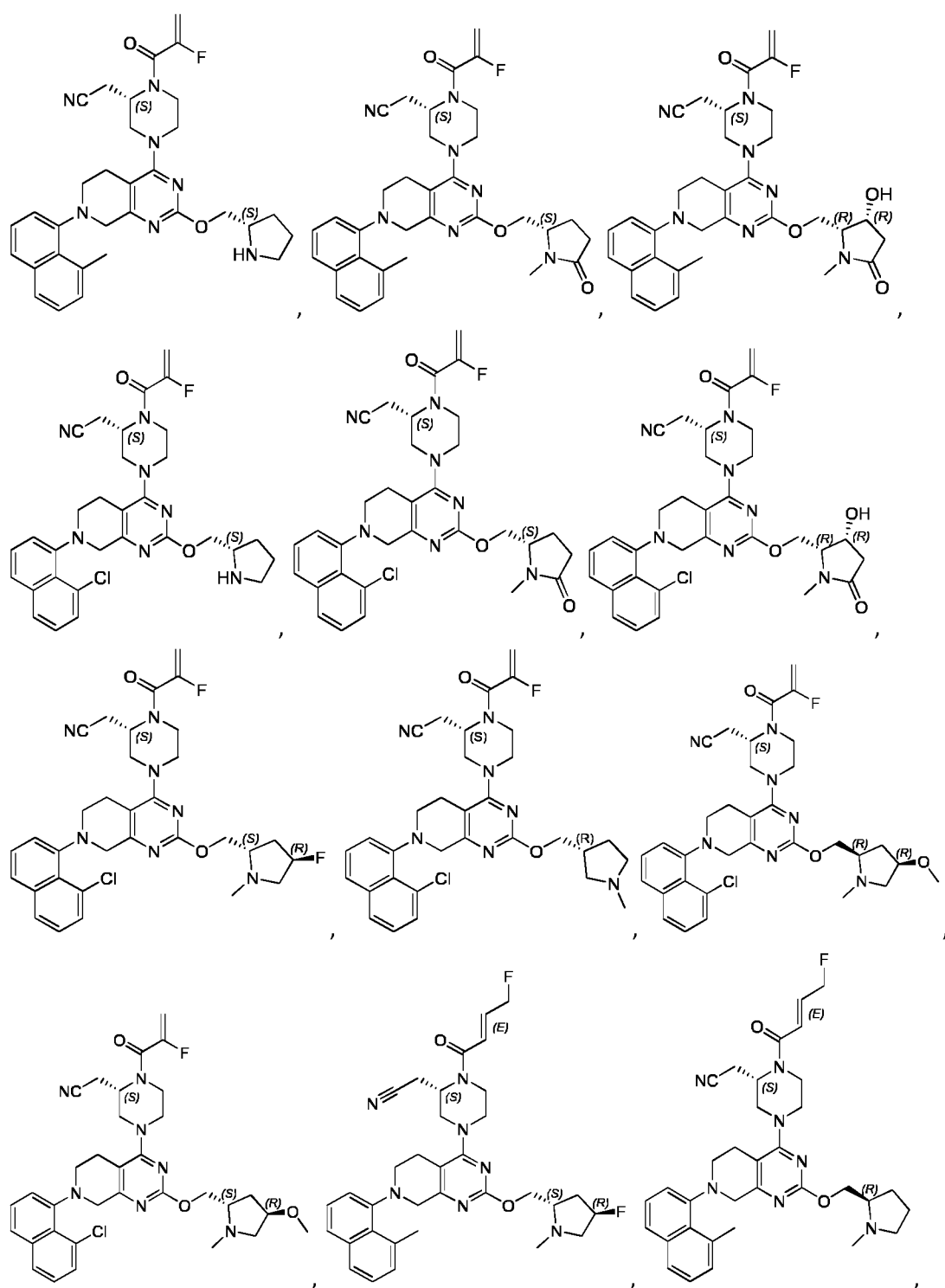


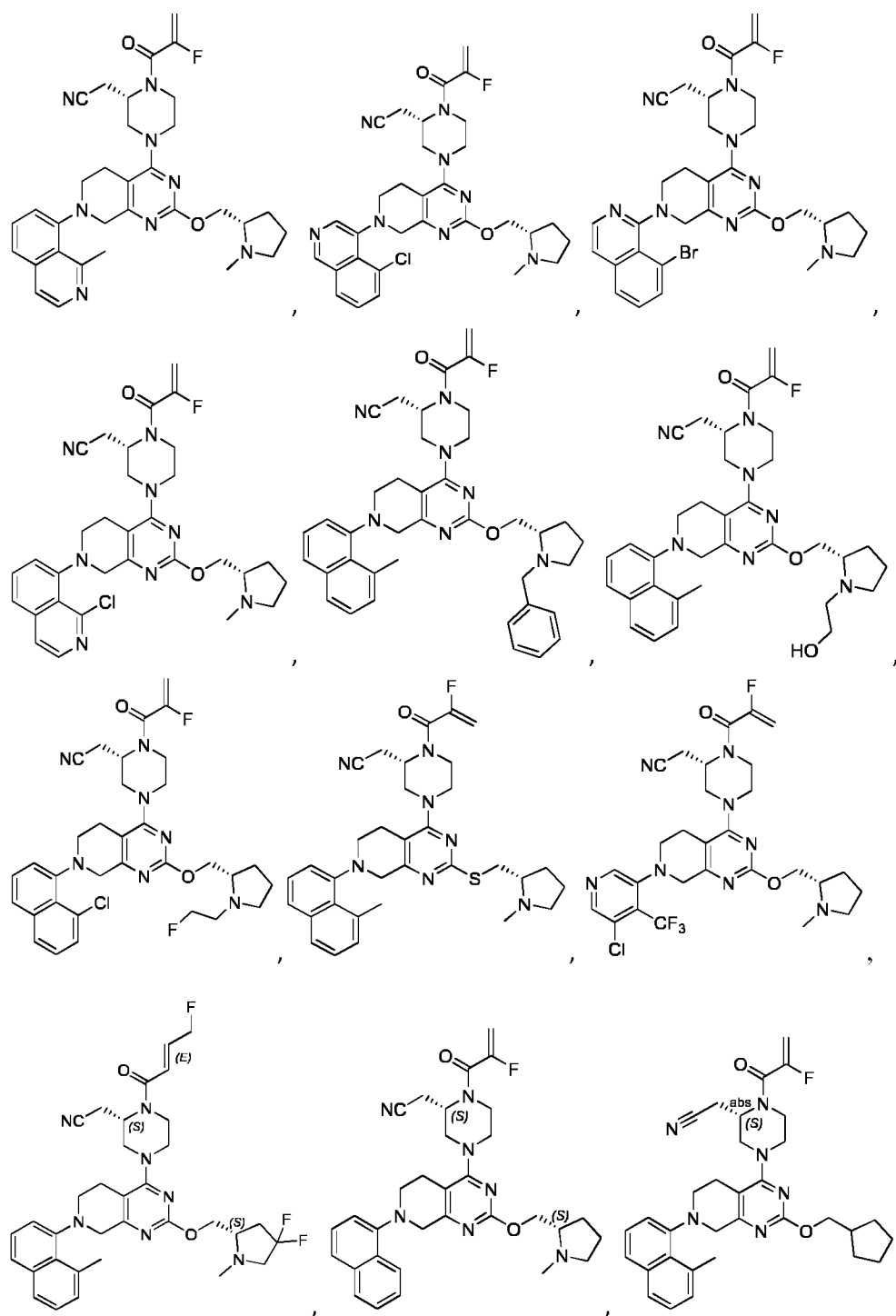


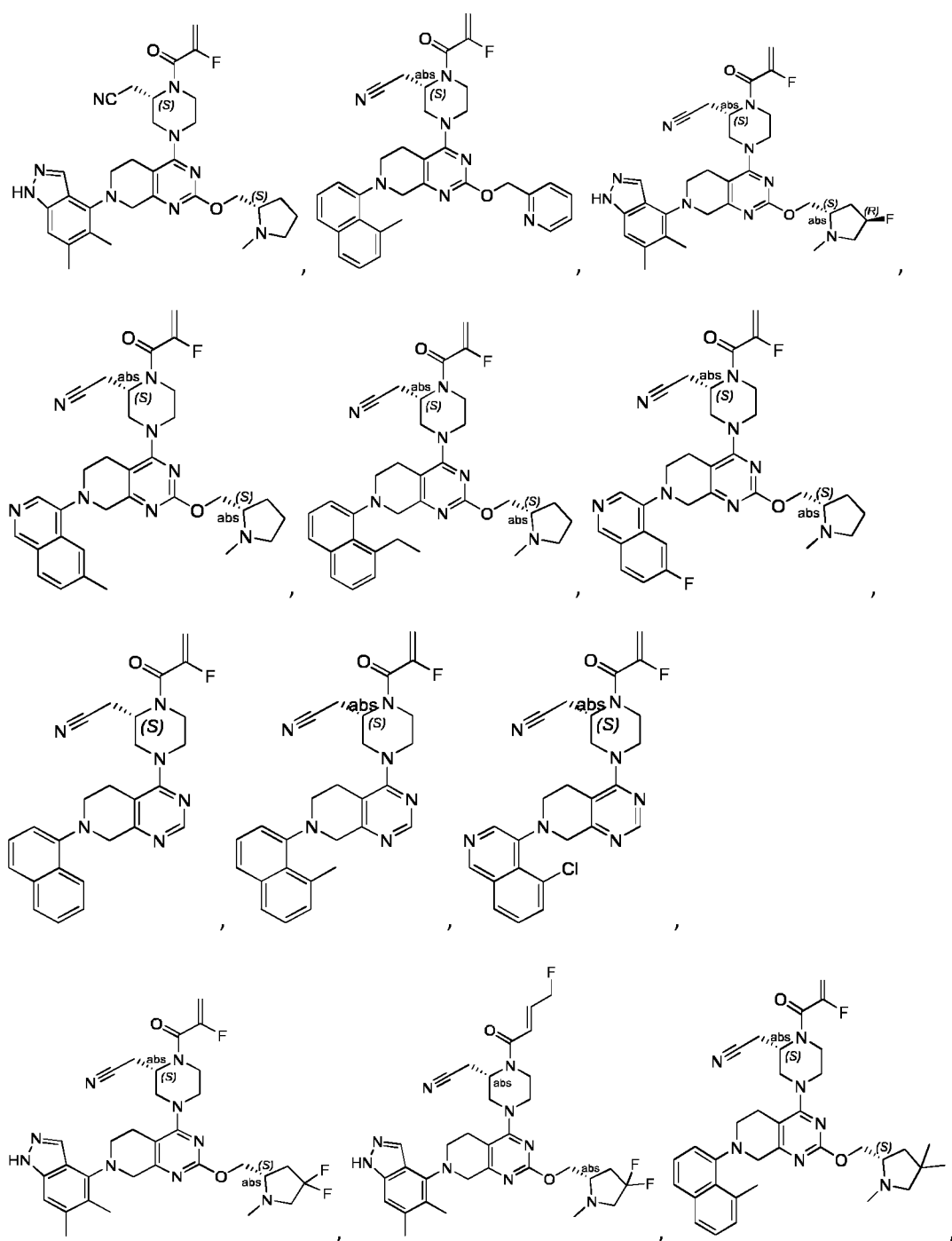


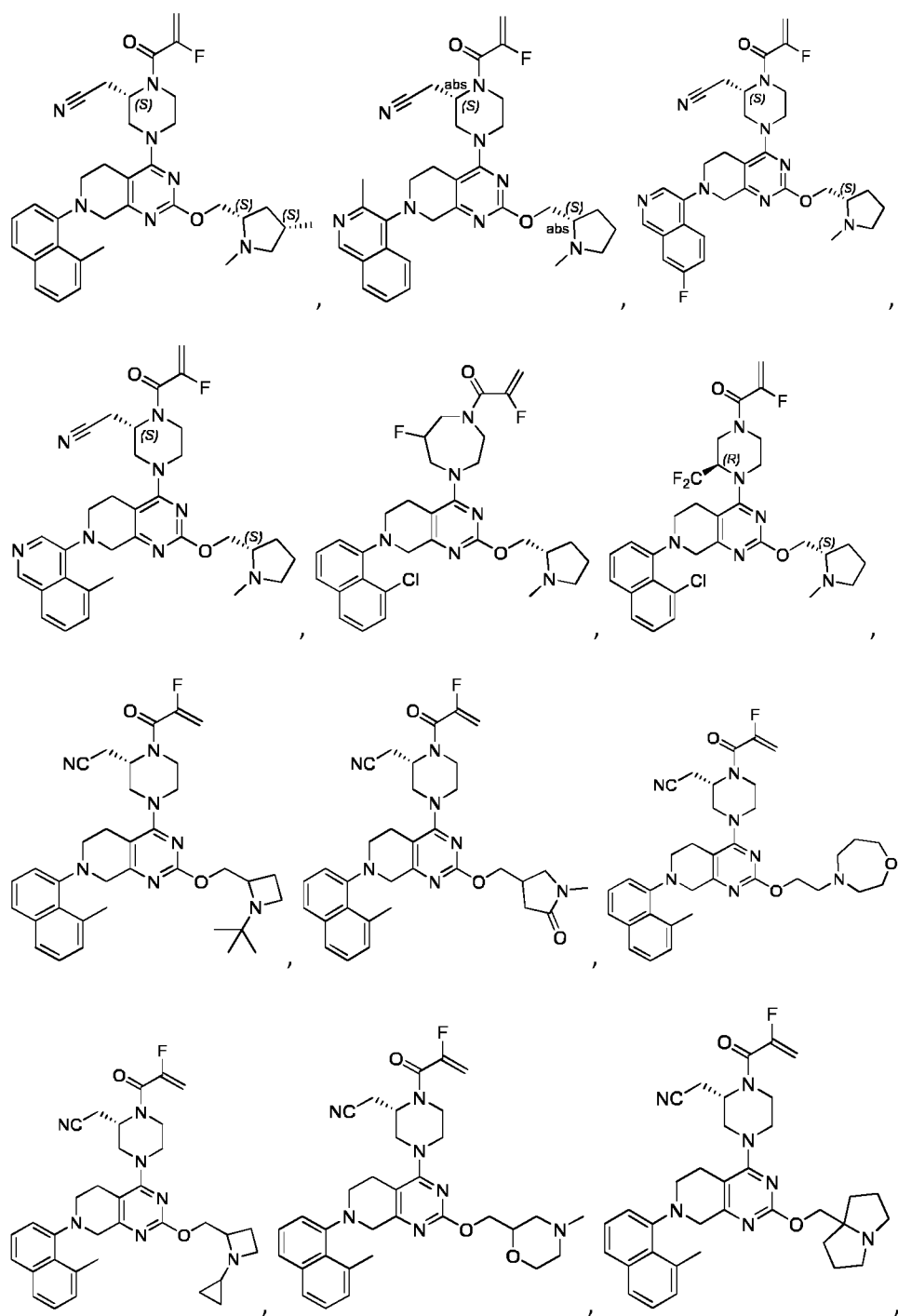


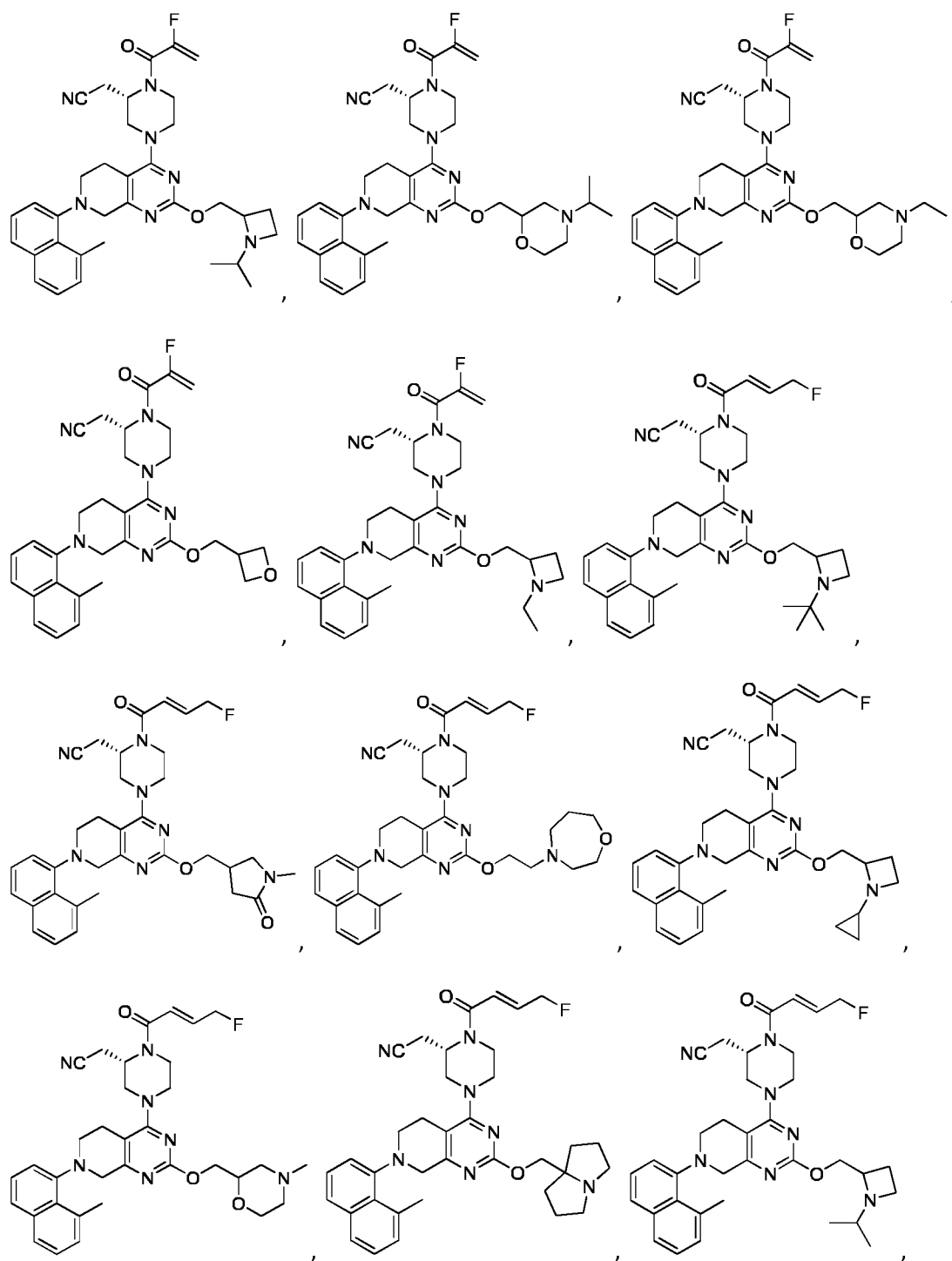


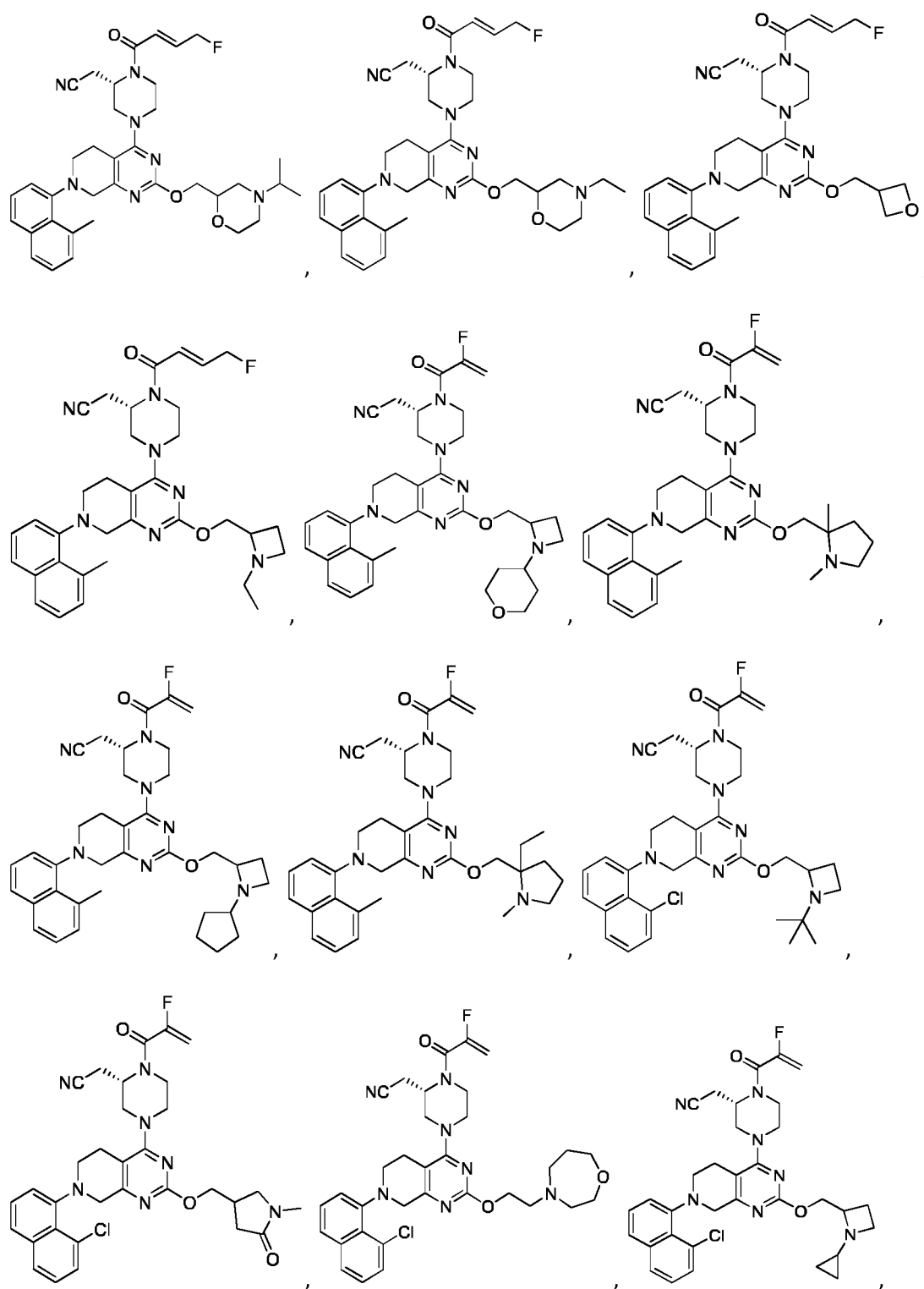


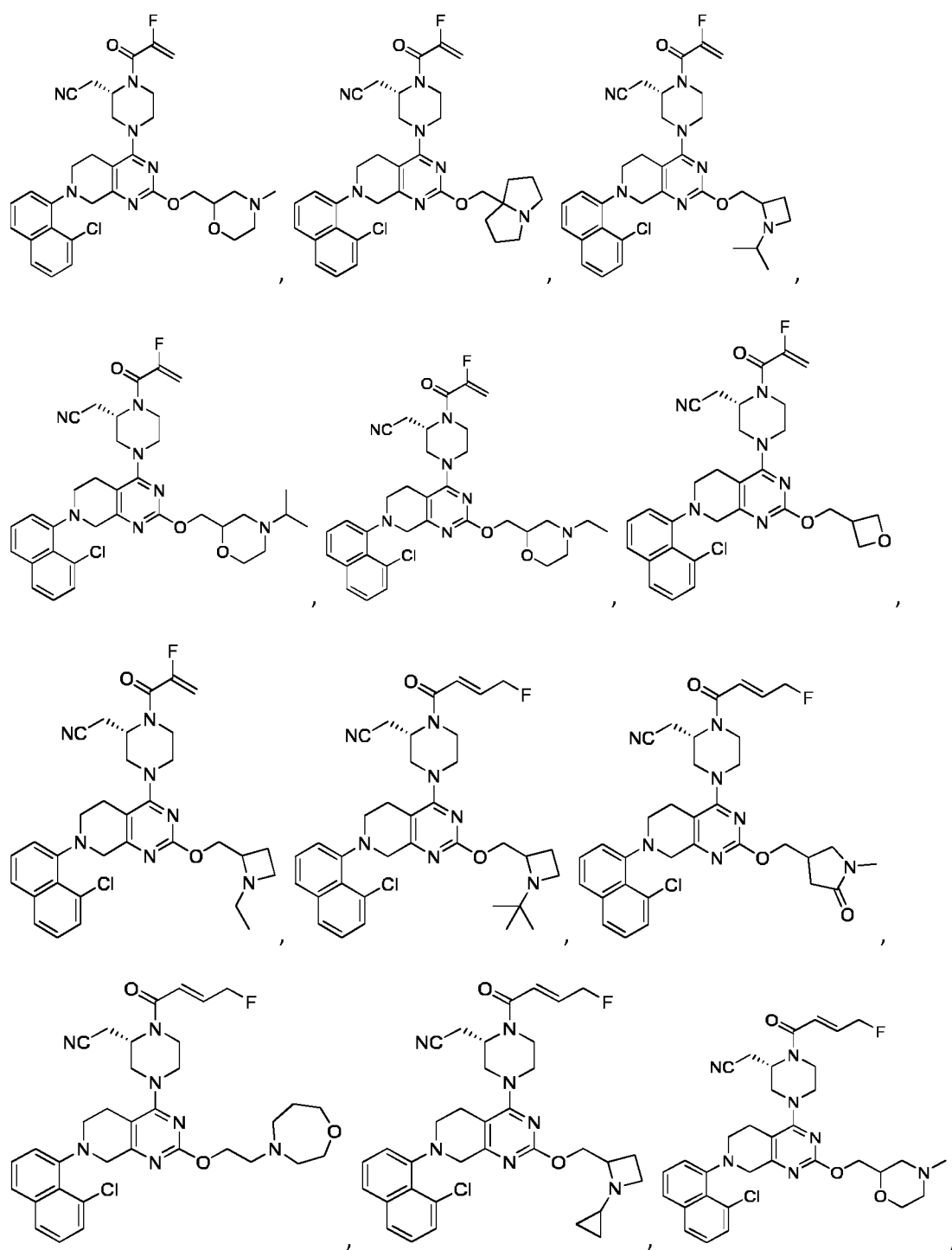


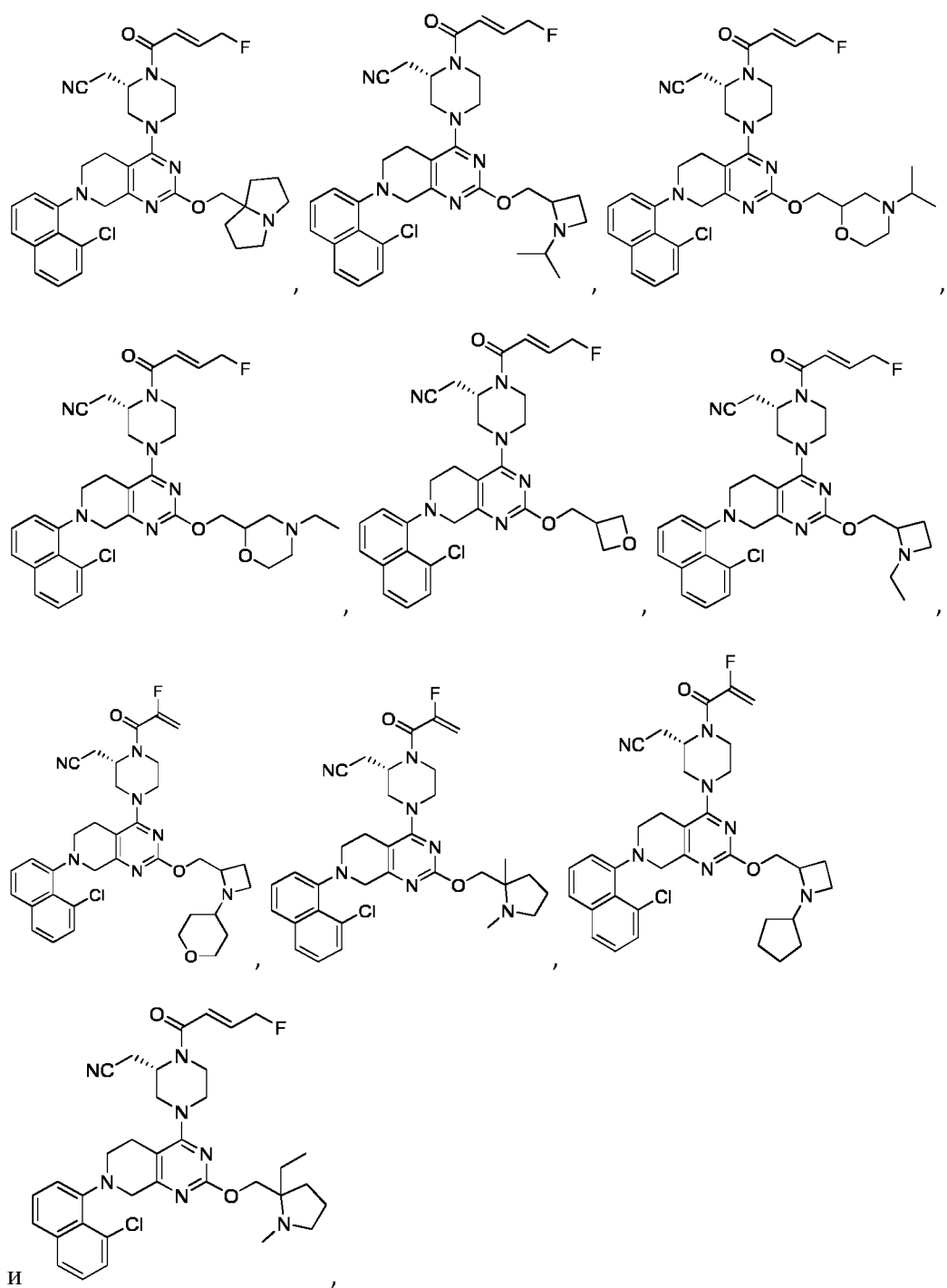






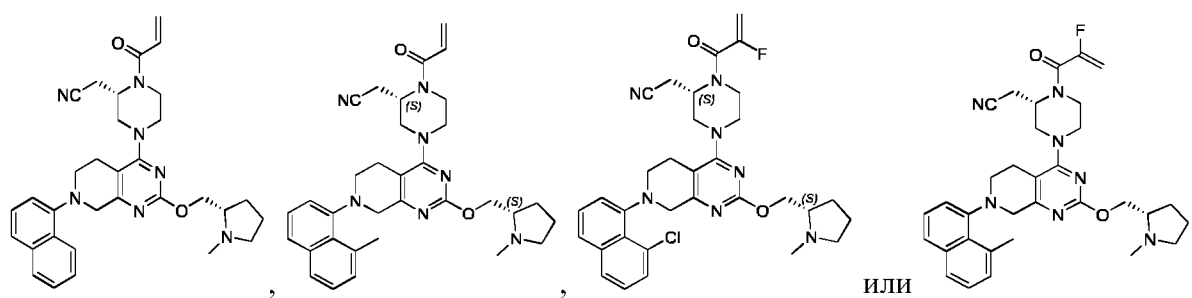






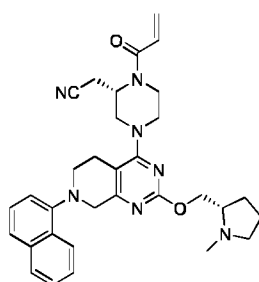
5 и их фармацевтически приемлемые соли.

[0128] В одном варианте реализации ингибитор G12C KRas выбран из:



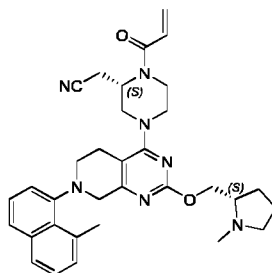
и их фармацевтически приемлемых солей.

[0129] В одном варианте реализации ингибитор G12C KRas представляет собой:



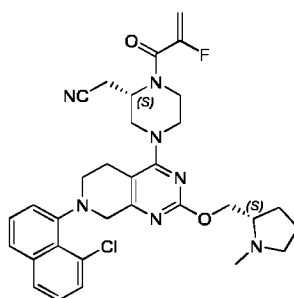
5 (также упоминаемый как пример 234) или его фармацевтически приемлемую соль.

[0130] В одном варианте реализации ингибитор G12C KRas представляет собой:



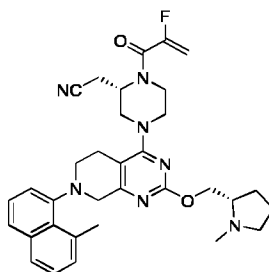
(также упоминаемый как пример 359) или его фармацевтически приемлемую соль.

[0131] В одном варианте реализации ингибитор G12C KRas представляет собой:



(также упоминаемый как пример 478) или его фармацевтически приемлемую соль.

[0132] В одном варианте реализации ингибитор G12C KRas представляет собой:



5 (также упоминаемый как пример 507) или его фармацевтически приемлемую соль.

[0133] Ингибиторы G12C KRas, применяемые в способах согласно настоящему изобретению, могут иметь один или более хиральных центров и могут быть синтезированы в виде смесей стереоизомеров, которые представляют собой изомеры с одинаковым составом, отличающиеся расположением их атомов в пространстве. Предложенные соединения