

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202392211 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.10.19

(51) Int. Cl. *A61K 31/517* (2020.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.02.04

(54) КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АНОМАЛЬНОГО РОСТА КЛЕТОК

(31) 63/146,349; 63/146,352; 63/146,357;
63/146,369; 63/146,376; 63/146,395;
63/185,651; 63/185,672; 63/185,695;
63/185,704

(87) WO 2022/170060 2022.08.11

(71) Заявитель:
БЕРАСТЭМ, ИНК. (US)

(32) 2021.02.05; 2021.02.05; 2021.02.05;
2021.02.05; 2021.02.05; 2021.02.05;
2021.05.07; 2021.05.07; 2021.05.07;
2021.05.07

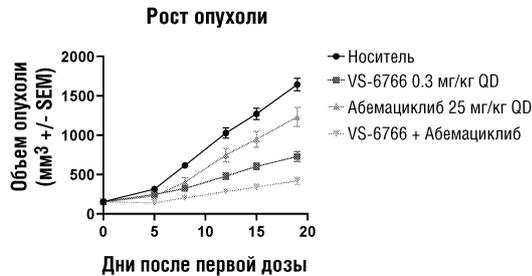
(72) Изобретатель:
Кома Сильвия, Пахтер Джонатан А.,
Чоудхури Санджиб (US)

(33) US

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(86) PCT/US2022/015262

(57) Настоящее изобретение относится к способам, композициям и пероральным лекарственным формам ингибитора SHP2, ингибитора SOS1, ингибитора ERK1/2, ингибитора CDK4/6, ингибитора АКТ, ингибитора mTOR, ингибитора рап-HER или ингибитора EGFR в комбинации с ингибитором MEK или двойным ингибитором RAF/MEK для лечения аномального роста клеток (например, рака).



202392211

A1

A1

202392211

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-578919EA/23

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АНОМАЛЬНОГО РОСТА КЛЕТОК

Перекрестная ссылка на родственные заявки

Настоящая заявка испрашивает приоритет и преимущество предварительной заявки на патент США No. 63/146349, поданной 5 февраля 2021 г., предварительной заявки на патент США No. 63/185651, поданной 7 мая 2021 г., предварительной заявки на патент США No. 63/146352, поданной 5 февраля, 2021 г., предварительной заявки на патент США No. 63/185672, поданной 7 мая 2021 г., предварительной заявки на патент США No. 63/146395, поданной 5 февраля 2021 г., предварительной заявки на патент США No. 63/185695, поданной 7 мая 2021 г., предварительной заявки на патент США No. 63/146357, поданной 5 февраля 2021 г., предварительной заявки на патент США No. 63/185704, поданной 7 мая, 2021 г., предварительной заявки на патент США No. 63/146369, поданной 5 февраля 2021 г. и предварительной заявки на патент США No. 63/146376, поданной 5 февраля 2021 г., полное содержание которых включено в настоящий документ посредством ссылки.

Уровень техники

Компоненты пути RAS/RAF/MEK/ERK (MAPK) представляют возможности для лечения аномального роста клеток, например, рака. Селективные ингибиторы определенных компонентов пути RAS/RAF/MEK/ERK, таких как RAS, RAF, MEK и ERK, применимы для лечения аномального роста клеток, в частности рака, у млекопитающих. Одновременное воздействие на несколько узлов в пути MAPK (вертикальное ингибирование) может улучшить ответ (например, противоопухолевый ответ, например, по серьезности и/или продолжительности) по сравнению с блокированием одного узла в пути. Кроме того, эффективность блокады пути MAPK можно обойти за счет активации путей резистентности, и, таким образом, может потребоваться совместное воздействие на путь MAPK и соответствующие параллельные пути.

В связи с тяжестью и широтой заболеваний и расстройств, связанных с аномальным ростом клеток (например, рак), существует потребность в эффективных терапевтических средствах и способах лечения. Соединения, композиции, комбинации и способы, описанные в настоящем документе, направлены на достижение этой цели.

Сущность

Одновременное целенаправленное воздействие на несколько узлов пути MAPK, например, ингибиторами SHP2, ингибиторами SOS1, ингибиторами ERK1/2, ингибиторами рап-HER или ингибиторами EGFR, или совместное целенаправленное воздействие на путь MAPK и соответствующие параллельные пути, например, ингибиторами CDK4/6, ингибиторами АКТ или ингибиторами mTOR, может улучшить ответ (например, противоопухолевый ответ, например, по серьезности и/или продолжительности). Таким образом, в настоящем документе, в частности, представлены

комбинации (например, комбинации соединений, описанных в настоящем документе, например, ингибитор SHP2, ингибитор SOS1, ингибитор ERK1/2, ингибитор CDK4/6, ингибитор АКТ, ингибитор mTOR, ингибитор ran-HER или ингибитор EGFR в комбинации с ингибитором MEK или двойным ингибитором RAF/MEK), которые можно применять, например, в способах лечения аномального роста клеток (например, рака) у субъекта, нуждающегося в этом.

Таким образом, в одном из аспектов в настоящем документе предложен способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту ингибитора SHP2 в комбинации с ингибитором MEK, таким образом, осуществляя лечение субъекта

В другом аспекте в настоящем документе предложен способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту ингибитора SHP2 в комбинации с двойным ингибитором RAF/MEK, таким образом, осуществляя лечение субъекта.

В другом аспекте в настоящем документе предложен способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту ингибитора SOS1 в комбинации с ингибитором MEK, таким образом, осуществляя лечение субъекта.

В другом аспекте в настоящем документе предложен способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту ингибитора SOS1 в комбинации с двойным ингибитором RAF/MEK, таким образом, осуществляя лечение субъекта.

В другом аспекте в настоящем документе предложен способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту ингибитора ERK1/2 в комбинации с ингибитором MEK, таким образом, осуществляя лечение субъекта.

В другом аспекте в настоящем документе предложен способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту ингибитора ERK1/2 в комбинации с двойным ингибитором RAF/MEK, таким образом, осуществляя лечение субъекта.

В другом аспекте в настоящем документе предложен способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту ингибитора CDK4/6 в комбинации с ингибитором MEK, таким образом, осуществляя лечение субъекта.

В другом аспекте в настоящем документе предложен способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту ингибитора CDK4/6 в комбинации с двойным ингибитором RAF/MEK, таким образом, осуществляя лечение субъекта.

В другом аспекте в настоящем документе предложен способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту ингибитора АКТ в комбинации с ингибитором MEK, таким образом, осуществляя лечение субъекта.

В другом аспекте в настоящем документе предложен способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту ингибитора АКТ в комбинации с двойным ингибитором RAF/MEK, таким образом, осуществляя лечение субъекта.

В другом аспекте в настоящем документе предложен способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту ингибитора mTOR в комбинации с ингибитором MEK, таким образом, осуществляя лечение субъекта.

В другом аспекте в настоящем документе предложен способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту ингибитора mTOR в комбинации с двойным ингибитором RAF/MEK, таким образом, осуществляя лечение субъекта.

В другом аспекте в настоящем документе предложен способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту ингибитора ran-HER в комбинации с ингибитором MEK, таким образом, осуществляя лечение субъекта.

В другом аспекте в настоящем документе предложен способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту ингибитора ran-HER в комбинации с двойным ингибитором RAF/MEK, таким образом, осуществляя лечение субъекта.

В другом аспекте в настоящем документе предложен способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту ингибитора EGFR в комбинации с ингибитором MEK, таким образом, осуществляя лечение субъекта.

В аспекте в настоящем документе предложен способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту ингибитора EGFR в комбинации с двойным ингибитором RAF/MEK, таким образом, осуществляя лечение субъекта.

В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK представляет собой соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK представляет собой калиевую соль соединения формулы (I). Другие фармацевтически приемлемые соли соединения формулы (I) рассматриваются в настоящем документе в раскрытых способах лечения.

Другие цели и преимущества станут очевидными для специалистов в данной области техники из рассмотрения последующего подробного описания, примеров и формулы изобретения.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ФИГУР

На фиг. 1А показан пример анализа CellTiter-Glo для оценки жизнеспособности клеток на 16 клеточных линиях с мутацией KRAS G12C, G12D или G12V (9 NSCLC и 7 PDAC), выращенных в 3D-условиях в 7-дневном анализе, для VS-6766, RMS-4550 и TNO155.

На фиг. 1В показаны значения IC50 для VS-6766, TNO155 и RMC-4550.

На фиг. 2А показан пример анализа пролиферации СТГ с VS-6766 и TNO155 в клетках H2122.

На фиг. 2В показан пример анализа синергизма с VS-6766 и TNO155 в клетках H2122.

На фиг. 2С показаны примеры каскадных графиков, обобщающих результаты синергизма комбинации VS-6766+TNO155 в панели клеточных линий NSCLC и PDAC с мутацией KRAS.

На фиг. 3А показан типичный каскадный график, обобщающий результаты синергизма комбинации VS-6766+TNO155 на панели клеточных линий NSCLC и PDAC с мутацией KRAS.

На фиг. 3В показаны примеры данных по комбинации VS-6766 и TNO155, демонстрирующие усиление противоопухолевых ответов в клетках H2122.

На фиг. 4А показан типичный каскадный график, обобщающий результаты синергизма комбинации VS-6766+RMC-4550 на панели клеточных линий NSCLC и PDAC с мутацией KRAS.

На фиг. 4В показаны примеры данных по комбинации VS-6766 и RMC-4550, демонстрирующие усиление противоопухолевых ответов в клетках H2122.

На фиг. 5А показаны примеры изменения объемов опухоли у мышей-носителей опухоли H2122, получавших VS-6766 (0,3 мг/кг один раз в день (QD)) +/- RMC-4550 (10 мг/кг QD).

На фиг. 5В показаны примеры изменения объемов опухоли у мышей-носителей опухоли H2122, получавших VS-6766 (0,3 мг/кг QD) +/- TNO155 (15 мг/кг два раза в день (BID)).

На фиг. 6А показан пример анализа CellTiter-Glo для оценки жизнеспособности клеток на 16 клеточных линиях с мутацией KRAS G12C, G12D или G12V (9 NSCLC и 7 PDAC), выращенных в 3D-условиях в 7-дневном анализе, для VS-6766 и BI3406.

На фиг. 6В показаны значения IC50 для VS-6766 и BI3406.

На фиг. 7А показан пример анализа пролиферации СТГ с VS-6766 и BI3406 в клетках H2122.

На фиг. 7В показан пример анализа синергизма с VS-6766 и BI3406 в клетках H2122.

На фиг. 7С показаны примеры каскадных графиков, обобщающих результаты синергизма комбинации VS-6766+BI3406 в панели клеточных линий NSCLC и PDAC с мутацией KRAS.

На фиг. 8А показан типичный каскадный график, обобщающий результаты синергизма комбинации VS-6766+BI3406 на панели клеточных линий NSCLC и PDAC с мутацией KRAS.

На фиг. 8В показаны примеры данных по комбинации VS-6766 с BI3406, демонстрирующие усиление противоопухолевых ответов в клетках H2122.

На фиг. 9 показаны примеры изменения объемов опухоли у мышей-носителей

опухоли H2122, получавших VS-6766 (0,3 мг/кг QD) +/- BI-3406 (50 мг/кг BID).

На фиг. 10А показан пример анализа CellTiter-Glo для оценки жизнеспособности клеток на 16 клеточных линиях с мутацией KRAS G12C, G12D или G12V (9 NSCLC и 7 PDAC), выращенных в 3D-условиях в 7-дневном анализе, для VS-6766 и LY-3214996.

На фиг. 10В показаны значения IC₅₀ для VS-6766 и LY-3214996.

На фиг. 11А показан пример анализа пролиферации CTG с VS-6766 и LY-3214996 в клетках H2122.

На фиг. 11В показан пример анализа синергизма с VS-6766 и LY-3214996 в клетках H2122.

На фиг. 11С показаны примеры каскадных графиков, обобщающих результаты синергизма комбинации VS-6766+LY-3214996 в панели клеточных линий NSCLC и PDAC с мутацией KRAS.

На фиг. 12А показан типичный каскадный график, обобщающий результаты синергизма комбинации VS-6766+LY-3214996 на панели клеточных линий NSCLC и PDAC с мутацией KRAS.

На фиг. 12В показаны примеры данных по комбинации VS-6766 с LY-3214996, демонстрирующие усиление противоопухолевых ответов в клетках H2122.

На фиг. 13 показаны примеры изменения объемов опухоли у мышей-носителей опухоли H2122, получавших VS-6766 (0,3 мг/кг QD) +/- LY-3214996 (60 мг/кг QD).

На фиг. 14А показан пример анализа CellTiter-Glo для оценки жизнеспособности клеток на 16 клеточных линиях с мутацией KRAS G12C, G12D или G12V (9 NSCLC и 7 PDAC), выращенных в 3D-условиях в 7-дневном анализе, для VS-6766, палбоциклиб и абемациклиб.

На фиг. 14В показаны значения IC₅₀ для VS-6766, палбоциклиба и абемациклиба.

На фиг. 15А показан пример анализа пролиферации CTG с VS-6766 и палбоциклибом в клетках A427.

На фиг. 15В показан пример анализа синергизма с VS-6766 и палбоциклибом в клетках A427.

На фиг. 15С показаны примеры каскадных графиков, обобщающих результаты синергизма комбинации VS-6766+палбоциклиб в панели клеточных линий NSCLC и PDAC с мутацией KRAS.

На фиг. 16А показан пример графика, обобщающего результаты синергизма комбинации VS-6766+палбоциклиб в панели клеточных линий NSCLC и PDAC с мутацией KRAS.

На фиг. 16В показаны примеры данных по комбинации VS-6766 с палбоциклибом, демонстрирующие усиление противоопухолевых ответов в клетках A427.

На фиг. 17А показан пример графика, обобщающего результаты синергизма комбинации VS-6766+абемациклиб в панели клеточных линий NSCLC и PDAC с мутацией KRAS.

На фиг. 17В показаны примеры данных по комбинации VS-6766 с абемациклибом, демонстрирующие усиление противоопухолевых ответов в клетках A427.

На фиг. 18 показаны примеры изменения объемов опухоли у мышей-носителей опухоли H2122, получавших VS-6766 (0,3 мг/кг QD) +/- абемациклиб (25 мг/кг QD).

На фиг. 19А показан пример анализа синергизма Bliss, Loewe, HSA и ZIP для VS-6766+абемациклиб в ER+ клетках рака молочной железы.

На фиг. 19В показаны примеры оценок синергизма по Bliss в MCF7 ER+ клетках рака молочной железы для VS-6766+абемациклиб.

На фиг. 19С показаны примеры оценок синергизма по Bliss в ZR-75-1 ER+ клетках рака молочной железы для VS-6766+абемациклиб.

На фиг. 20А показан пример анализа CellTiter-Glo для оценки жизнеспособности клеток на 16 клеточных линиях с мутацией KRAS G12C, G12D или G12V (9 NSCLC и 7 PDAC), выращенных в 3D-условиях в 7-дневном анализе для VS-6766, ипатасертиба, M2698 и эверолимуса.

На фиг. 20В показаны значения IC50 для VS-6766, ипатасертиба, M2698 и эверолимуса.

На фиг. 21А показан пример анализа пролиферации CTG с VS-6766 и M2698 в клетках SW1573.

На фиг. 21В показан пример анализа синергизма с VS-6766 и M2698 в клетках SW1573.

На фиг. 21С показаны примеры каскадных графиков, обобщающих результаты синергизма комбинации VS-6766+M2698 в панели клеточных линий NSCLC и PDAC с мутацией KRAS.

На фиг. 22А показан пример графика, обобщающего результаты синергизма комбинации VS-6766+ипатасертиб в панели клеточных линий NSCLC и PDAC с мутацией KRAS.

На фиг. 22В показаны примеры данных по комбинации VS-6766 с ипатасертибом, демонстрирующие усиление противоопухолевых ответов в клетках SW1573.

На фиг. 23А показан пример графика, обобщающего результаты синергизма комбинации VS-6766+M2698 в панели клеточных линий NSCLC и PDAC с мутацией KRAS.

На фиг. 23В показаны примеры данных по комбинации VS-6766 с M2698, демонстрирующие усиление противоопухолевых ответов в клетках SW1573.

На фиг. 24А показан пример графика, обобщающего результаты синергизма комбинации VS-6766+эверолимус в панели клеточных линий NSCLC и PDAC с мутацией KRAS.

На фиг. 24В показаны примеры данных по комбинации VS-6766 с эверолимусом, демонстрирующие усиление противоопухолевых ответов в клетках SW1573.

На фиг. 25А показан пример анализа CellTiter-Glo для оценки жизнеспособности клеток на 16 клеточных линиях с мутацией KRAS G12C, G12D или G12V (9 NSCLC и 7

PDAC), выращенных в 3D-условиях в 7-дневном анализе для VS-6766 и афатиниба.

На фиг. 25B показаны значения IC50 для VS-6766 и афатиниба.

На фиг. 26A показан пример анализа пролиферации CTG с VS-6766 и афатинибом в H2122.

На фиг. 26B показан пример анализа синергизма с VS-6766 и афатинибом в H2122.

На фиг. 26C показаны примеры каскадных графиков, обобщающих результаты синергизма комбинации VS-6766+афатиниб в панели клеточных линий NSCLC и PDAC с мутацией KRAS.

На фиг. 27A показан пример графика, обобщающего результаты синергизма комбинации VS-6766+афатиниб в панели клеточных линий NSCLC и PDAC с мутацией KRAS.

На фиг. 27B показаны примеры данных по комбинации VS-6766 с афатинибом, демонстрирующие усиление противоопухолевых ответов в клетках H2122.

На фиг. 28 показаны примеры изменения объемов опухоли у мышей-носителей опухоли H2122, получавших VS-6766 (0,3 мг/кг QD) +/- афатиниб (10 мг/кг QD).

На фиг. 29 показаны примеры изменений объемов опухоли и выживаемости у мышей-носителей опухоли H1975 (L858R/T790M), получавших VS-6766 (0,3 мг/кг QD) +/- осимертиниб (2,5 мг/кг QD).

На фиг. 30 показаны примеры изменений объемов опухоли и выживаемости у мышей-носителей H1975 осимертиниб-резистентной опухоли (Del19/T790M/C797S), получавших VS-6766 (0,3 мг/кг QD) +/- осимертиниб (2,5 мг/кг QD).

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Как в целом описано в настоящем документе, настоящее изобретение предоставляет способы и комбинации соединений (например, комбинации соединений, как описано в настоящем документе, например, ингибитор SHP2, ингибитор SOS1, ингибитор ERK1/2, ингибитор CDK4/6, ингибитор АКТ, ингибитор mTOR, ингибитор рап-HER или ингибитор EGFR в комбинации с ингибитором MEK или двойным ингибитором RAF/MEK), полезные для лечения аномального роста клеток (например, рака) у субъекта, нуждающегося в этом.

Определения

Химические определения

Более подробно определения конкретных функциональных групп и химических терминов описаны ниже. Химические элементы определены в соответствии с Периодической таблицей элементов, версия CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed., внутренняя обложка, а конкретные функциональные группы обычно определяются, как описано в ней. Кроме того, общие принципы органической химии, а также конкретные функциональные фрагменты и реакционная способность описаны у Thomas Sorrell, Organic Chemistry, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith and March, *March's Advanced Organic Chemistry*, 5th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001; Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, Inc., New York, 1989; and

Carruthers, *Some Modern Methods of Organic Synthesis*, 3rd Edition, Cambridge University Press, Cambridge, 1987.

Соединения, описанные в настоящем документе, могут содержать один или несколько центров асимметрии и, таким образом, могут существовать в различных изомерных формах, например, в виде энантиомеров и/или диастереомеров. Например, соединения, описанные в настоящем документе, могут быть в форме отдельного энантиомера, диастереомера или геометрического изомера или могут быть в форме смеси стереоизомеров, включая рацемические смеси и смеси, обогащенные одним или несколькими стереоизомерами. Изомеры могут быть выделены из смесей способами, известными специалистам в данной области, включая хиральную высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ) и образование и кристаллизацию хиральных солей; или предпочтительные изомеры могут быть получены путем асимметрического синтеза. См., например, Jacques et al., *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen et al., *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); и Wilen, *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972). Изобретение дополнительно охватывает соединения, описанные в настоящем документе, как отдельные изомеры, практически не содержащие других изомеров, и альтернативно, как смеси различных изомеров.

Как используется в настоящем документе чистое энантиомерное соединение по существу не содержит других энантиомеров или стереоизомеров соединения (т.е. в энантиомерном избытке). Другими словами, форма «S» соединения по существу свободна от формы «R» соединения и находится, таким образом, в энантиомерном избытке относительно формы «R». Термин «энантиомерно чистый» или «чистый энантиомер» означает, что соединение включает более чем 75% масс., более чем 80% масс., более чем 85% масс., более чем 90% масс., более чем 91% масс., более чем 92% масс., более чем 93% масс., более чем 94% масс., более чем 95% масс., более чем 96% масс., более чем 97% масс., более чем 98% масс., более чем 98,5% масс., более чем 99% масс., более чем 99,2% масс., более чем 99,5% масс., более чем 99,6% масс., более чем 99,7% масс., более чем 99,8% масс. или более чем 99,9% масс. энантиомера. В некоторых вариантах осуществления значения масс основаны на общей массе всех энантиомеров или стереоизомеров соединения.

В композициях, представленных в настоящем документе, энантиомерно чистое соединение может присутствовать с другими активными или неактивными ингредиентами. Например, фармацевтическая композиция, включающая энантиомерно чистое R-соединение, может включать, например, примерно 90% эксципиента и примерно 10% энантиомерно чистого R-соединения. В некоторых вариантах осуществления энантиомерно чистое R-соединение в таких композициях может, например, включать, по меньшей мере примерно 95% масс. R-соединения и не более чем примерно 5% масс. S-соединения, от общей массы соединения. Например, фармацевтическая композиция,

включающая энантиомерно чистое S-соединение, может включать, например, примерно 90% эксципиента и примерно 10% энантиомерно чистого S-соединения. В некоторых вариантах осуществления энантиомерно чистое S-соединение в таких композициях может, например, включать, по меньшей мере примерно 95% масс. S-соединения и не более чем примерно 5% масс. R-соединения, от общей массы соединения. В некоторых вариантах осуществления активный ингредиент может быть сформулирован с небольшим количеством или без эксципиента или носителя.

Соединения, описанные в настоящем документе, также могут включать одно или несколько изотопных замещений. Например, H может быть в любой изотопной форме, включая ^1H , ^2H (D или дейтерий) и ^3H (T или тритий); C может быть в любой изотопной форме, включая ^{12}C , ^{13}C и ^{14}C ; O может быть в любой изотопной форме, включая ^{16}O и ^{18}O ; F может быть в любой изотопной форме, включая ^{18}F и ^{19}F ; и тому подобное.

Следующие термины предполагаются как имеющие значения, представленные ниже, и являются полезными для понимания описания и предполагаемого объема настоящего изобретения. При описании изобретения, которое может включать соединения, фармацевтические композиции, содержащие такие соединения и способы применения таких соединений и композиций, следующие термины, если они присутствуют, имеют следующие значения, если не указано иное. Следует также понимать, что, когда описанные в настоящей заявке любые из групп, определенных ниже, могут быть замещены различными заместителями, то соответствующие определения предназначены для включения таких замещенных групп в пределах их объема, как описано ниже.

Термин «атом галогена», используемый в настоящем документе, означает любой из радиостабильных атомов столбца 7 Периодической таблицы элементов, например, фтор, хлор, бром или йод, причем фтор и хлор являются предпочтительными.

Термин «сложный эфир», используемый в настоящем документе, относится к химическому фрагменту формулы $-(\text{R})_n-\text{COOR}'$, где R и R' независимо выбраны из группы, состоящей из алкила, циклоалкила, арила, гетероарила (связанного через атом углерода кольца) и гетероалициклической группы (связанной через атом углерода кольца), и где n имеет значение 0 или 1.

Термин «амид», используемый в настоящем документе, относится к химическому фрагменту формулы $-(\text{R})_n-\text{C}(\text{O})\text{NHR}'$ или $-(\text{R})_n-\text{NHC}(\text{O})\text{R}'$, где R и R' независимо выбраны из группы, состоящей из алкила, циклоалкила, арила, гетероарила (связанного через атом углерода кольца) и гетероалициклической группы (связанной через атом углерода кольца), и где n имеет значение 0 или 1. Амид может представлять собой молекулу аминокислоты или пептида, присоединенную к молекуле по настоящему изобретению, таким образом образуя пролекарство.

Любая амино, гидроксильная или карбоксильная боковая цепь соединений, описанных в настоящем документе, может быть этерифицирована или амидирована. Способы и конкретные группы, используемые для достижения этой цели, известны

специалистам в данной области и могут быть легко найдены в справочных источниках, таких как Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999, который полностью включен в настоящий документ.

Термин «ароматический», используемый в настоящем документе, относится к ароматической группе, которая имеет по меньшей мере одно кольцо, имеющее сопряженную пи-электронную систему, и включает как карбоциклические арильные (например, фенильные), так и гетероциклические арильные группы (например, пиридин). Этот термин включает моноциклические или конденсированные кольцевые полициклические группы (т.е. кольца, которые имеют общие соседние пары атомов углерода). Термин «карбоциклический» относится к соединению, которое содержит одну или несколько ковалентно закрытых кольцевых структур, и все атомы, образующие основу кольца, представляют собой атомы углерода. Таким образом, этот термин отличает карбоциклические кольца от гетероциклических колец, в которых основная цепь кольца содержит по меньшей мере один атом, отличный от углерода. Термин «гетероароматический» относится к ароматической группе, которая содержит по меньшей мере одно гетероциклическое кольцо.

Как используется в настоящем документе «Ca-Cb», где «a» и «b» представляют собой целые числа, относятся к числу атомов углерода в алкильной, алкенильной или алкинильной группе или к числу атомов углерода в кольце циклоалкила, арила, гетероарильной или гетероциклической группы. То есть алкил, алкенил, алкинил, кольцо циклоалкила, кольцо арила, кольцо гетероарила или кольцо гетероциклического кольца могут содержать от «a» до «b» включительно атомов углерода. Так, например, группа «C1 до C4 алкил» или группа «C1-C4 алкил» относится ко всем алкильным группам, имеющим от 1 до 4 атомов углерода, то есть, CH_3 -, CH_3CH_2 -, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$ -, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ -, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$ - и $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ -. Подобным образом, например, циклоалкильная группа может содержать от «a» до «b» включительно общего числа атомов, как например C3-C8 циклоалкильная группа, от 3 до 8 атомов углерода в кольце(кольцах). Если в отношении алкила, циклоалкила или циклоалкенила не указаны значения «a» и «b», следует исходить из самого широкого диапазона, описанного в этих определениях. Аналогично, группа «4-7-членный гетероциклический» относится ко всем гетероциклическим группам с общим числом атомов в кольце от 4 до 7, например, азетидин, оксетан, оксазолин, пирролидин, пиперидин, пиперазин, морфолин и тому подобное. Используемый в настоящем документе термин «C1-C6» включает C1, C2, C3, C4, C5 и C6, а также диапазон, определяемый любым из двух предшествующих чисел. Например, C1-C6 алкил включает C1, C2, C3, C4, C5 и C6 алкил, C2-C6 алкил, C1-C3 алкил и тому подобное. Аналогичным образом, C3-C8 карбоциклический или циклоалкил, каждый включает углеводородное кольцо, содержащее 3, 4, 5, 6, 7 и 8 атомов углерода, или диапазон, определяемый любым из двух чисел, например C3-C7 циклоалкил или C5-C6 циклоалкил. В качестве другого примера, 3-10-членный гетероциклический включает 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 членных атомов или диапазон, определяемый любым из двух предшествующих чисел, например, 4-6-членный

или 5-7-членный гетероцикл.

Как используется в настоящем документе, «алкил» относится к полностью насыщенным (без двойных или тройных связей) углеводородной группе с прямой или разветвленной углеводородной цепью. Алкильная группа может иметь от 1 до 20 атомов углерода (при любом появлении в настоящем документе, числовой диапазон, такой как «1-20», относится к каждому целому числу в данном диапазоне; например, «1-20 атомов углерода» означает, что алкильная группа может состоять из 1 атома углерода, 2 атомов углерода, 3 атомов углерода и т.д., вплоть до 20 атомов углерода включительно, хотя такое определение также включает использование термина «алкил», где не указан числовой диапазон). Алкильная группа может также представлять собой алкил среднего размера, содержащий от 1 до 10 атомов углерода. Алкильная группа также может представлять собой низший алкил, имеющий от 1 до 5 атомов углерода. Алкильная группа соединений может быть обозначена как «C1-C4 алкил» или подобными обозначениями. Только в качестве примера, «C1-C4 алкил» означает, что алкильная цепь содержит от одного до четырех атомов углерода, т.е. алкильная цепь выбрана из группы, состоящей из метила, этила, пропила, изопрпила, н-бутила, изобутила, втор-бутила и трет-бутила. Примеры алкильных групп включают, но не ограничиваются ими, метил, этил, пропил, изопрпил, бутил, изобутил, трет-бутил, пентил, гексил, этенил, пропенил, бутенил и тому подобное.

Алкильная группа может быть замещенной или незамещенной. В случае замещения группа(группы) заместителей представляет собой одну или несколько групп, отдельно и независимо выбранных из алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкенила, циклоалкинила, арила, гетероарила, гетероалицикла, аралкила, гетероаралкила, (гетероалицикл)алкила, гидрокси, защищенного гидроксила, алкокси, арилокси, ацила, сложного эфира, меркапто, алкилтио, арилтио, циано, галогена, карбонила, тиокарбонила, О-карбамила, N-карбамила, О-тиокарбамила, N-тиокарбамила, С-амидо, N-амидо, S-сульфонамидо, N-сульфонамидо, С-карбоксо, защищенного С-карбоксо, О-карбоксо, изоцианато, тиоцианато, изотиоцианато, нитро, силила, сульфенила, сульфинила, сульфонила, галогеналкила, галогеналкокси, тригалогенметансульфонила, тригалогенметансульфонамидо и амина, включая моно- и дизамещенные аминогруппы и их защищенные производные. В тех случаях, когда заместитель описан как «необязательно замещенный», этот заместитель может быть замещен одним из вышеуказанных заместителей.