можно использовать в форме смесей, или могут быть выделены отдельные компоненты/изомеры с применением доступных в продаже реагентов и обычных способов разделения стереоизомеров и энантиомеров, хорошо известных специалистам в данной области техники, например, с использованием хиральных хроматографических колонок для ВЭЖХ CHIRALPAK® (Sigma-Aldrich) или CHIRALCEL® (Diacel Corp) в соответствии с инструкциями производителей. Альтернативно, соединения согласно настоящему изобретению могут быть синтезированы с применением оптически чистых, хиральных реагентов и промежуточных соединений с получением отдельных изомеров или энантиомеров. Если не указано иное, все хиральные (энантиомерные и диастереомерные) и рацемические формы входят в объем настоящего изобретения. Если не указано иное, в любом тексте настоящего описания, включая формулу изобретения, термин «соединение» в

отношении соединений согласно настоящему изобретению следует понимать как включающие все хиральные (энантиомерные и диастереомерные) и рацемические формы.

[0134] В одном варианте реализации соединения-ингибиторы G12C KRas формулы I, формулы I-A или формулы I-B, применяемые в предложенных способах, включают соли вышеуказанных соединений с трифторуксусной кислотой.

[0135] Известны способы получения ингибиторов G12C KRas, описанных в настоящем документе. Например, в опубликованных международных заявках того же заявителя РСТ WO2017201161 и WO2019099524 описаны общие схемы реакций для получения соединений формулы I, формулы I-A или формулы I-B, а также предложены подробные способы синтеза для получения каждого ингибитора G12C KRas, описанного в настоящем документе.

[0136] Ингибиторы PD-1/PD-L1 и соединения-ингибиторы G12C KRas формулы (I), формулы I-A или формулы I-B или их фармацевтически приемлемые соли могут быть составлены в отдельные фармацевтические композиции.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ

[0137] В другом аспекте настоящего изобретения предложены фармацевтические композиции, содержащие ингибитор PD-1/PD-L1, и фармацевтические композиции, содержащие ингибитор G12C KRas или его фармацевтически приемлемую соль согласно настоящему изобретению, причем указанные композиции дополнительно содержат фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или разбавитель, которые могут быть использованы в способах, описанных в настоящем документе. Ингибитор G12C KRas может быть независимо составлен в композицию любым способом, известным в данной области техники, и может быть получен для введения любым способом, включая, без ограничения, парентеральный, пероральный, сублингвальный, трансдермальный, местный, интраназальный, интратрахеальный, внутривенный или интаректальный. В некоторых вариантах реализации фармацевтическую композицию, содержащую ингибитор G12C KRas или его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтическую композицию, вводят внутривенно. В одном варианте реализации фармацевтическую композицию, содержащую ингибитор G12C KRas, вводят перорально. В одном варианте реализации фармацевтическую композицию, содержащую ингибитор G12C KRas, вводят парентерально, включая техники введения подкожной, внутрикожной,

внутривенной, внутримышечной, внутрисуставной, внутриартериальной, интрасиновиальной, интрастеральной, интратекальной, внутриочаговой и внутричерепной инъекции или инфузии. В одном варианте реализации фармацевтическую композицию, содержащую ингибитор PD-1/PD-L1, вводят внутривенно.

5 [0138] Характеристики носителя зависят от способа введения. В данном контексте «фармацевтически приемлемый» означает нетоксичный материал, совместимый с биологической системой, такой как клетка, клеточная культура, ткань или организм, и который не ухудшает эффективность биологической активности активного ингредиента(ов). Таким образом, композиции могут содержать, помимо указанного ингибитора, разбавители,
10 наполнители, соли, буферы, стабилизаторы, солюбилизаторы и другие материалы, известные в данной области техники. Получение фармацевтически приемлемых лекарственных форм описано, например, в публикации Remington, Pharmaceutical Sciences, 18е издание, под ред. A. Gennaro, Mack Publishing Co., Истон, штат Пенсильвания, 1990.

[0139] В данном контексте термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к солям,
15 которые сохраняют требуемую биологическую активность вышеуказанных соединений и проявляют минимальные нежелательные токсикологические эффекты или не проявляют их. Примеры таких солей включают, но не ограничиваются ими, соли присоединения кислот, полученные с неорганическими кислотами (например, с хлористоводородной кислотой, бромистоводородной кислотой, серной кислотой, фосфорной кислотой, азотной кислотой и
20 т.п.), и соли, полученные с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, щавелевая кислота, винная кислота, янтарная кислота, яблочная кислота, аскорбиновая кислота, бензойная кислота, дубильная кислота, памоевая кислота, альгиновая кислота, полиглутаминовая кислота, нафталинсульфоновая кислота, нафталиндисульфоновая кислота и полигалактуриновая кислота. Указанные соединения также можно вводить в форме
25 фармацевтически приемлемых четвертичных солей, известных специалистам в данной области техники, которые включают, в частности, четвертичные аммониевые соли формулы -NR⁺Z⁻, где R представляет собой водород, алкил или бензил, и Z представляет собой противоион, включая хлорид, бромид, иодид, -О-алкил, толуолсульфонат, метилсульфонат, сульфонат, фосфат или карбоксилат (такой как бензоат, сукцинат, ацетат, гликолят, малеат,
30 малат, цитрат, тартрат, аскорбат, бензоат, циннамоат, манделат, бензилат и дифенилацетат).

[0140] Активное соединение или агент вводят в фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель в количестве, достаточном для доставки пациенту терапевтически эффективного количества, не вызывая тяжелых токсических эффектов у пациента, проходящего лечение. В одном варианте реализации доза активного соединения для всех вышеупомянутых композиций ингибитора G12C KRas составляет от примерно 0,01 до 300 мг/кг, например, от 0,1 до 100 мг/кг в сутки, и, в качестве дополнительного примера, от 0,5 до примерно 25 мг на килограмм массы тела реципиента в сутки. Диапазон эффективных доз фармацевтически приемлемого носителя или разбавителя можно рассчитать на основании массы исходного соединения, подлежащего доставке. Если указанное производное само проявляет активность, то эффективную дозу можно оценить так, как описано выше, используя массу указанного производного, или другими способами, известными специалистам в данной области техники.

[0141] Фармацевтические композиции, содержащие ингибитор PD-1/PD-L1, и фармацевтические композиции, содержащие ингибитор G12C KRas, можно использовать в любых способах применения, описанных в настоящем документе.

СОВМЕСТНОЕ ВВЕДЕНИЕ

[0142] Компоненты фармацевтических комбинаций, описанных в настоящем документе, содержащих ингибитор PD-1/PD-L1 и/или ингибитор G12C KRas или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в любых способах, описанных в настоящем документе, могут быть предназначены для одновременного, раздельного или последовательного применения. В одном варианте реализации ингибитор PD-1/PD-L1 вводят до введения соединения-ингибитора G12C KRas формулы (I), формулы I-A или формулы I-B, или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции. В другом варианте реализации ингибитор PD-1/PD-L1 или его фармацевтическую композицию вводят после введения соединения-ингибитора G12C KRas формулы (I), формулы I-A или формулы I-B, или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции. В другом варианте реализации ингибитор PD-1/PD-L1 или его фармацевтическую композицию вводят примерно в то же время, когда вводят соединение-ингибитор G12C KRas формулы (I), формулы I-A или формулы I-B, или его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтическую композицию. В одном варианте реализации ингибитор PD-1/PD-L1 или его фармацевтическую композицию и ингибитор G12C KRas или его фармацевтически

приемлемую соль или фармацевтическую композицию можно составлять в отдельные или индивидуальные лекарственные формы, которые можно совместно вводить одновременно или друг за другом.

[0143] В некоторых случаях может быть выгодно раздельное введение каждого ингибитора, в разное время и разными способами. Таким образом, компоненты предложенной комбинации, т.е. соединение-ингибитор G12C KRas формулы (I), формулы I-A или формулы I-B или его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтическую композицию и ингибитор PD-1/PD-L1 или его фармацевтическую композицию не обязательно нужно вводить по существу в одно и то же время или в любом порядке.

[0144] Противораковые препараты обычно вводят в максимально переносимой дозе («MTD»), которая представляет собой наибольшую дозу лекарственного средства, которая не вызывает неприемлемые побочные эффекты. В одном варианте реализации ингибитор G12C KRas или его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтическую композицию и ингибитор PD-1/PD-L1 или его фармацевтическую композицию вводят в их соответствующих MTD. В одном варианте реализации ингибитор G12C KRas или его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтическую композицию вводят в его MTD, а ингибитор PD-1/PD-L1 или его фармацевтическую композицию вводят в количестве, которое меньше его MTD. В одном варианте реализации ингибитор G12C KRas или его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтическую композицию вводят в количестве, которое меньше его MTD, а ингибитор PD-1/PD-L1 или его фармацевтическую композицию вводят в его MTD. В одном варианте реализации ингибитор G12C KRas или его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтическую композицию и ингибитор PD-1/PD-L1 или его фармацевтическую композицию каждый вводят в дозах, которые меньше их соответствующих MTD. Введение можно осуществлять в такое время, чтобы пиковый фармакокинетический эффект одного ингибитора совпадал с пиковым фармакокинетическим эффектом другого.

[0145] В одном варианте реализации вводят одну дозу соединения-ингибитора G12C KRas формулы (I), формулы I-A или формулы I-B или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции в сутки (т.е. с интервалами примерно по 24 часа) (т.е. QD). В другом варианте реализации вводят две дозы соединения-ингибитора G12C KRas формулы (I), формулы I-A или формулы I-B или его фармацевтически приемлемой соли, или

фармацевтической композиции в сутки (т.е. BID). В другом варианте реализации вводят три дозы соединения-ингибитора G12C KRas формулы (I), формулы I-A или формулы I-B или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции в сутки (т.е. TID). В одном из любых указанных вариантов реализации ингибитор KRAS вводят перорально.

[0146] Примеры ингибиторов PD-1/PD-L1, подходящих для предложенных композиций и способов, включают, но не ограничиваясь ими, антитела PD-1, включая, но не ограничиваясь ими, ниволумаб (Опдиво® (Opdivo®)), пембролизумаб (Китруда® (Keytruda®)), цемиплимаб (Либтайо® (Libtayo®)) и тислелизумаб и их биоаналоги, а антитела анти-PD-L1 включают, но не ограничиваясь ими, атезолизумаб (Тецентрик® (Tecentriq®)), авелумаб (Бавенсио® (Bavencio®)) и дурвалумаб (Имфинзи® (Imfinzi®)) и их биоаналоги.

[0147] В одном варианте реализации вводят одну дозу ингибитора PD-1/PD-L1. В одном варианте реализации ингибитор PD-1/PD-L1 вводят один раз в две недели. В одном варианте реализации ингибитор PD-1/PD-L1 вводят один раз в три недели. В одном варианте реализации ингибитор PD-1/PD-L1 вводят один раз в четыре недели. В одном варианте реализации ингибитор PD-1/PD-L1 представляет собой ниволумаб, и его вводят один раз в две недели. В одном варианте реализации ингибитор PD-1/PD-L1 представляет собой ниволумаб, и его вводят один раз в четыре недели. В одном варианте реализации ингибитор PD-1/PD-L1 представляет собой пембролизумаб, и его вводят один раз в три недели. В одном варианте реализации ингибитор PD-1/PD-L1 представляет собой атезолизумаб, и его вводят один раз в три недели. В одном варианте реализации ингибитор PD-1/PD-L1 представляет собой цемиплимаб, и его вводят один раз в три недели. В одном варианте реализации ингибитор PD-1/PD-L1 представляет собой тислелизумаб, и его вводят один раз в три недели. В одном варианте реализации ингибитор PD-1/PD-L1 представляет собой авелумаб, и его вводят один раз в две недели. В одном варианте реализации ингибитор PD-1/PD-L1 представляет собой дурвалумаб, и его вводят один раз в две недели. В одном из любых указанных вариантов реализации ингибитор PD-1/PD-L1 вводят внутривенно.

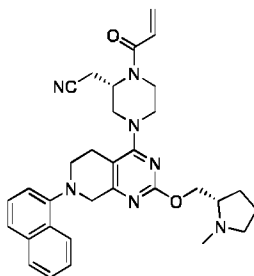
СПОСОБЫ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ

[0148] В одном аспекте настоящего изобретения предложены способы лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение субъекту терапевтически

эффективного количества комбинации ингибитора PD-1/PD-L1 или его фармацевтической композиции и ингибитора G12C KRAS формулы (I), формулы I-A или формулы I-B или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции. В одном варианте реализации рак представляет собой рак, связанный с G12C KRAS. В одном варианте реализации рак, связанный с G12C KRas, представляет собой рак легкого. В одном варианте реализации рак, связанный с G12C KRas, представляет собой колоректальный рак.

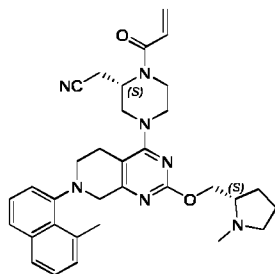
[0149] В одном варианте реализации настоящего изобретения предложены способы индуцирования длительного полного ответа у онкологического субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества комбинации соединения-ингибитора G12C KRas формулы (I), формулы I-A или формулы I-B или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции и ингибитора PD-1/PD-L1 или его фармацевтической композиции, при этом субъект демонстрирует длительный полный ответ.

[0150] В одном варианте реализации комбинированная терапия включает комбинацию соединения, имеющего формулу:



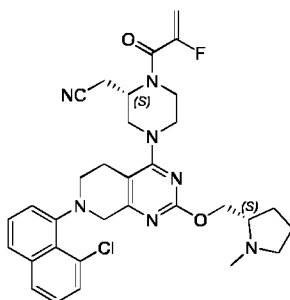
[0151] (также упоминаемого в настоящем документе как пример №234) или его фармацевтически приемлемой соли и ингибитора PD-1/PD-L1. В одном варианте реализации ингибитор PD-1/PD-L1 представляет собой ниволумаб. В одном варианте реализации ингибитор PD-1/PD-L1 представляет собой пембролизумаб. В одном варианте реализации ингибитор PD-1/PD-L1 представляет собой цемиплимаб. В одном варианте реализации ингибитор PD-1/PD-L1 представляет собой тислелизумаб. В одном варианте реализации ингибитор PD-1/PD-L1 представляет собой атезолизумаб. В одном варианте реализации ингибитор PD-1/PD-L1 представляет собой авелумаб. В одном варианте реализации ингибитор PD-1/PD-L1 представляет собой дурвалумаб.

[0152] В одном варианте реализации комбинированная терапия включает комбинацию соединения, имеющего формулу:



[0153] (также упоминаемого в настоящем документе как пример №359) или его фармацевтически приемлемой соли и ингибитора PD-1/PD-L1. В одном варианте реализации ингибитор PD-1/PD-L1 представляет собой ниволумаб. В одном варианте реализации ингибитор PD-1/PD-L1 представляет собой пембролизумаб. В одном варианте реализации ингибитор PD-1/PD-L1 представляет собой цемиплимаб. В одном варианте реализации ингибитор PD-1/PD-L1 представляет собой тислелизумаб. В одном варианте реализации ингибитор PD-1/PD-L1 представляет собой атезолизумаб. В одном варианте реализации ингибитор PD-1/PD-L1 представляет собой авелумаб. В одном варианте реализации ингибитор PD-1/PD-L1 представляет собой дурвалумаб.

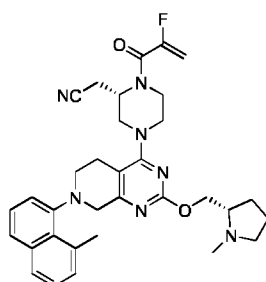
[0154] В одном варианте реализации комбинированная терапия включает комбинацию соединения, имеющего формулу:



[0155] (также упоминаемого в настоящем документе как пример №478) или его фармацевтически приемлемой соли и ингибитора PD-1/PD-L1. В одном варианте реализации ингибитор PD-1/PD-L1 представляет собой ниволумаб. В одном варианте реализации ингибитор PD-1/PD-L1 представляет собой пембролизумаб. В одном варианте реализации ингибитор PD-1/PD-L1 представляет собой цемиплимаб. В одном варианте реализации ингибитор PD-1/PD-L1 представляет собой дурвалумаб.

ингибитор PD-1/PD-L1 представляет собой тислелизумаб. В одном варианте реализации ингибитор PD-1/PD-L1 представляет собой атезолизумаб. В одном варианте реализации ингибитор PD-1/PD-L1 представляет собой авелумаб. В одном варианте реализации ингибитор PD-1/PD-L1 представляет собой дурвалумаб.

- 5 [0156] В одном варианте реализации комбинированная терапия включает комбинацию соединения, имеющего формулу:



- [0157] (также упоминаемого в настоящем документе как пример №507) или его фармацевтически приемлемой соли и ингибитора PD-1/PD-L1. В одном варианте реализации ингибитор PD-1/PD-L1 представляет собой ниволумаб. В одном варианте реализации ингибитор PD-1/PD-L1 представляет собой пембролизумаб. В одном варианте реализации ингибитор PD-1/PD-L1 представляет собой цемипламаб. В одном варианте реализации ингибитор PD-1/PD-L1 представляет собой тислелизумаб. В одном варианте реализации ингибитор PD-1/PD-L1 представляет собой атезолизумаб. В одном варианте реализации ингибитор PD-1/PD-L1 представляет собой авелумаб. В одном варианте реализации ингибитор PD-1/PD-L1 представляет собой дурвалумаб.

- [0158] Вследствие отрицательного модулирования активности G12C KRas, способы, описанные в настоящем документе, предназначены для ингибирования нежелательной клеточной пролиферации, обусловленной повышенной активностью G12C KRas, которая может приводить к иммуносупрессии и резистентности к ингибиторам PD-1/PD-L1. Степень ковалентной модификации G12C KRas можно отслеживать *in vitro*, используя хорошо известные способы, включая способы, описанные в опубликованных международных заявках РСТ № WO2017201161 и WO2019099524. Кроме того, можно отслеживать ингибирующую активность предложенной комбинации в клетках, например, посредством измерения ингибирования активности G12C KRas по количеству фосфорилированной ERK для оценки эффективности лечения, и лечащий медицинский работник может

соответствующим образом изменять дозы. Способы определения экспрессии PD-1 и PD-L1 хорошо известны и могут быть использованы для контролирования статуса PD-1 во время лечения.

[0159] Комбинации и способы, предложенные в настоящем документе, можно использовать для лечения рака, связанного с G12C KRas, у субъекта, нуждающегося в этом, включая введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества комбинации ингибитора PD-1/PD-L1 или его фармацевтической композиции и соединения-ингибитора G12C KRas формулы (I), формулы I-A или формулы I-B или его фармацевтически приемлемых солей или фармацевтических композиций, причем ингибитор PD-1/PD-L1 синергически повышает восприимчивость рака, связанного с G12C KRas, к ингибитору G12C KRas. В одном варианте реализации рак, связанный с G12C KRas, представляет собой рак легкого. В одном варианте реализации рак, связанный с G12C KRAS, представляет собой колоректальный рак.