Как используется в настоящем документе, «алкенил» относится к алкильной группе, которая содержит в прямой или разветвленной углеводородной цепи одну или несколько двойных связей. Алкенильная группа может быть незамещенной или замещенной. В случае замещения заместитель(заместители) может быть выбран из тех же групп, которые описаны выше в отношении замещения алкильной группы. Алкенильная группа может иметь от 2 до 20 атомов углерода, хотя данное определение также включает использование термина «алкенил», когда числовой диапазон не обозначен. Алкенильная

группа также может представлять собой алкенил среднего размера, имеющий от 2 до 9 атомов углерода. Алкенильная группа также может быть низшим алкенилом, имеющим от 2 до 4 атомов углерода. Алкенильная группа соединений может быть обозначена как «C2-C4 алкенил» или аналогичными обозначениями. Только в качестве примера, «C2-C4 алкенил» означает, что в алкенильной цепи присутствуют от двух до четырех атомов углерода, т.е. алкенильная цепь выбрана из группы, состоящей из этенила, пропен-1-ила, пропен-2-ила, пропен-3-ила, бутен-1-ила, бутен-2-ила, бутен-3-ила, бутен-4-ила, 1-метилпропен-1-ила, 2-метилпропен-1-ила, 1-этилен-1-ила, 2-метилпропен-3-ила, бута-1,3-диенила, бута-1,2,-диенила и бута-1,2-диен-4-ила. Примеры алкенильных групп включают, но не ограничиваются ими, этенил, пропенил, бутенил, пентенил и гексенил и тому подобное.

Как используется в настоящем документе, «алкинил» относится к алкильной группе, которая содержит в прямой или разветвленной углеводородной цепи одну или несколько тройных связей. Алкинильная группа может быть незамещенной или замещенной. В случае замещения заместитель(заместители) может быть выбран из тех же групп, которые описаны выше в отношении замещения алкильной группы. Алкинильная группа может иметь от 2 до 20 атомов углерода, хотя данное определение также включает использование термина «алкинил», когда числовой диапазон не обозначен. Алкинильная группа также может представлять собой алкинил среднего размера, имеющий от 2 до 9 атомов углерода. Алкинильная группа также может быть низшим алкинилом, имеющим от 2 до 4 атомов углерода. Алкинильная группа соединений может быть обозначена как «C2-C4 алкинил» или аналогичными обозначениями. Только в качестве примера, «C2-C4 алкинил» означает, что в алкинильной цепи присутствуют от двух до четырех атомов углерода, т.е. алкинильная цепь выбрана из группы, состоящей из этинила, пропин-1-ила, пропин-2-ила, бутин-1-ила, бутин-3-ила, бутин-4-ила и 2-бутинила. Примеры алкинильных групп включают, но не ограничиваются ими, этинил, пропилил, бутинил, пентинил и гексинил, и тому подобное.

Как используется в настоящем документе, «гетероалкил» относится к прямой или разветвленной углеводородной цепи, содержащей один или несколько гетероатомов, то есть элемент, отличный от углерода, включая, но не ограничиваясь ими, азот, кислород и серу, в основной цепи. Гетероалкильная группа может иметь от 1 до 20 атомов углерода, хотя настоящее определение также охватывает случаи использования термина "гетероалкил", когда числовой диапазон не обозначен. Гетероалкильная группа также может представлять собой гетероалкил среднего размера, имеющий от 1 до 9 атомов углерода. Гетероалкильная группа также может быть низшим гетероалкилом, имеющим от 1 до 4 атомов углерода. Гетероалкильная группа соединений может быть обозначена как «C1-C4 гетероалкил» или аналогичными обозначениями. Гетероалкильная группа может содержать один или несколько гетероатомов. Только в качестве примера, «C1-C4 гетероалкил» означает, что в гетероалкильной цепи присутствует от одного до четырех атомов углерода и дополнительно один или несколько гетероатомов в основной цепи.

Как используется в настоящем документе, «арил» относится к карбоциклическому (полностью углеродному) кольцу или двум или более конденсированным кольцам (кольцам, имеющим два общих атома углерода), которые имеют полностью делокализованную пи-электронную систему. Примеры арильных групп включают, но не ограничиваются ими, бензол, нафталин и азулен. Арильная группа может быть замещенной или незамещенной. В случае замещения атомы водорода замещены группой(группами) заместителей, которая представляет собой одну или несколько групп, независимо выбранных из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкенила, циклоалкинила, арила, гетероарила, гетероалициклила, аралкила, гетероаралкила, (гетероалициклил)алкила, гидрокси, защищенного гидроксила, алкокси, арилокси, ацила, сложного эфира, меркапто, алкилтио, арилтио, циано, галогена, карбонила, тиокарбонила, O-карбамила, N-карбамила, O-тиокарбамила, N-тиокарбамила, C-амидо, N-амидо, S-сульфонамидо, N-сульфонамидо, C-карбоксо, защищенного C-карбоксо, O-карбоксо, изоцианато, тиоцианато, изотиоцианато, нитро, силила, сульфенила, сульфинила, сульфонила, галогеналкила, галогеналкокси, тригалогенметансульфонила, тригалогенметансульфонамидо и амина, включая моно- и дизамещенные аминогруппы, и их защищенные производные. В тех случаях, когда она является замещенной, заместители на арильной группе могут образовывать неароматическое кольцо, конденсированное с арильной группой, включая циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкинил и гетероциклил.

Как используется в настоящем документе, «гетероарил» относится к моноциклической или полициклической ароматической кольцевой системе (кольцевая система с полностью делокализованной пи-электронной системой), одному или двум или более конденсированным кольцам, которые содержат один или несколько гетероатомов, то есть элемент, отличный от углерода, включая, но не ограничиваясь этим, азот, кислород и серу. Примеры гетероарильных колец включают, но не ограничиваются ими, фуран, тиофен, фталазин, пиррол, оксазол, тиазол, имидазол, пиразол, изоксазол, изотиазол, триазол, тиадиазол, пиридин, пиридазин, пиримидин, пиразин и триазин. Гетероарильная группа может быть замещенной или незамещенной. В случае замещения атомы водорода замещены группой(группами) заместителей, которая представляет собой одну или несколько групп, независимо выбранных из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкенила, циклоалкинила, арила, гетероарила, гетероалициклила, аралкила, гетероаралкила, (гетероалициклил)алкила, гидрокси, защищенного гидроксила, алкокси, арилокси, ацила, сложного эфира, меркапто, алкилтио, арилтио, циано, галогена, карбонила, тиокарбонила, O-карбамила, N-карбамила, O-тиокарбамила, N-тиокарбамила, C-амидо, N-амидо, S-сульфонамидо, N-сульфонамидо, C-карбоксо, защищенного C-карбоксо, O-карбоксо, изоцианато, тиоцианато, изотиоцианато, нитро, силила, сульфенила, сульфинила, сульфонила, галогеналкила, галогеналкокси, тригалогенметансульфонила, тригалогенметансульфонамидо и амина, включая моно- и дизамещенные аминогруппы, и их защищенные производные. В тех случаях, когда она является замещенной, заместители на гетероарильной группе могут образовывать

неароматическое кольцо, конденсированное с арильной группой, включая циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкинил и гетероциклил.

Как используется в настоящем документе, «аралкил» или «арилалкил» относится к арильной группе, соединенной в качестве заместителя через алкиленовую группу. Алкиленовая и арильная группа аралкила могут быть замещенными или незамещенными. Примеры включают, но не ограничиваются ими, бензил, замещенный бензил, 2-фенилэтил, 3-фенилпропил и нафтилалкил. В некоторых случаях алкиленовая группа представляет собой низшую алкиленовую группу.

Как используется в настоящем документе, «гетероаралкил» или «гетероарилалкил» представляет собой гетероарильную группу, присоединенную в качестве заместителя через алкиленовую группу. Алкиленовая и гетероарильная группа гетероаралкила могут быть замещенными или незамещенными. Примеры включают, но не ограничиваются ими, 2-тиенилметил, 3-тиенилметил, фурилметил, тиенилэтил, пирролилалкил, пиридилалкил, изоксазоллилалкил и имидазоллилалкил, и их замещенные, а также бензоконденсированные аналоги. В некоторых случаях алкиленовая группа представляет собой группу низшего алкилена.

Как используется в настоящем документе, «алкилен» относится к разветвленной или прямой цепи полностью насыщенной дирадикальной химической группе, содержащей только углерод и водород, которая присоединена к остальной части молекулы через две точки присоединения (т.е. алкандиил). Алкиленовая группа может иметь от 1 до 20 атомов углерода, хотя данное определение также включает случаи появления термина алкилен, где не указан числовой диапазон. Алкиленовая группа также может представлять собой алкилен среднего размера, имеющий от 1 до 9 атомов углерода. Алкиленовая группа также может быть низшим алкиленом, имеющим от 1 до 4 атомов углерода. Алкиленовая группа может быть обозначена как «C1-C4 алкилен» или аналогичными обозначениями. Только в качестве примера «C1-C4 алкилен» означает, что алкиленовая цепь содержит от одного до четырех атомов углерода, т.е. алкиленовая цепь выбрана из группы, состоящей из метилена, этилена, этан-1,1-диила, пропилена, пропан-1,1-диила, пропан-2,2-диила, 1-метилэтилена, бутилена, бутан-1,1-диила, бутан-2,2-диила, 2-метил-пропан-1,1-диила, 1-метилпропилена, 2-метилпропилена, 1,1-диметилэтилена, 1,2-диметилэтилена и 1-этилэтилена.

Как используется в настоящем документе, «алкенилен» относится к дирадикальной химической группе с прямой или разветвленной цепью, содержащей только углерод и водород, и содержащей по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь, которая присоединена к остальной части молекулы через две точки присоединения. Алкениленовая группа может иметь от 2 до 20 атомов углерода, хотя данное определение также включает использование термина алкенилен, когда числовой диапазон не обозначен. Алкениленовая группа также может представлять собой алкенилен среднего размера, имеющий от 2 до 9 атомов углерода. Алкениленовая группа также может быть низшим алкениленом, имеющим от 2 до 4 атомов углерода. Алкениленовая группа может

быть обозначена как «С2-С4 алкенилен» или аналогичными обозначениями. Только в качестве примера «С2-алкенилен» означает, что алкениленовая цепь имеет от двух до четырех атомов углерода, т.е. алкениленовая цепь выбрана из группы, состоящей из этенилена, этен-1,1-диила, пропенилена, пропен-1,1-диила, проп-2-ен-1,1-диила, 1-метилэтенилена, бут-1-енилена, бут-2-енилена, бут-1,3-диенилена, бутен-1,1-диила, бут-1,3-диен-1,1-диила, бут-2-ен-1,1-диила, бут-3-ен-1,1-диила, 1-метил-проп-2-ен-1,1-диила, 2-метил-проп-2-ен-1,1-диила, 1-этил-этенилена, 1,2-диметил-этенилена, 1-метил-пропенилена, 2-метил-пропенилена, 3-метил-пропенилена, 2-метил-пропен-1,1-диила и 2,2-диметил-этен-1,1-диила.

Как используется в настоящем документе, «алкилиден» относится к двухвалентной группе, такой как $=CR'R''$, которая присоединена к одному углероду другой группы, образуя двойную связь, алкилиденовые группы включают, но не ограничиваются ими, метилиден ($=CH_2$) и этилиден ($=CHCH_3$). Как используется в настоящем документе, «арилалкилиден» относится к алкилиденовой группе, в которой либо R' , либо R'' представляют собой арильную группу. Алкилиденовая группа может быть замещенной или незамещенной.

Как используется в настоящем документе, «алкокси» относится к формуле $-OR$, где R представляет собой алкил, определенный выше, например метокси, этокси, n -пропокси, 1-метилэтокси (изопропокси), n -бутокси, изобутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, амокси, трет-амокси и тому подобное. Алкокси может быть замещенным или незамещенным.

Как используется в настоящем документе, «алкилтио» относится к формуле $-SR$, где R представляет собой алкил, определенный выше, например метилмеркапто, этилмеркапто, n -пропилмеркапто, 1-метилэтилмеркапто (изопропилмеркапто), n -бутилмеркапто, изобутилмеркапто, втор-бутилмеркапто, трет-бутилмеркапто, и тому подобное. Алкилтио может быть замещенным или незамещенным.

Как используется в настоящем документе, «арилокси» и «арилтио» относятся к $RO-$ и $RS-$, соответственно, в которых R представляет собой арил, такой как, но не ограничиваясь этим, фенил. Как арилокси, так и арилтио могут быть замещенными или незамещенными.

Как используется в настоящем документе, «ацил» относится к $-C(=O)R$, где R представляет собой водород, С1-С6 алкил, С2-С6 алкенил, С2-С6 алкинил, С3-С8 карбоцикллил, арил, 5-10-членный гетероарил и 5-10-членный гетероцикллил, как определено в настоящем документе. Неограничивающие примеры включают формил, ацетил, пропаноил, бензоил и акрил.

Как используется в настоящем документе, «циклоалкил» относится к полностью насыщенной (без двойных связей) моно- или полициклической углеводородной кольцевой системе. Если она состоит из двух или более колец, кольца могут быть соединены вместе посредством конденсации, соединения мостиковой связью или спиро-соединения. Циклоалкильные группы могут изменяться в определенных пределах от С3 до С10, в других вариантах осуществления они могут изменяться в определенных пределах от С3 до

Сб. Циклоалкильная группа может быть незамещенной или замещенной. Примеры циклоалкильных групп включают, но не ограничиваются ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, и тому подобное. В случае замещения заместитель(заместители) может представлять собой алкил или выбран из тех, которые указаны выше в отношении замещения алкильной группы, если не указано иное. В тех случаях, когда она является замещенной, заместители на циклоалкильной группе могут образовывать ароматическое кольцо, конденсированное с циклоалкильной группой, включая арил и гетероарил.

Как используется в настоящем документе, «циклоалкенил» относится к циклоалкильной группе, которая содержит одну или несколько двойных связей в кольце, хотя, если они присутствуют в количестве более чем одной, они не могут образовывать полностью делокализованную пи-электронную систему в кольце (иначе группа представляла бы собой «арил», который определен в настоящем документе). Если она состоит из двух или более колец, кольца могут быть соединены вместе посредством конденсации, соединения мостиковой связью или спиро-соединения. Циклоалкенильная группа может быть незамещенной или замещенной. В тех случаях, когда она является замещенной, заместитель(заместители) может представлять собой алкил или выбран из групп, раскрытых выше в отношении замещения алкильной группы, если не указано иное. В тех случаях, когда она является замещенной, заместители в циклоалкенильной группе могут образовывать ароматическое кольцо, конденсированное с циклоалкенильной группой, включая арил и гетероарил.

Как используется в настоящем документе, «циклоалкинил» относится к циклоалкильной группе, которая содержит одну или несколько тройных связей в кольце. Если она состоит из двух или более колец, кольца могут быть соединены вместе посредством конденсации, соединения мостиковой связью или спиро-соединения. Циклоалкинильная группа может быть незамещенной или замещенной. В тех случаях, когда она является замещенной, заместитель(заместители) может представлять собой алкил или выбран из групп, раскрытых выше в отношении замещения алкильной группы, если не указано иное. В тех случаях, когда она является замещенной, заместители на циклоалкинильной группе могут образовывать ароматическое кольцо, конденсированное с циклоалкинильной группой, включая арил и гетероарил.

Как используется в настоящем документе, «гетероалициклическая группа» или «гетероалициклил» относится к 3-18-членному кольцу, которое состоит из атомов углерода и из одного-пяти гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы. «Гетероалициклическая группа» или «гетероалициклил» может представлять собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую кольцевую систему, которая может быть связана вместе посредством конденсации, соединения мостиковыми группами или спиро-соединения; и атомы азота, углерода и серы в «гетероалициклической группе» или «гетероалициклиле» могут быть необязательно окисленными; атом азота может быть необязательно кватернизированным;

и кольца также могут содержать одну или несколько двойных связей при условии, что они не образуют полностью делокализованную π -электронную систему во всех кольцах. Гетероалициклические группы могут быть незамещенными или замещенными. В тех случаях, когда она является замещенной, заместитель(заместители) может представлять собой одну или несколько групп, независимо выбранных из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкенила, циклоалкинила, арила, гетероарила, гетероалициклила, аралкила, гетероаралкила, (гетероалициклил)алкила, гидроксильной, защищенного гидроксильной, алкокси, арилокси, ацила, сложного эфира, меркапто, алкилтио, арилтио, циано, галогена, карбонила, тиокарбонила, О-карбамила, N-карбамила, О-тиокарбамила, N-тиокарбамила, С-амидо, N-амидо, S-сульфонамидо, N-сульфонамидо, С-карбоксо, защищенного С-карбоксо, О-карбоксо, изоцианато, тиоцианато, изотиоцианато, нитро, силила, галогеналкила, галогеналкокси, тригалогенметансульфонила, тригалогенметансульфонамидо и амина, включая моно- и дизамещенные аминогруппы, и их защищенные производные. Примеры таких «гетероалициклических групп» или «гетероалициклилов» включают, но не ограничиваются ими, азепинил, акридинил, карбазолил, циннолинил, диоксоланил, имидазолинил, морфолинил, оксиранил, пиперидинил-А-оксид, пиперидинил, пиперазинил, пирролидинил, 4-пиперидонил, пиразолидинил, 2-оксопирролидинил, тиаморфолинил, тиаморфолинилсульфоксид и тиаморфолинилсульфон. В тех случаях, когда она является замещенной, заместители на гетероалициклильной группе могут образовывать ароматическое кольцо, конденсированное с гетероалициклильной группой, включая арил и гетероарил.

Используемый в настоящем документе термин «(циклоалкенил)алкил» относится к циклоалкенильной группе, соединенной в качестве заместителя через алкиленовую группу. Алкилен и циклоалкенил (циклоалкенил)алкила могут быть замещенными или незамещенными. В некоторых случаях алкиленовая группа представляет собой низшую алкиленовую группу.

Используемый в настоящем документе термин «(циклоалкинил)алкил» относится к циклоалкинильной группе, соединенной в качестве заместителя через алкиленовую группу. Алкилен и циклоалкинил (циклоалкинил)алкила могут быть замещенными или незамещенными. В некоторых случаях алкиленовая группа представляет собой низшую алкиленовую группу.

Используемый в настоящем документе термин «О-карбоксо» относится к группе « $RC(=O)O-$ », в которой R может представлять собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкинил, арил, гетероарил, гетероалициклил, аралкил или (гетероалициклил)алкил, как определено в настоящем документе. О-карбоксо может быть замещенным или незамещенным.

Используемый в настоящем документе термин «С-карбоксо» относится к группе « $-C(=O)R$ », в которой R может быть таким же, как определено по отношению к О-карбоксо. С-карбоксо может быть замещенным или незамещенным.

Используемый в настоящем документе термин «тригалогенметансульфонил»

относится к группе « X_3CSO_2- », где X представляет собой галоген.

Используемый в настоящем документе термин «циано» относится к группе «-CN».

Используемый в настоящем документе термин «цианато» относится к группе «-OCN»

Используемый в настоящем документе термин «изоцианато» относится к группе «-NCO».

Используемый в настоящем документе термин «тиоцианато» относится к группе «-SCN».

Используемый в настоящем документе термин «изотиоцианато» относится к группе «-NCS».

Используемый в настоящем документе термин «сульфинил» относится к группе «-S(=O)-R», в которой R может быть таким же, как определено по отношению к O-карбоксии. Сульфинил может быть замещенным или незамещенным.

Используемый в настоящем документе термин «сульфонил» относится к группе «-SO₂R», в которой R может быть таким же, как определено по отношению к O-карбоксии. Сульфонил может быть замещенным или незамещенным.

Используемый в настоящем документе термин «S-сульфонамидо» относится к группе «-SO₂NRARB», в которой RA и RB могут быть такими же, как определено в отношении O-карбоксии. S-сульфонамидо может быть замещенным или незамещенным.

Используемый в настоящем документе термин «N-сульфонамидо» относится к группе «-SO₂N(RA)(RB)», в которой RA и RB могут быть такими же, как определено в отношении O-карбоксии. Сульфонил может быть замещенным или незамещенным.

Используемый в настоящем документе термин «тригалогенметансульфонамидо» относится к группе « $X_3CSO_2N(R)-$ », где X означает галоген и R может быть таким же, как определено в отношении O-карбоксии. Тригалогенметансульфонамидо может быть замещенным или незамещенным.

Используемый в настоящем документе термин «O-карбамил» относится к группе «-OC(=O)NRARB», в которой RA и RB могут быть такими же, как определено в отношении O-карбоксии. O-карбамил может быть замещенным или незамещенным.

Используемый в настоящем документе термин «N-карбамил» относится к группе «-ROC(=O)NRA», в которой R и RA могут быть такими же, как определено в отношении O-карбоксии. N-карбамил может быть замещенным или незамещенным.

Используемый в настоящем документе термин «O-тиокарбамил» относится к группе «-OC(=S)NRARB», в которой RA и RB могут быть такими же, как определено в отношении O-карбоксии. O-тиокарбамил может быть замещенным или незамещенным.

Используемый в настоящем документе термин «N-тиокарбамил» относится к группе «-ROC(=S)NRA-», в которой R и RA могут быть такими же, как определено в отношении O-карбоксии. N-тиокарбамил может быть замещенным или незамещенным.

Используемый в настоящем документе термин «C-амидо» относится к группе «-C(=O)NRARB», в которой RA и RB могут быть такими же, как определено в отношении

О-карбоксо. С-амидо может быть замещенным или незамещенным.

Используемый в настоящем документе термин «N-амидо» относится к группе « $RC(=O)NRA-$ », в которой R и RA могут быть такими же, как определено в отношении О-карбоксо. N-амидо может быть замещенным или незамещенным.

Используемый в настоящем документе термин «амино» относится к группе «-NRARB», в которой RA и RB каждый независимо выбран из водорода, C1-C6 алкила, C2-C6 алкенила, C2-C6 алкинила, C3-C8 карбоциклила, C6-C10 арила, 5-10-членного гетероарила и 5-10-членного гетероциклила, как определено в настоящем документе.

Используемый в настоящем документе термин «аминоалкил» относится к аминогруппе, соединенной через алкиленовую группу.

Используемый в настоящем документе термин «сложный эфир» относится к группе «-C(=O)OR», в которой R может быть таким же, как определено в отношении О-карбоксо. Сложный эфир может быть замещенным или незамещенным.

Используемый в настоящем документе термин «низший аминоалкил» относится к аминогруппе, соединенной через низшую алкиленовую группу. Низший аминоалкил может быть замещенным или незамещенным.

Используемый в настоящем документе термин «низший алкоксиалкил» относится к алкоксигруппе, соединенной через низшую алкиленовую группу. Низший алкоксиалкил может быть замещенным или незамещенным.

Используемый в настоящем документе термин «ацетил» относится к группе -C(=O)CH₃.

Используемый в настоящем документе термин «пергалогеналкил» относится к алкильной группе, в которой все атомы водорода заменены атомами галогена.

Используемый в настоящем документе термин «карбоциклил» относится к неароматическому циклическому кольцу или кольцевой системе, содержащей только атомы углерода в каркасе кольцевой системы. Когда карбоциклил представляет собой кольцевую систему, два или несколько колец могут быть соединены вместе посредством конденсации, соединения мостиковой связью или спиро-соединения. Карбоциклилы могут иметь любую степень насыщения при условии, что по меньшей мере одно кольцо в кольцевой системе не является ароматическим. Таким образом, карбоциклилы включают циклоалкилы, циклоалкенилы и циклоалкинилы. Карбоциклильная группа может иметь от 3 до 20 атомов углерода, хотя данное определение также включает использование термина «карбоциклил», когда числовой диапазон не обозначен. Карбоциклильная группа также может представлять собой карбоциклил среднего размера, имеющий от 3 до 10 атомов углерода. Карбоциклильная группа также может представлять собой карбоциклил, имеющий от 3 до 6 атомов углерода. Карбоциклильная группа может быть обозначена как «C3-C6 карбоциклил» или аналогичными обозначениями. Примеры карбоциклильных колец включают, но не ограничиваются ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогексенил, 2,3-дигидроинден, бицикл[2.2.2]октанил, адамантил и спиро[4.4]нонанил.

Используемый в настоящем документе термин «(циклоалкил)алкил» относится к циклоалкильной группе, соединенной в качестве заместителя через алкиленовую группу. Алкилен и циклоалкил (циклоалкил)алкила могут быть замещенными или незамещенными. Примеры включают, но не ограничиваются ими, циклопропилметил, циклобутилметил, циклопропилэтил, циклопропилбутил, циклобутилэтил, циклопропилизопропил, циклопентилметил, циклопентилэтил, циклогексилметил, циклогексилэтил, циклогептилметил и тому подобное. В некоторых случаях алкиленовая группа представляет собой низшую алкиленовую группу.

Используемый в настоящем документе термин «циклоалкил» относится к полностью насыщенному карбоциклическому кольцу или кольцевой системе. Примеры включают циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил.

Используемый в настоящем документе термин «циклоалкенил» означает карбоциклическое кольцо или кольцевую систему, имеющую по меньшей мере одну двойную связь, при этом ни одно кольцо в кольцевой системе не является ароматическим. Примером является циклогексенил.

Используемый в настоящем документе термин "гетероциклил" относится к трех-, четырех-, пяти-, шести-, семи- и восьми- или более членным кольцам, в которых атомы углерода вместе с 1-3 гетероатомами составляют указанное кольцо. Однако гетероциклил может необязательно содержать одну или несколько ненасыщенных связей, расположенных таким образом, что ароматическая π -электронная система не возникает. Гетероатомы независимо выбраны из кислорода, серы и азота. Гетероциклил может дополнительно содержать одну или несколько карбонильных или тиокарбонильных функциональных групп, чтобы определение включало оксосистемы и тиосистемы, такие как лактамы, лактоны, циклические имиды, циклические тиоимиды, циклические карбаматы, и тому подобное. «Гетероциклил» может относиться к неароматическому циклическому кольцу или кольцевой системе, содержащей по меньшей мере один гетероатом в основной цепи кольца. Гетероциклилы могут быть соединены вместе посредством конденсации, соединения мостиковой связью или спиро-соединения. Гетероциклилы могут иметь любую степень насыщения при условии, что по меньшей мере одно кольцо в кольцевой системе не является ароматическим. Гетероатом(гетероатомы) может присутствовать либо в неароматическом, либо в ароматическом кольце в кольцевой системе. Гетероциклильная группа может иметь от 3 до 20 членов в кольце (т.е. количество атомов, составляющих основную цепь кольца, включая атомы углерода и гетероатомы), хотя данное определение также распространяется на использование термина «гетероциклил», когда числовой диапазон не обозначен. Гетероциклильная группа также может представлять собой гетероциклил среднего размера, имеющий от 3 до 10 членов кольца. Гетероциклильная группа также может представлять собой гетероциклил, имеющий от 3 до 6 членов в кольце. Гетероциклильная группа может быть обозначена как «3-6-членный гетероциклил» или аналогичными обозначениями. В предпочтительных шестичленных моноциклических

гетероциклилах гетероатом(гетероатомы) выбран из одного-трех атомов O, N или S, и в предпочтительных пятичленных моноциклических гетероциклилах гетероатом(гетероатомы) выбран из одного или двух гетероатомов, выбранных из O, N или S. Примеры гетероциклических колец включают, но не ограничиваются ими, азепинил, акридинил, карбазолил, циннолинил, диоксоланил, имидазолинил, имидазолидинил, морфолинил, оксиранил, оксепанил, тиепанил, пиперидинил, пиперазинил, диоксопиперазинил, пирролидинил, пирролидонил, пирролидионил, 4-пиперидонил, пиразолинил, пиразолидинил, 1,3-диоксинил, 1,3-диоксанил, 1,4-диоксинил, 1,4-диоксанил, 1,3-оксатианил, 1,4-оксатиинил, 1,4-оксатианил, 2//-1,2-оксазинил, триоксанил, гексагидро-1,3,5-триазинил, 1,3-диоксолил, 1,3-диоксоланил, 1,3-дитиолил, 1,3-дитиоланил, изоксазолинил, изоксазолидинил, оксазолинил, оксазолидинил, оксазолидионил, тиазолинил, тиазолидинил, 1,3-оксатиоланил, индолинил, изоиндолинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, тетрагидротиофенил, тетрагидротиопиранил, тетрагидро-1,4-тиазинил, тиаморфолинил, дигидробензофуранил, бензимидазолидинил и тетрагидрохиолин.

Используемый в настоящем документе термин «(гетероциклический)алкил» относится к гетероциклической группе, соединенной в качестве заместителя через алкиленовую группу. Примеры включают, но не ограничиваются ими, имидазолинилметил и индолинилэтил.

Замещенные группы основаны или получены из незамещенной исходной группы, в которой один или несколько атомов водорода заменены на другой атом или группу. Если не указано иное, когда группа считается «замещенной», группа замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C1-C6 алкила, C2-C6 алкенила, C2-C6 алкинила, C1-C6 гетероалкила, C3-C7 карбоциклила (необязательно замещенного галогеном, C1-C6 алкилом, C1-C6 алкокси, C1-C6 галогеналкилом и C1-C6 галогеналкокси), C3-C7-карбоциклический-C1-C6-алкила (необязательно замещенного галогеном, C1-C6 алкилом, C1-C6 алкокси, C1-C6 галогеналкилом и C1-C6 галогеналкокси), 5-10-членного гетероциклила (необязательно замещенного галогеном, C1-C6 алкилом, C1-C6 алкокси, C1-C6 галогеналкилом и C1-C6 галогеналкокси), 5-10-членного гетероциклический-C1-C6-алкила (необязательно замещенного галогеном, C1-C6 алкилом, C1-C6 алкокси, C1-C6 галогеналкилом и C1-C6 галогеналкокси), арила (необязательно замещенного галогеном, C1-C6 алкилом, C1-C6 алкокси, C1-C6 галогеналкилом и C1-C6 галогеналкокси), арил(C1-C6)алкила (необязательно замещенного галогеном, C1-C6 алкилом, C1-C6 алкокси, C1-C6 галогеналкилом и C1-C6 галогеналкокси), 5-10-членного гетероарила (необязательно замещенного галогеном, C1-C6 алкилом, C1-C6 алкокси, C1-C6 галогеналкилом и C1-C6 галогеналкокси), 5-10-членного гетероарил(C1-C6)алкила (необязательно замещенного галогеном, C1-C6 алкилом, C1-C6 алкокси, C1-C6 галогеналкилом и C1-C6 галогеналкокси), галогена, циано, гидроксильной, C1-C6 алкокси, C1-C6 алкокси(C1-C6)алкила (т.е., эфира), арилокси, сульфгидрида (меркапто), галоген(C1-C6)алкила (например, -CF₃), галоген(C1-C6)алкокси

(например, $-\text{OCF}_3$), C1-C6 алкилтио, арилтио, amino, amino(C1-C6)алкила, нитро, O-карбамила, N-карбамила, O-тиокарбамила, N-тиокарбамила, C-амидо, N-амидо, S-сульфонамидо, N-сульфонамидо, C-карбоксо, O-карбоксо, ацила, цианато, изоцианато, тиоцианато, изотиоцианато, сульфонила, сульфонила и оксо (= O). В тех случаях, когда группа описана как «необязательно замещенная», эта группа может быть замещена указанными выше заместителями.

В некоторых вариантах осуществления замещенная группа замещена одним или несколькими заместителями, индивидуально и независимо выбранными из C1-C4 алкила, amino, гидрокси и галогена.

Следует понимать, что некоторые соглашения о присвоении имен радикалам могут включать либо моно-радикал, либо ди-радикал, в зависимости от контекста. Например, когда заместителю требуется две точки присоединения к остальной части молекулы, следует понимать, что заместитель представляет собой ди-радикал. Например, заместитель, определенный как алкил, которому требуется две точки присоединения, включает ди-радикалы, такие как $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, и тому подобное. Другие соглашения о присвоении имен радикалам четко указывают, что радикал представляет собой ди-радикал, такой как "алкилен" или "алкенилен".

Если не указано иное, когда заместитель считается «необязательно замещенным», это означает, что заместитель представляет собой группу, которая может быть замещена одной или несколькими группами, индивидуально и независимо выбранными из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, арила, гетероарила, гетероалициклической группы, гидроксила, алкокси, арилокси, меркапто, алкилтио, арилтио, циано, галогена, карбонила, тиокарбонила, O-карбамила, N-карбамила, O-тиокарбамила, N-тиокарбамила, C-амидо, N-амидо, S-сульфонамидо, N-сульфонамидо, C-карбоксо, O-карбоксо, изоцианато, тиоцианато, изотиоцианато, нитро, силила, тригалогенметансульфонила и amino, включая моно- и дизамещенные аминогруппы, и их защищенные производные. Защитные группы, которые могут образовывать защищенные производные вышеуказанных заместителей, известны специалистам в данной области и могут быть найдены в ссылках, таких как Greene and Wuts, выше.

Другие определения

«Примерно» и «приблизительно» обычно означают приемлемую степень погрешности измеряемой величины с учетом характера или точности измерений. Примерные степени погрешности находятся в пределах 20 процентов (%), как правило, в пределах 10% и чаще в пределах 5% от заданного значения или диапазона значений.

Как используется в настоящем документе, «фармацевтически приемлемая соль» относится к таким солям, которые, согласно здравому медицинскому заключению, являются подходящими для использования в контакте с тканями человека и низших животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции и т.п., и соизмеримы с разумное соотношением польза/риск. Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в данной области. Например, Berge et al., подробно описывает

фармацевтически приемлемые соли в J. Pharmaceutical Sciences (1977) 66:1-19. Фармацевтически приемлемые соли соединений по настоящему изобретению включают такие соли, которые образованы из подходящих неорганических и органических кислот и оснований. Примеры фармацевтически приемлемых нетоксичных кислотно-аддитивных солей представляют собой соли аминогруппы, образованные с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота и перхлорная кислота, или с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота, или с использованием других способов, используемых в данной области, таких как ионный обмен. Другие фармацевтически приемлемые соли включают адипат, альгинат, аскорбат, аспартат, бензолсульфонат, бензоат, бисульфат, борат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, цитрат, циклопентанпропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, формиат, фумарат, глюкогептонат, глицерофосфат, глюконат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гидройодид, 2-гидрокси-этансульфонат, лактобионат, лактат, лаурат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, метансульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, нитрат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, фосфат, пикрат, пивалат, пропионат, стеарат, сукцинат, сульфат, тартрат, тиоцианат, паратолуолсульфонат, ундеканоат, валератные соли и тому подобные. Фармацевтически приемлемые соли, образованные из подходящих оснований, включают соли щелочных металлов, щелочно-земельных металлов, аммония и соли $N^+(C_{1-4}\text{алкил})_4$. Репрезентативные соли щелочных и щелочно-земельных металлов включают соли натрия, лития, калия, кальция, магния и подобные. Другие фармацевтически приемлемые соли включают, когда это целесообразно, нетоксичные аммониевые, четвертичные аммониевые и аминовые катионы, образованные с использованием противоионов, таких как галогенид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, низший алкилсульфонат и арилсульфонат.

Как используется в настоящем документе, «фармацевтически приемлемый носитель» относится к нетоксичному носителю, адъюванту или наполнителю, который не нарушает фармакологическую активность соединения, вместе с которым он входит в композицию. Фармацевтически приемлемые носители, адъюванты или наполнители, которые можно использовать в композициях, описанных в настоящем документе, включают, но не ограничиваются ими, ионообменные вещества, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, сывороточные белки, такие как сывороточный альбумин человека, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновая кислота, сорбат калия, смеси неполных глицеридов насыщенных растительных жирных кислот, воду, соли или электролиты, такие как сульфат протамина, гидрофосфат динатрия, дикалия гидрофосфат, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, вещества на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, карбоксиметилцеллюлозу натрия, полиакрилаты, воски, полиэтилен-полиоксипропилен-

блок-полимеры, полиэтиленгликоль и шерстяной жир.

Как используется в настоящем документе, «субъект», которому предполагается введение, включает, но не ограничивается ими, человека (т.е. мужчину или женщину любой возрастной группы, например, педиатрического субъекта (например, младенца, ребенка, подростка) или взрослого субъекта (например, молодой взрослый, взрослый среднего возраста или пожилого возраста)) и/или животное, отличное от человека, например, млекопитающее, такое как приматы (например, яванские макаки, макаки-резусы), крупный рогатый скот, свиньи, лошади, овцы, козы, грызуны, кошки и/или собаки. В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой человека. В некоторых вариантах осуществления субъектом является животное, отличное от человека. Термины «человек», «пациент» и «субъект» используются в настоящем документе взаимозаменяемо.

Заболевание, расстройство и состояние используются в настоящем документе взаимозаменяемо.

Как используется в настоящем документе и если не указано иное, термины «лечить», «лечение» и «терапия» предполагают действие, которое происходит, когда субъект страдает от определенного заболевания, расстройства или состояния, которое уменьшает тяжесть заболевания, расстройства или состояния или задерживает или замедляет прогрессирование заболевания, расстройства или состояния (также «терапевтическое лечение»).

Как правило, «эффективное количество» соединения относится к количеству, достаточному для того, чтобы получить желаемый биологический ответ. Как будет понятно специалистам в данной области, эффективное количество соединения по изобретению может варьироваться в зависимости от таких факторов, как желаемая биологическая конечная точка, фармакокинетика соединения, заболевание, подлежащее лечению, способ введения, и возраст, масса, здоровье и состояние субъекта.

Как используется в настоящем документе и если не указано иное, «терапевтически эффективное количество» соединения представляет собой количество, достаточное для обеспечения терапевтического эффекта при лечении заболевания, расстройства или состояния или для задержки или сведения к минимуму одного или нескольких симптомов, связанных с заболеванием, расстройством или состоянием. Терапевтически эффективное количество соединения означает количество терапевтического средства, отдельно или в комбинации с другими видами терапии, которое обеспечивает терапевтический эффект при лечении заболевания, расстройства или состояния. Термин «терапевтически эффективное количество» может охватывать количество, которое улучшает общую терапию, уменьшает или устраняет симптомы или причины заболевания или состояния, или повышает терапевтическую эффективность другого терапевтического средства.

Как используется в настоящем документе, «профилактическое лечение» предполагает действие, которое происходит до того, как субъект начинает страдать от указанного заболевания, расстройства или состояния.

Как используется в настоящем документе и если не указано иное, «профилактически эффективное количество» соединения представляет собой количество, достаточное для предотвращения заболевания, расстройства или состояния, или одного или нескольких симптомов, связанных с заболеванием, расстройством или состоянием, или предотвращения его рецидива. Профилактически эффективное количество соединения означает количество терапевтического средства, отдельно или в комбинации с другими средствами, которое обеспечивает профилактическую пользу в предупреждении заболевания, расстройства или состояния. Термин «профилактически эффективное количество» может охватывать количество, которое улучшает общую профилактику или усиливает профилактическую эффективность другого профилактического средства.

Термин «пероральная лекарственная форма», используемый в настоящем документе, относится к композиции или среде, используемой для введения средства субъекту. Как правило, пероральная лекарственная форма вводится через рот, однако «пероральная лекарственная форма» предназначена для обозначения любого вещества, которое вводится субъекту и абсорбируется через мембрану, например, через слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, включая, например рот, пищевод, желудок, тонкую кишку, толстый кишечник и толстую кишку. Например, «пероральная лекарственная форма» включает раствор, который вводят через зонд для питания в желудок.

«Цикл», как используется в настоящем документе в контексте цикла введения лекарственного средства, относится к периоду времени, в течение которого лекарственное средство вводят, и может дополнительно включать период «отдыха», когда лекарственное средство не вводится субъекту. В некоторых вариантах осуществления один цикл составляет четыре недели (например, прием препарата в течение трех недель и затем без приема препарата в течение одной недели).

«Мутация KRAS» представляет собой мутацию гена KRAS (т.е. мутацию нуклеиновой кислоты) или белка Kras (т.е. мутацию аминокислоты), которая приводит к aberrантной функции белка Kras, связанной с повышенной и/или конститутивной активностью, благоприятствуя активному GTP-связанному состоянию белка Kras. Мутация может быть в консервативных сайтах, которые способствуют связыванию GTP и конститутивно активному белку Kras. В некоторых случаях мутация происходит в одном или нескольких кодонах 12, 13 и 16 гена KRAS. Например, мутация KRAS может быть в кодоне 12 гена KRAS, например, как точечная мутация в виде замены в кодоне 12 (т.е. мутация KRAS G12X) (например, мутация KRAS G12V возникает в результате замены одного нуклеотида (с.35G>T) и приводит к аминокислотной замене глицина (G) в положении 12 на валин (V)). Примеры мутаций KRAS G12X включают, но не ограничиваются ими, KRAS G12V, KRAS G12D, KRAS G12A, KRAS G12R, KRAS G12S или KRAS G12C.

«Мутация RAF» представляет собой мутацию в гене RAF. «Мутация BRAF» представляет собой мутацию в гене BRAF. «Мутация ARAF» представляет собой

мутацию в гене ARAF. «Мутация CRAF» представляет собой мутацию в гене CRAF.

Способы лечения

Комбинации соединений, описанных в настоящем документе (например, ингибитор SHP2, ингибитор SOS1, ингибитор ERK1/2, ингибитор CDK4/6, ингибитор АКТ, ингибитор mTOR, ингибитор рап-HER или ингибитор EGFR в комбинации с ингибитором MEK или двойным ингибитором RAF/MEK) и их фармацевтические композиции в основном применимы в способах лечения аномального роста клеток, такого как рак.

Таким образом, в одном из аспектов в настоящем документе предложен способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту ингибитора SHP2 в комбинации с ингибитором MEK, таким образом, осуществляя лечение субъекта. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение дополнительного средства.

В другом аспекте в настоящем документе раскрыт способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту ингибитора SHP2 в комбинации с двойным ингибитором RAF/MEK (например, VS-6766), таким образом, осуществляя лечение субъекта. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение дополнительного средства.

В некоторых вариантах осуществления способов, описанных в настоящем документе, продолжительность ответа на ингибитор SHP2 может быть уменьшена путем введения субъекту, нуждающемуся в этом, ингибитора SHP2 в комбинации с ингибитором MEK. В некоторых вариантах осуществления продолжительность ответа на ингибитор SHP2 может быть уменьшена путем введения субъекту, нуждающемуся в этом, ингибитора SHP2 в комбинации с ингибитором RAF/MEK (например, VS-6766). В некоторых вариантах осуществления комбинации, описанные в настоящем документе, могут улучшать серьезность и/или продолжительность ответа (например, противоопухолевый ответ) у субъекта.

Предполагаемый субъект для способов, описанных в настоящем документе, может быть идентифицирован (например, путем скрининга, например, секвенирования) как имеющий мутацию SHP2.

Способы, раскрытые в настоящем документе, также предусматривают лечение субъекта, идентифицированного как имеющий мутацию KRAS (например, мутацию KRAS G12X (например, KRAS G12V, KRAS G12D, KRAS G12A, KRAS G12R, KRAS G12S или KRAS G12C)), путем введения субъекту ингибитора MEK в комбинации с ингибитором SHP2, необязательно с дополнительным средством.

Способы, раскрытые в настоящем документе, также предусматривают лечение субъекта, идентифицированного как имеющий мутацию KRAS (например, мутацию KRAS G12X (например, KRAS G12V, KRAS G12D, KRAS G12A, KRAS G12R, KRAS G12S или KRAS G12C)), путем введения субъекту двойного ингибитора RAF/MEK (например, VS-6766) в комбинации с ингибитором SHP2, необязательно с дополнительным средством.

В другом аспекте в настоящем документе предложен способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту ингибитора SOS1 в комбинации с ингибитором MEK, таким образом, осуществляя лечение субъекта. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение дополнительного средства.

В другом аспекте в настоящем документе раскрыт способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту ингибитора SOS1 в комбинации с двойным ингибитором RAF/MEK (например, VS-6766), таким образом, осуществляя лечение субъекта. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение дополнительного средства.

В некоторых вариантах осуществления способов, описанных в настоящем документе, продолжительность ответа на ингибитор SOS1 может быть уменьшена путем введения субъекту, нуждающемуся в этом, ингибитора SOS1 в комбинации с ингибитором MEK. В некоторых вариантах осуществления продолжительность ответа на ингибитор SOS1 может быть уменьшена путем введения субъекту, нуждающемуся в этом, ингибитора SOS1 в комбинации с ингибитором RAF/MEK (например, VS-6766). В некоторых вариантах осуществления комбинации, описанные в настоящем документе, могут улучшать серьезность и/или продолжительность ответа (например, противоопухолевый ответ) у субъекта.

Предполагаемый субъект для способов, описанных в настоящем документе, может быть идентифицирован (например, путем скрининга, например, секвенирования) как имеющий мутацию SOS1.

Способы, раскрытые в настоящем документе, также предусматривают лечение субъекта, идентифицированного как имеющий мутацию KRAS (например, мутацию KRAS G12X (например, KRAS G12V, KRAS G12D, KRAS G12A, KRAS G12R, KRAS G12S или KRAS G12C)), путем введения субъекту ингибитора MEK в комбинации с ингибитором SOS1, необязательно с дополнительным средством.

Способы, раскрытые в настоящем документе, также предусматривают лечение субъекта, идентифицированного как имеющий мутацию KRAS (например, мутацию KRAS G12X (например, KRAS G12V, KRAS G12D, KRAS G12A, KRAS G12R, KRAS G12S или KRAS G12C)), путем введения субъекту двойного ингибитора RAF/MEK (например, VS-6766) в комбинации с ингибитором SOS1, необязательно с дополнительным средством.

В другом аспекте в настоящем документе предложен способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту ингибитора ERK1/2 в комбинации с ингибитором MEK, таким образом, осуществляя лечение субъекта. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение дополнительного средства.

В другом аспекте в настоящем документе раскрыт способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту ингибитора ERK1/2 в

комбинации с двойным ингибитором RAF/MEK (например, VS-6766), таким образом, осуществляя лечение субъекта. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение дополнительного средства.

В некоторых вариантах осуществления способов, описанных в настоящем документе, продолжительность ответа на ингибитор ERK1/2 может быть уменьшена путем введения субъекту, нуждающемуся в этом, ингибитора ERK1/2 в комбинации с ингибитором MEK. В некоторых вариантах осуществления продолжительность ответа на ингибитор ERK1/2 может быть уменьшена путем введения субъекту, нуждающемуся в этом, ингибитора ERK1/2 в комбинации с ингибитором RAF/MEK (например, VS-6766). В некоторых вариантах осуществления комбинации, описанные в настоящем документе, могут улучшать серьезность и/или продолжительность ответа (например, противоопухолевый ответ) у субъекта.

Предполагаемый субъект для способов, описанных в настоящем документе, может быть идентифицирован (например, путем скрининга, например, секвенирования) как имеющий мутацию ERK1/2.

Способы, раскрытые в настоящем документе, также предусматривают лечение субъекта, идентифицированного как имеющий мутацию KRAS (например, мутацию KRAS G12X (например, KRAS G12V, KRAS G12D, KRAS G12A, KRAS G12R, KRAS G12S или KRAS G12C)), путем введения субъекту ингибитора MEK в комбинации с ингибитором ERK1/2, необязательно с дополнительным средством.

Способы, раскрытые в настоящем документе, также предусматривают лечение субъекта, идентифицированного как имеющий мутацию KRAS (например, мутацию KRAS G12X (например, KRAS G12V, KRAS G12D, KRAS G12A, KRAS G12R, KRAS G12S или KRAS G12C)), путем введения субъекту двойного ингибитора RAF/MEK (например, VS-6766) в комбинации с ингибитором ERK1/2, необязательно с дополнительным средством.

В другом аспекте в настоящем документе предложен способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту ингибитора CDK4/6 в комбинации с ингибитором MEK, таким образом, осуществляя лечение субъекта. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение дополнительного средства.

В другом аспекте в настоящем документе раскрыт способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту ингибитора CDK4/6 в комбинации с двойным ингибитором RAF/MEK (например, VS-6766) или фармацевтически приемлемой соли вышеуказанного, таким образом, осуществляя лечение субъекта. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение дополнительного средства.

В некоторых вариантах осуществления способов, описанных в настоящем документе, продолжительность ответа на ингибитор CDK4/6 может быть уменьшена путем введения субъекту, нуждающемуся в этом, ингибитора CDK4/6 в комбинации с

ингибитором MEK. В некоторых вариантах осуществления продолжительность ответа на ингибитор CDK4/6 может быть уменьшена путем введения субъекту, нуждающемуся в этом, ингибитора CDK4/6 в комбинации с ингибитором RAF/MEK (например, VS-6766). В некоторых вариантах осуществления комбинации, описанные в настоящем документе, могут улучшать серьезность и/или продолжительность ответа (например, противоопухолевый ответ) у субъекта.

Предполагаемый субъект для способов, описанных в настоящем документе, может быть идентифицирован (например, путем скрининга, например, секвенирования) как имеющий мутацию CDK4/6.

Способы, раскрытые в настоящем документе, также предусматривают лечение субъекта, идентифицированного как имеющий мутацию KRAS (например, мутацию KRAS G12X (например, KRAS G12V, KRAS G12D, KRAS G12A, KRAS G12R, KRAS G12S или KRAS G12C)), путем введения субъекту ингибитора MEK в комбинации с ингибитором CDK4/6, необязательно с дополнительным средством.

Способы, раскрытые в настоящем документе, также предусматривают лечение субъекта, идентифицированного как имеющий мутацию KRAS (например, мутацию KRAS G12X (например, KRAS G12V, KRAS G12D, KRAS G12A, KRAS G12R, KRAS G12S или KRAS G12C)), путем введения субъекту двойного ингибитора RAF/MEK (например, VS-6766) в комбинации с ингибитором CDK4/6, необязательно с дополнительным средством.

В другом аспекте в настоящем документе предложен способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту ингибитора АКТ в комбинации с ингибитором MEK, таким образом, осуществляя лечение субъекта. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение дополнительного средства.

В другом аспекте в настоящем документе раскрыт способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту ингибитора АКТ в комбинации с двойным ингибитором RAF/MEK (например, VS-6766), таким образом, осуществляя лечение субъекта. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение дополнительного средства.

В некоторых вариантах осуществления способов, описанных в настоящем документе, продолжительность ответа на ингибитор АКТ может быть уменьшена путем введения субъекту, нуждающемуся в этом, ингибитора АКТ в комбинации с ингибитором MEK. В некоторых вариантах осуществления продолжительность ответа на ингибитор АКТ может быть уменьшена путем введения субъекту, нуждающемуся в этом, ингибитора АКТ в комбинации с ингибитором RAF/MEK (например, VS-6766). В некоторых вариантах осуществления комбинации, описанные в настоящем документе, могут улучшать серьезность и/или продолжительность ответа (например, противоопухолевый ответ) у субъекта.

Предполагаемый субъект для способов, описанных в настоящем документе, может

быть идентифицирован (например, путем скрининга, например, секвенирования) как имеющий мутацию АКТ.

Способы, раскрытые в настоящем документе, также предусматривают лечение субъекта, идентифицированного как имеющий мутацию KRAS (например, мутацию KRAS G12X (например, KRAS G12V, KRAS G12D, KRAS G12A, KRAS G12R, KRAS G12S или KRAS G12C)), путем введения субъекту ингибитора MEK в комбинации с ингибитором АКТ, необязательно с дополнительным средством.

Способы, раскрытые в настоящем документе, также предусматривают лечение субъекта, идентифицированного как имеющий мутацию KRAS (например, мутацию KRAS G12X (например, KRAS G12V, KRAS G12D, KRAS G12A, KRAS G12R, KRAS G12S или KRAS G12C)), путем введения субъекту двойного ингибитора RAF/MEK (например, VS-6766) в комбинации с ингибитором АКТ, необязательно с дополнительным средством.

В другом аспекте в настоящем документе предложен способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту ингибитора mTOR в комбинации с ингибитором MEK, таким образом, осуществляя лечение субъекта. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение дополнительного средства.

В другом аспекте в настоящем документе раскрыт способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту ингибитора mTOR в комбинации с двойным ингибитором RAF/MEK (например, VS-6766) или фармацевтически приемлемой солью вышеуказанного, таким образом, осуществляя лечение субъекта. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение дополнительного средства.

В некоторых вариантах осуществления способов, описанных в настоящем документе, продолжительность ответа на ингибитор mTOR может быть уменьшена путем введения субъекту, нуждающемуся в этом, ингибитора mTOR в комбинации с ингибитором MEK. В некоторых вариантах осуществления продолжительность ответа на ингибитор mTOR может быть уменьшена путем введения субъекту, нуждающемуся в этом, ингибитора mTOR в комбинации с ингибитором RAF/MEK (например, VS-6766). В некоторых вариантах осуществления комбинации, описанные в настоящем документе, могут улучшать серьезность и/или продолжительность ответа (например, противоопухолевый ответ) у субъекта.

Предполагаемый субъект для способов, описанных в настоящем документе, может быть идентифицирован (например, путем скрининга, например, секвенирования) как имеющий мутацию mTOR.

Способы, раскрытые в настоящем документе, также предусматривают лечение субъекта, идентифицированного как имеющий мутацию KRAS (например, мутацию KRAS G12X (например, KRAS G12V, KRAS G12D, KRAS G12A, KRAS G12R, KRAS G12S или KRAS G12C)), путем введения субъекту ингибитора MEK в комбинации с

ингибитором mTOR, необязательно с дополнительным средством.

Способы, раскрытые в настоящем документе, также предусматривают лечение субъекта, идентифицированного как имеющий мутацию KRAS (например, мутацию KRAS G12X (например, KRAS G12V, KRAS G12D, KRAS G12A, KRAS G12R, KRAS G12S или KRAS G12C)), путем введения субъекту двойного ингибитора RAF/MEK (например, VS-6766) в комбинации с ингибитором mTOR, необязательно с дополнительным средством.

В другом аспекте в настоящем документе предложен способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту ингибитора рап-HER в комбинации с ингибитором MEK, таким образом, осуществляя лечение субъекта. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение дополнительного средства.

В другом аспекте в настоящем документе раскрыт способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту ингибитора рап-HER в комбинации с двойным ингибитором RAF/MEK (например, VS-6766) или фармацевтически приемлемой солью вышеуказанного, таким образом, осуществляя лечение субъекта. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение дополнительного средства.

В некоторых вариантах осуществления способов, описанных в настоящем документе, продолжительность ответа на ингибитор рап-HER может быть уменьшена путем введения субъекту, нуждающемуся в этом, ингибитора рап-HER в комбинации с ингибитором MEK. В некоторых вариантах осуществления продолжительность ответа на ингибитор рап-HER может быть уменьшена путем введения субъекту, нуждающемуся в этом, ингибитора рап-HER в комбинации с ингибитором RAF/MEK (например, VS-6766). В некоторых вариантах осуществления комбинации, описанные в настоящем документе, могут улучшать серьезность и/или продолжительность ответа (например, противоопухолевый ответ) у субъекта.

Предполагаемый субъект для способов, описанных в настоящем документе, может быть идентифицирован (например, путем скрининга, например, секвенирования) как имеющий мутацию рап-HER.

Способы, раскрытые в настоящем документе, также предусматривают лечение субъекта, идентифицированного как имеющий мутацию KRAS (например, мутацию KRAS G12X (например, KRAS G12V, KRAS G12D, KRAS G12A, KRAS G12R, KRAS G12S или KRAS G12C)), путем введения субъекту ингибитора MEK в комбинации с ингибитором рап-HER, необязательно с дополнительным средством.

Способы, раскрытые в настоящем документе, также предусматривают лечение субъекта, идентифицированного как имеющий мутацию KRAS (например, мутацию KRAS G12X (например, KRAS G12V, KRAS G12D, KRAS G12A, KRAS G12R, KRAS G12S или KRAS G12C)), путем введения субъекту двойного ингибитора RAF/MEK (например, VS-6766) в комбинации с ингибитором рап-HER, необязательно с

дополнительным средством.

В другом аспекте в настоящем документе предложен способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту ингибитора EGFR в комбинации с ингибитором MEK или фармацевтически приемлемой соли вышеуказанного, таким образом, осуществляя лечение субъекта. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение дополнительного средства.

В другом аспекте в настоящем документе раскрыт способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту ингибитора EGFR в комбинации с двойным ингибитором RAF/MEK (например, VS-6766) или фармацевтически приемлемой солью вышеуказанного, таким образом, осуществляя лечение субъекта. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение дополнительного средства.

В некоторых вариантах осуществления способов, описанных в настоящем документе, продолжительность ответа на ингибитор EGFR может быть уменьшена путем введения субъекту, нуждающемуся в этом, ингибитора EGFR в комбинации с ингибитором MEK. В некоторых вариантах осуществления продолжительность ответа на ингибитор EGFR может быть уменьшена путем введения субъекту, нуждающемуся в этом, ингибитора EGFR в комбинации с ингибитором RAF/MEK (например, VS-6766). В некоторых вариантах осуществления комбинации, описанные в настоящем документе, могут улучшать серьезность и/или продолжительность ответа (например, противоопухолевый ответ) у субъекта.

Предполагаемый субъект для способов, описанных в настоящем документе, может быть идентифицирован (например, путем скрининга, например, секвенирования) как имеющий изменение EGFR.

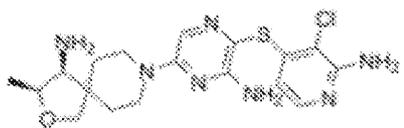
Способы, раскрытые в настоящем документе, также предусматривают лечение субъекта, идентифицированного как имеющий мутацию KRAS (например, мутацию KRAS G12X (например, KRAS G12V, KRAS G12D, KRAS G12A, KRAS G12R, KRAS G12S или KRAS G12C)), путем введения субъекту ингибитора MEK в комбинации с ингибитором EGFR, необязательно с дополнительным средством.

Способы, раскрытые в настоящем документе, также предусматривают лечение субъекта, идентифицированного как имеющий мутацию KRAS (например, мутацию KRAS G12X (например, KRAS G12V, KRAS G12D, KRAS G12A, KRAS G12R, KRAS G12S или KRAS G12C)), путем введения субъекту двойного ингибитора RAF/MEK (например, VS-6766) в комбинации с ингибитором EGFR, необязательно с дополнительным средством.

Ингибиторы фосфатазы-2, гомологичной Src (SHP2)

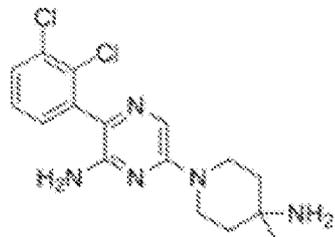
Примеры ингибиторов SHP2 включают, но не ограничиваются ими:

TNO-155 (Novartis AG), имеющий следующую структуру:



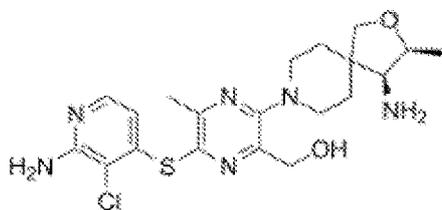
;

SHP099, имеющий следующую структуру:

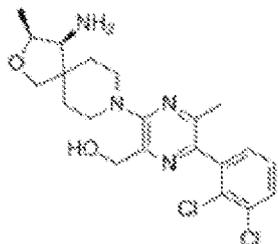


;

RMC-4630 (Revolution Medicines), имеющий следующую структуру:

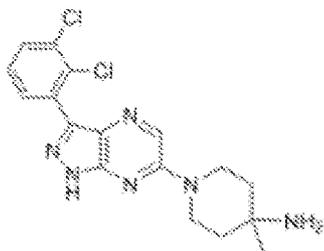


RMC-4550 (Revolution Medicines), имеющий следующую структуру:



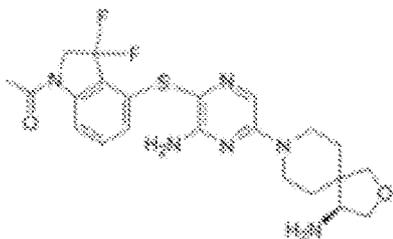
;

IACS-13909, имеющий следующую структуру:



;

JAB-3068 (Jacobio Pharmaceuticals Co Ltd), имеющий следующую структуру:



;

JAB-3312 (Jacobio Pharmaceuticals Co Ltd); RLY-1971 (Relay Therapeutics Inc); BBP-398 (Navire Pharma Inc); ERAS-601 (ERASCA); HBI-2376 (HUYA Bioscience International LLC); ICP-189 (InnoCare Pharma Ltd), BR790 (Shanghai Blueray Biopharma); ETS-001 (Shanghai ETERN Biopharma); PF-07284892 (Pfizer); RX-SHP2i (Redx Pharma); SH3809 (Nanjing Sanhome Pharmaceutical); TAS-ASTX (Taiho Oncology); X-37-SHP2 (X-37); и их гидраты, сольваты и фармацевтически приемлемые соли.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор SHP2 представляет собой ERAS-601, TNO-155, SHP099, RMC-4630, RMC-4550, IACS-13909, JAB-3068, JAB-3312, RLY-1971, BBP-398, HBI-2376 или ICP-189, или его гидрат, сольват или фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор SHP2 представляет собой ERAS-601, JAB-3068, RMC-4630, TNO-155, JAB-3312, RLY-1971, BBP-398, HBI-2376, ICP-189 или RMC-4550, или его гидрат, сольват или фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор SHP2 вводят по меньшей мере раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления ингибитор SHP2 вводят по меньшей мере один раз в день. В некоторых вариантах осуществления ингибитор SHP2 вводят один раз в день. В некоторых вариантах осуществления ингибитор SHP2 вводят два раза в день. В некоторых вариантах осуществления ингибитор SHP2 вводят перорально.