[0160] В одном варианте реализации терапевтически эффективное количество комбинации ингибитора PD-1/PD-L1 или его фармацевтической композиции и соединения-ингибитора G12C KRas формулы (I), формулы I-A или формулы I-B или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, обеспечивает увеличение продолжительности общей выживаемости («ОВ») у субъектов по сравнению с лечением только ингибитором G12C KRas. В одном варианте реализации увеличенная продолжительность общей выживаемости («ОВ») у субъектов по сравнению с лечением ингибитором G12C KRas в качестве монотерапии составляет всю оставшую жизнь субъекта. В одном варианте реализации терапевтически эффективное количество комбинации ингибитора PD-1/PD-L1 или его фармацевтической композиции и соединения-ингибитора G12C KRas формулы (I), формулы I-A или формулы I-B или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, обеспечивает увеличение продолжительности выживаемости без прогрессирования («ВБП») у субъектов по сравнению с лечением только ингибитором G12C KRas. В одном варианте реализации терапевтически эффективное количество комбинации ингибитора PD-1/PD-L1 или его фармацевтической композиции и соединения-ингибитора G12C KRas формулы (I), формулы I-A или формулы I-B или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, обеспечивает повышенную регрессию опухоли у субъектов по сравнению с

лечением только ингибитором G12C KRas. В одном варианте реализации терапевтически эффективное количество комбинации ингибитора PD-1/PD-L1 или его фармацевтической композиции и соединения-ингибитора G12C KRas формулы (I), формулы I-A или формулы I-B или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, обеспечивает повышенное подавление роста опухоли у субъектов по сравнению с лечением только ингибитором G12C KRas. В одном варианте реализации терапевтически эффективное количество комбинации ингибитора PD-1/PD-L1 или его фармацевтической композиции и соединения-ингибитора G12C KRas формулы (I), формулы I-A или формулы I-B или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, обеспечивает увеличение продолжительности стабилизации заболевания у субъектов по сравнению с лечением только ингибитором G12C KRas. В одном варианте реализации ингибитор G12C KRas представляет собой соединение, выбранное из соединений № 1-678 (в соответствии с нумерацией, использованной в WO2019099524), или его фармацевтически приемлемую соль (например, примеры 234, 359, 478 или 507 или их фармацевтически приемлемые соли). В одном варианте реализации ингибитор PD-1/PD-L1 выбран из ниволумаба, пембролизумаба, цемиплимаба, тислелизумаба, атезолизумаба, авелумаба и дурвалумаба. В одном варианте реализации терапевтическая комбинация содержит терапевтически эффективные количества примера №234 и ниволумаба. В одном варианте реализации терапевтическая комбинация содержит терапевтически эффективные количества примера №234 и пембролизумаба. В одном варианте реализации терапевтическая комбинация содержит терапевтически эффективные количества примера №234 и цемиплимаба. В одном варианте реализации терапевтическая комбинация содержит терапевтически эффективные количества примера №234 и тислелизумаба. В одном варианте реализации терапевтическая комбинация содержит терапевтически эффективные количества примера №234 и атезолизумаба. В одном варианте реализации терапевтическая комбинация содержит терапевтически эффективные количества примера №234 и авелумаба. В одном варианте реализации терапевтическая комбинация содержит терапевтически эффективные количества примера №234 и дурвалумаба. В одном варианте реализации терапевтическая комбинация содержит терапевтически эффективные количества примера №359 и ниволумаба. В одном варианте реализации терапевтическая комбинация содержит терапевтически эффективные количества примера №359 и пембролизумаба. В одном варианте реализации терапевтическая комбинация содержит терапевтически эффективные количества примера №359 и

[0161] В другом варианте реализации ингибитор PD-1/PD-L1 вводят в комбинации с ингибитором G12C Kras как только обнаружено прогрессирование заболевания при

монотерапии G12C KRas, при этом комбинированная терапия приводит к улучшенному клиническому эффекту для пациента благодаря увеличению ОБ, ВБП, регрессии опухоли, ингибированию роста опухоли или продолжительности стабилизации заболевания у пациента. В одном варианте реализации ингибитор G12C KRas представляет собой соединение, выбранное из соединений № 1-678 (в соответствии с нумерацией, использованной в WO2019099524), или его фармацевтически приемлемую соль (например, примеры 234, 359, 478 или 507 или их фармацевтически приемлемые соли). В одном варианте реализации ингибитор PD-1/PD-L1 выбран из ниволумаба, пембролизумаба, цемиплимаба, тислелизумаба, атезолизумаба, авелумаба и дурвалумаба. В одном варианте реализации терапевтическая комбинация содержит терапевтически эффективные количества примера №234 и ниволумаба. В одном варианте реализации терапевтическая комбинация содержит терапевтически эффективные количества примера №234 и пембролизумаба. В одном варианте реализации терапевтическая комбинация содержит терапевтически эффективные количества примера №234 и цемиплимаба. В одном варианте реализации терапевтическая комбинация содержит терапевтически эффективные количества примера №234 и тислелизумаба. В одном варианте реализации терапевтическая комбинация содержит терапевтически эффективные количества примера №234 и атезолизумаба. В одном варианте реализации терапевтическая комбинация содержит терапевтически эффективные количества примера №234 и авелумаба. В одном варианте реализации терапевтическая комбинация содержит терапевтически эффективные количества примера №234 и дурвалумаба. В одном варианте реализации терапевтическая комбинация содержит терапевтически эффективные количества примера №359 и ниволумаба. В одном варианте реализации терапевтическая комбинация содержит терапевтически эффективные количества примера №359 и пембролизумаба. В одном варианте реализации терапевтическая комбинация содержит терапевтически эффективные количества примера №359 и цемиплимаба. В одном варианте реализации терапевтическая комбинация содержит терапевтически эффективные количества примера №359 и тислелизумаба. В одном варианте реализации терапевтическая комбинация содержит терапевтически эффективные количества примера №359 и атезолизумаба. В одном варианте реализации терапевтическая комбинация содержит терапевтически эффективные количества примера №359 и авелумаба. В одном варианте реализации терапевтическая комбинация содержит терапевтически эффективные количества примера №359 и дурвалумаба. В одном варианте реализации терапевтическая комбинация

комбинация содержит терапевтически эффективные количества примера №478 и ниволумаба. В одном варианте реализации терапевтическая комбинация содержит терапевтически эффективные количества примера №478 и пембролизумаба. В одном варианте реализации терапевтическая комбинация содержит терапевтически эффективные количества примера №478 и цемиплимаба. В одном варианте реализации терапевтическая комбинация содержит терапевтически эффективные количества примера №478 и тислелизумаба. В одном варианте реализации терапевтическая комбинация содержит терапевтически эффективные количества примера №478 и атезолизумаба. В одном варианте реализации терапевтическая комбинация содержит терапевтически эффективные количества примера №478 и авелумаба. В одном варианте реализации терапевтическая комбинация содержит терапевтически эффективные количества примера №478 и дурвалумаба. В одном варианте реализации терапевтическая комбинация содержит терапевтически эффективные количества примера №507 и ниволумаба. В одном варианте реализации терапевтическая комбинация содержит терапевтически эффективные количества примера №507 и пембролизумаба. В одном варианте реализации терапевтическая комбинация содержит терапевтически эффективные количества примера №507 и цемиплимаба. В одном варианте реализации терапевтическая комбинация содержит терапевтически эффективные количества примера №507 и тислелизумаба. В одном варианте реализации терапевтическая комбинация содержит терапевтически эффективные количества примера №507 и атезолизумаба. В одном варианте реализации терапевтическая комбинация содержит терапевтически эффективные количества примера №507 и авелумаба. В одном варианте реализации терапевтическая комбинация содержит терапевтически эффективные количества примера №507 и дурвалумаба.

[0162] Композиции и способы, предложенные в настоящем описании, можно применять для лечения широкого ряда раковых заболеваний, включая опухоли, такие как карцинома легких, толстой и прямой кишки, поджелудочной железы, предстательной железы, молочной железы, головного мозга, кожи, шейки матки, тестикулярная карцинома и т.д. Более конкретно, типы рака, которые можно лечить композициями и способами согласно настоящему изобретению, включают, но не ограничиваясь ими, такие типы опухолей как астроцитарная карцинома, карцинома молочной железы, шейки матки, толстой и прямой кишки, эндометрия, пищевода, желудка, головы и шеи, гепатоцеллюлярная карцинома, карцинома гортани, легких, полости рта, яичника, предстательной железы и щитовидной

железы, а также соответствующие саркомы. Более конкретно, указанные соединения можно использовать для лечения: заболеваний сердца: саркомы (ангиосаркомы, фибросаркомы, рабдомиосаркомы, липосаркомы), миксомы, рабдомиомы, фибромы, липомы и тератомы; легких: бронхогенной карциномы (плоскоклеточной, недифференцированной, мелкоклеточной, недифференцированной крупноклеточной, аденокарциномы), альвеолярной (бронхиолярной) карциномы, бронхиальной аденомы, саркомы, лимфомы, хондроматозной гамартомы, мезотелиомы; желудочно-кишечного тракта: пищевода (плоскоклеточной карциномы, аденокарциномы, лейомиосаркомы, лимфомы), желудка (карциномы, лимфомы, лейомиосаркомы), поджелудочной железы (протоковой аденокарциномы, инсулиномы, глюкагономы, гастриномы, карциноидных опухолей, випомы), тонкого кишечника (аденокарциномы, лимфомы, карциноидных опухолей, саркомы Капоши, лейомиомы, гемангиомы, липомы, нейрофибромы, фибромы), толстого кишечника (аденокарциномы, тубулярной аденомы, ворсинчатой аденомы, гамартомы, лейомиомы); мочеполовой системы: почек (аденокарциномы, опухоли Вильмса (нефробластомы), лимфомы, лейкоза), мочевого пузыря и уретры (плоскоклеточной карциномы, переходно-клеточной карциномы, аденокарциномы), предстательной железы (аденокарциномы, саркомы), семенников (семиномы, тератомы, эмбриональной карциномы, тератокарциномы, хориокарциномы, саркомы, интерстициально-клеточной карциномы, фибромы, фиброаденомы, аденоматоидных опухолей, липомы); печени: гепатомы (гепатоцеллюлярной карциномы), холангиокарциномы, гепатобластомы, ангиосаркомы, гепатоцеллюлярной аденомы, гемангиомы; желчных путей: карциномы желчного пузыря, ампулярной карциномы, холангиокарциномы; костей: остеогенной саркомы (остеосаркомы), фибросаркомы, злокачественной фиброзной гистиоцитомы, хондросаркомы, саркомы Юинга, злокачественной лимфомы (ретикуло-клеточной саркомы), множественной миеломы, злокачественной гигантоклеточной хордомы, остеохондромы (костно-хрящевых экзостозов), доброкачественной хондромы, хондробластомы, хондромиксофибромы, остеонной остеомы и гигантоклеточных опухолей; нервной системы: черепа (остеомы, гемангиомы, гранулемы, ксантомы, деформирующего остоза), мозговых оболочек (менингиомы, менингиосаркомы, глиоматоза), головного мозга (астроцитомы, медуллобластомы, глиомы, эпендимомы, герминомы (пинеаломы), мультиформной глиобластомы, олигодендроглиомы, шванномы, ретинобластомы, врожденных опухолей), нейрофибромы спинного мозга, менингиомы, глиомы, саркомы); гинекологических: матки

(эндометриальной карциномы), шейки матки (цервикальной карциномы, предопухолевой цервикальной дисплазии), яичников (карциномы яичников (серозной цистаденокарциномы, муцинозной цистаденокарциномы, неклассифицированной карциномы), гранулоза-текально-клеточных опухолей, опухолей из сертоли-лейдиговских клеток, дисгерминомы, злокачественной тератомы), вульвы (плоскоклеточной карциномы, интраэпителиальной карциномы, аденокарциномы, фибросаркомы, меланомы), влагалища (светлоклеточной карциномы, плоскоклеточной карциномы, ботриоидной саркомы (эмбриональной рабдомиосаркомы), фаллопиевых труб (карциномы); гематологических заболеваний: крови (миелоидного лейкоза (острого и хронического), острого лимфобластного лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза, миелопролиферативных заболеваний, множественной миеломы, миелодиспластического синдрома), болезни Ходжкина, неходжкинской лимфомы (злокачественной лимфомы); кожи: злокачественной меланомы, базально-клеточной карциномы, плоскоклеточной карциномы, саркомы Капоши, невоидных опухолей, липомы, ангиомы, дерматофибром, келоидов, псориаза; и надпочечников: нейробластомы. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой немелкоклеточный рак легких. В одном варианте реализации рак, связанный с G12C KRas, представляет собой колоректальный рак.

[0163] В настоящем документе также предложен способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий (а) определение того, что указанный рак связан с мутацией G12C KRas (например, рак, связанный с G12C KRas) (например, при определении с применением анализа или набора, одобренного органом государственного регулирования и контроля, например, одобренного FDA); и (б) введение пациенту терапевтически эффективного количества комбинации ингибитора PD-1/PD-L1 и соединения-ингибитора G12C KRas формулы I, формулы I-A, формулы I-B или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, причем ингибитор PD-1/PD-L1 синергически увеличивает восприимчивость рака, связанного с G12C KRas, к ингибитору G12C KRas.

[0164] Комбинации и способы, предложенные в настоящем документе, также можно применять для лечения рака, связанного с G12C KRAS, у субъекта, нуждающегося в этом, причем рак, связанный с G12C KRAS, является резистентным к лечению ингибитором PD-1/PD-L1, при этом способы включают введение субъекту терапевтически эффективного количества комбинации ингибитора PD-1/PD-L1 или его фармацевтической композиции и

ингибитора G12C KRAS формулы (I), формулы I-A или формулы I-B, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции.

[0165] В одном варианте реализации комбинации и способы, предложенные в настоящем документе, применяют для лечения рака, связанного с G12C KRAS, для которого установлена развившаяся ранее резистентность к лечению ингибитором PD-1/PD-L1, при этом способы включают введение субъекту терапевтически эффективного количества комбинации ингибитора PD-1/PD-L1 или его фармацевтической композиции и ингибитора G12C KRAS формулы (I), формулы I-A или формулы I-B, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции.

[0166] Кроме того, комбинации и способы, предложенные в настоящем документе, также можно применять для подавления резистентности к лечению ингибитором PD-1/PD-L1 у субъекта, имеющего рак, связанный с G12C KRAS, которые включают введение субъекту терапевтически эффективного количества комбинации ингибитора PD-1/PD-L1 или его фармацевтической композиции и ингибитора G12C KRAS формулы (I), формулы I-A или формулы I-B, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции.

[0167] В одном варианте реализации настоящего изобретения предложены способы лечения субъекта, у которого идентифицировано или диагностировано наличие рака, связанного с G12C KRAS, которые включают (а) обнаружение у указанного субъекта резистентности рака, связанного с G12C KRAS, к лечению ингибитором PD-1/PD-L1, введенным ранее указанному пациенту; и (b) после (а) введение субъекту терапевтически эффективного количества комбинации ингибитора PD-1/PD-L1 или его фармацевтической композиции и ингибитора G12C KRAS формулы (I), формулы I-A или формулы I-B, или его фармацевтически приемлемой соли, или его фармацевтической композиции.

[0168] Комбинации и способы, предложенные в настоящем документе, также можно применять для лечения субъекта, у которого идентифицировано или диагностировано наличие рака, связанного с G12C KRAS, и у которого установлена развившаяся ранее резистентность к лечению ингибитором KRAS G12C, при этом способы включают введение субъекту терапевтически эффективного количества комбинации ингибитора PD-1/PD-L1 или его фармацевтической композиции и ингибитора G12C KRAS формулы (I), формулы I-A или

5

30

[illegible]

[0171] В одном варианте реализации соединения формулы I, формулы I-A, формулы I-B или его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтическую композицию вводят в форме таблетки или капсулы. В одном варианте реализации лекарственная форма соединения формулы I в виде таблетки или капсулы содержит от примерно 10 мг до примерно 100 мг (например, от примерно 10 мг до примерно 95 мг, от примерно 10 мг до примерно 90 мг, от примерно 10 мг до примерно 85 мг, от примерно 10 мг до примерно 80 мг, от примерно 10 мг до примерно 75 мг, от примерно 10 мг до примерно 70 мг, от примерно 10 мг до примерно 65 мг, от примерно 10 мг до примерно 60 мг, от примерно 10 мг до примерно 55 мг, от примерно 10 мг до примерно 50 мг, от примерно 10 мг до примерно 45 мг, от примерно 10 мг до примерно 40 мг, от примерно 10 мг до примерно 35 мг, от примерно 10 мг до примерно 30 мг, от примерно 10 мг до примерно 25 мг, от примерно 10 мг до примерно 20 мг, от примерно 10 мг до примерно 15 мг, от примерно 15 мг до примерно 100 мг, от примерно 15 мг до примерно 95 мг, от примерно 15 мг до примерно 90 мг, от примерно 15 мг до примерно 85 мг, от примерно 15 мг до примерно 80 мг, от примерно 15 мг до примерно 75 мг, от примерно 15 мг до примерно 70 мг, от примерно 15 мг до примерно 65 мг, от примерно 15 мг до примерно 60 мг, от примерно 15 мг до примерно 55 мг, от примерно 15 мг до примерно 50 мг, от примерно 15 мг до примерно 45 мг, от примерно 15 мг до примерно 40 мг, от примерно 15 мг до примерно 35 мг, от примерно 15 мг до примерно 30 мг, от примерно 15 мг до примерно 25 мг, от примерно 15 мг до примерно 20 мг, от примерно 20 мг до примерно 100 мг, от примерно 20 мг до примерно 95 мг, от примерно 20 мг до примерно 90 мг, от примерно 20 мг до примерно 85 мг, от примерно 20 мг до примерно 80 мг, от примерно 20 мг до примерно 75 мг, от примерно 20 мг до примерно 70 мг, от примерно 20 мг до примерно 65 мг, от примерно 20 мг до примерно 60 мг, от примерно 20 мг до примерно 55 мг, от примерно 20 мг до примерно 50 мг, от примерно 20 мг до примерно 45 мг, от примерно 20 мг до примерно 40 мг, от примерно 20 мг до примерно 35 мг, от примерно 20 мг до примерно 30 мг, от примерно 20 мг до примерно 25 мг, от примерно 25 мг до примерно 100 мг, от примерно 25 мг до примерно 95 мг, от примерно 25 мг до примерно 90 мг, от примерно 25 мг до примерно 85 мг, от примерно 25 мг до примерно 80 мг, от примерно 25 мг до примерно 75 мг, от примерно 25 мг до примерно 70 мг, от примерно 25 мг до примерно 65 мг, от примерно 25 мг до примерно 60 мг, от примерно 25 мг до примерно 55 мг, от примерно 25 мг до примерно 50 мг, от примерно 25 мг до примерно 45 мг, от примерно 25 мг до примерно 40

[illegible]

мг, от примерно 60 мг до примерно 95 мг, от примерно 60 мг до примерно 90 мг, от
 примерно 60 мг до примерно 85 мг, от примерно 60 мг до примерно 80 мг, от примерно 60
 мг до примерно 75 мг, от примерно 60 мг до примерно 70 мг, от примерно 60 мг до
 примерно 65 мг, от примерно 65 мг до примерно 100 мг, от примерно 65 мг до примерно 95
 5 мг, от примерно 65 мг до примерно 90 мг, от примерно 65 мг до примерно 85 мг, от
 примерно 65 мг до примерно 80 мг, от примерно 65 мг до примерно 75 мг, от примерно 65
 мг до примерно 70 мг, от примерно 70 мг до примерно 100 мг, от примерно 70 мг до
 примерно 95 мг, от примерно 70 мг до примерно 90 мг, от примерно 70 мг до примерно 85
 мг, от примерно 70 мг до примерно 80 мг, от примерно 70 мг до примерно 75 мг, от
 10 примерно 75 мг до примерно 100 мг, от примерно 75 мг до примерно 95 мг, от примерно 75
 мг до примерно 90 мг, от примерно 75 мг до примерно 85 мг, от примерно 75 мг до
 примерно 80 мг, от примерно 80 мг до примерно 100 мг, от примерно 80 мг до примерно 95
 мг, от примерно 80 мг до примерно 90 мг, от примерно 80 мг до примерно 85 мг, от
 примерно 85 мг до примерно 100 мг, от примерно 85 мг до примерно 95 мг, от примерно 85
 15 мг до примерно 90 мг, от примерно 90 мг до примерно 100 мг, от примерно 90 мг до
 примерно 95 мг, от примерно 95 мг до примерно 100 мг, примерно 10 мг, примерно 15 мг,
 примерно 20 мг, примерно 25 мг, примерно 30 мг, примерно 35 мг, примерно 40 мг,
 примерно 45 мг, примерно 50 мг, примерно 55 мг, примерно 60 мг, примерно 65 мг,
 примерно 70 мг, примерно 75 мг, примерно 80 мг, примерно 85 мг, примерно 90 мг,
 20 примерно 95 мг или примерно 100 мг) соединения формулы № 1-678 (в соответствии с
 нумерацией, использованной в WO2019099524), или его фармацевтически приемлемую соль
 (например, примеры 234, 359, 478 или 507 или их фармацевтически приемлемые соли). В
 одном варианте реализации соединение формулы I вводят перорально один раз в сутки (QD)
 на ежедневной основе в течение определенного периода времени. В одном варианте
 25 реализации соединения формулы I вводят перорально два раза в сутки (BID) на ежедневной
 основе в течение определенного периода времени. В одном варианте реализации соединения
 формулы I вводят перорально в количестве от примерно 20 мг до примерно 500 мг
 (например, от примерно 20 мг до примерно 480 мг, от примерно 20 мг до примерно 460 мг,
 от примерно 20 мг до примерно 440 мг, от примерно 20 мг до примерно 420 мг, от примерно
 30 20 мг до примерно 400 мг, от примерно 20 мг до примерно 380 мг, от примерно 20 мг до
 примерно 360 мг, от примерно 20 мг до примерно 340 мг, от примерно 20 мг до примерно
 320 мг, от примерно 20 мг до примерно 300 мг, от примерно 20 мг до примерно 280 мг, от

[illegible]

5

10

15

20

25

30

[illegible]

примерно 25, примерно 50, примерно 75, примерно 100, примерно 150, примерно 200, примерно 250, примерно 300, примерно 350, примерно 400, примерно 450 или примерно 500 мг) в течение определенного периода времени.

[0172] В одном варианте реализации комбинированная терапия включает пероральное
5 введение соединения формулы I один или два раза в сутки на ежедневной основе (в течение
определенного периода времени), например, в количестве 10 мг до примерно 400 мг
(например, от примерно 10 мг до примерно 380 мг, от примерно 10 мг до примерно 360 мг,
от примерно 10 мг до примерно 340 мг, от примерно 10 мг до примерно 320 мг, от примерно
10 мг до примерно 300 мг, от примерно 10 мг до примерно 280 мг, от примерно 10 мг до
10 примерно 260 мг, от примерно 10 мг до примерно 240 мг, от примерно 10 мг до примерно
220 мг, от примерно 10 мг до примерно 200 мг, от примерно 10 мг до примерно 180 мг, от
примерно 10 мг до примерно 160 мг, от примерно 10 мг до примерно 140 мг, от примерно 10
мг до примерно 120 мг, от примерно 10 мг до примерно 100 мг, от примерно 10 мг до
примерно 80 мг, от примерно 10 мг до примерно 60 мг, от примерно 10 мг до примерно 40
15 мг, от примерно 10 мг до примерно 20 мг, от примерно 20 мг до примерно 400 мг, от
примерно 20 мг до примерно 380 мг, от примерно 20 мг до примерно 360 мг, от примерно 20
мг до примерно 340 мг, от примерно 20 мг до примерно 320 мг, от примерно 20 мг до
примерно 300 мг, от примерно 20 мг до примерно 280 мг, от примерно 20 мг до примерно
260 мг, от примерно 20 мг до примерно 240 мг, от примерно 20 мг до примерно 220 мг, от
20 примерно 20 мг до примерно 200 мг, от примерно 20 мг до примерно 180 мг, от примерно 20
мг до примерно 160 мг, от примерно 20 мг до примерно 140 мг, от примерно 20 мг до
примерно 120 мг, от примерно 20 мг до примерно 100 мг, от примерно 20 мг до примерно 80
мг, от примерно 20 мг до примерно 60 мг, от примерно 20 мг до примерно 40 мг, от
примерно 40 мг до примерно 400 мг, от примерно 40 мг до примерно 380 мг, от примерно 40
25 мг до примерно 360 мг, от примерно 40 мг до примерно 340 мг, от примерно 40 мг до
примерно 320 мг, от примерно 40 мг до примерно 300 мг, от примерно 40 мг до примерно
280 мг, от примерно 40 мг до примерно 260 мг, от примерно 40 мг до примерно 240 мг, от
примерно 40 мг до примерно 220 мг, от примерно 40 мг до примерно 200 мг, от примерно 40
мг до примерно 180 мг, от примерно 40 мг до примерно 160 мг, от примерно 40 мг до
30 примерно 140 мг, от примерно 40 мг до примерно 120 мг, от примерно 40 мг до примерно
100 мг, от примерно 40 мг до примерно 80 мг, от примерно 40 мг до примерно 60 мг, от
примерно 60 мг до примерно 400 мг, от примерно 60 мг до примерно 380 мг, от примерно 60

[illegible]

[illegible]

- 320 мг до примерно 360 мг, от примерно 340 мг до примерно 360 мг, от примерно 340 мг до примерно 400 мг, от примерно 340 мг до примерно 380 мг, от примерно 340 мг до примерно 360 мг, от примерно 360 мг до примерно 400 мг, от примерно 360 мг до примерно 380 мг, от примерно 380 мг до примерно 400 мг, примерно 100 мг, примерно 200 мг, примерно 300 мг или примерно 400 мг), и внутривенное введение ингибитора PD-1/PD-L1, который вводят, например, один раз в неделю, один раз в две недели, один раз в три недели или один раз в четыре недели, в зависимости от дозы. В одном варианте реализации ингибитор G12C KRas вводят перорально один раз в сутки. В одном варианте реализации ингибитор G12C KRas вводят перорально два раза в сутки.
- 5 [0173] В одном варианте реализации ингибитор PD-L1 представляет собой авелумаб или его биоаналог. В одном варианте реализации авелумаб или его биоаналог вводят внутривенно в количестве примерно 800 мг каждые 2 недели (Q2W) или примерно 10 мг/кг каждые 2 недели (Q2W). В одном варианте реализации авелумаб или его биоаналог вводят внутривенно в течение 60 минут.
- 15 [0174] В одном варианте реализации ингибитор PD-L1 представляет собой атезолизумаб или его биоаналог. В одном варианте реализации атезолизумаб или его биоаналог вводят внутривенно в дозе 1200 мг один раз в 3 недели (Q3W) или внутривенно в дозе 840 мг с интервалом в две недели. В одном варианте реализации атезолизумаб или его биоаналог вводят внутривенно в течение 60 минут.
- 20 [0175] В одном варианте реализации ингибитор PD-L1 представляет собой дурвалумаб или его биоаналог. В одном варианте реализации дурвалумаб или его биоаналог вводят внутривенно в дозе 10 мг/кг один раз в 2 недели (Q2W). В одном варианте реализации дурвалумаб или его биоаналог вводят внутривенно в течение 60 минут.
- 25 [0176] В одном варианте реализации ингибитор PD-1 представляет собой ниволумаб или его биоаналог. В одном варианте реализации ниволумаб или его биоаналог вводят внутривенно в дозе 240 мг один раз в 2 недели (Q2W). В одном варианте реализации ниволумаб или его биоаналог вводят внутривенно в дозе 480 мг один раз в 4 недели (Q4W). В одном варианте реализации ниволумаб или его биоаналог вводят внутривенно в течение 30 минут.
- 30 [0177] В одном варианте реализации ингибитор PD-1 представляет собой пембролизумаб или его биоаналог. В одном варианте реализации пембролизумаб вводят внутривенно в дозе 200

мг один раз в 3 недели (Q3W). В одном варианте реализации пембролизумаб или его биоаналог вводят внутривенно в течение 60 минут.

[0178] В одном варианте реализации ингибитор PD-1 представляет собой цемиплимаб или его биоаналог. В одном варианте реализации цемиплимаб или его биоаналог вводят
5 внутривенно в дозе 350 мг один раз в 3 недели (Q3W). В одном варианте реализации цемиплимаб или его биоаналог вводят внутривенно в течение 30 минут.

[0179] В одном варианте реализации ингибитор PD-1 представляет собой тислелизумаб или его биоаналог. В одном варианте реализации тислелизумаб или его биоаналог вводят
внутривенно в дозе 200 мг один раз в 3 недели (Q3W).

10 [0180] Специалистам в данной области техники понятно, что *in vivo* и *in vitro* испытания с применением подходящих, известных и общепризнанных клеточных и/или животных моделей являются предиктивными для оценки способности экспериментального соединения указанной комбинации или собственно комбинации обеспечивать лечение или предотвращение данного нарушения.

15 [0181] Специалистам в данной области техники также понятно, что клинические испытания у людей, включая испытания, впервые проводимые на человеке, испытания для подбора доз и испытания эффективности у здоровых пациентов и/или у пациентов, страдающих от данного нарушения, можно проводить в соответствии со способами, известными в клинической и медицинской области.

20 [0182] В некоторых вариантах реализации способы, предложенные в настоящем документе, могут обеспечивать снижение на 1%–99% (например, на 1%–98%, 1%–95%, 1%–90%, 1–85%, 1–80%, 1%–75%, 1%–70%, 1%–65%, 1%–60%, 1%–55%, 1%–50%, 1%–45%, 1%–40%, 1%–35%, 1%–30%, 1%–25%, 1%–20%, 1%–15%, 1%–10%, 1%–5%, 2%–99%, 2%–90%, 2%–85%, 2%–80%, 2%–75%, 2%–70%, 2%–65%, 2%–60%, 2%–55%, 2%–50%, 2%–45%, 2%–40%,
25 2%–35%, 2%–30%, 2%–25%, 2%–20%, 2%–15%, 2%–10%, 2%–5%, 4%–99%, 4%–95%, 4%–90%, 4%–85%, 4%–80%, 4%–75%, 4%–70%, 4%–65%, 4%–60%, 4%–55%, 4%–50%, 4%–45%, 4%–40%, 4%–35%, 4%–30%, 4%–25%, 4%–20%, 4%–15%, 4%–10%, 6%–99%, 6%–95%, 6%–90%, 6%–85%, 6%–80%, 6%–75%, 6%–70%, 6%–65%, 6%–60%, 6%–55%, 6%–50%, 6%–45%, 6%–40%, 6%–35%, 6%–30%, 6%–25%, 6%–20%, 6%–15%, 6%–10%, 8%–99%, 8%–95%, 8%–90%,
30 8%–85%, 8%–80%, 8%–75%, 8%–70%, 8%–65%, 8%–60%, 8%–55%, 8%–50%, 8%–45%,

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

месяцев, от 1 недели до 1 месяца, от 2 недель до 2 лет, от 2 недель до 22 месяцев, от 2 недель до 20 месяцев, от 2 недель до 18 месяцев, от 2 недель до 16 месяцев, от 2 недель до 14 месяцев, от 2 недель до 12 месяцев, от 2 недель до 10 месяцев, от 2 недель до 9 месяцев, от 2 недель до 8 месяцев, от 2 недель до 7 месяцев, от 2 недель до 6 месяцев, от 2 недель до 5 месяцев, от 2 недель до 4 месяцев, от 2 недель до 3 месяцев, от 2 недель до 2 месяцев, от 2 недель до 1 месяца, от 1 месяца до 2 лет, от 1 месяца до 22 месяцев, от 1 месяца до 20 месяцев, от 1 месяца до 18 месяцев, от 1 месяца до 16 месяцев, от 1 месяца до 14 месяцев, от 1 месяца до 12 месяцев, от 1 месяца до 10 месяцев, от 1 месяца до 9 месяцев, от 1 месяца до 8 месяцев, от 1 месяца до 7 месяцев, от 1 месяца до 6 месяцев, от 1 месяца до 6 месяцев, от 1

5 месяцев, от 1 месяца до 5 месяцев, от 1 месяца до 4 месяцев, от 1 месяца до 3 месяцев, от 1 месяца до 2

10 месяцев, от 2 месяцев до 2 лет, от 2 месяцев до 22 месяцев, от 2 месяцев до 20 месяцев, от 2 месяцев до 18 месяцев, от 2 месяцев до 16 месяцев, от 2 месяцев до 14 месяцев, от 2 месяцев до 12 месяцев, от 2 месяцев до 10 месяцев, от 2 месяцев до 9 месяцев, от 2 месяцев до 8 месяцев, от 2 месяцев до 7 месяцев, от 2 месяцев до 6 месяцев, от 2 месяцев до 5 месяцев,

15 от 2 месяцев до 4 месяцев, от 3 месяцев до 2 лет, от 3 месяцев до 22 месяцев, от 3 месяцев до 20 месяцев, от 3 месяцев до 18 месяцев, от 3 месяцев до 16 месяцев, от 3 месяцев до 14 месяцев, от 3 месяцев до 12 месяцев, от 3 месяцев до 10 месяцев, от 3 месяцев до 8 месяцев, от 3 месяцев до 6 месяцев, от 4 месяцев до 2 лет, от 4 месяцев до 22 месяцев, от 4 месяцев до 20 месяцев, от 4 месяцев до 18 месяцев, от 4 месяцев до 16 месяцев, от 4 месяцев до 14

20 месяцев, от 4 месяцев до 12 месяцев, от 4 месяцев до 10 месяцев, от 4 месяцев до 8 месяцев, от 4 месяцев до 6 месяцев, от 6 месяцев до 2 лет, от 6 месяцев до 22 месяцев, от 6 месяцев до 20 месяцев, от 6 месяцев до 18 месяцев, от 6 месяцев до 16 месяцев, от 6 месяцев до 14 месяцев, от 6 месяцев до 12 месяцев, от 6 месяцев до 10 месяцев или от 6 месяцев до 8 месяцев) (например, по сравнению с размером одной или более солидных опухолей у

25 пациента до лечения).

[0183] Выражение «время выживаемости» означает продолжительность времени от обнаружения или установления диагноза рака (например, любого рака, описанного в настоящем документе) у млекопитающего медицинским специалистом до времени гибели млекопитающего (от рака). В настоящем документе описаны способы увеличения времени

30 выживаемости млекопитающего, имеющего рак.