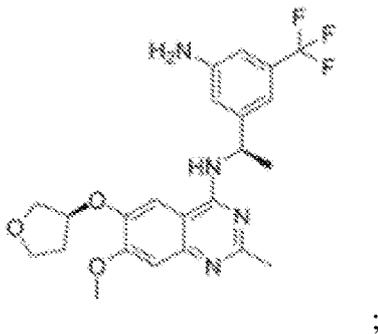
В некоторых вариантах осуществления ингибитор SHP2 вводят в дозе от примерно 0,1 мг до примерно 5000 мг, например, от примерно 1 мг до примерно 3000 мг, от примерно 1 мг до примерно 1000 мг, от примерно 1 мг до примерно 500 мг, от примерно 1 мг до примерно 100 мг, от примерно 10 мг до примерно 2000 мг, например, от примерно 100 мг до примерно 2000 мг, от примерно 100 мг до примерно 1500 мг, от примерно 100 мг до примерно 1000 мг, от примерно 100 мг до примерно 800 мг, от примерно 100 мг до примерно 600 мг, от примерно 100 мг до примерно 400 мг, от примерно 100 мг до примерно 200 мг, от примерно 200 мг до примерно 2000 мг, от примерно 200 мг до примерно 1500 мг, от примерно 200 мг до примерно 1000 мг, от примерно 200 мг до примерно 800 мг, от примерно 200 мг до примерно 600 мг, от примерно 200 мг до примерно 400 мг, от примерно 400 мг до примерно 2000 мг, от примерно 400 мг до примерно 1500 мг, от примерно 400 мг до примерно 1000 мг, от примерно 400 мг до примерно 800 мг, от примерно 400 мг до примерно 600 мг, от примерно 600 мг до примерно 2000 мг, от примерно 600 мг до примерно 1500 мг, от примерно 600 мг до примерно 1000 мг, от примерно 600 мг до примерно 800 мг, от примерно 800 мг до примерно 2000 мг, 800 мг до примерно 1500 мг, от примерно 800 мг до примерно 1000 мг, от примерно 600 мг до примерно 2000 мг, от примерно 600 мг до примерно 1500 мг, от примерно 600 мг до примерно 1000 мг, от примерно 600 мг до примерно 800 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления ингибитор SHP2 вводят в дозе примерно 1 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления ингибитор SHP2 вводят в дозе примерно 5 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления ингибитор SHP2 вводят в дозе примерно 10 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления

ингибитор SHP2 вводят в дозе примерно 50 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления ингибитор SHP2 вводят в дозе примерно 100 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления ингибитор SHP2 вводят в дозе примерно 200 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления ингибитор SHP2 вводят в дозе примерно 300 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления ингибитор SHP2 вводят в дозе примерно 400 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления ингибитор SHP2 вводят в дозе примерно 500 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления ингибитор SHP2 вводят в дозе примерно 600 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления ингибитор SHP2 вводят в дозе примерно 700 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления ингибитор SHP2 вводят в дозе примерно 800 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления ингибитор SHP2 вводят в дозе примерно 900 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления ингибитор SHP2 вводят в дозе примерно 1000 мг на введение.

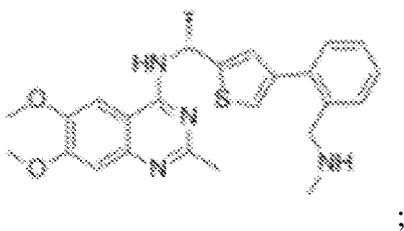
Ингибиторы SOS1

Примеры ингибиторов SOS1 включают, но не ограничиваются ими:

BI-3406, имеющий следующую структуру:



BAY-293, имеющий следующую структуру:



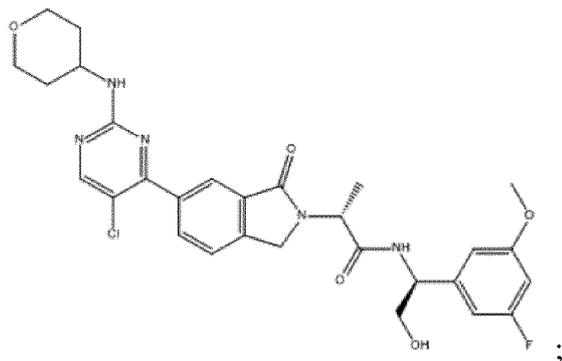
RMC-5845 (Revolution Medicines); SDGR-5 (Schrodinger LLC); BI-1701963 (Boehringer Ingelheim); BMS-SCH (Schrödinger); и SDGR5 (Schrödinger), и их гидраты, сольваты и фармацевтически приемлемые соли.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор SOS1 представляет собой BI-3406, BAY-293, RMC-5845 (Revolution Medicines), SDGR-5 (Schrodinger LLC) или BI-1701963 (Boehringer Ingelheim), или его гидрат, сольват или фармацевтически приемлемую соль.

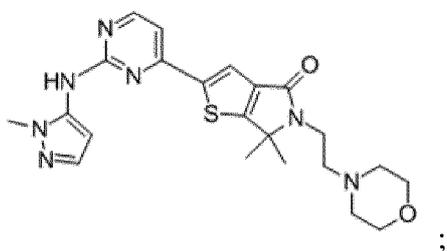
В некоторых вариантах осуществления ингибитор SOS1 представляет собой SDGR-5 (Schrodinger LLC) или BI-1701963 (Boehringer Ingelheim), или его гидрат, сольват или фармацевтически приемлемую соль.

Ингибиторы ERK1/2

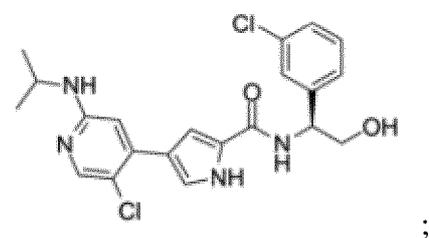
Примеры ингибиторов ERK1/2 включают, но не ограничиваются ими:
ASTX-029 (Astex Pharmaceuticals), имеющий следующую структуру:



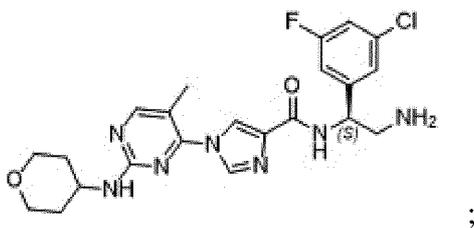
LY-3214996 (Eli Lilly and Co), имеющий следующую структуру:



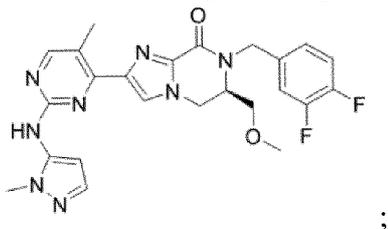
Уликсертиниб, имеющий следующую структуру:



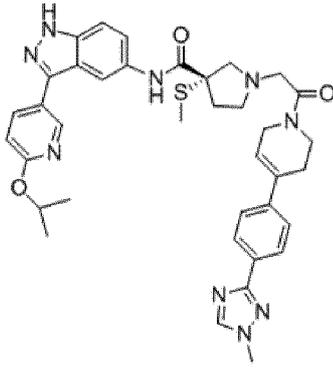
ASN-007 (Asana Biosciences), имеющий следующую структуру:



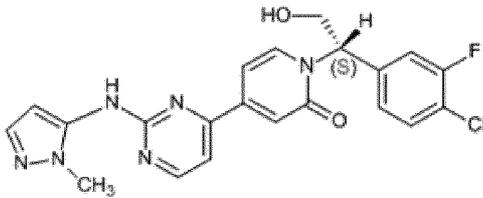
ATG-017 (Antegene Corp), имеющий следующую структуру:



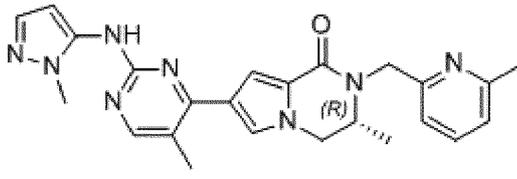
МК-8353 (Merck), имеющий следующую структуру:



равоксертиниб, имеющий структуру:



AZ6197 (AstraZeneca), имеющий следующую структуру:

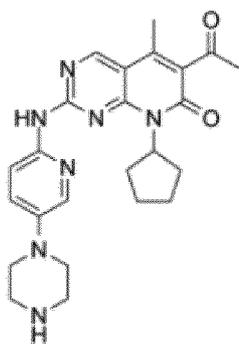


BPI-27336 (Betta Pharmaceuticals Co Ltd); JSI-1187 (JS InnoPharm Ltd); HH-2710 (Shanghai Haihe Biopharma Co Ltd); JRP-890 (Prous Institute for Biomedical Research SA); JRF-108 (Chengdu Jinrui Foundation Biotechnology Co Ltd); BI ERKi (Boehringer Ingelheim); CC-90003 (BMS); ERAS-007 (Erasca); HMPL-295 (Hutchmed); IPN-ERK (Ipsen); KO-947 (Kura Oncology); LTT462 (Novartis); SCH772984 (Astex Pharmaceuticals); TK216 (Oncternal Therapeutics), и их гидраты, сольваты и фармацевтически приемлемые соли.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор ERK 1/2 представляет собой ASTX-029 (Astex Pharmaceuticals), HH-2710 (Shanghai Haihe Biopharma Co Ltd), LY-3214996 (Eli Lilly and Co), уликсертиниб, ASN-007 (Asana BioSciences), ATG-017 (Antegene Corp), BPI-27336 (Betta Pharmaceuticals Co Ltd), JSI-1187 (JS InnoPharm Ltd, Shanghai), МК-8353 (Merck), JRP-890 (Prous Institute for Biomedical Research SA), JRF-108 (Chengdu Jinrui Foundation Biotechnology Co Ltd), или равоксертиниб, или его гидрат, сольват и фармацевтически приемлемую соль.

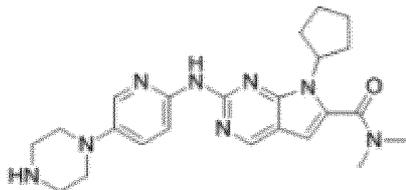
В некоторых вариантах осуществления ингибитор ERK1/2 вводят по меньшей мере раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления ингибитор ERK1/2 вводят по меньшей мере один раз в день. В некоторых вариантах осуществления ингибитор ERK1/2 вводят один раз в день. В некоторых вариантах осуществления ингибитор ERK1/2 вводят два раза в день. В некоторых вариантах осуществления ингибитор ERK1/2 вводят перорально.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор ERK1/2 вводят в дозе от



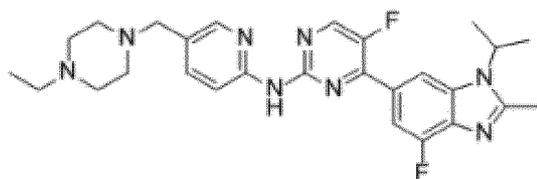
;

рибоциклиб, имеющий структуру:



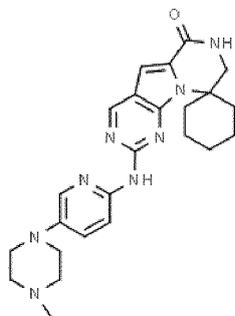
;

абемациклиб, имеющий структуру:



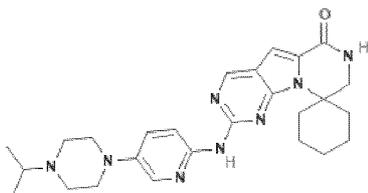
;

SHR-6390 (Jiangsu Hengrui Medicine Co Ltd); имеющий следующую структуру:



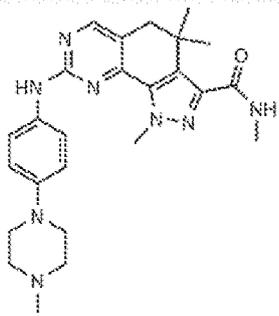
;

лероциклиб, имеющий следующую структуру:



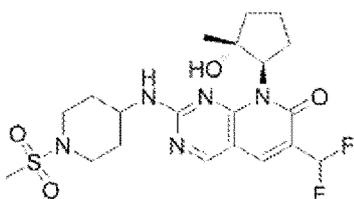
;

милциклиб, имеющий следующую структуру:



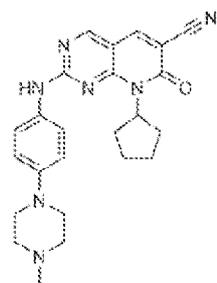
;

PF-06873600 (Pfizer Inc), имеющий следующую структуру:



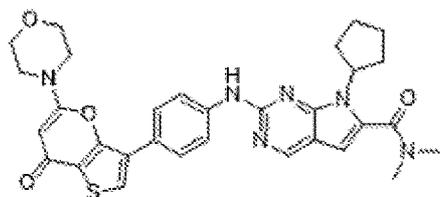
;

ON-123300 (HanX Biopharmaceuticals Inc), имеющий следующую структуру:



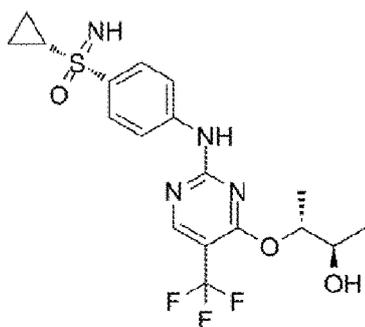
;

SRX-3177 (SignalRx Pharmaceuticals Inc), имеющий следующую структуру:



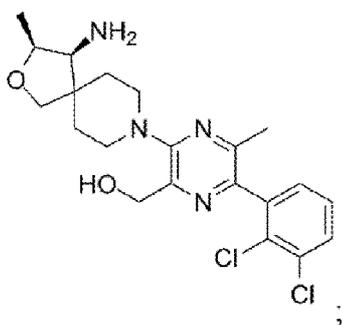
;

Ронициклиб (Bayer), имеющий следующую структуру:



;

RMC-4550 (Revolution Medicines Inc), имеющий следующую структуру:



GLR-2007 (Gan and Lee Pharmaceuticals); RP-CDK4/6 (Rhizen Pharmaceuticals); TQB 3303 (Chia Tai Tianqing Pharmaceutical); трилациклиб (G1 Therapeutics); FCN-437c (Fochon Pharmaceutical Ltd); XZP-3287 (Sihuan Pharmaceutical Holdings Group Ltd); BEBT-209 (Guangzhou BeBetter Medicine Technology Co Ltd); BPI-16350 (Betta Pharmaceuticals Co Ltd); CS-3002 (CStone Pharmaceuticals Co Ltd); HS-10342 (Jiangsu Hansoh Pharmaceutical Group Co Ltd); TY-302 (Tetranov International Inc); воруциклиб; BPI-1178 (Beta Pharma Inc); NUV-422 (Nuvation Bio Inc); AU-294 (Aucentra Therapeutics Pty Ltd); ETH-155008 (Shengke Pharmaceuticals Ltd, Jiangsu); HEC-80797 (HEC Pharm Co Ltd); JS-104 (Rizen Biosciences Co Ltd, Suzhou); PF-07220060 (Pfizer Inc); и VS-2370 (ViroStatics srl), и их гидраты, сольваты и фармацевтически приемлемые соли.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор CDK4/6 представляет собой SHR-6390, FCN-437c, лероциклиб, милциклиб, PF-06873600, XZP-3287, BEBT-209, BPI-16350, CS-3002, HS-10342, ON-123300, TY-302, воруциклиб, BPI-1178, NUV-422, AU-294, ETH-155008, HEC-80797, JS-104, PF-07220060, RMC-4550, SRX-3177, VS-2370, палбоциклиб, рибоциклиб (например, рибоциклиб сукцинат), летрозол+рибоциклиб сукцинат или абемациклиб, или его сольват, гидрат или фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор CDK4/6 представляет собой ETH-155008, HEC-80797, JS-104, PF-07220060, RMC-4550, SRX-3177, VS-2370, палбоциклиб, рибоциклиб (например, рибоциклиб сукцинат), летрозол+рибоциклиб сукцинат или абемациклиб, или его сольват, гидрат или фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор CDK4/6 вводят по меньшей мере раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CDK4/6 вводят по меньшей мере один раз в день. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CDK4/6 вводят один раз в день. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CDK4/6 вводят два раза в день. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CDK4/6 вводят перорально.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор CDK4/6 вводят в дозе от примерно 0,1 мг до примерно 5000 мг, например, от примерно 1 мг до примерно 3000 мг, от примерно 1 мг до примерно 1000 мг, от примерно 1 мг до примерно 500 мг, от примерно 1 мг до примерно 100 мг, от примерно 10 мг до примерно 2000 мг, например, от

примерно 100 мг до примерно 2000 мг, от примерно 100 мг до примерно 1500 мг, от примерно 100 мг до примерно 1000 мг, от примерно 100 мг до примерно 800 мг, от примерно 100 мг до примерно 600 мг, от примерно 100 мг до примерно 400 мг, от примерно 100 мг до примерно 200 мг, от примерно 200 мг до примерно 2000 мг, от примерно 200 мг до примерно 1500 мг, от примерно 200 мг до примерно 1000 мг, от примерно 200 мг до примерно 800 мг, от примерно 200 мг до примерно 600 мг, от примерно 200 мг до примерно 400 мг, от примерно 400 мг до примерно 2000 мг, от примерно 400 мг до примерно 1500 мг, от примерно 400 мг до примерно 1000 мг, от примерно 400 мг до примерно 800 мг, от примерно 400 мг до примерно 600 мг, от примерно 600 мг до примерно 2000 мг, от примерно 600 мг до примерно 1500 мг, от примерно 600 мг до примерно 1000 мг, от примерно 600 мг до примерно 800 мг, от примерно 800 мг до примерно 2000 мг, 800 мг до примерно 1500 мг, от примерно 800 мг до примерно 1000 мг, от примерно 600 мг до примерно 2000 мг, от примерно 600 мг до примерно 1500 мг, от примерно 600 мг до примерно 1000 мг, от примерно 600 мг до примерно 800 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CDK4/6 вводят в дозе примерно 1 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CDK4/6 вводят в дозе примерно 5 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CDK4/6 вводят в дозе примерно 10 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CDK4/6 вводят в дозе примерно 50 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CDK4/6 вводят в дозе примерно 100 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CDK4/6 вводят в дозе примерно 200 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CDK4/6 вводят в дозе примерно 300 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CDK4/6 вводят в дозе примерно 400 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CDK4/6 вводят в дозе примерно 500 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CDK4/6 вводят в дозе примерно 600 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CDK4/6 вводят в дозе примерно 700 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CDK4/6 вводят в дозе примерно 800 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CDK4/6 вводят в дозе примерно 900 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CDK4/6 вводят в дозе примерно 1000 мг на введение.

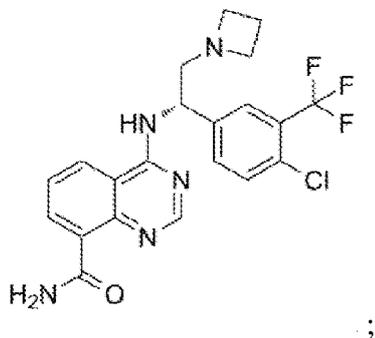
Ингибиторы АКТ

Примеры ингибиторов АКТ включают, но не ограничиваются ими:

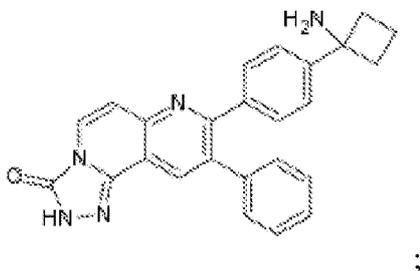
капивасертиб; ипатасертиб; афурсертиба гидрохлорид; мирансертиб мезилат; траметиниба диметилсульфоксид+упросертиб; упросертиб; боруссертиб; LY-2503029 (Eli Lilly and Co); COTI-2 (Cottinga Pharmaceuticals Inc); МК-2206+селуметиниб сульфат (Merck & Co Inc); PTX-200 (Prescient Therapeutics Ltd); ARQ-751 (vevorisertib, Merck & Co Inc); ALM-301 (Almac Discovery Ltd); DC-120 (Guangzhou Institute of Biomedicine and Health); FXY-1 (Krisani Bio Sciences Pvt Ltd); JRP-890 (Prous Institute for Biomedical Research SA);

KS-99 (Pennsylvania State University); NISC-6 (Pennsylvania State University); RX-0201 (Zhejiang Haichang Biotechnology Co Ltd); RX-0301 (Zhejiang Haichang Biotechnology Co Ltd);

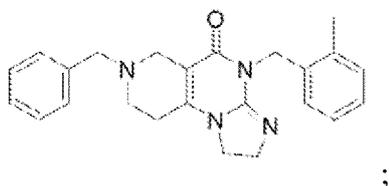
M2698 (Merck), имеющий следующую структуру:



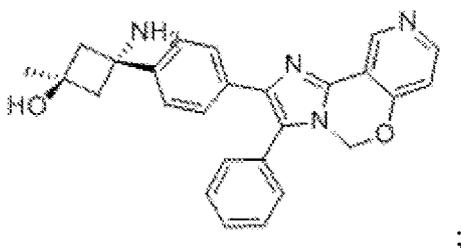
MK-2206 (Merck & Co Inc), имеющий следующую структуру:



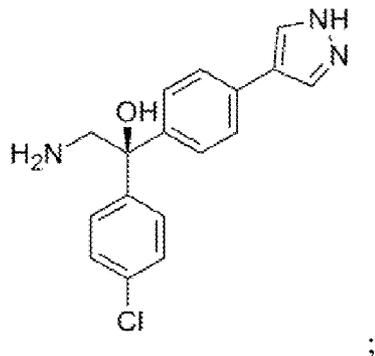
ONC-201 (Ohara Pharmaceutical Co Ltd), имеющий следующую структуру:



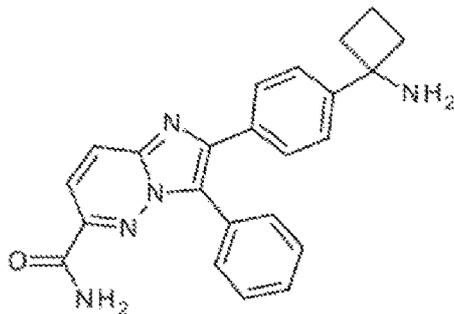
TAS-117 (Taiho Pharmaceutical Co Ltd), имеющий следующую структуру:



AT-13148 (Astex Pharmaceuticals Inc), имеющий следующую структуру:

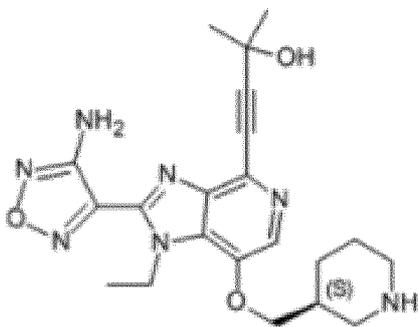


BAY-1125976 (Bayer AG), имеющий структуру:



; и

GSK690693, имеющий структуру:



;

и их гидраты, сольваты и фармацевтически приемлемые соли.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор АКТ представляет собой капивасертиб, ипатасертиб, LY-2503029, афурсертиба гидрохлорид, СОТI-2, мирансертиб мезилат, МК-2206, МК-2206+селуметиниб сульфат, ОNС-201, РТХ-200, ТАС-117, траметиниба диметилсульфоксид+упросертиб, упросертиб, АRQ-751, АТ-13148, М2698, АLМ-301, ВАУ-1125976, боруссертиб, DС-120, FХУ-1, JRP-890, KС-99, NISC-6, RХ-0201 или RХ-0301, или его сольват, гидрат или фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор АКТ вводят по меньшей мере раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления ингибитор АКТ вводят по меньшей мере один раз в день. В некоторых вариантах осуществления ингибитор АКТ вводят один раз в день. В некоторых вариантах осуществления ингибитор АКТ вводят два раза в день. В некоторых вариантах осуществления ингибитор АКТ вводят перорально.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор АКТ вводят в дозе от примерно 0,1 мг до примерно 5000 мг, например, от примерно 1 мг до примерно 3000 мг, от примерно 1 мг до примерно 1000 мг, от примерно 1 мг до примерно 500 мг, от примерно 1 мг до примерно 100 мг, от примерно 10 мг до примерно 2000 мг, например, от примерно 100 мг до примерно 2000 мг, от примерно 100 мг до примерно 1500 мг, от примерно 100 мг до примерно 1000 мг, от примерно 100 мг до примерно 800 мг, от примерно 100 мг до примерно 600 мг, от примерно 100 мг до примерно 400 мг, от примерно 100 мг до примерно 200 мг, от примерно 200 мг до примерно 2000 мг, от примерно 200 мг до примерно 1500 мг, от примерно 200 мг до примерно 1000 мг, от примерно 200 мг до примерно 800 мг, от примерно 200 мг до примерно 600 мг, от примерно 200 мг до

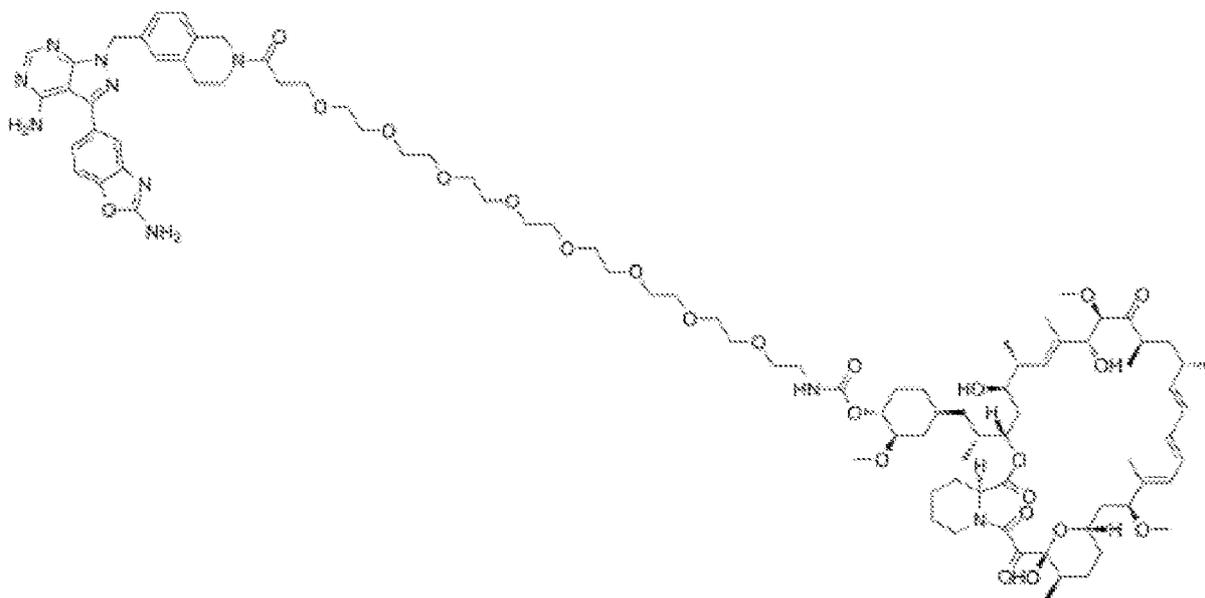
примерно 400 мг, от примерно 400 мг до примерно 2000 мг, от примерно 400 мг до примерно 1500 мг, от примерно 400 мг до примерно 1000 мг, от примерно 400 мг до примерно 800 мг, от примерно 400 мг до примерно 600 мг, от примерно 600 мг до примерно 2000 мг, от примерно 600 мг до примерно 1500 мг, от примерно 600 мг до примерно 1000 мг, от примерно 600 мг до примерно 800 мг, от примерно 800 мг до примерно 2000 мг, 800 мг до примерно 1500 мг, от примерно 800 мг до примерно 1000 мг, от примерно 600 мг до примерно 2000 мг, от примерно 600 мг до примерно 1500 мг, от примерно 600 мг до примерно 1000 мг, от примерно 600 мг до примерно 800 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления ингибитор АКТ вводят в дозе примерно 1 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления ингибитор АКТ вводят в дозе примерно 5 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления ингибитор АКТ вводят в дозе примерно 10 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления ингибитор АКТ вводят в дозе примерно 50 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления ингибитор АКТ вводят в дозе примерно 100 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления ингибитор АКТ вводят в дозе примерно 200 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления ингибитор АКТ вводят в дозе примерно 300 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления ингибитор АКТ вводят в дозе примерно 400 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления ингибитор АКТ вводят в дозе примерно 500 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления ингибитор АКТ вводят в дозе примерно 600 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления ингибитор АКТ вводят в дозе примерно 700 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления ингибитор АКТ вводят в дозе примерно 800 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления ингибитор АКТ вводят в дозе примерно 900 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления ингибитор АКТ вводят в дозе примерно 1000 мг на введение.

Ингибиторы mTOR

Примеры ингибиторов mTOR включают, но не ограничиваются ими: эверолимус; зортресс; сиролимус; темсиролимус; сиролимус, связанный с альбумином; дактолисиба тозилат; онатасертиб; DTRMWXHS-12+эверолимус+помалидомид (Zhejiang DTRM Biopharma LLC); бимиралисиб; монепантел; сапанисертиб; паклитаксел+сиролимус+танеспимицин (Co-D Therapeutics Inc); сиролимус; вистусертиб; деторсертиб; омипалисиб; пуриностаг мезилат; NSC-765844 (National Cancer Institute US); OSU-53 (Ohio State University); OT-043 (Onco Therapies Inc); PQR-514 (PIQR Therapeutics AG); QR-213 (Qrono Inc); SN-202 (Sichuan Sinovation Bio-technology Co Ltd); SPR-965 (Sphaera Pharma Pte Ltd); TAM-03 (Mount Tam Biotechnologies Inc); FP-208 (Beijing Foreland Pharma Co Ltd); HEC-68498 (HEC Pharm Co Ltd); LXI-15029 (Shandong Luoxin Pharmaceutical Group Stock Co Ltd); PTX-367 (Palvella Therapeutics LLC); WXFL-10030390 (Shanghai Jiatao Pharmaceutical Technology Co Ltd); XP-105 (Xynomic Pharmaceuticals Holdings Inc); AL-58805 (Advenchen Laboratories LLC); AL-58922 (Advenchen Laboratories LLC); AUM-302 (AUM Biosciences Pte Ltd); CA-102 (Curigin Co Ltd); CA-103 (Curigin Co

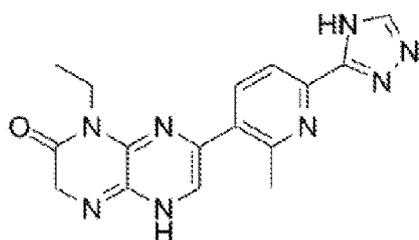
Ltd); CT-365 (HEC Pharm Co Ltd); DFN-529 (Diffusion Pharmaceuticals Inc); DHM-25 (University of Rennes I);

RMC-5552 (Revolution Medicines Inc), имеющий следующую структуру:



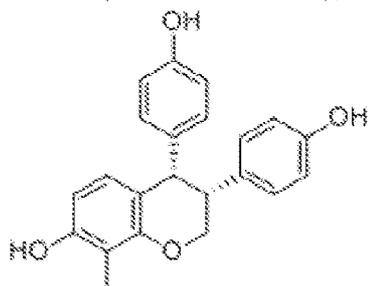
;

CC-115 (Bristol-Myers Squibb Co), имеющий следующую структуру:



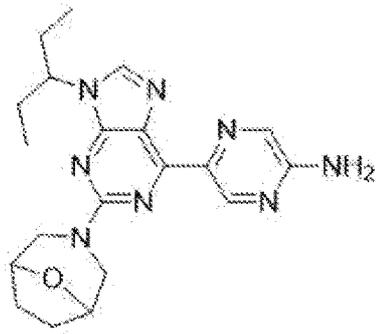
;

ME-344 (MEI Pharma Inc), имеющий следующую структуру:



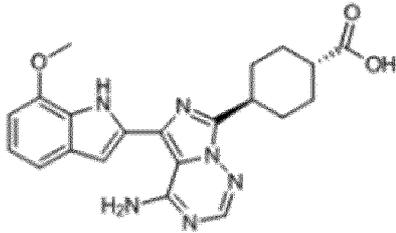
;

FT-1518 (FTG Bio LLC), имеющий следующую структуру:



; и

OSI-027, имеющий структуру:



;

и их гидраты, сольваты и фармацевтически приемлемые соли.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор mTOR представляет собой эверолимус, зортресс, сиролимус, темсиролимус, сиролимус, связанный с альбумином, дактолисиба тозилат, онатасертиб, DTRMWXHS-12+эверолимус+помалидомид, бимиралисиб, CC-115, монепантел, сапанисертиб, сиролимус, вистусертиб, деторсертиб, FP-208, HEC-68498, LXI-15029, ME-344, PTX-367, WXFL-10030390, XP-105, паклитаксел+сиролимус+танеспимицин, AL-58805, AL-58922, AUM-302, CA-102, CA-103, CT-365, DFN-529, DHM-25, FT-1518, NSC-765844, омпалисиб, OSU-53, OT-043, PQR-514, пуриностаг мезилат, QR-213, RMC-5552, SN-202, SPR-965, TAM-03 или OSI-027, или его сольват, гидрат или фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления ингибитор mTOR представляет собой эверолимус или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор mTOR вводят по меньшей мере раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления ингибитор mTOR вводят по меньшей мере один раз в день. В некоторых вариантах осуществления ингибитор mTOR вводят один раз в день. В некоторых вариантах осуществления ингибитор mTOR вводят два раза в день. В некоторых вариантах осуществления ингибитор mTOR вводят перорально.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор mTOR вводят в дозе от примерно 0,1 мг до примерно 5000 мг, например, от примерно 1 мг до примерно 3000 мг, от примерно 1 мг до примерно 1000 мг, от примерно 1 мг до примерно 500 мг, от примерно 1 мг до примерно 100 мг, от примерно 10 мг до примерно 2000 мг, например, от примерно 100 мг до примерно 2000 мг, от примерно 100 мг до примерно 1500 мг, от примерно 100 мг до примерно 1000 мг, от примерно 100 мг до примерно 800 мг, от примерно 100 мг до примерно 600 мг, от примерно 100 мг до примерно 400 мг, от

примерно 100 мг до примерно 200 мг, от примерно 200 мг до примерно 2000 мг, от примерно 200 мг до примерно 1500 мг, от примерно 200 мг до примерно 1000 мг, от примерно 200 мг до примерно 800 мг, от примерно 200 мг до примерно 600 мг, от примерно 200 мг до примерно 400 мг, от примерно 400 мг до примерно 2000 мг, от примерно 400 мг до примерно 1500 мг, от примерно 400 мг до примерно 1000 мг, от примерно 400 мг до примерно 800 мг, от примерно 400 мг до примерно 600 мг, от примерно 600 мг до примерно 2000 мг, от примерно 600 мг до примерно 1500 мг, от примерно 600 мг до примерно 1000 мг, от примерно 600 мг до примерно 800 мг, от примерно 800 мг до примерно 2000 мг, 800 мг до примерно 1500 мг, от примерно 800 мг до примерно 1000 мг, от примерно 600 мг до примерно 2000 мг, от примерно 600 мг до примерно 1500 мг, от примерно 600 мг до примерно 1000 мг, от примерно 600 мг до примерно 800 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления ингибитор mTOR вводят в дозе примерно 1 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления ингибитор mTOR вводят в дозе примерно 5 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления ингибитор mTOR вводят в дозе примерно 10 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления ингибитор mTOR вводят в дозе примерно 50 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления ингибитор mTOR вводят в дозе примерно 100 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления ингибитор mTOR вводят в дозе примерно 200 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления ингибитор mTOR вводят в дозе примерно 300 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления ингибитор mTOR вводят в дозе примерно 400 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления ингибитор mTOR вводят в дозе примерно 500 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления ингибитор mTOR вводят в дозе примерно 600 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления ингибитор mTOR вводят в дозе примерно 700 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления ингибитор mTOR вводят в дозе примерно 800 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления ингибитор mTOR вводят в дозе примерно 900 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления ингибитор mTOR вводят в дозе примерно 1000 мг на введение.

Ингибиторы рап-HER

Примеры ингибиторов рап-HER включают, но не ограничиваются ими:

ZW49 (Zymeworks), PB 357 (Pfizer), MP 0274 (Molecular Partners), VRN 07 (Voltronoi), сапитиниб, зенкутузумаб, позиотиниб, мобоцертиниб, валитиниб, пиротиниб, лапатиниб, афатиниб, нератиниб или дакомитиниб, и

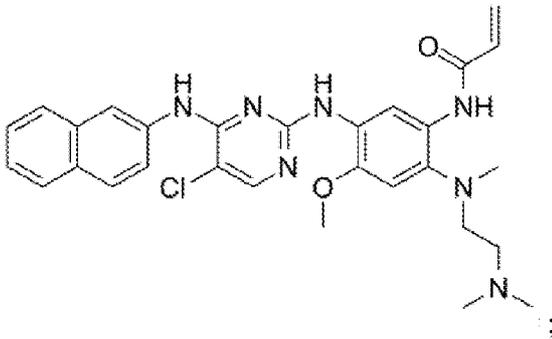
BDTX 189, имеющий следующую структуру:

примерно 800 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления ингибитор рап-HER вводят в дозе примерно 1 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления ингибитор рап-HER вводят в дозе примерно 5 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления ингибитор рап-HER вводят в дозе примерно 10 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления ингибитор рап-HER вводят в дозе примерно 50 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления ингибитор рап-HER вводят в дозе примерно 100 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления ингибитор рап-HER вводят в дозе примерно 200 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления ингибитор рап-HER вводят в дозе примерно 300 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления ингибитор рап-HER вводят в дозе примерно 400 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления ингибитор рап-HER вводят в дозе примерно 500 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления ингибитор рап-HER вводят в дозе примерно 600 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления ингибитор рап-HER вводят в дозе примерно 700 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления ингибитор рап-HER вводят в дозе примерно 800 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления ингибитор рап-HER вводят в дозе примерно 900 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления ингибитор рап-HER вводят в дозе примерно 1000 мг на введение.

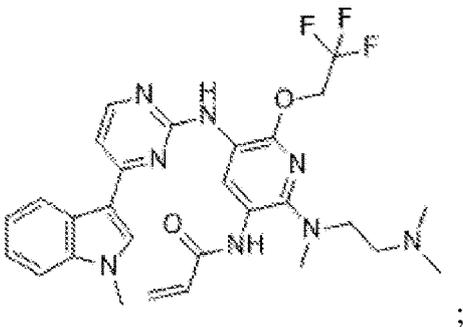
Ингибиторы EGFR

Примеры ингибиторов EGFR включают, но не ограничиваются ими:

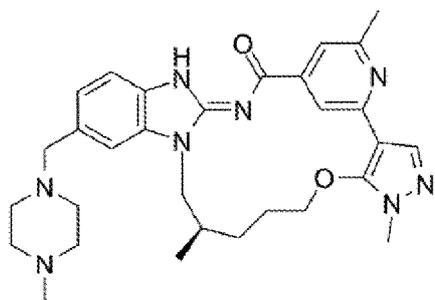
ASK-120067 (Jiangsu Aosaikang Pharmaceutical Co Ltd), имеющий следующую структуру:



AST-2818 (Allist Shanghai Pharmaceutical Technology Co Ltd), имеющий следующую структуру:

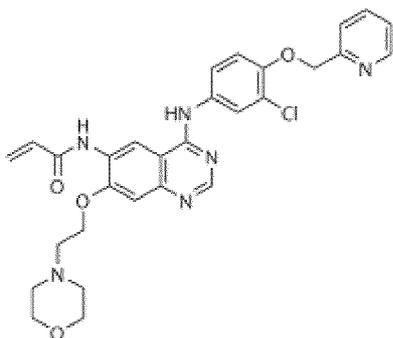


VI-4020, имеющий следующую структуру:



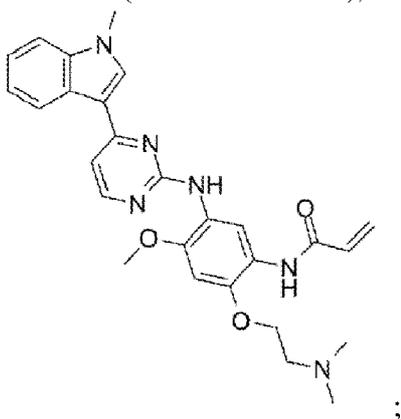
;

BDTX-189 (Black Diamond Therapeutics Inc), имеющий следующую структуру:



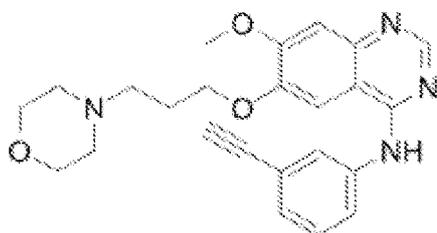
;

BPI-7711 (Beta Pharma Inc), имеющий следующую структуру:



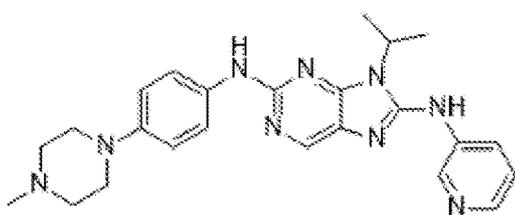
;

NRC-2694 (Natco Pharma Ltd), имеющий следующую структуру:



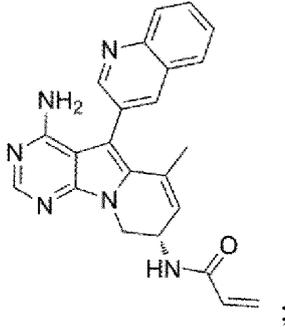
;

SKLB-1028 (CSPC Pharmaceutical Group Ltd), имеющий следующую структуру:

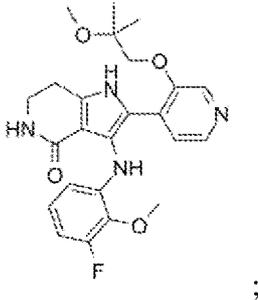


;

TAS-6417 (Cullinan Oncology LLC), имеющий следующую структуру:



BAY-2476568 (Bayer), имеющий следующую структуру:



доксорубин+эрлотиниб, футуксимаб+модотуксимаб, абивертиниба малеат, АВР-1119 (AB Pharma Ltd), АВР-1130 (AB Pharma Ltd), афатиниб, афатиниба дималеат, АG-101 (Arrogene Inc), АL-6802 (Jiangsu Simcere Pharmaceutical Co Ltd), альмонертиниба мезилат, АМ-105 (AbClon Inc), амелимумаб, амивантамаб, АМХ-3009 (Arromax Pharmatech Co Ltd), АPL-1898 (Wigen Biomedicine Technology (Shanghai) Co Ltd), ВВТ-176 (Bridge Biotherapeutics Inc), ВЕВТ-108 (Guangzhou BeBetter Medicine Technology Co Ltd), ВЕВТ-109 (Guangzhou BeBetter Medicine Technology Co Ltd), ВН-2922 (Beijing Hanmi Pharmaceutical Co Ltd), ВLU-4810 (Blueprint Medicines Corp), ВМХ-002 (Biomunex Pharmaceuticals), ВO-1978 (National Yang Ming University), ВPI-15086 (Betta Pharmaceuticals Co Ltd), бригаиниб, С-005 (Wuxi Shuangliang Biotechnology Co Ltd), цетуксимаб, СК-101 (Checkpoint Therapeutics Inc), СLM-29 (University of Pisa), СLM-3 (University of Pisa), СМАВ-017 (Mabpharm Ltd), СR-13626 (Rottapharm Biotech Srl), СSHEGF-29 (Guangzhou Institute of Biomedicine and Health), D-0316 (InventisBio Inc), D2C7-IT+PVSRIPO (Istari Oncology Inc), дабрафениба мезилат+панитумумаб+траметиниба диметилсульфоксид, дакомитиниб, DBPR-112 (National Health Research Institutes), депатуксизумаб, DGD-1202 (MAIA Biotechnology Inc), докситиниба мезилат, DZD-9008 (Dizal (Jiangsu) Pharmaceutical Co Ltd), ЕO-1001 (Senz Oncology Pty Ltd), эпертиниб, эрлотиниб (например, эрлотиниб гидрохлорид), ES-072 (Apollocomics Inc), FCN-411 (Fochon Pharma Inc), FHND-9041 (Jiangsu Zhengda Fenghai Pharmaceutical Co Ltd), FLAG-001 (Flag Therapeutics Inc), FLAG-003 (Flag Therapeutics Inc), FmAb-2 (Biocon Ltd), GB-263 (Genor BioPharma Co Ltd), GC-1118A (GC Pharma), гефитиниб, GS-03+осимертиниб (National Taiwan University), HA-12128 (CSPC Pharmaceutical Group Ltd), HMPL-309 (Hutchison MediPharma Ltd), HMPL-813 (Hutchison MediPharma Ltd), HS-627 (Zhejiang Hisun Pharmaceutical Co Ltd), икотиниба гидрохлорид, JMT-101 (CSPC Pharmaceutical Group

Ltd), JRF-103 (Chengdu Jinrui Foundation Biotechnology Co Ltd), JZB-29 (Shanghai Jing Ze Biotechnology Co Ltd), KBP-5209 (XuanZhu Pharma Co Ltd), KNP-501 (Kanaph Therapeutics Inc), KU-004 (Jiangsu Kanion Pharmaceutical Co Ltd), лапатиниб (например, лапатиниба дитозилат), ларотиниб, лазертиниб, лифирафениба малеат, MCLA-129 (Merus NV), MCLA-158 (Merus NV), MDC-22 (Medicon Pharmaceuticals Inc), мобоцертиниб, mRX-7 (MiReven Pty Ltd), MTX-211 (Mekanistic Therapeutics LLC), MVC-101 (Maverick Therapeutics Inc), накотиниба мезилат, назартиниба мезилат, нецитумумаб, нератиниб, нимотузумаб, NT-004 (NewGen Therapeutics Inc), NT-113 (NewGen Therapeutics Inc), OBX-1012 (Oncobix Co Ltd), олмутиниба гидрохлорид, осимертиниб (например, осимертиниб мезилат), панитумумаб, PB-357 (Puma Biotechnology Inc), позиотиниб, пиротиниб, QL-1105 (Qilu Pharmaceutical Co Ltd), QL-1203 (Qilu Pharmaceutical Co Ltd), RXDX-105 (agerafenib, Teva Pharmaceutical Industries Ltd), SAH-EJ1 (Arizona Cancer Therapeutics LLC), сапитиниб, SCT-200 (Beijing Shenzhou Cell Biotechnology Group Co Ltd), селатиниба дитозилат, сиротиниб, SKLB-1206 (Sichuan University), SPH-118811 (Shanghai Pharmaceutical Group Co Ltd), SYN-004 (Synermore Biologics Co Ltd), тезеватиниба тозилат, TGRX-360 (Shenzhen Targetrx Inc), томузотуксимаб, TQB-3804 (Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group Co Ltd), UBP-1215 (Chi Cheung (Shanghai) Biomedical Co Ltd), вандетаниб, варлитиниб, VRN-071918 (Voronoi Group), VRN-6 (Voronoi Group), WBP-297 (Hualan Biological Engineering Inc), WJ-13404 (Wigen Biomedicine Technology (Shanghai) Co Ltd), WSD-0922 (Wayshine Biopharma Inc), XZP-5809 (Sihuan Pharmaceutical Holdings Group Ltd), инлитиниб, YZJ-0318 (Yangtze River Pharmaceutical Group), ZNE-4 (Zentalis Pharmaceuticals Inc), зорифертиниб, ZR-2002 (McGill University) или ZSP-0391 (Guangdong Zhongsheng Pharmaceutical Co Ltd), JS-111 (Shanghai Junshi Biosciencce), LL-191 (Capella Therapeutics), ORIC-114 (Oric Pharmaceuticals), DS-2087b (Daiichi Sankyo), и их гидраты, сольваты и фармацевтически приемлемые соли.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор EGFR представляет собой доксорубицин+эрлотиниб, футуксимаб+модотуксимаб, абивертиниба малеат, ABP-1119, ABP-1130, афатиниба дималеат, AG-101, AL-6802, альмонертиниба мезилат, AM-105, амелимумаб, амивантамаб, AMX-3009, APL-1898, ASK-120067, AST-2818, BBT-176, BDTX-189, BEBT-108, BEBT-109, BH-2922, BLU-4810, BMX-002, BO-1978, BPI-15086, BPI-7711, бригатиниб, C-005, цетуксимаб, СК-101, CLM-29, CLM-3, CMAV-017, CR-13626, CSHEGF-29, D-0316, D2C7-IT+PVSRIP0, дабрафениба мезилат+панитумумаб+траметиниба диметилсульфоксид, дакомитиниб, DBPR-112, депатуксизумаб, DGD-1202, докситиниба мезилат, DZD-9008, EO-1001, эпертиниб, эрлотиниб (например, эрлотиниб гидрохлорид), ES-072, FCN-411, FHND-9041, FLAG-001, FLAG-003, FmAb-2, GB-263, GC-1118A, гефитиниб, GS-03+осимертиниб, HA-12128, HMPL-309, HMPL-813, HS-627, икотиниба гидрохлорид, JMT-101, JRF-103, JZB-29, KBP-5209, KNP-501, KU-004, лапатиниб (например, лапатиниба дитозилат), ларотиниб, лазертиниб, лифирафениба малеат, MCLA-129, MCLA-158, MDC-22, мобоцертиниб, mRX-7, MTX-211, MVC-101, накотиниба мезилат, назартиниба мезилат, нецитумумаб,

нератиниб, нимотузумаб, NRC-2694, NT-004, NT-113, OBX-1012, олмутиниба гидрохлорид, осимертиниб (например, осимертиниб мезилат), панитумумаб, PB-357, позиотиниб, пиротиниб, QL-1105, QL-1203, RXDX-105, SAH-EJ1, сапитиниб, SCT-200, селатиниба дитозилат, сиротиниб, SKLB-1028, SKLB-1206, SPH-118811, SYN-004, TAS-6417, тезеватиниба тозилат, TGRX-360, томузотуксимаб, TQB-3804, UBP-1215, вандетаниб, варлитиниб, VRN-071918, VRN-6, WBP-297, WJ-13404, WSD-0922, XZP-5809, инлитиниб, YZJ-0318, ZNE-4, зорифертиниб, ZR-2002, ZSP-0391, ORIC-114, DS-2087b, JS-111, LL-191, BI-4020 или BAY-2476568, или его сольват, гидрат или фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления ингибитор EGFR представляет собой афатиниб или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления ингибитор EGFR представляет собой осимертиниб или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор EGFR вводят по меньшей мере раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления ингибитор EGFR вводят по меньшей мере один раз в день. В некоторых вариантах осуществления ингибитор EGFR вводят один раз в день. В некоторых вариантах осуществления ингибитор EGFR вводят два раза в день. В некоторых вариантах осуществления ингибитор EGFR вводят перорально.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор EGFR вводят в дозе от примерно 0,1 мг до примерно 5000 мг, например, от примерно 1 мг до примерно 3000 мг, от примерно 1 мг до примерно 1000 мг, от примерно 1 мг до примерно 500 мг, от примерно 1 мг до примерно 100 мг, от примерно 10 мг до примерно 2000 мг, например, от примерно 100 мг до примерно 2000 мг, от примерно 100 мг до примерно 1500 мг, от примерно 100 мг до примерно 1000 мг, от примерно 100 мг до примерно 800 мг, от примерно 100 мг до примерно 600 мг, от примерно 100 мг до примерно 400 мг, от примерно 100 мг до примерно 200 мг, от примерно 200 мг до примерно 2000 мг, от примерно 200 мг до примерно 1500 мг, от примерно 200 мг до примерно 1000 мг, от примерно 200 мг до примерно 800 мг, от примерно 200 мг до примерно 600 мг, от примерно 200 мг до примерно 400 мг, от примерно 400 мг до примерно 2000 мг, от примерно 400 мг до примерно 1500 мг, от примерно 400 мг до примерно 1000 мг, от примерно 400 мг до примерно 800 мг, от примерно 400 мг до примерно 600 мг, от примерно 600 мг до примерно 2000 мг, от примерно 600 мг до примерно 1500 мг, от примерно 600 мг до примерно 1000 мг, от примерно 600 мг до примерно 800 мг, от примерно 800 мг до примерно 2000 мг, 800 мг до примерно 1500 мг, от примерно 800 мг до примерно 1000 мг, от примерно 600 мг до примерно 2000 мг, от примерно 600 мг до примерно 1500 мг, от примерно 600 мг до примерно 1000 мг, от примерно 600 мг до примерно 800 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления ингибитор EGFR вводят в дозе примерно 1 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления ингибитор EGFR вводят в дозе примерно 5 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления ингибитор EGFR вводят в дозе примерно 10 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления ингибитор EGFR вводят в дозе примерно 50 мг на введение. В некоторых

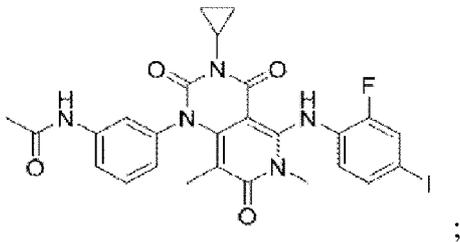
вариантах осуществления ингибитор EGFR вводят в дозе примерно 100 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления ингибитор EGFR вводят в дозе примерно 200 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления ингибитор EGFR вводят в дозе примерно 300 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления ингибитор EGFR вводят в дозе примерно 400 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления ингибитор EGFR вводят в дозе примерно 500 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления ингибитор EGFR вводят в дозе примерно 600 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления ингибитор EGFR вводят в дозе примерно 700 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления ингибитор EGFR вводят в дозе примерно 800 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления ингибитор EGFR вводят в дозе примерно 900 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления ингибитор EGFR вводят в дозе примерно 1000 мг на введение.

Ингибиторы MEK

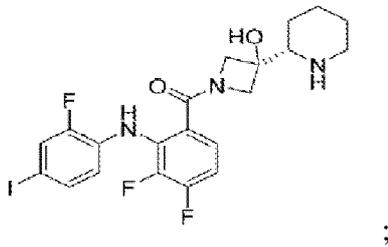
Ингибитор MEK может представлять собой малую молекулу или биологический ингибитор ферментов митоген-активированной протеинкиназы (МАРК) MEK1 и/или MEK2 (например, путь MAPK/ERK).