[0184] В некоторых вариантах реализации любой из способов, описанных в настоящем документе, может обеспечивать увеличение (например, на 1%–400%, 1%–380%, 1%–360%, 1%–340%, 1%–320%, 1%–300%, 1%–280%, 1%–260%, 1%–240%, 1%–220%, 1%–200%, 1%–180%, 1%–160%, 1%–140%, 1%–120%, 1%–100%, 1%–95%, 1%–90%, 1%–85%, 1%–80%, 1%–75%, 1%–70%, 1%–65%, 1%–60%, 1%–55%, 1%–50%, 1%–45%, 1%–40%, 1%–35%, 1%–30%, 1%–25%, 1%–20%, 1%–15%, 1%–10%, 1%–5%, 5%–400%, 5%–380%, 5%–360%, 5%–340%, 5%–320%, 5%–300%, 5%–280%, 5%–260%, 5%–240%, 5%–220%, 5%–200%, 5%–180%, 5%–160%, 5%–140%, 5%–120%, 5%–100%, 5%–90%, 5%–80%, 5%–70%, 5%–60%, 5%–50%, 5%–40%, 5%–30%, 5%–20%, 5%–10%, 10%–400%, 10%–380%, 10%–360%, 10%–340%, 10%–320%, 10%–300%, 10%–280%, 10%–260%, 10%–240%, 10%–220%, 10%–200%, 10%–180%, 10%–160%, 10%–140%, 10%–120%, 10%–100%, 10%–90%, 10%–80%, 10%–70%, 10%–60%, 10%–50%, 10%–40%, 10%–30%, 10%–20%, 20%–400%, 20%–380%, 20%–360%, 20%–340%, 20%–320%, 20%–300%, 20%–280%, 20%–260%, 20%–240%, 20%–220%, 20%–200%, 20%–180%, 20%–160%, 20%–140%, 20%–120%, 20%–100%, 20%–90%, 20%–80%, 20%–70%, 20%–60%, 20%–50%, 20%–40%, 20%–30%, 30%–400%, 30%–380%, 30%–360%, 30%–340%, 30%–320%, 30%–300%, 30%–280%, 30%–260%, 30%–240%, 30%–220%, 30%–200%, 30%–180%, 30%–160%, 30%–140%, 30%–120%, 30%–100%, 30%–90%, 30%–80%, 30%–70%, 30%–60%, 30%–50%, 30%–40%, 40%–400%, 40%–380%, 40%–360%, 40%–340%, 40%–320%, 40%–300%, 40%–280%, 40%–260%, 40%–240%, 40%–220%, 40%–200%, 40%–180%, 40%–160%, 40%–140%, 40%–120%, 40%–100%, 40%–90%, 40%–80%, 40%–70%, 40%–60%, 40%–50%, 50%–400%, 50%–380%, 50%–360%, 50%–340%, 50%–320%, 50%–300%, 50%–280%, 50%–260%, 50%–240%, 50%–220%, 50%–200%, 50%–180%, 50%–160%, 50%–140%, 50%–120%, 50%–100%, 50%–90%, 50%–80%, 50%–70%, 50%–60%, 60%–400%, 60%–380%, 60%–360%, 60%–340%, 60%–320%, 60%–300%, 60%–280%, 60%–260%, 60%–240%, 60%–220%, 60%–200%, 60%–180%, 60%–160%, 60%–140%, 60%–120%, 60%–100%, 60%–90%, 60%–80%, 60%–70%, 70%–400%, 70%–380%, 70%–360%, 70%–340%, 70%–320%, 70%–300%, 70%–280%, 70%–260%, 70%–240%, 70%–220%, 70%–200%, 70%–180%, 70%–160%, 70%–140%, 70%–120%, 70%–100%, 70%–90%, 70%–80%, 80%–400%, 80%–380%, 80%–360%, 80%–340%, 80%–320%, 80%–300%, 80%–280%, 80%–260%, 80%–240%, 80%–220%, 80%–200%, 80%–180%, 80%–160%, 80%–140%, 80%–120%, 80%–100%, 80%–90%, 90%–400%, 90%–380%, 90%–360%, 90%–340%, 90%–320%, 90%–300%, 90%–280%, 90%–260%, 90%–240%, 90%–220%, 90%–200%, 90%–180%, 90%–160%, 90%–140%, 90%–120%, 90%–100%,

- 100%–400%, 100%–380%, 100%–360%, 100%–340%, 100%–320%, 100%–300%, 100%–280%, 100%–260%, 100%–240%, 100%–220%, 100%–200%, 100%–180%, 100%–160%, 100%–140%, 100%–120%, 120%–400%, 120%–380%, 120%–360%, 120%–340%, 120%–320%, 120%–300%, 120%–280%, 120%–260%, 120%–240%, 120%–220%, 120%–200%, 120%–180%, 120%–160%, 120%–140%, 140%–400%, 140%–380%, 140%–360%, 140%–340%, 140%–320%, 140%–300%, 140%–280%, 140%–260%, 140%–240%, 140%–220%, 140%–200%, 140%–180%, 140%–160%, 160%–400%, 160%–380%, 160%–360%, 160%–340%, 160%–320%, 160%–300%, 160%–280%, 160%–260%, 160%–240%, 160%–220%, 160%–200%, 160%–180%, 180%–400%, 180%–380%, 180%–360%, 180%–340%, 180%–320%, 180%–300%, 180%–280%, 180%–260%, 180%–240%, 180%–220%, 180%–200%, 200%–400%, 200%–380%, 200%–360%, 200%–340%, 200%–320%, 200%–300%, 200%–280%, 200%–260%, 200%–240%, 200%–220%, 220%–400%, 220%–380%, 220%–360%, 220%–340%, 220%–320%, 220%–300%, 220%–280%, 220%–260%, 220%–240%, 240%–400%, 240%–380%, 240%–360%, 240%–340%, 240%–320%, 240%–300%, 240%–280%, 240%–260%, 260%–400%, 260%–380%, 260%–360%, 260%–340%, 260%–320%, 260%–300%, 260%–280%, 280%–400%, 280%–380%, 280%–360%, 280%–340%, 280%–320%, 280%–300%, 300%–400%, 300%–380%, 300%–360%, 300%–340% или 300%–320%) времени выживаемости пациента (например, по сравнению с пациентом, имеющим такой же рак и получающим другое лечение или не получающим лечение), или на протяжении оставшейся жизни пациента, прошедшего лечение.
- [0185] В некоторых вариантах реализации любого из способов, описанных в настоящем документе, перед лечением с применением композиций или способов согласно настоящему изобретению пациент проходил лечение с применением одного или более из химиотерапии, прицельного противоракового агента, лучевой терапии и хирургии, и необязательно предшествующее лечение было безуспешным; и/или пациент перенес операцию, и необязательно операция была безуспешной; и/или пациент ранее проходил лечение химиотерапевтическим агентом на основе платины, и необязательно у пациента ранее установлена невосприимчивость к лечению химиотерапевтическим агентом на основе платины; и/или пациент проходил лечение ингибитором киназы, и необязательно предшествующее лечение ингибитором киназы было безуспешным; и/или пациент проходил лечение одним или более другими терапевтическими агентами.

НАБОРЫ

[0186] Настоящее изобретение также относится к набору, содержащему ингибитор PD-1/PD-L1 или его фармацевтическую композицию и соединение-ингибитор G12C KRas формулы (I), формулы I-A или формулы I-B или его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтическую композицию. В настоящем документе предложен также набор, содержащий ингибитор PD-1/PD-L1 или его фармацевтическую композицию и соединение-ингибитор G12C KRas формулы (I), формулы I-A или формулы I-B или его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтическую композицию, для применения для лечения гематологического рака.

[0187] В родственном аспекте настоящего изобретения предложен набор, содержащий дозу ингибитора PD-1/PD-L1 или его фармацевтической композиции и дозу соединения-ингибитора G12C KRas формулы (I), формулы I-A или формулы I-B или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции в количестве, эффективном для ингибирования пролиферации раковых клеток, в частности, раковых клеток, экспрессирующих G12C KRas, у субъекта. В некоторых случаях такой набор содержит вкладыш с инструкциями по введению ингибитора PD-1/PD-L1 или его фармацевтической композиции и соединения-ингибитора G12C KRas формулы (I), формулы I-A или формулы I-B или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции. Вкладыш может содержать набор инструкций для пользователя по применению ингибитора PD-1/PD-L1 или его фармацевтической композиции в комбинации с соединением-ингибитором G12C KRas формулы (I), формулы I-A или формулы I-B или его фармацевтически приемлемой солью или фармацевтической композицией.

ПРИМЕР А

Конструирование клеточной линии рака толстой кишки CT26.WT для экспрессии G12C KRas

[0188] В данном примере показано, что клеточная линия рака толстой кишки CT26.WT (ATCC CRL-2638) была генетически модифицирована для экспрессии G12C KRas, чтобы указанные клетки стали восприимчивы к прицельной терапии с применением ингибиторов G12C KRas согласно настоящему изобретению.

[0189] Клеточная линия CT26.WT является трехаллельной по гену KRas (номер NCBI: NM_021284), и каждая аллель содержит мутацию в 12 кодоне, которая заменяет глициновый

остаток (G) на остаток аспарагиновой кислоты (D). Для создания производной клеточной линии CT26.WT, несущей мутацию G12C KRas, заменяли кодон G12D на кодон G12C с помощью системы CRISPR/CAS9 (Synthego, Редвуд-Сити, штат Калифорния) следующим образом.

5 [0190] Вкратце, конструировали синтетически модифицированную гидовую РНК (сгРНК), направленную на область вблизи 12 кодона KRas, и синтезировали ее на основе высокой специфичности и склонности к образованию двухцепочечных разрывов при связывании в комплекс с эндонуклеазой ДНК CAS9. Конструировали одноцепочечный донорный олигонуклеотид (оцОДН) для обеспечения возможности восстановления гомологичного
10 донора в положении сайта разреза сгРНК и внедрения требуемого цистеинового кодона (GAT; D для TGT: C) в положении 12, одновременно также включая молчащие мутации для предотвращения повторного разреза.

[0191] Рибопротеиновые комплексы Cas9/сгРНК и оцОДН трансфицировали в клетки CT26.WT. Изолировали клоны одной клетки CT26.WT и скринировали их генотипы
15 посредством ДНК-секвенирования Sanger для идентификации гомозиготных целевых клонов G12C.

[0192] Для дальнейшего анализа выбирали один конкретный клон, клон KRas G12C CT26.WT E3.

ПРИМЕР В

20 Ингибирование KRas G12C-зависимого клеточного роста

[0193] В данном примере показано, что иллюстративные соединения согласно настоящему изобретению ингибируют рост сконструированного клона CT26.WT KRas G12C E3, который экспрессирует G12C KRas, с более высокой эффективностью, чем исходной клеточной линии дикого типа CT26.WT.

25 [0194] Клеточное ингибирование G12C KRas иллюстративными соединениями согласно настоящему изобретению определяли посредством измерения количества внутриклеточной АТФ.

[0195] Клетки дикого типа CT26.WT и клон CT26.WT G12C E3, экспрессирующий G12C KRas, выращивали в среде RPMI с добавлением 10% эмбриональной бычьей сыворотки и

1% пенициллина/1% стрептомицина, и высевали на планшет с плотностью 1000 клеток/90 мкл/лунка в 96-луночные белые аналитические планшеты. Строили кривые зависимости ответа от дозы для соединений согласно настоящему изобретению, добавляя 10 мкл аликвоту маточных растворов различных концентраций указанных соединений в ту же среду в каждой лунке, в диапазоне концентраций от 10 мкМ до конечной концентрации 1,5 нМ с использованием 3-кратных разбавлений. Планшеты инкубировали при 37 °С в течение 3 дней и измеряли жизнеспособность клеток с помощью аналитического набора CTG (Cell Titre Glo; Promega кат. № G7573) на 3 день по инструкциям производителя.

[0196] Рассчитывали значения IC_{50} для каждой клеточной линии на 3 день, используя программное обеспечение Graph pad PRISM, и результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1

Клеточная линия	IC_{50} (нМ)
CT26.WT KRas дикого типа	3239
CT26.WT KRas G12C	455,3

[0197] Как показано в таблице 1, клеточная линия CT26.WT, экспрессирующая G12C KRas, была примерно в 7 раз более восприимчивой к ингибированию соединением из примера 478 по сравнению с сингенной исходной клеточной линией KRas дикого типа, что свидетельствует о повышенной чувствительности и специфичности указанной клеточной линии к ингибиторам G12C KRas согласно настоящему изобретению.

ПРИМЕР С

In vivo модели для изучения ингибитора G12C KRas – модулирование иммунных клеток

[0198] В данном примере показано, что in vivo введение ингибитора G12C KRas, отдельно или в комбинации с анти-PD-1 антителом, животным, несущим клон CT26.WT KRas G12C E3, приводит к внутриопухолевому модулированию ключевых популяций иммунных клеток.

[0199] Мышам BALBc в область правого заднего паха инокулировали 1×10^6 клеток CT26.WT KRas G12C E3, несущих мутацию G12C KRas. По достижении объема опухоли 200 – 400 мм³ (0 день) мышей делили на два блока по три группы по 5 мышей в каждой. Первой

группе ежедневно вводили носитель (10% каптозола в 50 мМ цитратном буфере с pH 5,0), второй группе вводили пероральную дозу 100 мг/кг ингибитора G12C KRas из примера 478, ежедневно в течение четырех дней (4 день), третьей группе вводили IP 10 мг/кг мышинового анти-PD-1 антитела на 1, 4 и 7 день, и четвертой группе вводили комбинацию пероральной дозы 100 мг/кг ингибитора G12C KRas из примера 478, ежедневно на протяжении четырех дней, и IP дозы 10 мг/кг мышинового анти-PD-1 антитела на 1, 4 и 7 день.

[0200] Примерно через три часа после последней дозы на 4 день мышей усыпляли и вырезали опухоль для анализа FACS (MI BioResearch, Энн-Арбор, штат Мичиган). Отдельные опухоли гомогенизировали и выделяли живые клетки опухоли из гомогенизированных опухолей, используя краситель для определения жизнеспособности 7-AAD. Выделенные живые клетки отделяли от клеточного дебриса посредством центрифугирования, промывали и повторно суспендировали в ледяной среде DPBS. Аликвоту 1×10^6 клеток переносили в заранее определенные лунки на глубоких 96-луночных планшетах, содержащих антитела с флуоресцеиновой меткой, специфические к определенным иммунным внеклеточным и внутриклеточным маркерам клетки.

[0201] Один планшет был предназначен для количественного измерения процента CD45+CD3+ Т-клеток, включая CD4+ и CD8+ Т-клетки, CD8+ Т-клетки, экспрессирующие CD69 и PD-1, KI-67+ CD8+ Т-клетки, естественные киллерные (NK) Т-клетки и регуляторные Т-клетки (T-reg). Процентное содержание указанных клеток определяли с помощью цитометра с акустической фокусировкой Attune NxT. Результаты представлены в Таблице 2.

Таблица 2

Популяции иммунных клеток после обработки с применением ингибитора G12C KRas или комбинации ингибитора G12C KRas + ингибитор PD-1/PD-L1

Обработка	CD45 ⁺ [#]	% CD3+ T-клеток*	% CD4+ T-клеток*	% CD8+ T-клеток*	% T-Reg	% CD69+ CD8 ⁺ [‡]	% PD-1 CD8 ⁺ [‡]	% KI167 + CD8+ T	% KI167 + CD8+	% NK*	% NK-T*
Носитель	28,8 ± 6,1	18,5 ± 4,0	6,3 ± 1,9	10,2 ± 2,9	2,8 ± 0,5	3,4 ± 1,4	87,4 ± 8,3	4869 ± 395	3088 ± 943	11,2 ± 3,6	2,3 ± 0,5
Пример 478	57,6 ± 7,0	32,5 ± 5,2	13,5 ± 3,6	15,4 ± 3,6	5,8 ± 0,5	7,2 ± 3,8	83,0 ± 8,3	4061 ± 786	2834 ± 883	11,6 ± 3,1	5,2 ± 0,6
Анти-PD-1	31,6 ± 5,3	24,6 ± 6,4	6,6 ± 1,1	14,3 ± 4,9	3,6 ± 0,9	2,8 ± 0,4	1,3 ± 0,3	5507 ± 605	4800 ± 770	11,9 ± 2,1	2,2 ± 0,3
Комбинация	70,0 ± 6,3	34,9 ± 2,3	15,8 ± 1,6	15,3 ± 4,6	8,4 ± 0,8	6,1 ± 1,7	2,0 ± 0,6	4382 ± 699	3878 ± 765	14,6 ± 3,5	6,5 ± 1,3

- процент живых клеток

5 * процентное значение оставшихся клеток CD45+

‡ процент CD8+ T-клеток

[0202] Второй планшет был предназначен для количественного определения процента клеток CD45+CD11+, включая супрессорные клетки миелоидного происхождения (G-MDSC и M-MDSC), макрофаги M1 и M2, и дендритные клетки (DC). Процентное содержание указанных

10 клеток определяли с помощью цитометра с акустической фокусировкой Attune NxT. Параллельно проводили оценку образцов положительного и отрицательного контроля. Результаты представлены в Таблице 3.

Таблица 3

Популяции иммунных клеток после обработки с применением ингибитора G12C KRas или комбинации ингибитора G12C KRas + анти-PD-1/анти-PD-L1

Обработка	% CD45 [#]	% CD19 ⁺ *	% CD11b ⁺	% MAC	% M1	% M2	% G-MDSC	% M-MDSC	% DC
Носитель	30 ± 6,4	2,0 ± 1,3	66 ± 4,5	33 ± 5,5	1,2 ± 0,2	31,9 ± 5,6	4,0 ± 3,8	15,1 ± 1,8	3,4 ± 0,5
Пример 478	61 ± 6,6	3,2 ± 1,7	56 ± 2,8	35 ± 3,8	2,6 ± 0,8	32,3 ± 3,0	1,2 ± 0,4	6,0 ± 1,8	5,5 ± 1,7
Анти-PD-1	35 ± 4,4	1,6 ± 0,6	67 ± 2,6	31 ± 0,9	1,6 ± 0,3	29,7 ± 1,0	2,7 ± 2,1	16,3 ± 0,9	2,4 ± 1,1
Комбинация	73 ± 6,1	2,1 ± 0,9	56 ± 2,1	31 ± 2,8	3,2 ± 0,5	28,0 ± 2,4	0,8 ± 0,3	7,8 ± 1,1	5,1 ± 1,6

- процент живых клеток

5 * процентное значение оставшихся клеток CD45⁺

[0203] Через четыре дня после введения дозы 100 мг/кг примера 478 наблюдали многочисленные изменения в популяциях иммунных клеток в микроокружении опухоли. Например, количество внутриопухолевых клеток CD45⁺ увеличивалось в процентах от живых клеток. Такое увеличение свидетельствует об активном иммунном микроокружении опухоли (TME), поскольку оно не только является маркером гематопозитических клеток, но и

10 важнейшим регулятором активации Т и В-клеток, опосредованной рецептором антигена (например, см. Perrick N. CD45. вебсайт PathologyOutlines.com. <http://www.pathologyoutlines.com/topic/cdmarkerscd45.html>). Дополнительное увеличение наблюдали в популяциях CD4 и CD4 хелперных Т-клеток. Указанные типы иммунных

15 клеток имеют первостепенное значение для стимуляции киллерных Т-клеток, макрофагов и В-клеток для усиления иммунного ответа. Наблюдаемое увеличение количества CD8-положительных иммунных клеток, цитотоксических Т-клеток, обеспечивает эффект уничтожения клеток-мишеней. В присутствии антигена Т-клетки CD8 + проходят через 3 фазы, начиная с пролиферации, с последующим сокращением и окончательной

20 дифференцировкой в Т-клетки длительной памяти. Такое увеличение CD8-положительных иммунных клеток также может быть ранним признаком клональной экспансии CD8-положительных иммунных клеток и, следовательно, обеспечивать механизм эффективного распознавания и уничтожения раковых клеток в настоящем и будущем (например, см. Clambey et al., (2005) Immun Rev 205:170-189). В соответствии с увеличением Т-клеток,

25 обработка соединением из примера 478 вызывает увеличение количества CD19-

положительных клеток. Указанный маркер, общий маркер В-клеток, представляет собой такой тип клеток, который регулирует развитие, активацию и дифференцировку В-клеток (например, см. Otero & Ricket (2003) *J. Immunol.* 171:5921-5930). Таким образом, увеличение количества В-клеток может вызывать высокоаффинный ответ на патогены и может обеспечивать хозяина длительным защитным гуморальным иммунитетом.