Примеры ингибиторов MEK включают, но не ограничиваются ими:

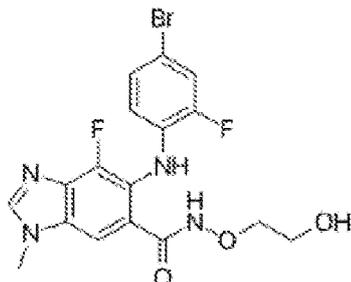
Траметиниб (также известный как Mekinst, GSK1120212), имеющий следующую структуру:



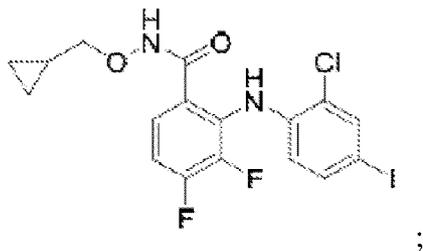
кобиметиниб (также известный как GDC-0973, XL518), имеющий следующую структуру:



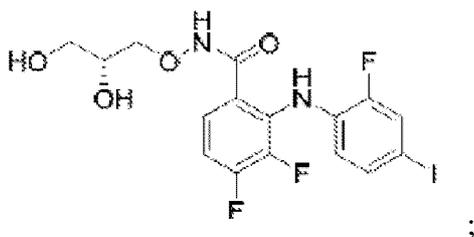
биниметиниб, имеющий следующую структуру:



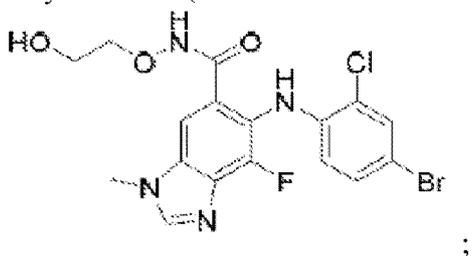
CI-1040 (также известный как PD184352), имеющий следующую структуру:



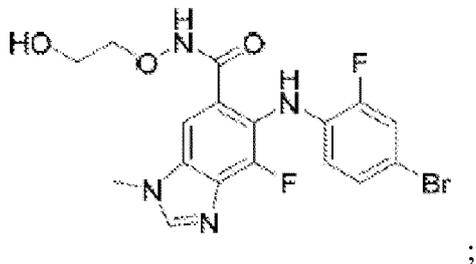
PD-325901, имеющий следующую структуру:



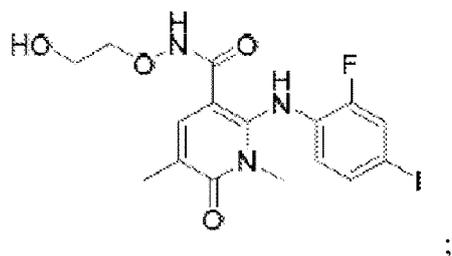
селуметиниб (также известный как AZD6244), имеющий следующую структуру:



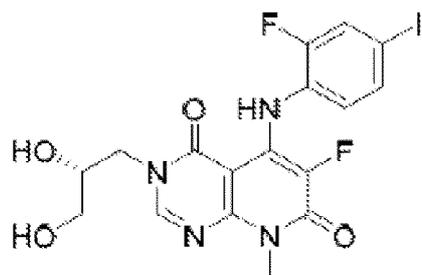
МЕК162, имеющий следующую структуру:



AZD8330, имеющий следующую структуру:

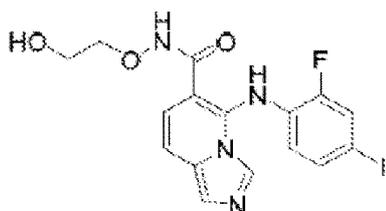


ТАК-733, имеющий следующую структуру:



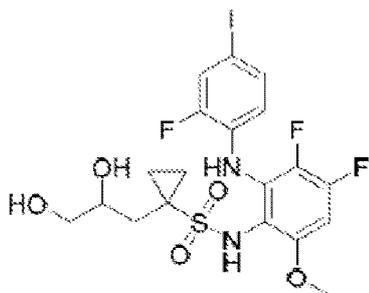
;

GDC-0623, имеющий следующую структуру:



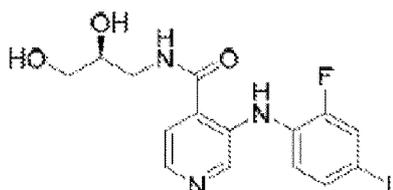
;

рефаметиниб (также известный как RDEA119; BAY 869766), имеющий следующую структуру:



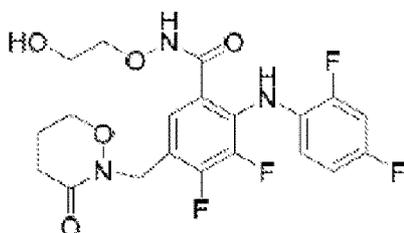
;

пимасертиб (также известный как AS4987655), имеющий следующую структуру:



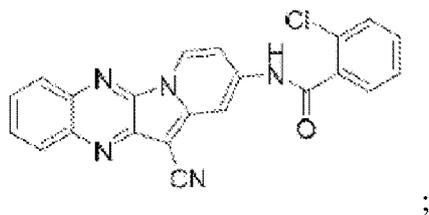
;

RO4987655 (также известный как CH4987655), имеющий следующую структуру:

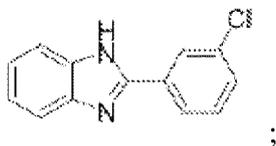


;

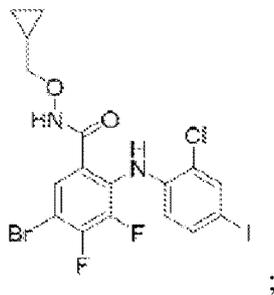
CInQ-03, имеющий следующую структуру:



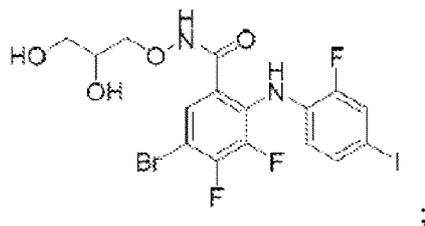
G-573, имеющий следующую структуру:



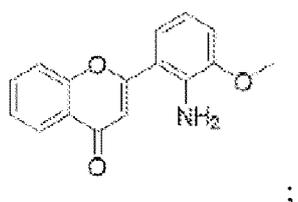
PD184161, имеющий следующую структуру:



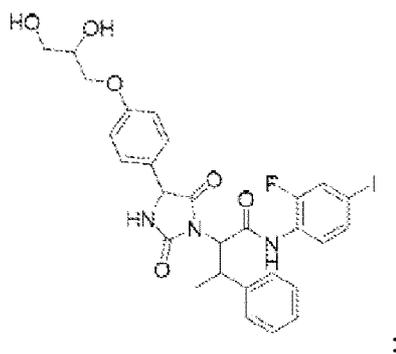
PD318088, имеющий следующую структуру:



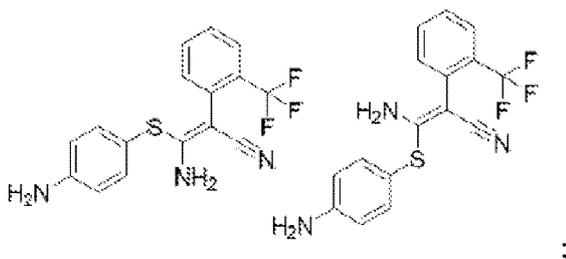
PD98059, имеющий следующую структуру:



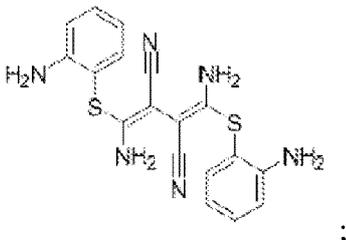
RO5068760, имеющий следующую структуру:



SL327, имеющий следующую структуру:



U0126, имеющий следующую структуру:



WX-554 (Wilex); и HL-085 (Shanghai Kechow Pharma), и его фармацевтически приемлемые соли.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор MEK выбран из группы, состоящей из траметиниба, кобиметиниба, биниметиниба, селуметиниба, PD-325901, CI-1040, MEK162, AZD8330, GDC-0623, рефаметиниба, пимасертиба, WX-554, HL-085, CN4987655, TAK-733, CInQ-03, G-573, PD184161, PD318088, PD98059, RO5068760, U0126 и SL327, или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор MEK вводят по меньшей мере один раз в неделю (например, один раз в неделю, два раза в неделю, три раза в неделю, четыре раза в неделю, пять раз в неделю или шесть раз в неделю). В некоторых вариантах осуществления ингибитор MEK вводят один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления ингибитор MEK вводят два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления ингибитор MEK вводят один раз в день. В некоторых вариантах осуществления ингибитор MEK вводят два раза в день. В некоторых вариантах осуществления ингибитор MEK вводят в течение по меньшей мере трех недель. В некоторых вариантах осуществления ингибитор MEK вводят циклически (как цикл) в течение трех недель, а затем одна неделя перерыва (введение ингибитора MEK в течение трех недель, а затем нет введения ингибитора MEK в течение одной недели). В некоторых вариантах осуществления ингибитор MEK вводят непрерывно (например, без перерыва в одну неделю).

В некоторых вариантах осуществления ингибитор MEK вводят в дозе от примерно 0,1 мг до примерно 100 мг, например, от примерно 0,1 мг до примерно 50 мг, от примерно 0,1 мг до примерно 10 мг, от примерно 0,1 мг до примерно 5 мг, от примерно 0,1 мг до примерно 4 мг, от примерно 0,1 мг до примерно 3 мг, от примерно 0,1 мг до примерно 2 мг, от примерно 0,1 мг до примерно 1 мг, от примерно 1 мг до примерно 10 мг, от примерно 1 мг до примерно 20 мг, от примерно 1 мг до примерно 40 мг, от примерно 1 мг

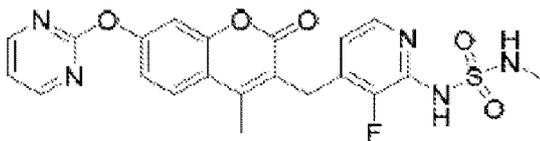
до примерно 60 мг, от примерно 1 мг до примерно 80 мг, от примерно 1 мг до примерно 100 мг, от примерно 10 мг до примерно 100 мг, от примерно 20 мг до примерно 100 мг, от примерно 40 мг до примерно 100 мг, от примерно 60 мг до примерно 100 мг, или от примерно 80 мг до примерно 100 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления ингибитор MEK вводят в дозе от примерно 0,5 мг до примерно 10 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления ингибитор MEK вводят в дозе примерно 0,1 мг, 0,2 мг, 0,5 мг, 1 мг, 1,5 мг, 3 мг, 4 мг, 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 30 мг, 35 мг, 40 мг, 45 мг, 50 мг, 65 мг, 70 мг, 75 мг, 80 мг, 85 мг, 90 мг, 95 мг или 100 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления ингибитор MEK вводят в дозе примерно 4 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления ингибитор MEK вводят в дозе примерно 3,2 мг на введение.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор MEK вводят перорально.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор MEK вводят перед введением ингибитора SHP2, ингибитора SOS1, ингибитора ERK1/2, ингибитора CDK4/6, ингибитора АКТ, ингибитора mTOR, ингибитора рап-HER или ингибитора EGFR. В некоторых вариантах осуществления ингибитор MEK вводят после введения ингибитора SHP2, ингибитора SOS1, ингибитора ERK1/2, ингибитора CDK4/6, ингибитора АКТ, ингибитора mTOR, ингибитора рап-HER или ингибитора EGFR. В некоторых вариантах осуществления ингибитор MEK вводят одновременно с ингибитором SHP2, ингибитором SOS1, ингибитором ERK1/2, ингибитором CDK4/6, ингибитором АКТ, ингибитором mTOR, ингибитором рап-HER или ингибитором EGFR.

Двойные ингибиторы RAF/MEK

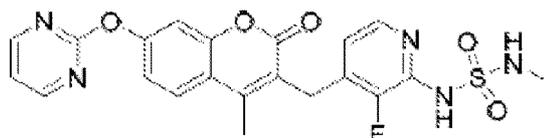
В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK представляет собой соединение формулы (I):



(I), или его фармацевтически приемлемую

соль.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) представляет собой:



(I),

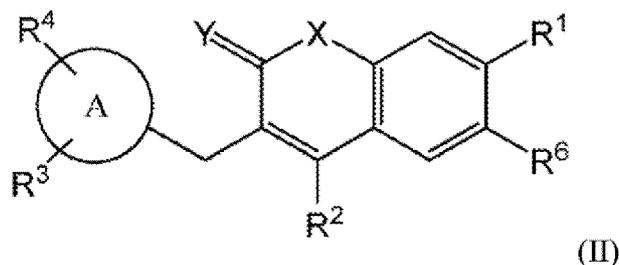
которое также упоминается в настоящем документе как соединение 1 или VS-6766 в свободной форме.

В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK представляет

собой фармацевтически приемлемую соль соединения формулы (I). В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK представляет собой калиевую соль соединения формулы (I), который также обозначается как VS-6766. Другие фармацевтически приемлемые соли соединения формулы (I) рассматриваются в настоящем документе.

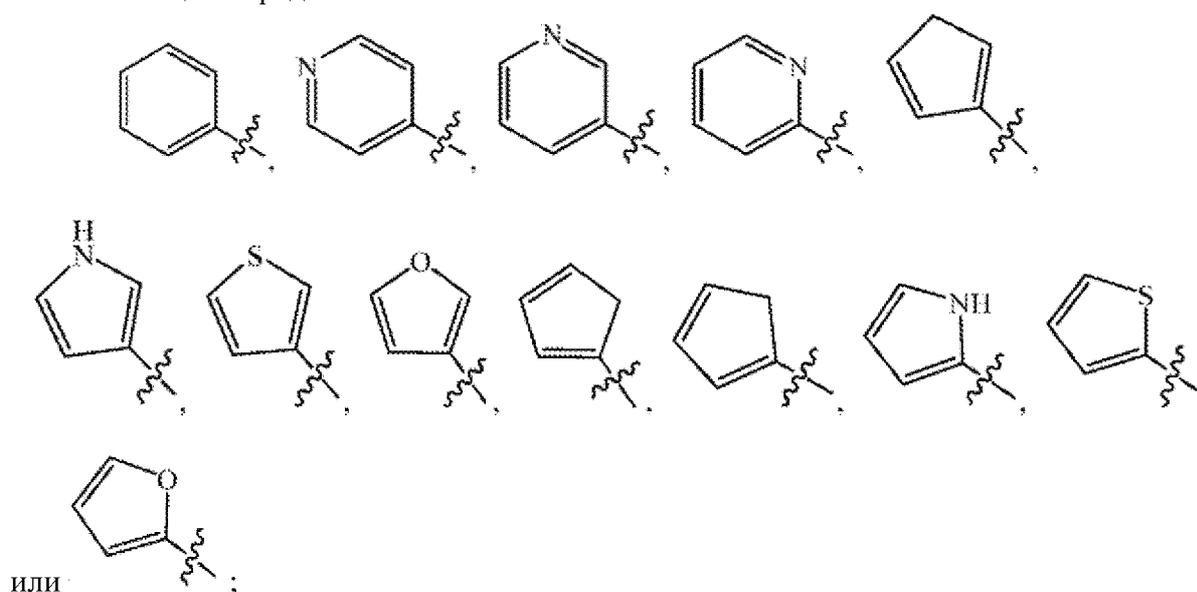
Соединение формулы (I) и его фармацевтически приемлемые соли представляют собой двойные ингибиторы RAF/MEK, которые обеспечивают вертикальное ингибирование пути MAPK. В отличие от других ингибиторов MEK, соединение формулы (I) и его фармацевтически приемлемые соли являются мощными аллостерическими ингибиторами активности киназы MEK, которые способствуют формированию доминантно-негативного комплекса RAF/MEK, предотвращая фосфорилирование MEK с помощью RAF дикого типа, V600E BRAF и CRAF. Этот механизм позволяет соединению формулы (I) и его фармацевтически приемлемым солям блокировать передачу сигналов MEK без компенсаторной активации MEK, которая, по-видимому, ограничивает эффективность других ингибиторов.

В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK представляет собой соединение, имеющее структуру формулы (II):



включая его фармацевтически приемлемые соли, где:

кольцо А представляет собой



R^1 , R^2 , R^3 и R^4 , каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из H, дейтерия, гидроксила, галогена, циано, нитро, необязательно замещенного амина, необязательно

замещенного С-амидо, необязательно замещенного N-амидо, необязательно замещенного сложного эфира, необязательно замещенного сульфонила, необязательно замещенного S-сульфонамидо, необязательно замещенного N-сульфонамидо, необязательно замещенного сульфоната, необязательно замещенного O-тиокарбамила, необязательно замещенного N-тиокарбамила, необязательно замещенного N-карбамила, необязательно замещенного O-карбамила, необязательно замещенной мочевины, необязательно замещенного C1-C6 алкокси, необязательно замещенного C1-C6 алкила, необязательно замещенного C2-C6 алкенила, необязательно замещенного C2-C6 алкинила, необязательно замещенного C3-C8 циклоалкила, необязательно замещенного C6-C10 арила, необязательно замещенного C3-C8 гетероциклила, необязательно замещенного C3-C10 гетероарила, и L; R⁶ выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, гидроксила, галогена, циано, нитро, необязательно замещенного амина, необязательно замещенного C1-C6 алкокси, необязательно замещенного C1-C6 алкила, необязательно замещенного C2-C6 алкенила и необязательно замещенного C2-C6 алкинила;

X представляет собой C(R⁵)₂, CH(R⁵), CH₂, -O-, >C=O , >C=S или >N-H ;

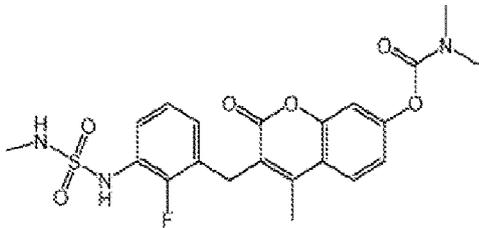
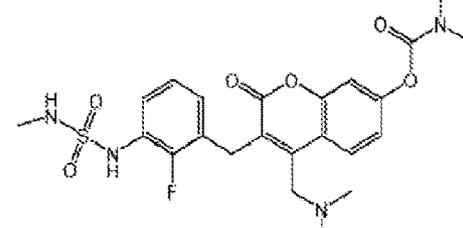
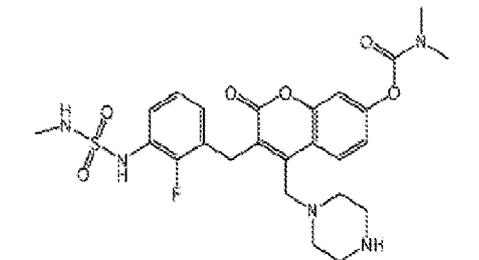
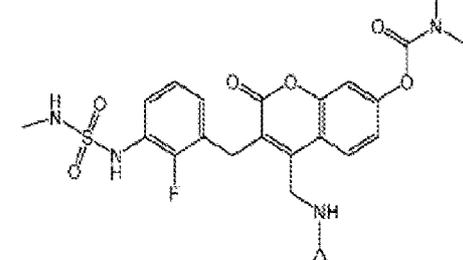
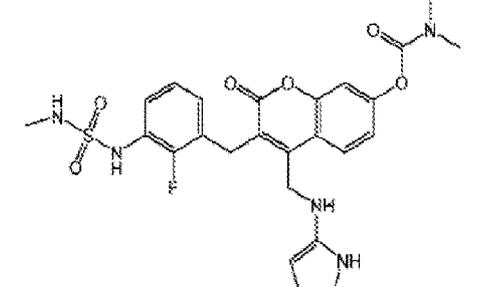
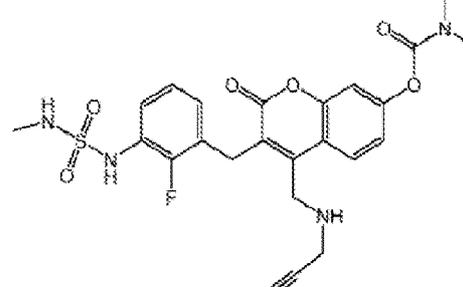
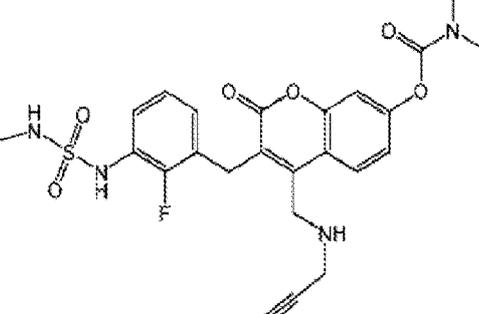
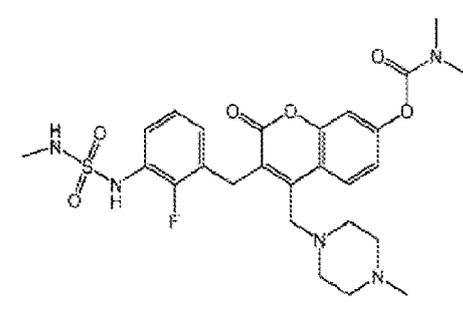
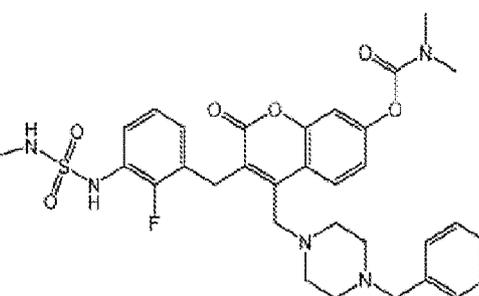
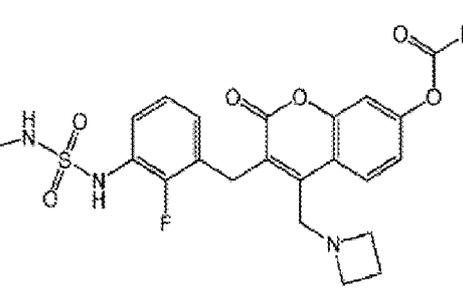
L представляет собой -Z₁-Z₂ или -Z₁-Z₂-Z₃;

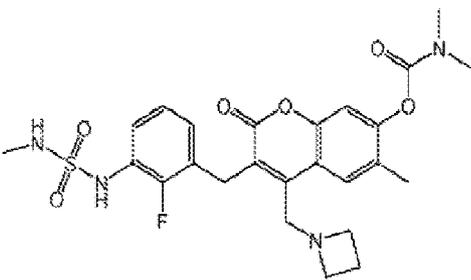
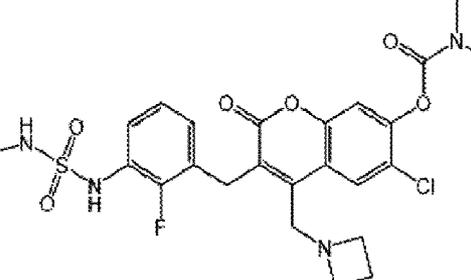
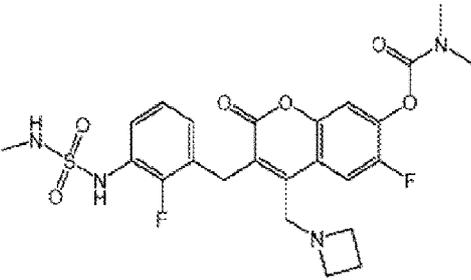
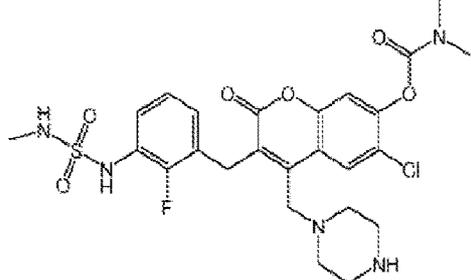
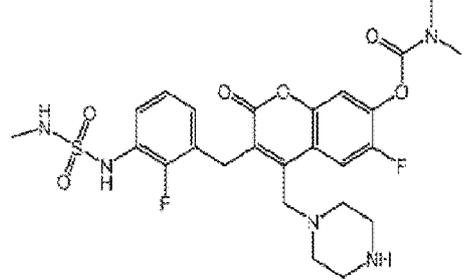
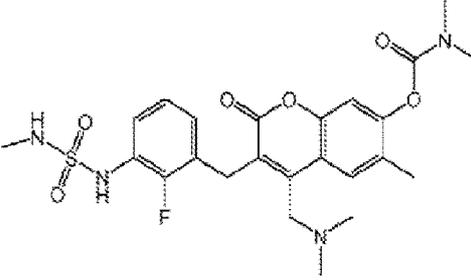
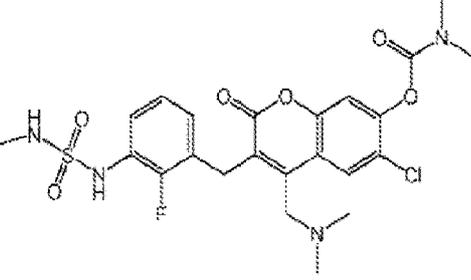
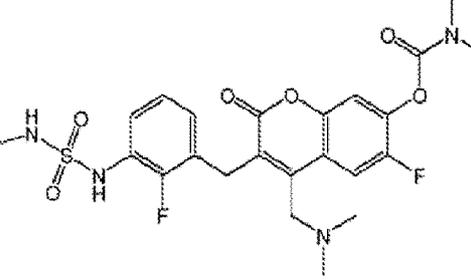
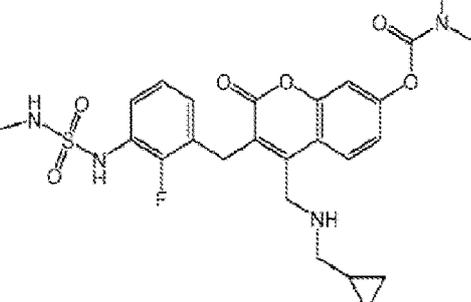
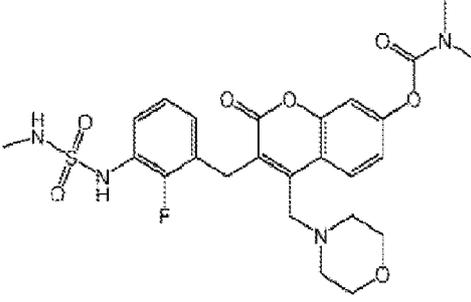
Z₁, Z₂ и Z₃ независимо выбраны из группы, состоящей из -CH₂-, -O-, -S-, S=O, -SO₂-, C=O, -CO₂-, -NO₂-, -NH-, -CH₂CCH, -CH₂CN, -NR⁵R^{5'}, -NH(CO)-, -(CO)NH-, -(CO)NR⁵R^{5'}-, -NH-SO₂-, -SO₂-NH-, -R⁵CH₂-, -R⁵O-, -R⁵S-, R⁵-S=O, -R⁵SO₂-, R⁵-C=O, -R⁵CO₂-, -R⁵NH-, -R⁵NH(CO)-, -R⁵(CO)NH-, -R⁵NH-SO₂-, -R⁵SO₂-NH-, -NHCH₂CO-, -CH₂R⁵-, -OR⁵-, -SR⁵-, S=O-R⁵-, -SO₂R⁵-, C=O-R⁵-, -CO₂R⁵-, -NHR⁵-, -NH(CO)R⁵-, -(CO)NHR⁵-, -NH-SO₂R⁵-, -SO₂-NHR⁵-, необязательно замещенного C1-C6 алкила, необязательно замещенного C3-C8 циклоалкила, необязательно замещенного C6-C10 арила, необязательно замещенного C3-C8 гетероциклила, необязательно замещенного C3-C10 гетероарила, -CH₂-(необязательно замещенный арил), -CH₂-(необязательно замещенный C3-C8 циклоалкил) и -CH₂-(необязательно замещенный C3-C10 гетероарил); каждый R⁵ и R^{5'} независимо выбраны из H, дейтерия, необязательно замещенного C1-C6 алкила, необязательно замещенного C2-C6 алкенила, необязательно замещенного C2-C6 алкинила, необязательно замещенного C3-C8 карбоциклила, необязательно замещенного C6-C10 арила, необязательно замещенного C3-C8 гетероциклила и необязательно замещенного C3-C10 гетероарила; и

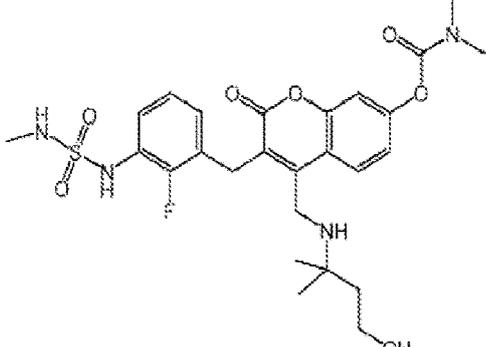
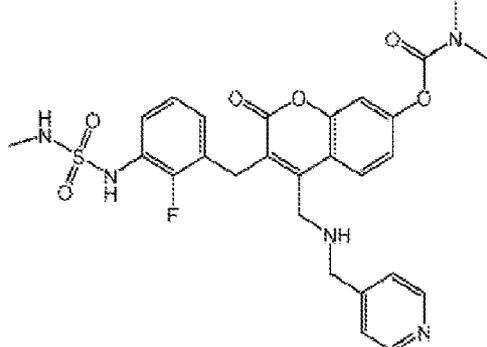
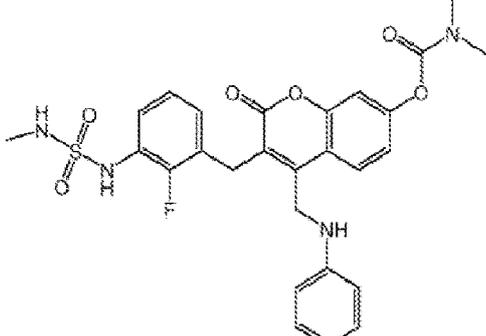
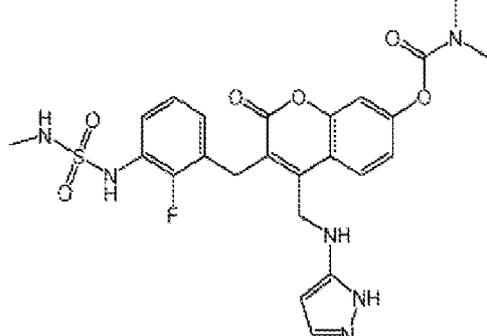
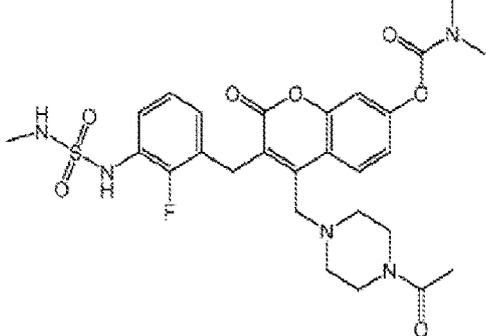
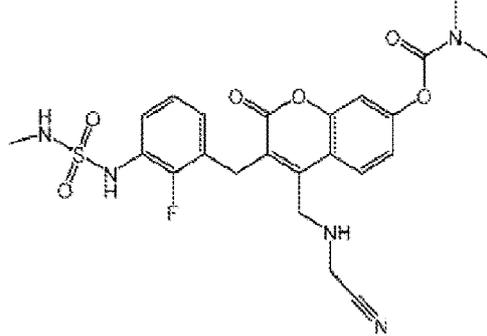
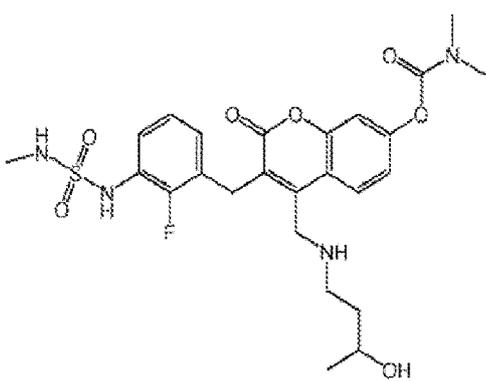
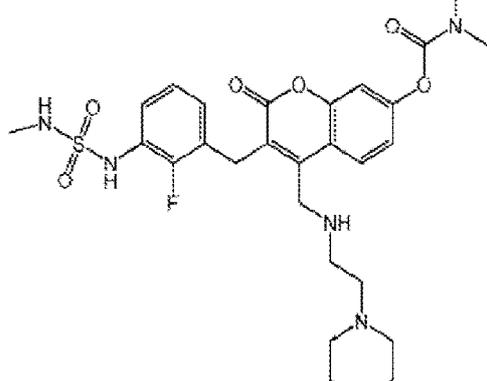
Y представляет собой CH₂, NH или O, при условии, что R¹ не представляет собой O-пиримидил.

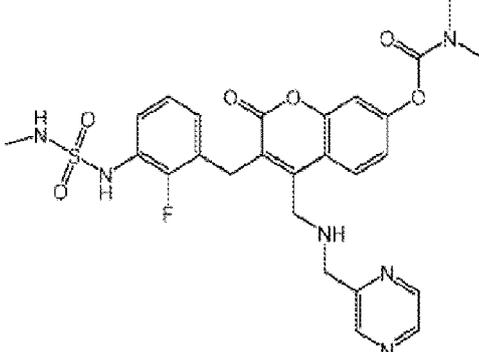
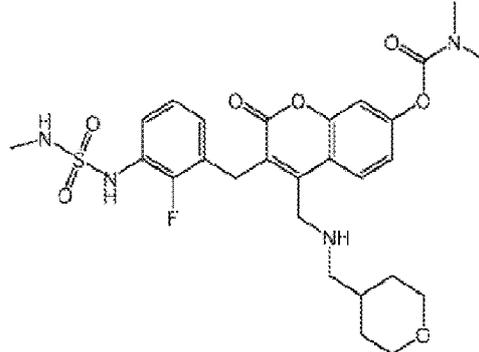
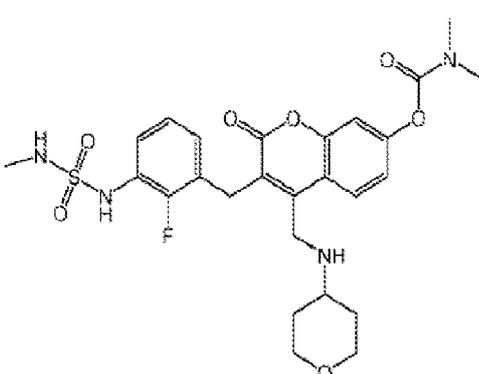
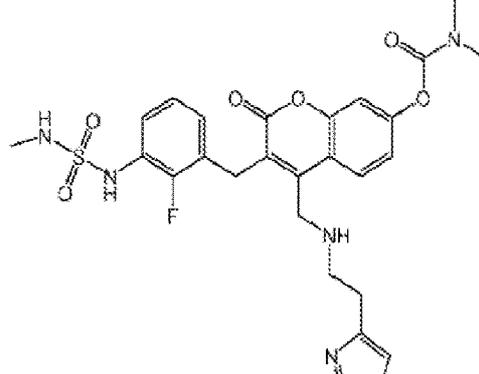
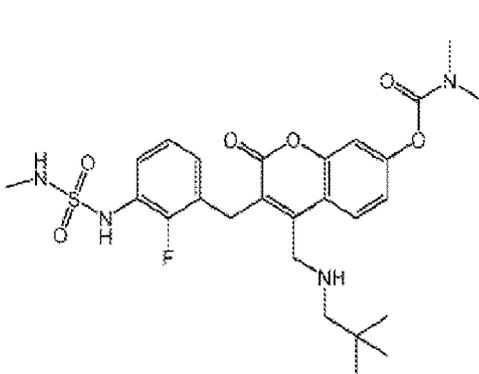
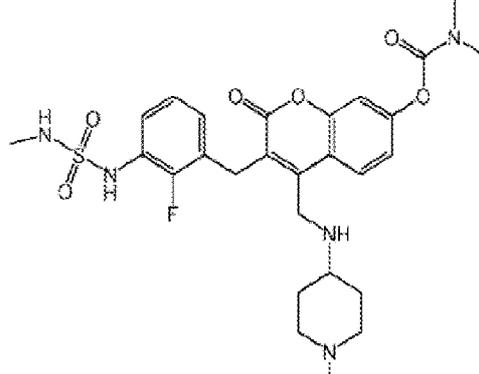
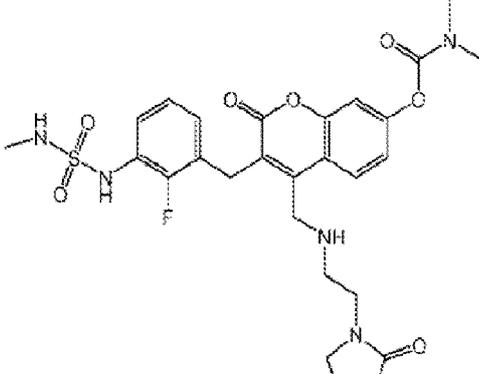
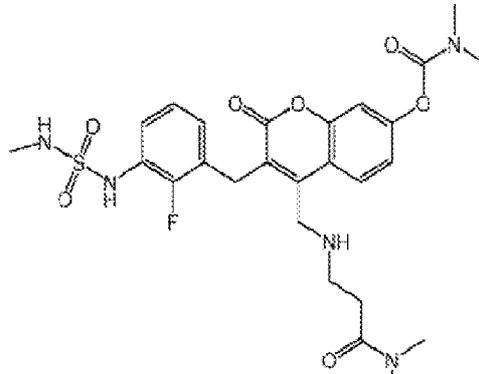
В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK представляет собой соединение, выбранное из соединения в таблице I:

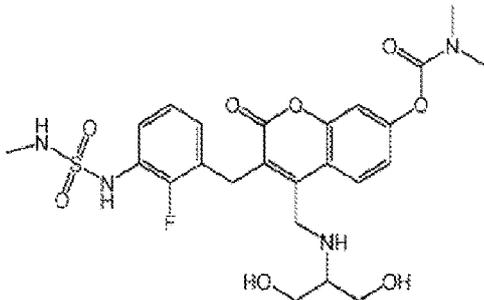
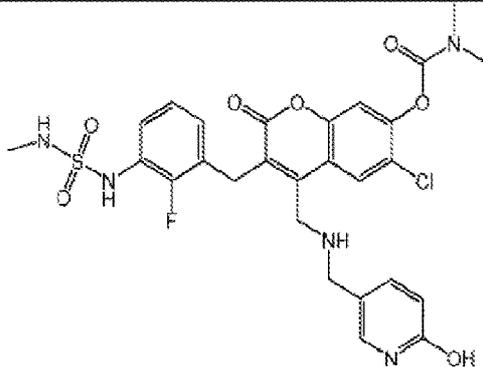
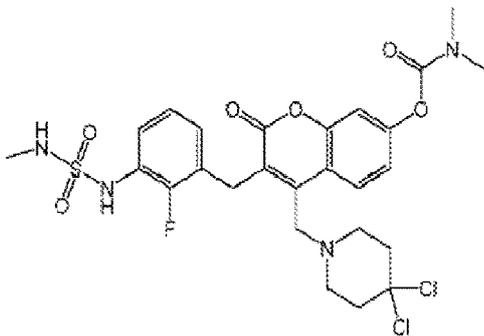
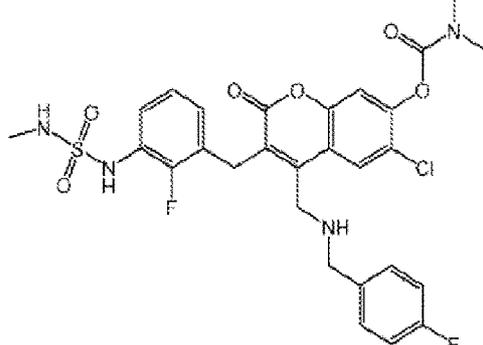
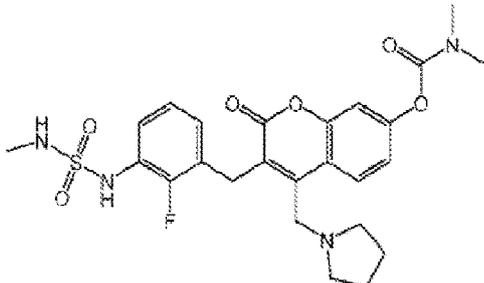
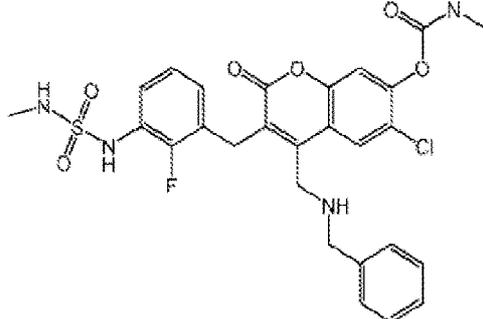
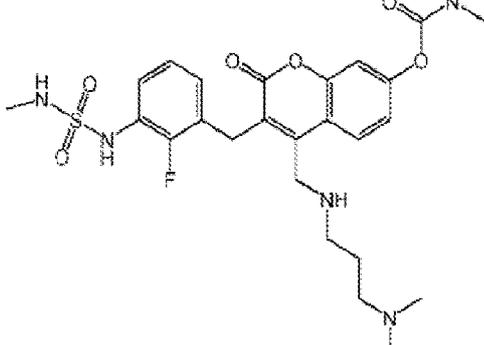
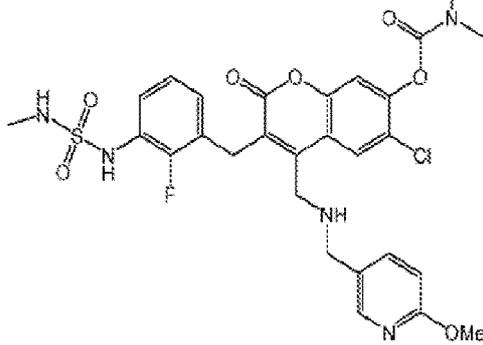
Таблица I.

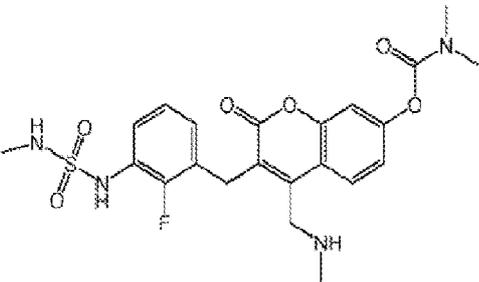
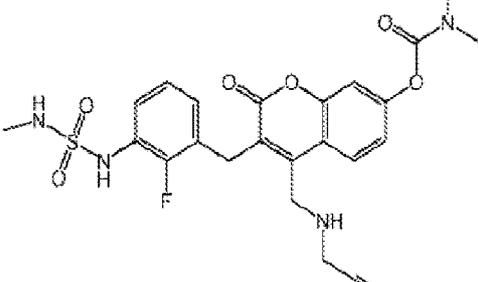
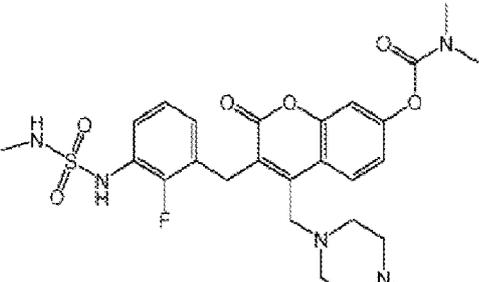
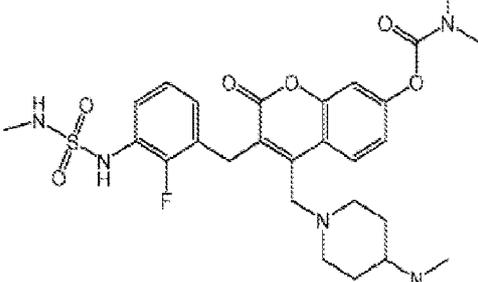
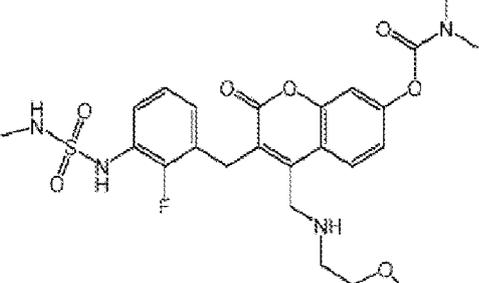
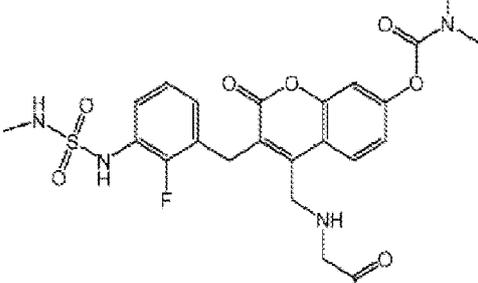
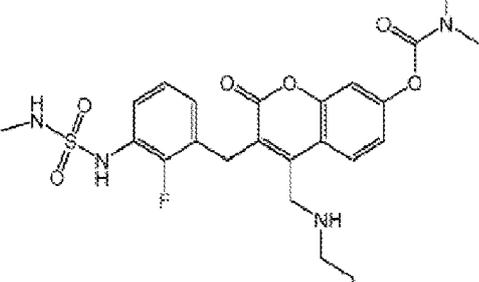
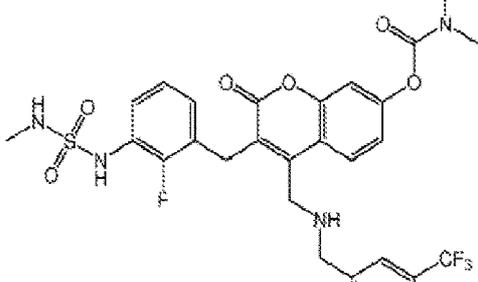
№.	Структура	№.	Структура
7		9	
10		11	
12		13	
14		15	
16		17	

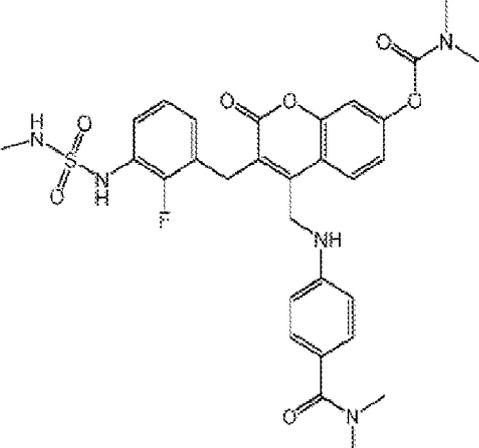
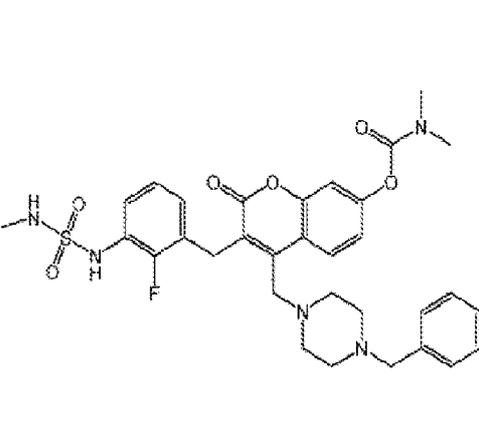
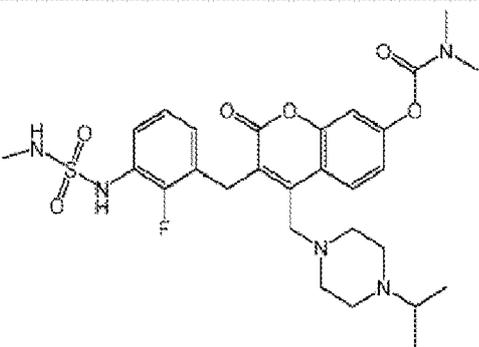
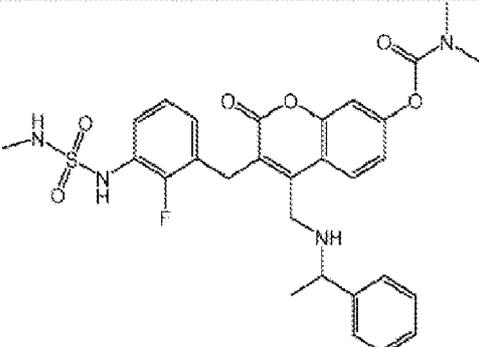
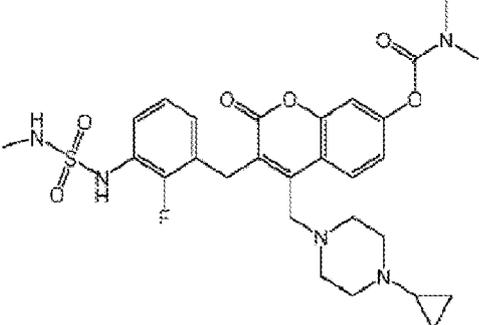
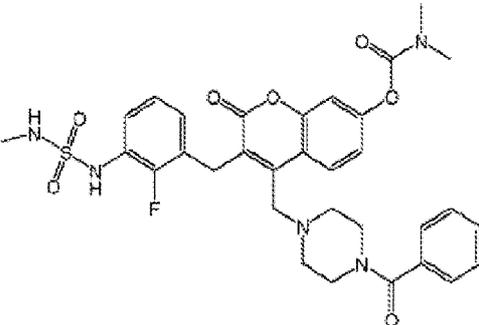
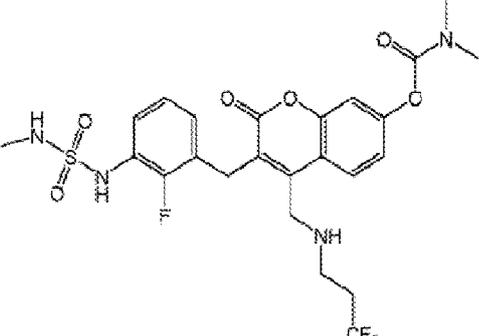
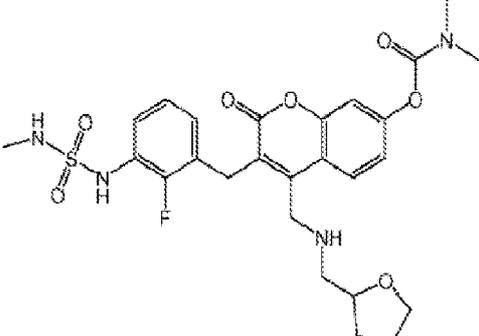
№.	Структура	№.	Структура
18		19	
20		21	
22		23	
24		25	
26		27	

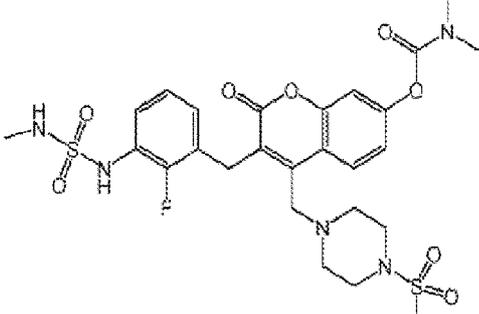
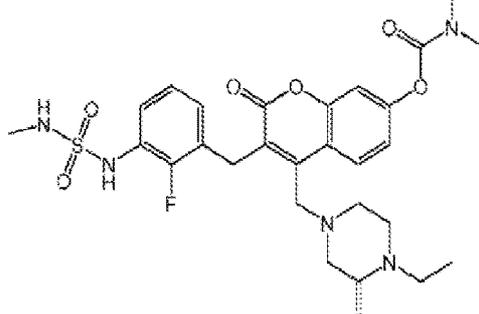
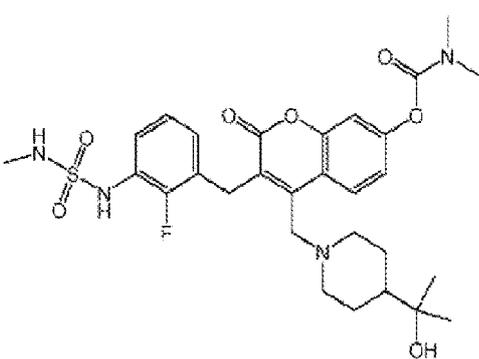
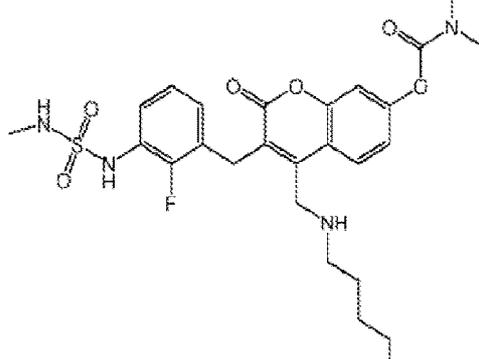
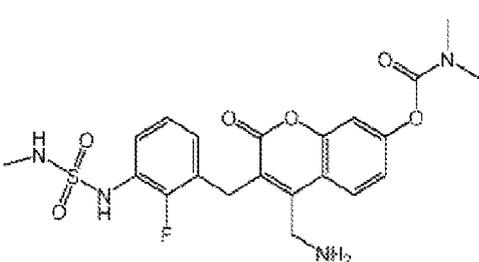
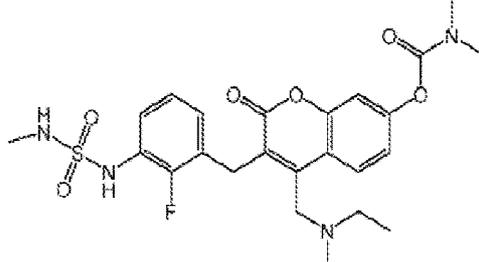
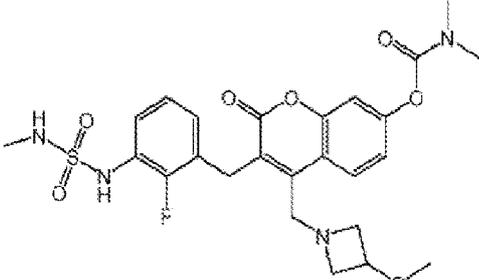
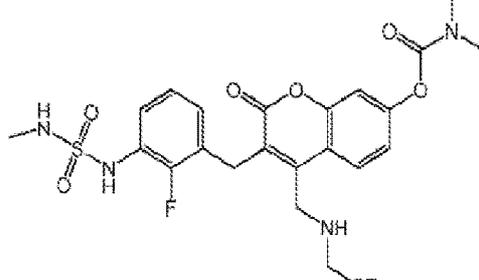
№.	Структура	№.	Структура
28		29	
30		31	
32		33	
34		35	

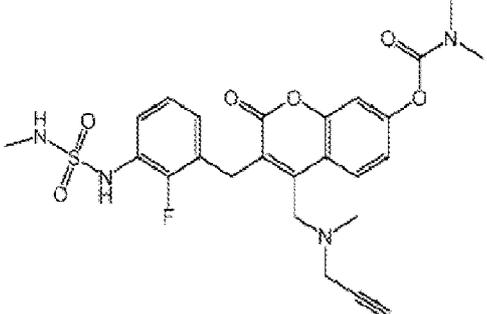
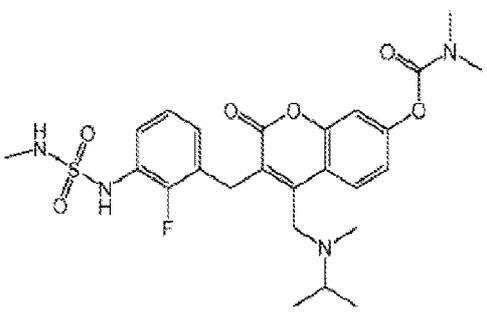
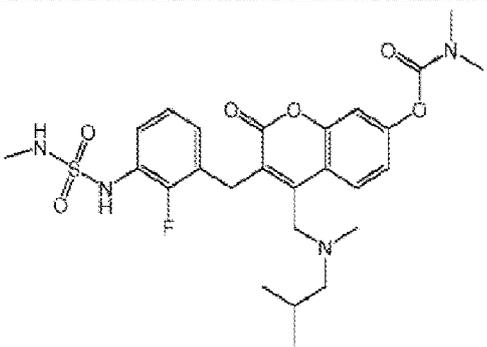
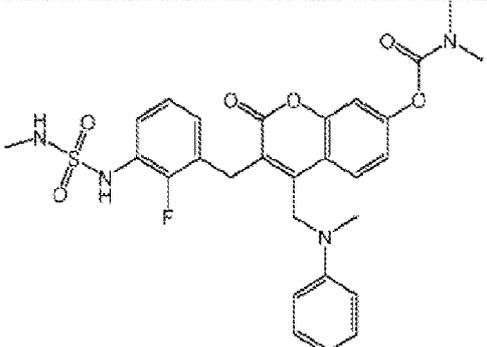
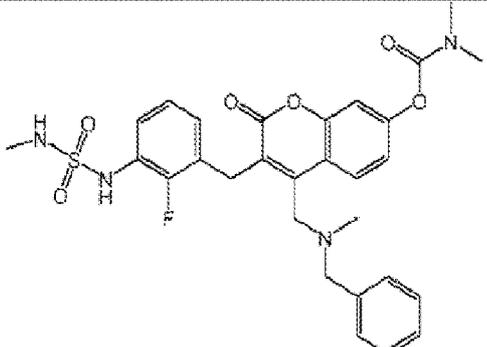
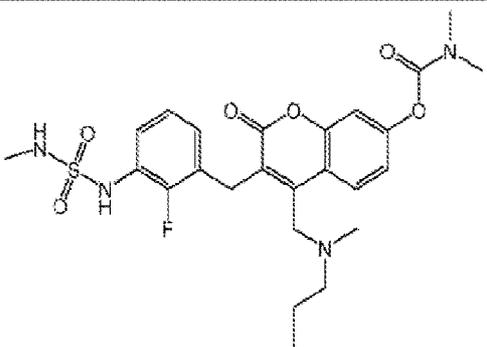
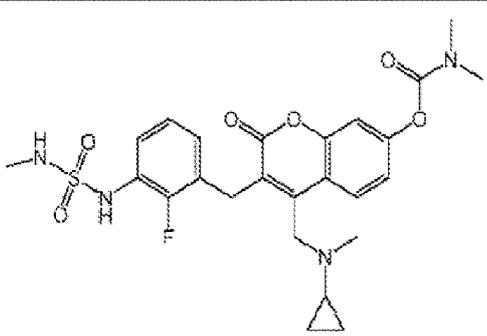
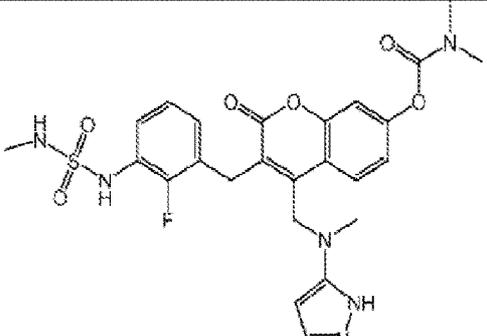
№.	Структура	№.	Структура
36		37	
38		39	
40		41	
42		43	

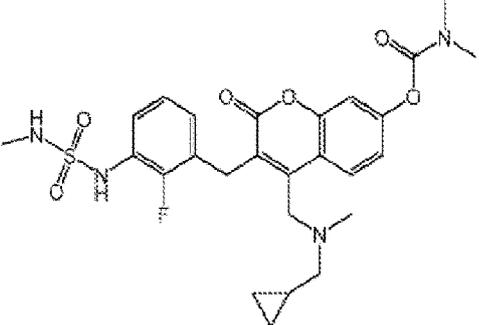
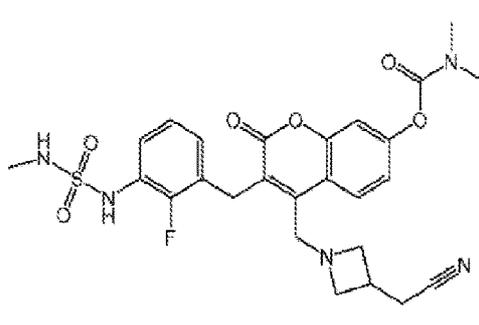
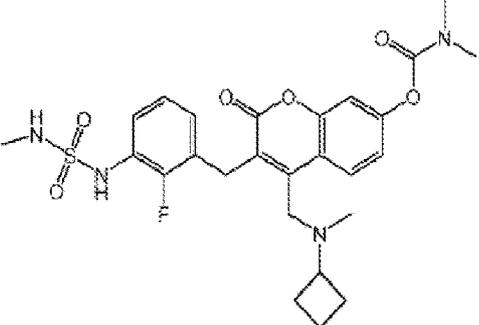
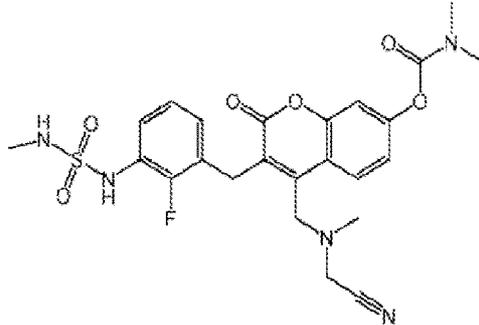
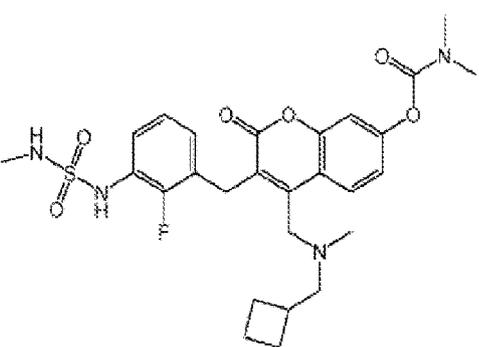
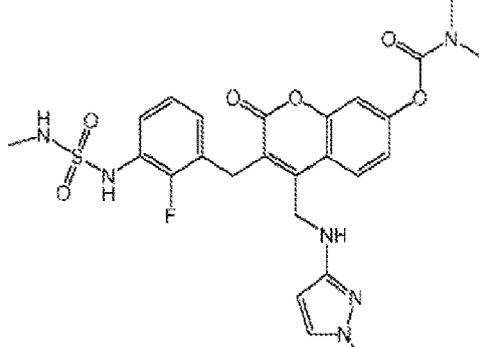
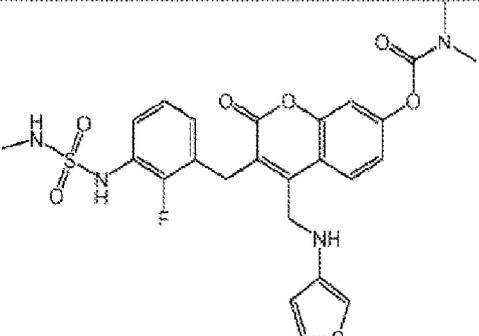
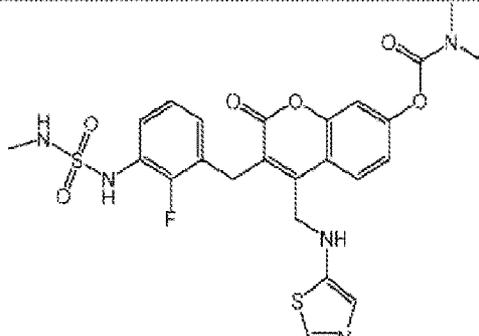
№.	Структура	№.	Структура
44		45	
46		47	
48		49	
50		51	