[0204] Кроме того, макрофаги M1 являются элементами экстренного реагирования на внутриклеточные патогены и проявляют высокий уровень фагоцитарной активности. Наблюдаемое увеличение M1 обосновывает усиление передачи сигналов провоспалительных цитокинов и является признаком острой воспалительной реакции (Atri et al., (2018) *Int J Mol Sci* 19:1801). MDSC в значительной степени накапливаются при патологических состояниях и обнаружены почти во всех исследованных моделях опухолей и у протестированных онкологических пациентов (например, см. Youn & Gabrilovich (2010) *Euro J Immunol* 40:2969-2975). Указанные состояния не только вызывают размножение клеток MDSC, но и могут приводить к их активации, которая, в свою очередь, активирует многие промежуточные элементы с потенциально иммуносупрессивным действием, такие как ROS, iNOS, COX2 и аргиназа (Youn & Gabrilovich (2010) *Euro J Immunol* 40:2969-2975).

[0205] Основная часть увеличенной популяции CD8⁺ Т-клеток после обработки соединением из примера 478 в качестве агента монотерапии экспрессировала PD-1 (83%), а оставшая часть оставалась восприимчивой к ингибированию под действием PD-L1, блокируя активацию указанных Т-клеток; однако через четыре дня комбинированной терапии экспрессия поверхностного белка PD-1 в CD8⁺ Т-клетках была прекращена вследствие связывания ингибитором PD-1 (лишь 1,2% клеток экспрессировали PD-1), препятствуя репрессии указанных Т-клеток под действием PD-L1 и обеспечивая возможность активации указанных клеток и усиления адаптивного противоопухолевого ответа, приводящего к длительному полному ответу в моделях на животных.

[0206] Таким образом, обработка ингибитором G12C KRas согласно настоящему изобретению приводит к модулированию ключевых подтипов иммунных клеток в опухоли, что может способствовать общему механизму уменьшения опухоли в данной модели. Примечательным результатом обработки ингибитором PD-1 было резкое снижение положительных по PD-1 иммунных клеток CD8 в опухоли. Такое модулирование позволяет предположить, что в уже иммунологически горячем микроокружении опухоли, описанном

для лечения с применением только ингибитора G12C KRas, уменьшение указанной популяции иммунных клеток будет приводить к дополнительной противоопухолевой активности благодаря устранению существующего ингибирования, обусловленного каскадом передачи сигналов по оси PD-1/PD-L1.

5

ПРИМЕР D

In vivo модели для изучения комбинаций ингибитора G12C KRas + ингибитор PD-1/PD-L1

[0207] Мышам BALBc в область правого заднего паха инокулировали 1×10^6 клеток CT26.WT KRas G12C E3, несущих мутацию KRas G12C, и каждые два-три дня измеряли объем опухоли с помощью штангенциркуля, и рассчитывали объем опухоли по формуле: $0,5 \times (\text{длина} \times \text{ширина})^2$.

[0208] По достижении объема опухоли $200 - 400 \text{ мм}^3$ (0 день исследования) мышей делили на четыре группы по 5 мышей в каждой. Первой группе ежедневно вводили носитель (10% каптизола в 50 mM цитратном буфере с pH 5,0) до 15 дня исследования, а также вводили i.p. носитель (разбавитель BioXcel) на 1, 4 и 7 день исследования. Второй группе ежедневно вводили i.p. дозу 10 мг/кг мышинового анти-PD-1 антитела (F26, BioXcel) на 1, 4 и 7 день. Третьей группе вводили дозу 100 мг/кг ингибитора G12C KRas из примера 478 до 29 дня исследования. Четвертой группе ежедневно вводили дозу 100 мг/кг ингибитора G12C KRas из примера 478 до 29 дня исследования в комбинации с i.p. дозой 10 мг/кг мышинового анти-PD-1 антитела F26 на 1, 4 и 7 день исследования.

[0209] На 29 день исследования прекращали введение дозы 100 мг/кг ингибитора G12C KRas из примера 478 в группах введения монотерапии и комбинированного лечения.

[0210] На 39 день исследования четверем мышам, не имеющим опухоли, из группы комбинированного лечения повторно вводили 1×10^6 клеток CT26.WT KRas G12C E3 в противоположный левый бок и наблюдали мышей на предмет роста опухоли на протяжении двадцати четырех дней для определения возможного длительного, адаптивного иммунного ответа.

Таблица 4

Объемы опухоли (мм^3) у мышей, несущих опухоль клона CT26.WT KRas G12C E3, которых лечили монотерапией и комбинацией

Таблица 4А

Группа 1: Носитель

День исследования	М1	М2	М3	М4	М5
0	132	251	157	339	261
3	306	644	357	520	319
7	713	1164	943	829	630
9	885	1583	1269	1024	591
11	1389	1936	1723	1178	892
14	2034	2633	2394	1541	1501

Таблица 4В

Группа 2: 10 мг/кг i.p. мышиноного анти-PD-1 антитела F26

День исследования	М1	М2	М3	М4	М5
0	229	312	104	232	273
3	403	484	183	367	469
7	529	522	568	728	779
9	805	840	725	875	1164
11	1073	968	1206	1254	1518
14	1760	1091	1604	1784	2088

Таблица 4С

Группа 3: 100 мг/кг ингибитора G12C KRas из примера 478

День исследования	M1	M2	M3	M4	M5
0	194	314	242	110	268
3	32	173	131	69	130
7	0	4	14	14	4
9	0	0	0	0	0
11	0	0	0	0	0
14	0	0	0	0	0
17	0	0	32	0	0
21	0	63	160	0	0
23	0	198	400	0	0
25	0	360	804	0	106
28	0	501		0	319
30	0			0	496
32	0			0	772
35	0			0	1243
38	0			0	
44	0			32	
46	68			142	
49	259			336	
51	391			349	
53	691			656	
56	1265			1006	
60	1787			1295	
63	2412			2163	

Таблица 4D

Группа 4: 100 мг/кг ингибитора G12C KRas из примера 478

+ 10 мг/кг i.p. мышинового анти-PD-1 антитела F26†

День исследования	M1	M2	M3	M4	M5
0	285	231	98	277	230
3	121	160	14	123	151
7	77	32	0	4	32
9	14	0	0	0	0
11	4	0	0	0	0
14	0	0	0	0	0
17	0	0	0	0	0
21	0	0	0	0	0
23	0	0	0	0	0
25	0	0	0	0	0
28	0	0	0	0	0
30	0	0	0	0	0
32	0	0	0	0	0
35	0	0	0	0	0
38	0	0	0	0	0
44	0R 0L	230	0R 0L	0R 0L	0R 0L
46	0R 0L	313	0R 0L	0R 0L	0R 0L
49	0R 0L	447	0R 0L	0R 0L	0R 0L
51	0R 0L	706	0R 0L	0R 0L	0R 0L
53	0R 0L	825	0R 0L	0R 0L	0R 0L
56	0R 0L	1357	0R 0L	0R 0L	0R 0L
60	0R 0L	1710	0R 0L	0R 0L	0R 0L
63	0R 0L	2262	0R 0L	0R 0L	0R 0L
65	0R 0L		0R 0L	0R 0L	0R 0L
67	0R 0L		0R 0L	0R 0L	0R 0L
70	0R 0L		0R 0L	0R 0L	0R 0L
72	0R 0L		0R 0L	0R 0L	0R 0L
74	0R 0L		0R 0L	0R 0L	0R 0L
77	0R 0L		0R 0L	0R 0L	0R 0L
79	0R 0L		0R 0L	0R 0L	0R 0L
84	0R 0L		0R 0L	0R 0L	0R 0L
86	0R 0L		0R 0L	0R 0L	0R 0L
88	0R 0L		0R 0L	0R 0L	0R 0L
91	0R 0L		0R 0L	0R 0L	0R 0L
93	0R 0L		0R 0L	0R 0L	0R 0L
95	0R 0L		0R 0L	0R 0L	0R 0L
98	0R 0L		0R 0L	0R 0L	0R 0L
100	0R 0L		0R 0L	0R 0L	0R 0L
102	0R 0L		0R 0L	0R 0L	0R 0L
115	0R 0L		0R 0L	0R 0L	0R 0L
120	0R 0L		0R 0L	0R 0L	0R 0L

‡ «R» относится к области первоначальной имплантации в правую конечность, и
«L» относится к области повторной имплантации в левую конечность

[0211] Как показано в таблице 4B, введение анти-PD-1 антитела F26 в качестве монотерапии показало лишь минимальное ингибирование роста опухоли на 19,8% на 14 день, по сравнению с мышами, которым вводили носитель.

[0212] Как показано в таблице 4C, введение ингибитора G12C KRas из примера 478 в качестве монотерапии показало устойчивый противоопухолевый ответ, и все пять пролеченных мышей достигли полного ответа через девять дней введения (9 день исследования). Все пять мышей сохраняли отсутствие обнаруживаемой опухоли на протяжении по меньшей мере пяти дней; однако в конечном итоге у всех пяти мышей наблюдали рост опухоли в первоначальном месте имплантации либо в процессе продолжения ежедневного приема соединения из примера 478 (три мыши, 17, 21 и 25 день исследования), либо после прекращения введения на 29 день исследования (две мыши, 44 и 46 день исследования).

[0213] Как показано в таблице 4D, совместное введение комбинации анти-PD-1 антитела F26 и ингибитора G12C KRas из примера 478 также вызывало устойчивый противоопухолевый ответ, и все пять пролеченных мышей (M1-M5) достигли полного ответа через четырнадцать дней введения (14 день исследования). Четыре из пяти мышей (M1 и M3-M5) сохраняли отсутствие обнаруживаемой опухоли на протяжении по меньшей мере девяносто одного дня после прекращения введения соединения из примера 478 (120 день исследования). Рост опухоли обнаружен у одной мыши (M2), начиная с 44 дня исследования, через пятнадцать дней после прекращения введения соединения из примера 478.

[0214] Четыре из пяти мышей (M1 и M3-M5) сохраняли отсутствие обнаруживаемой опухоли на 39 день исследования, и им повторно вводили клетки CT26.WT KRas G12C E3 в противоположный левый бок. Не обнаруживали заметного роста опухоли ни в исходном месте имплантации (R), ни в области повторной имплантации (L), тогда как, в отличие от них, имплантация тех же клеток не получавшим лечения мышам приводила к образованию опухоли (данные не показаны). Полученные результаты демонстрируют, что животные, получавшие комбинацию, демонстрировали противоопухолевую иммунологическую память, которая обеспечивала длительный полный ответ на протяжении по меньшей мере сорока

девяти дней, что свидетельствует о превосходстве предложенной комбинированной терапии для лечения и потенциального предотвращения рецидива рака, связанного с G12C KRas.

[0215] В таблицах 5A-5D представлен повтор исследования, приведенного в 4A-4D. Во втором исследовании количество подверженных лечению мышей увеличивали с 5 животных на группу до 10 животных на группу.

[0216] По достижении объема опухоли 200 – 400 мм³ (0 день исследования) мышей делили на четыре группы по 10 мышей в каждой. Первой группе ежедневно вводили носитель (10% каптизола в 50 мМ цитратном буфере с pH 5,0) до 10 дня исследования, а также вводили i.p. носитель (разбавитель BioXcel) на 1, 4 и 7 день исследования. Второй группе ежедневно вводили i.p. дозу 10 мг/кг мышинового анти-PD-1 антитела (F26, BioXcel) на 1, 4 и 7 день. Третьей группе вводили дозу 100 мг/кг ингибитора G12C KRas из примера 478 до 25 дня исследования. Четвертой группе ежедневно вводили дозу 100 мг/кг ингибитора G12C KRas из примера 478 до 25 дня исследования в комбинации с i.p. дозой 10 мг/кг мышинового анти-PD-1 антитела F26 на 1, 4 и 7 день исследования.

[0217] На 25 день исследования прекращали введение дозы 100 мг/кг ингибитора G12C KRas из примера 478 в группах введения монотерапии и комбинированного лечения.

[0218] На 32 день исследования семи мышам, не имеющим опухоли, из группы комбинированного лечения повторно вводили 1x10⁶ клеток CT26.WT KRas G12C E3 в противоположный левый бок и наблюдали мышей на предмет роста опухоли на протяжении пятидесяти дней для определения возможного длительного, адаптивного иммунного ответа.

Таблица 5

Объем опухоли (мм³) у мышей, несущих опухоль клона CT26.WT KRas G12C E3, которых лечили монотерапией и комбинацией, в повторном эксперименте

Таблица 5А

Группа 1: Носитель

День исследования	М1	М2	М3	М4	М5	М6	М7	М8	М9	М10
0	203	182	257	200	181	255	222	157	225	332
3	519	355	634	416	486	754	426	310	571	1024
5	780	632	747	953	643	1311	571	516	916	1256
7	1096	981	1172	1303	981	1678	841	857	1452	1617
10	1967	1690	2192	2286	1848	2658	1582	1740	2453	2552

Таблица 5В

5

Группа 2: 10 мг/кг i.p. мышиноного анти-PD-1 антитела F26

День исследования	М1	М2	М3	М4	М5	М6	М7	М8	М9	М10
0	198	171	304	206	270	213	186	230	252	165
3	450	224	735	547		515	250	503	618	420
5	545	391	1058	795		929	470	584	778	606
7	796	617	1755	1175		1549	915	937	1033	1304
10	1132	1023	2258	1695		2150	1509	1554	1576	1626

Таблица 5С

Группа 3: 100 мг/кг ингибитора G12C KRas из примера 478†

День исследования	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9	M10
0	158	330	221	255	269	229	184	175	206	198
3	32	102	143	133	181	140	63	93	59	32
5	0	0	14	14	63	0	0	4	0	4
7	0	0	4	4	32	0	0	0	0	0
10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
14	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0
17	0	212	0	32	0	0	0	0	0	0
19	51	875	32	371	0	63	0	0	0	0
21	268	1320	139	762	0	274	0	0	0	0
24	877	2470	588	1498	0	291	0	0	0	0
26	1237		923	1699	14		0	0	0	0
28	1371		1056	2035	14		0	0	0	0
31	2334		2113		161		0R 0L	0R 0L	0R 0L	0R 0L
33					289		63R 0L	32R 0L	4R 0L	0R 0L
38					425		318R 0L	124R 0L	63R 0L	0R 0L
40							464R 0L	511R 0L	326R 0L	0R 0L
42							550R 0L	868R 0L	704R 0L	0R 0L
45							1447R 0L	2052R 0L	196R 0L	0R 0L
47							1947R 0L			0R 0L
49										0R 0L
52										0R 0L
56										0R 0L
69										0R 0L
74										0R 0L

† «R» относится к области первоначальной имплантации в правый бок, и «L» относится к области повторной имплантации в левый бок

Таблица 5D

Группа 4: 100 мг/кг ингибитора G12C KRas из примера 478

+ 10 мг/кг i.p. мышинового анти-PD-1 антитела F26†

День исследования	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9	M10
0	276	191	245	210	195	168	246	212	166	288
3	32	98	156	140	14	32	116	112	104	135
5	0	32	63	63	0	4	0	77	4	32
7	0	0	32	14	0	0	0	4	4	0
10	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0
14	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0
17	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0
19	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0
21	0	14	4	0	0	0	0	0	0	0
24	0	203	97	0	0	0	14	0	0	0
26	0	1006	136	0	0	0	84	0	0	0
28	0	1312	133	0	0	0	164	0	0	0
31	0R 0L	1893	177	0R 0L	0R 0L	0R 0L	312	0R 0L	0R 0L	0R 0L
33	0R 0L	1935	221	0R 0L	0R 0L	0R 0L		0R 0L	0R 0L	0R 0L
38	0R 0L	2332	490	0R 0L	0R 0L	0R 0L		0R 0L	0R 0L	0R 0L
40	0R 0L		507	0R 0L	0R 0L	0R 0L		0R 0L	0R 0L	0R 0L
42	0R 0L		581	0R 0L	0R 0L	0R 0L		0R 0L	0R 0L	0R 0L
45	0R 0L		873	0R 0L	0R 0L	0R 0L		0R 0L	0R 0L	0R 0L
47	0R 0L		923	0R 0L	0R 0L	0R 0L		0R 0L	0R 0L	0R 0L
49	0R 0L		1195	0R 0L	0R 0L	0R 0L		0R 0L	0R 0L	0R 0L
52	0R 0L		1517	0R 0L	32R 0L	0R 0L		0R 0L	0R 0L	0R 0L
54	0R 0L		1577	0R 0L	282R 0L	0R 0L		0R 0L	0R 0L	0R 0L
56	0R 0L		1631	0R 0L	754R 0L	0R 0L		0R 0L	0R 0L	0R 0L
69	0R 0L			0R 0L		0R 0L		0R 0L	0R 0L	0R 0L
75				0R 0L		0R 0L		0R 0L	0R 0L	0R 0L

† «R» относится к области первоначальной имплантации в правый бок, и «L» относится к

5 области повторной имплантации в левый бок. Как показано в таблице 5B, введение анти-PD-1 антитела F26 в качестве агента монотерапии показало лишь минимальное ингибирование роста опухоли на 25,6% на 10 день, по сравнению с мышами, которым вводили носитель.

10 [0219] Как показано в таблице 5C, введение ингибитора G12C KRas из примера 478 в качестве монотерапии показало устойчивый противоопухолевый ответ, и все десять пролеченных мышей достигли полного ответа через десять дней введения (10 день исследования). 9 из 10 мышей сохраняли отсутствие обнаруживаемой опухоли на протяжении по меньшей мере четырех дней после достижения полного ответа; однако в

конечном итоге у 6 из 9 мышей наблюдали рост опухоли в первоначальном месте имплантации либо в процессе продолжения ежедневного приема соединения из примера 478 (пять мышей, 14 день исследования (M2), 17 (M4) и 19 (M1, M3 и M6)), либо после прекращения введения на 25 день исследования (одна мышь (M6) на 26 день исследования).

- 5 Три мыши (M7-M9) сохраняли отсутствие опухоли на протяжении шести дней после прекращения ежедневного введения соединения из примера 478 (31 день), и одна мышь (M10) сохраняла отсутствие опухоли на протяжении по меньшей мере сорока девяти дней.

[0220] Как показано в таблице 5D, совместное введение комбинации анти-PD-1 антитела F26 и ингибитора G12C KRas из примера 478 также вызывало устойчивый противоопухолевый
10 ответ, и девять из десяти пролеченных мышей достигли полного ответа через десять дней введения (10 день исследования). Восемь мышей сохраняли отсутствие обнаруживаемой опухоли на протяжении по меньшей мере двадцати четырех дней после прекращения введения соединения из примера 478 (49 день исследования). Рост опухоли обнаружен у одной из восьми мышей (M3), начиная с 52 дня исследования.

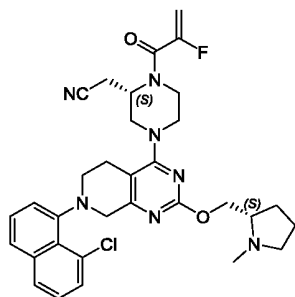
15 [0221] Семь из десяти мышей (M1, M4, M5, M6, M8, M9 и M10) сохраняли отсутствие обнаруживаемой опухоли на 32 день исследования, и им повторно вводили клетки CT26.WT KRas G12C E3 в противоположный левый бок. Не обнаруживали заметного роста опухоли ни в исходном месте имплантации (R), ни в области повторной имплантации (L) у шести из семи мышей, тогда как, в отличие от них, имплантация тех же клеток не получавшим
20 лечения мышам приводила к образованию опухоли (данные не показаны). У одной мыши обнаружено образование опухоли в области первоначальной имплантации на 52 день исследования (M3); однако не обнаружено образование опухоли в области повторной имплантации. Полученные результаты демонстрируют, что животные, получавшие комбинацию, демонстрировали противоопухолевую иммунологическую память, которая
25 обеспечивала длительный полный ответ на протяжении по меньшей мере пятидесяти дней, что свидетельствует о превосходстве предложенной комбинированной терапии для лечения и потенциального предотвращения рецидива рака, связанного с G12C KRas.

[0222] Несмотря на то, что настоящее изобретение описано в связи с конкретными вариантами его реализации, следует понимать, что в его отношении можно осуществлять
30 дополнительные модификации, и настоящая заявка включает любые варианты, способы применения или адаптации настоящего изобретения, которые, в целом, соответствуют

принципам настоящего изобретения, и включает отступления от настоящего описания, которые могут быть сделаны в пределах общепринятой или специальной практики в той области техники, к которой относится изобретение, и которые могут быть применены в отношении существенных признаков, изложенных выше и в пределах объема прилагаемой формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения рака, связанного с G12C KRas, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества комбинации ингибитора PD-1/PD-L1 и соединения формулы:



или его фармацевтически приемлемой соли.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что ингибитор PD-1/PD-L1 представляет собой ингибитор PD-1.

3. Способ по п. 2, отличающийся тем, что ингибитор PD-1 выбран из группы, состоящей из ниволумаба, пембролизумаба, цемиплимаба, тислелизумаба и их биоаналогов.

4. Способ по п. 3, отличающийся тем, что ингибитор PD-1 представляет собой ниволумаб или его биоаналог.

5. Способ по п. 4, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество ниволумаба или его биоаналога в указанной комбинации составляет примерно 240 мг при введении каждые две недели.

6. Способ по п. 4, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество ниволумаба или его биоаналога в указанной комбинации составляет примерно 480 мг при введении каждые четыре недели.

7. Способ по п. 3, отличающийся тем, что ингибитор PD-1 представляет собой пембролизумаб или его биоаналог.

8. Способ по п. 7, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество пембролизумаба или его биоаналога в указанной комбинации составляет примерно 200 мг при введении каждые три недели.

5 9. Способ по п. 7, отличающийся тем, что рак, связанный с G12C KRas, представляет собой немелкоклеточный рак легкого (NSCLC).

10. Способ по п. 3, отличающийся тем, что ингибитор PD-1 представляет собой цемиплимаб или его биоаналог.

10

11. Способ по п. 10, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество пембролизумаба или его биоаналога в указанной комбинации составляет примерно 350 мг при введении каждые три недели.

15 12. Способ по п. 3, отличающийся тем, что ингибитор PD-1 представляет собой тислелизумаб или его биоаналог.

13. Способ по п. 12, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество тислелизумаба или его биоаналога в указанной комбинации составляет примерно 200 мг при
20 введении каждые три недели.

14. Способ по п. 1, отличающийся тем, что ингибитор PD-1/PD-L1 представляет собой ингибитор PD-L1.

25 15. Способ по п. 14, отличающийся тем, что ингибитор PD-L1 выбран из группы, состоящей из атезолизумаба, авелумаба, дурвалумаба и их биоаналогов.

16. Способ по п. 15, отличающийся тем, что ингибитор PD-L1 представляет собой атезолизумаб или его биоаналог.

30

17. Способ по п. 16, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество атезолизумаба или его биоаналога в указанной комбинации составляет примерно 1200 мг при введении каждые три недели.

18. Способ по п. 15, отличающийся тем, что ингибитор PD-L1 представляет собой авелумаб или его биоаналог.

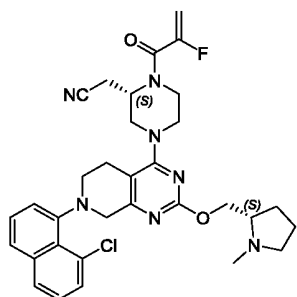
5 19. Способ по п. 18, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество авелумаба или его биоаналога в указанной комбинации составляет примерно 10 мг/кг при введении каждые две недели или 800 мг при введении каждые две недели.

10 20. Способ по п. 15, отличающийся тем, что ингибитор PD-L1 представляет собой дурвалумаб или его биоаналог.

21. Способ по п. 20, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество дурвалумаба или его биоаналога в указанной комбинации составляет примерно 10 мг/кг при введении каждые две недели.

15

22. Способ по п. 1, отличающийся тем, что ингибитор PD-1/PD-L1 и соединение формулы:

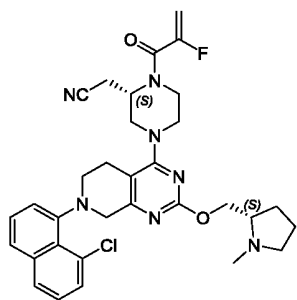


или его фармацевтически приемлемую соль вводят в один и тот же день.

20

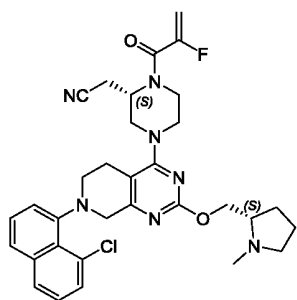
23. Способ по п. 1, отличающийся тем, что ингибитор PD-1/PD-L1 и соединение формулы:

24. Способ по п. 1, отличающийся тем, что соединение формулы:



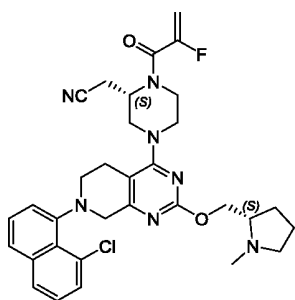
5 переносимой дозе.

25. Способ по п. 1, отличающийся тем, что ингибитор PD-1/PD-L1 и соединение формулы:



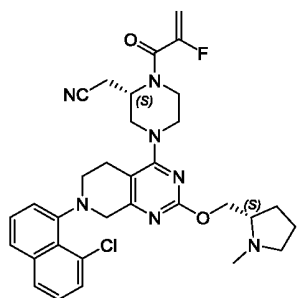
10 переносимой дозе.

26. Способ по п. 1, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество комбинации ингибитора PD-1/PD-L1 и соединения формулы:



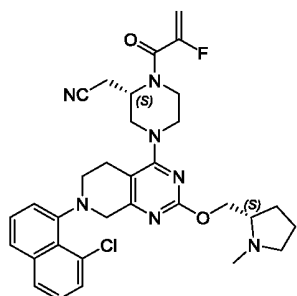
или его фармацевтически приемлемой соли приводит к увеличению продолжительности общей выживаемости, к увеличению продолжительности выживаемости без прогрессирования, к усилению регресса роста опухоли, к усилению ингибирования роста опухоли или к увеличению продолжительности стабилизации заболевания у субъектов по сравнению с лечением только соединением формулы:

5



или его фармацевтически приемлемой солью.

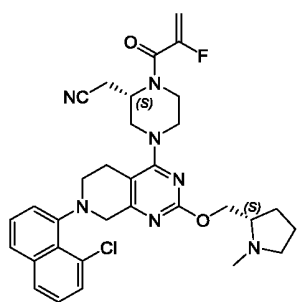
27. Способ по п. 1, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество комбинации ингибитора PD-1/PD-L1 и соединения формулы:



10

или его фармацевтически приемлемой соли обеспечивает длительный полный ответ.

28. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество ингибитора PD-1/PD-L1 и соединения формулы:

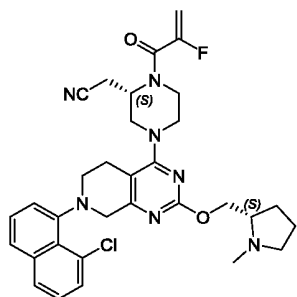


, или его фармацевтически приемлемой соли,

и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

5 29. Способ по п. 1, отличающийся тем, что указанный способ индуцирует длительный полный ответ у субъекта, имеющего рак, связанный с G12C KRas.

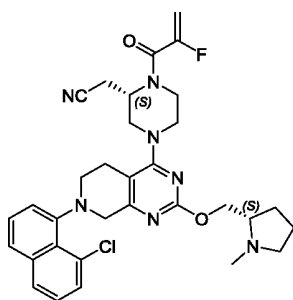
30. Способ лечения рака, связанного с G12C KRas, у субъекта, нуждающегося в этом, причем рак, связанный с G12C KRas, является резистентным к лечению ингибитором PD-1/PD-L1, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного
10 количества комбинации ингибитора PD-1/PD-L1 или его фармацевтической композиции и соединения формулы:



или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции.

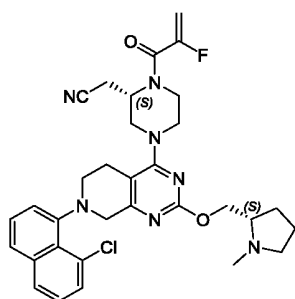
15

31. Способ лечения рака, связанного с G12C KRas, для которого установлена развившаяся ранее резистентность к лечению ингибитором PD-1/PD-L1, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества комбинации ингибитора PD-1/PD-L1 или его фармацевтической композиции и соединения формулы:



или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции.

32. Способ подавления резистентности к лечению ингибитором PD-1/PD-L1 у субъекта, имеющего рак, связанный с G12C KRas, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества комбинации ингибитора PD-1/PD-L1 или его фармацевтической композиции и соединения формулы:

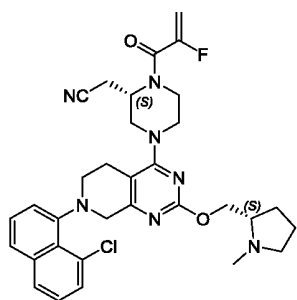


или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции.

10

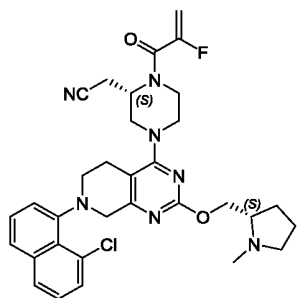
33. Способ лечения субъекта, у которого идентифицировано или диагностировано наличие рака, связанного с G12C KRAS, при этом способ включает (а) обнаружение у указанного субъекта резистентности рака, связанного с G12C KRAS, к лечению ингибитором PD-1/PD-L1, введенным ранее указанному пациенту; и (b) после (а) введение субъекту терапевтически эффективного количества комбинации ингибитора PD-1/PD-L1 или его фармацевтической композиции и соединения формулы:

15



или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции.

34. Способ лечения субъекта, у которого идентифицировано или диагностировано наличие рака, связанного с G12C KRas, и у которого установлена развившаяся ранее резистентность к лечению ингибитором G12C KRAS, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества комбинации ингибитора PD-1/PD-L1 или его фармацевтической композиции и соединения формулы:



или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции.

35. Способ лечения субъекта, у которого идентифицировано или диагностировано наличие рака, связанного с G12C KRas, при этом способ включает (а) введение ингибитора G12C KRAS в качестве монотерапии до прогрессирования заболевания, и (b) после (а) введение субъекту терапевтически эффективного количества комбинации ингибитора PD-1/PD-L1 или его фармацевтической композиции и соединения формулы:

или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической

5

37. Способ по п. 36, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество

25

аденоматоидных опухолей, липомы); печени: гепатомы (гепатоцеллюлярной карциномы), холангиокарциномы, гепатобластомы, ангиосаркомы, гепатоцеллюлярной аденомы, гемангиомы; желчных путей: карциномы желчного пузыря, ампулярной карциномы, холангиокарциномы; костей: остеогенной саркомы (остеосаркомы), фибросаркомы, злокачественной фиброзной гистиоцитомы, хондросаркомы, саркомы Юинга, злокачественной лимфомы (ретикуло-клеточной саркомы), множественной миеломы, злокачественной гигантоклеточной хордомы, остеохондромы (костно-хрящевых экзостозов), доброкачественной хондромы, хондробластомы, хондромиксофибромы, остеонидной остеомы и гигантоклеточных опухолей; нервной системы: черепа (остеомы, гемангиомы, гранулемы, ксантомы, деформирующего остоза), мозговых оболочек (менингиомы, менингиосаркомы, глиоматоза), головного мозга (астроцитомы, медуллобластомы, глиомы, эпендимомы, герминомы (пинеаломы), мультиформной глиобластомы, олигодендроглиомы, шванномы, ретинобластомы, врожденных опухолей), нейрофибромы спинного мозга, менингиомы, глиомы, саркомы); гинекологических: матки (эндометриальная карцинома (серозная цистаденокарцинома, муцинозная цистаденокарцинома, неклассифицированная карцинома), гранулоза-текально-клеточные опухоли, опухоли из сертоли-лейдиговских клеток, дисгерминома, злокачественная тератома), вульвы (плоскоклеточная карцинома, интраэпителиальная карцинома, аденокарцинома, фибросаркома, меланома), влагалища (паренхиматозно-клеточная карцинома, плоскоклеточная карцинома, ботриоидная саркома (эмбриональная рабдомиосаркома), фаллопиевых труб (карцинома); гематологических: крови (миелоидного лейкоза (острого и хронического), острого лимфобластного лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза, миелопролиферативных заболеваний, множественной миеломы, миелодиспластического синдрома), болезни Ходжкина, неходжкинской лимфомы (злокачественной лимфомы); кожи: злокачественной меланомы, базально-клеточной карциномы, плоскоклеточной карциномы, саркомы Жапоши, невоидных опухолей, липомы, ангиомы, дерматофибромы, келоидов, псориаза; и надпочечников: нейробластомы.

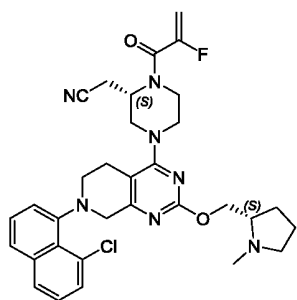
39. Способ по п. 38, отличающийся тем, что рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого.

40. Способ по п. 38, отличающийся тем, что рак представляет собой колоректальный рак.

41. Способ по п. 38, отличающийся тем, что рак представляет собой рак поджелудочной железы.

5 42. Набор, содержащий фармацевтическую композицию по п. 27, для лечения рака, связанного с G12C KRas, у субъекта.

43. Набор, содержащий: а) фармацевтическую композицию, содержащую ингибитор PD-1/PD-L1, и б) фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы:



10 или его фармацевтически приемлемую соль,
для лечения рака, связанного с G12C KRas, у субъекта.

44. Набор по п. 42, дополнительно содержащий вкладыш с инструкциями по введения фармацевтической композиции.