No.	Структура	No.	Структура
52		53	
54		55	
56		57	
58		59	

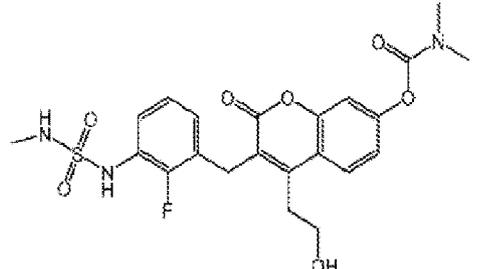
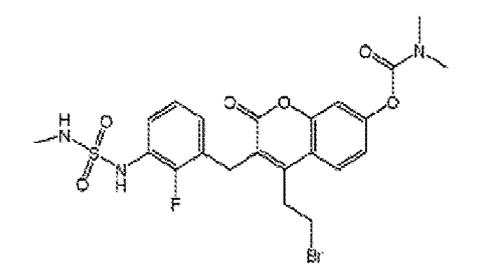
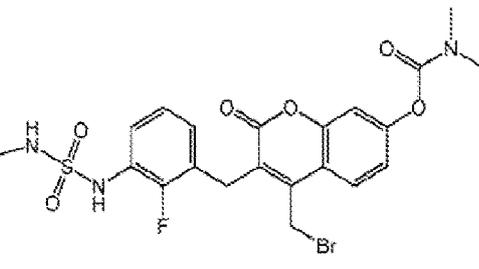
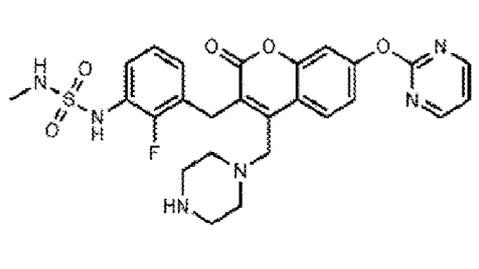
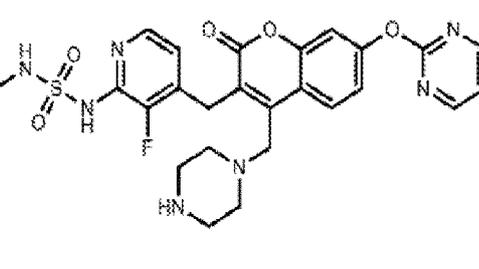
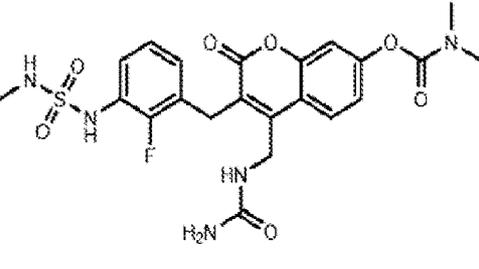
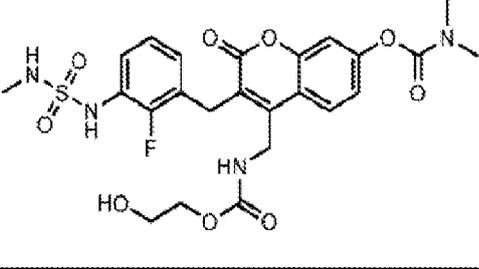
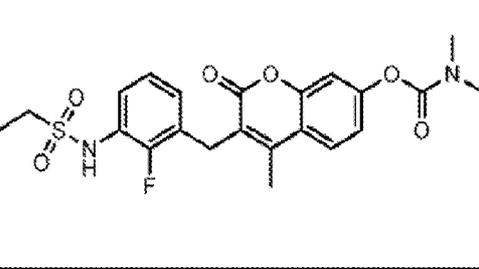
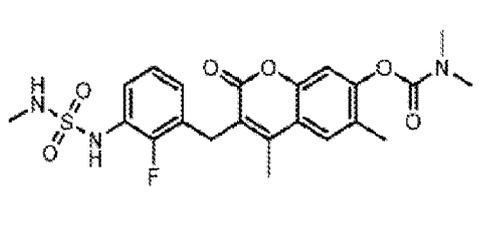
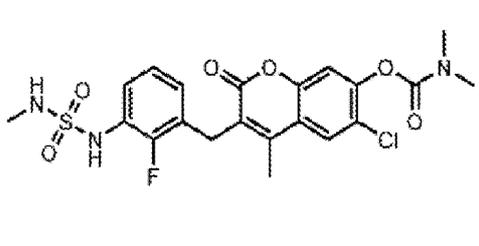
No.	Структура	No.	Структура
60		61	
62		63	
64		65	
66		67	

№.	Структура	№.	Структура
68		69	
70		71	
72		73	
74		75	

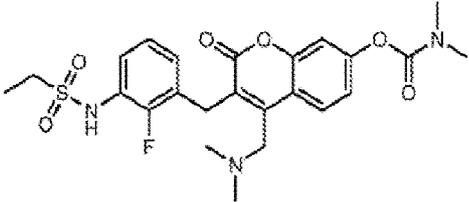
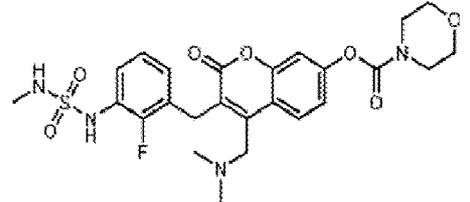
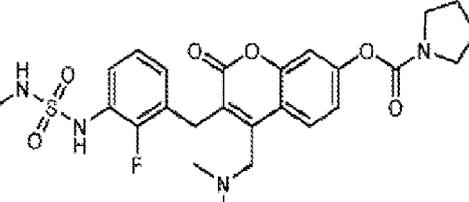
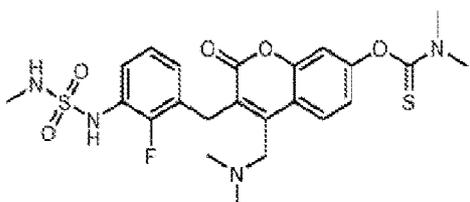
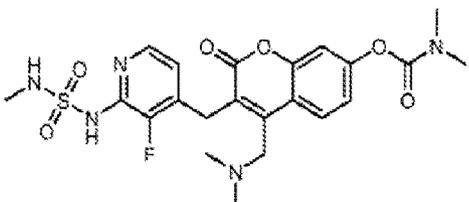
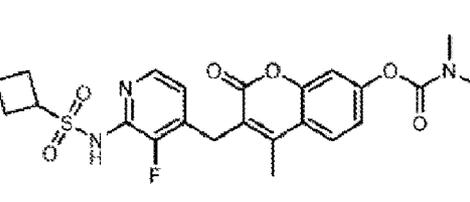
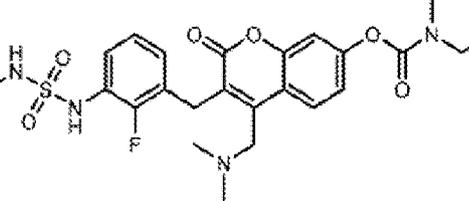
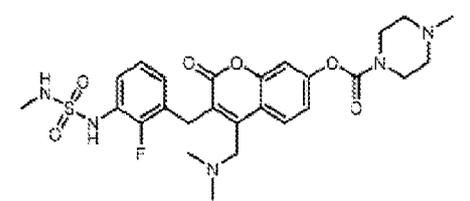
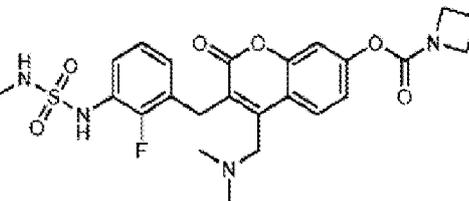
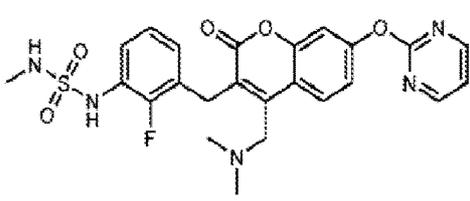
№.	Структура	№.	Структура
76		77	
78		79	
80		81	
82		83	

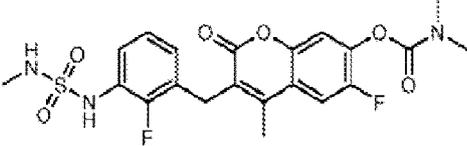
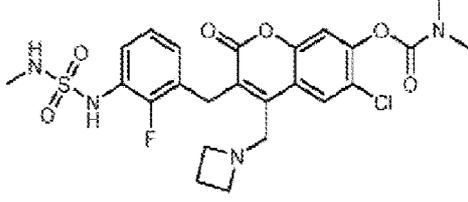
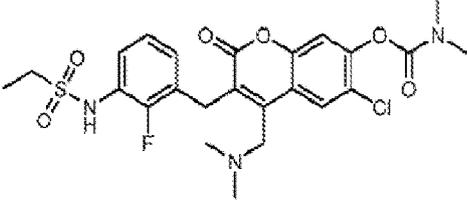
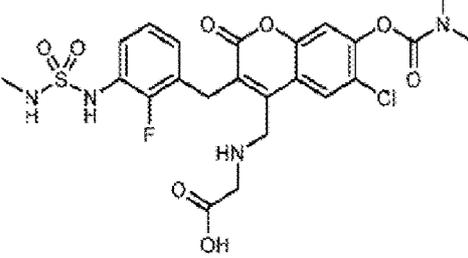
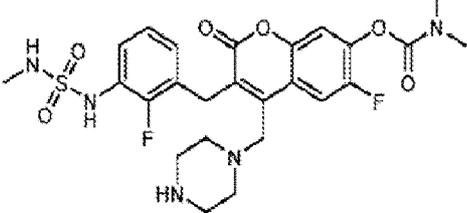
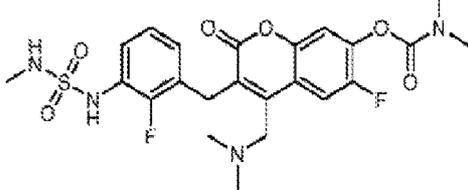
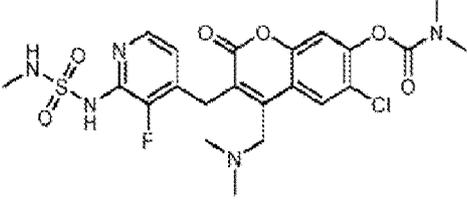
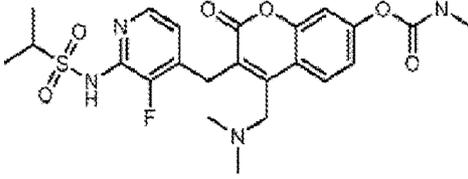
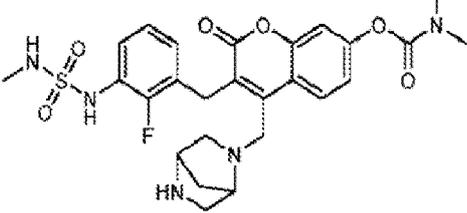
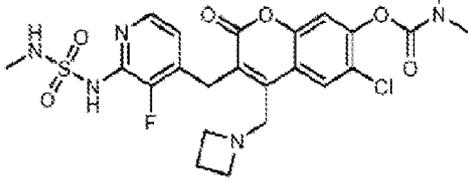
№.	Структура	№.	Структура
84		85	
86		87	
88		89	
90		91	

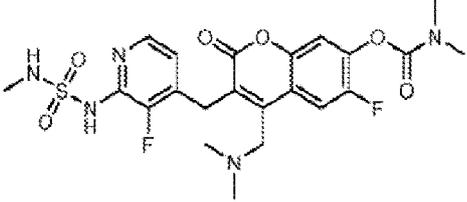
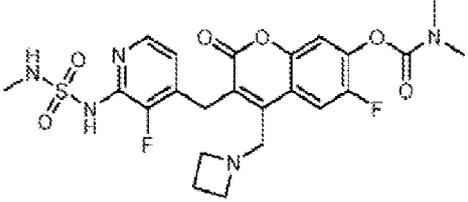
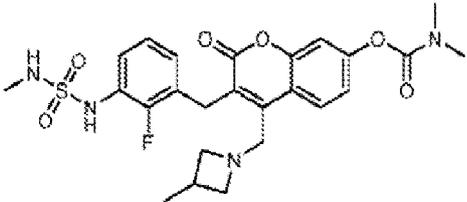
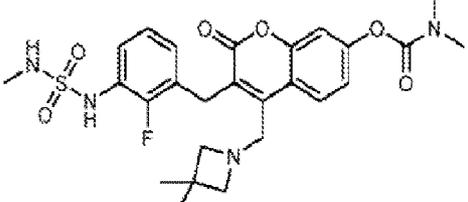
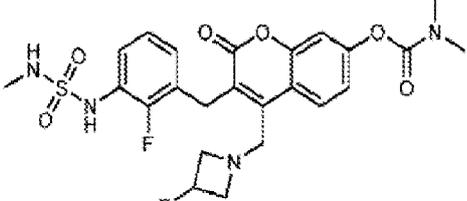
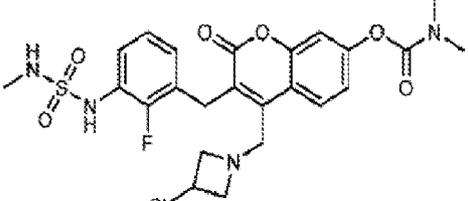
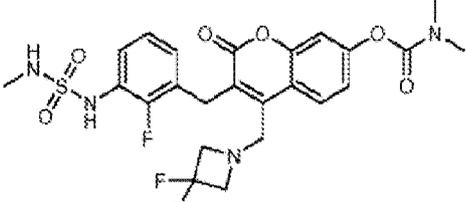
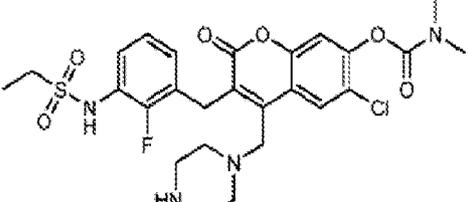
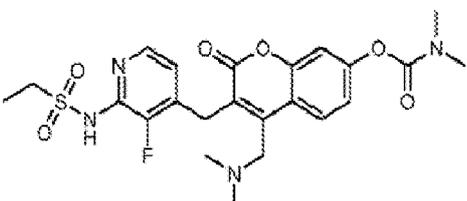
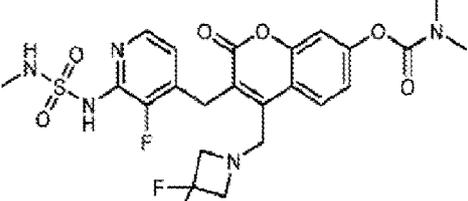
№.	Структура	№.	Структура
92		93	
94		95	
96		97	
98		99	

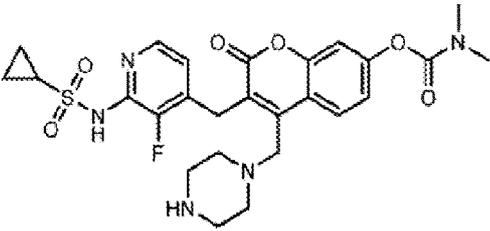
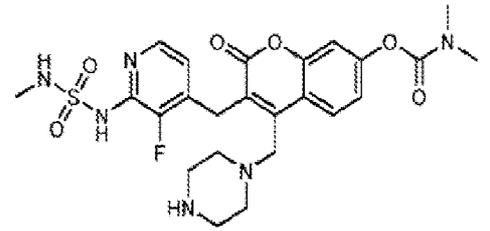
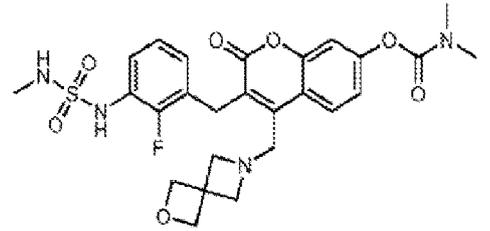
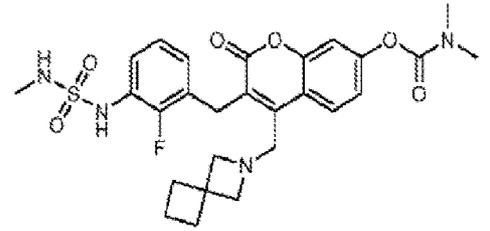
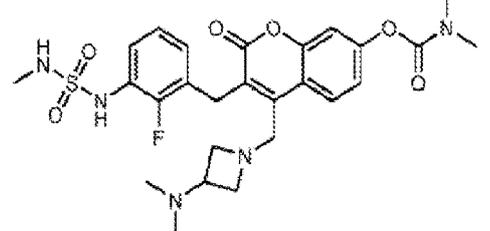
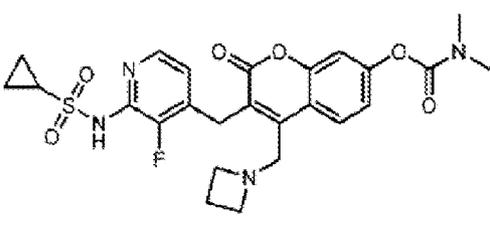
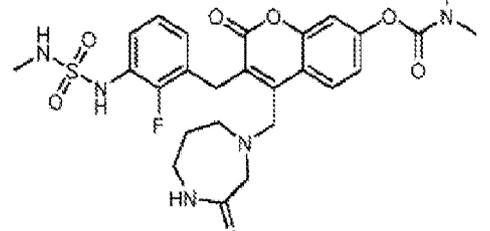
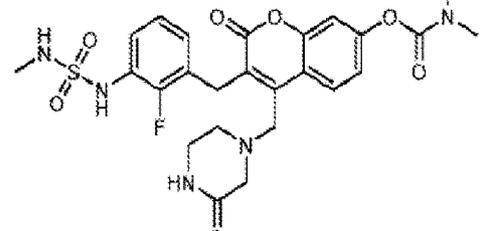
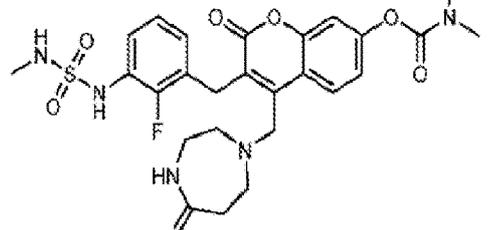
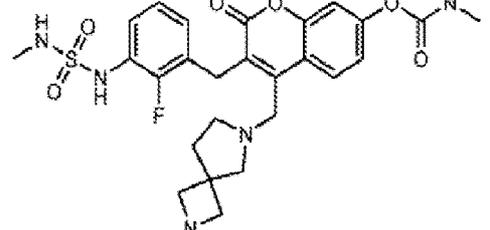
No.	Структура	No.	Структура
100		101	
102		103	
104		105	
106		107	
108		109	

№.	Структура	№.	Структура
110		111	
112		113	
114		115	
116		117	
118		119	

No.	Структура	No.	Структура
120		121	
122		123	
124		125	
126		127	
128		129	

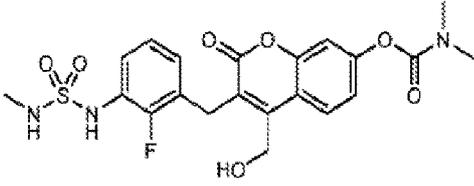
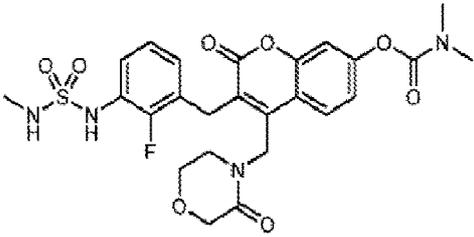
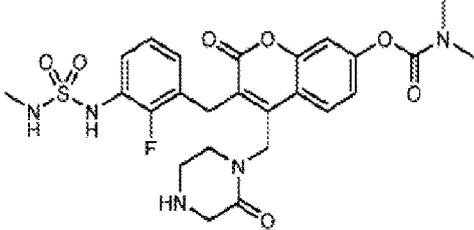
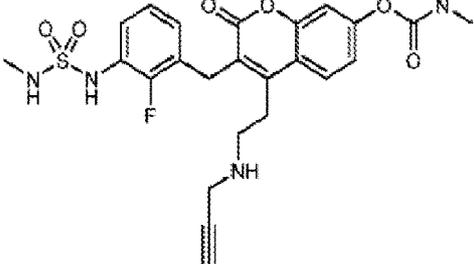
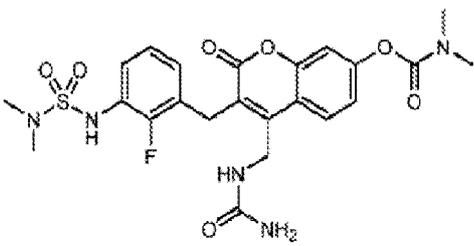
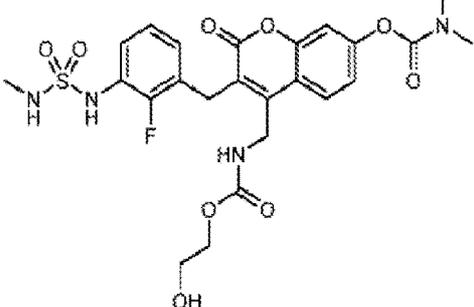
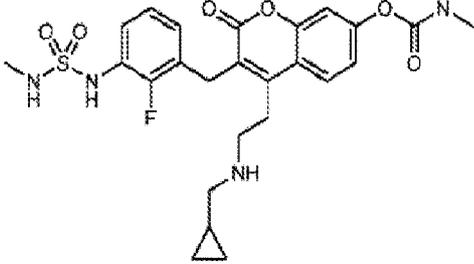
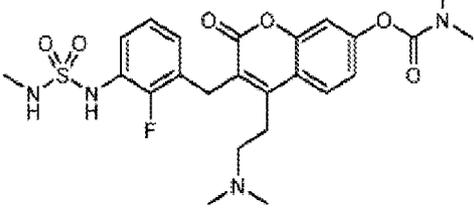
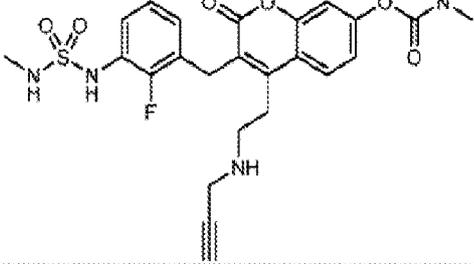
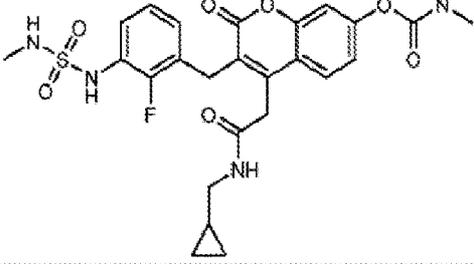
№.	Структура	№.	Структура
130		131	
132		133	
134		135	
136		137	
138		139	

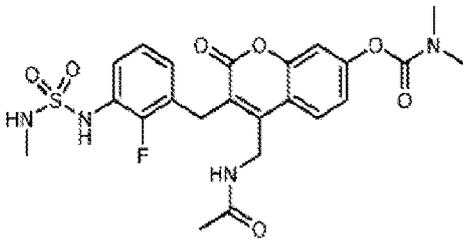
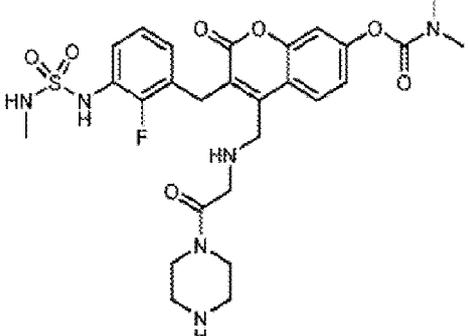
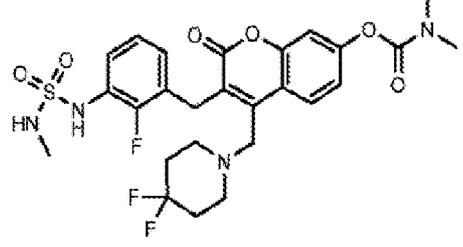
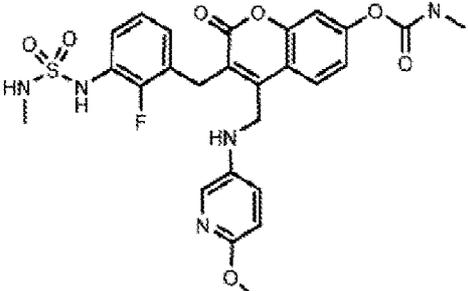
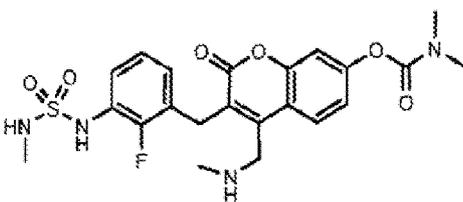
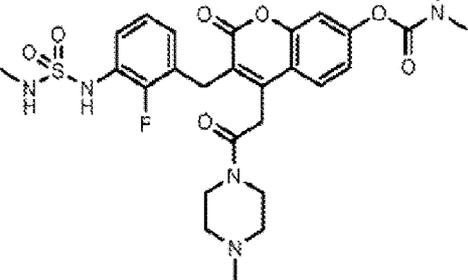
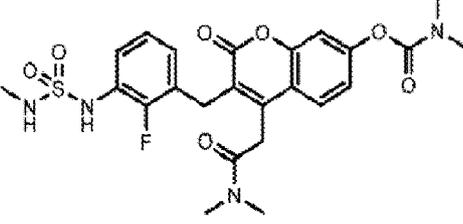
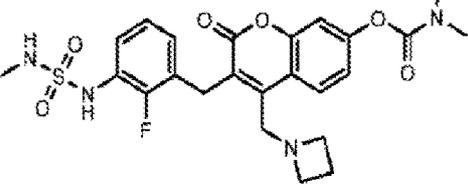
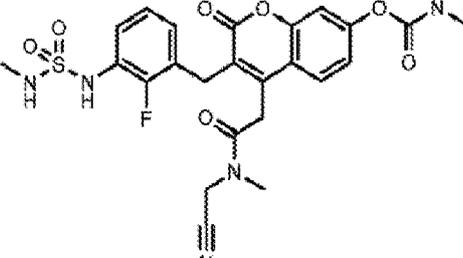
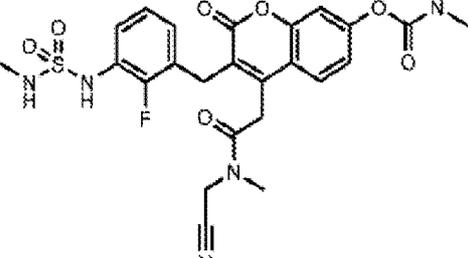
№.	Структура	№.	Структура
140		141	
142		143	
144		145	
146		147	
148		149	

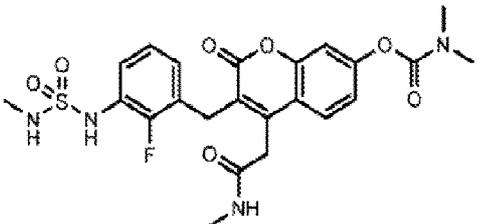
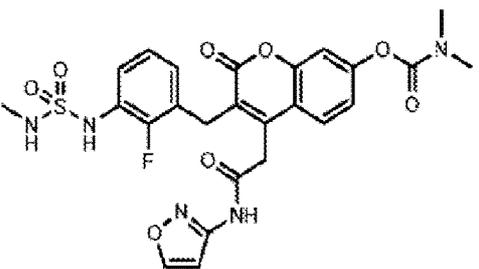
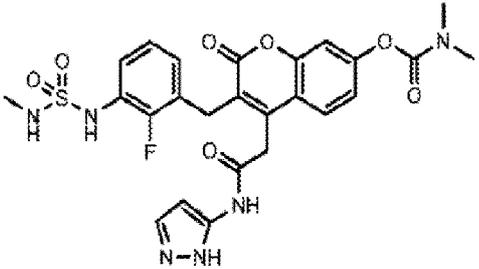
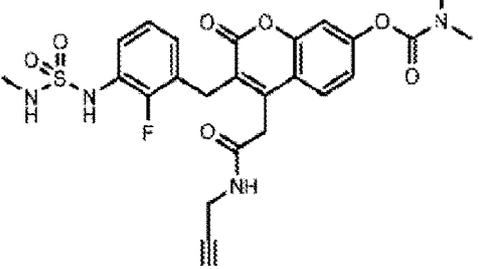
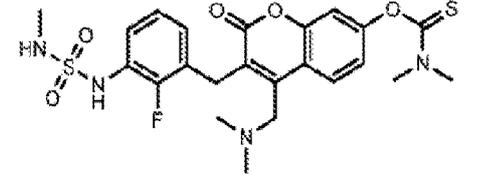
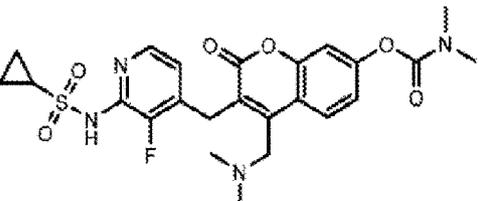
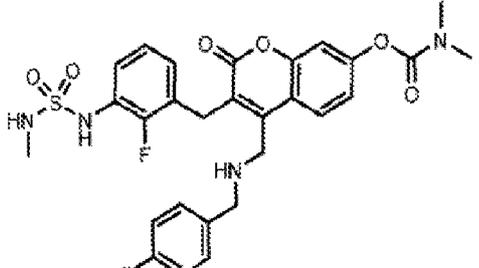
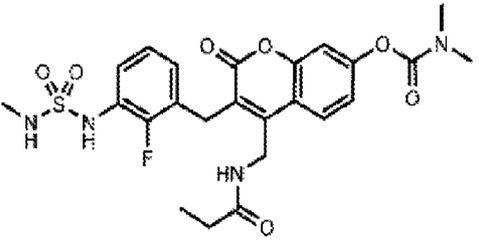
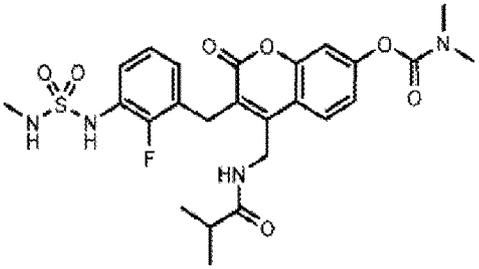
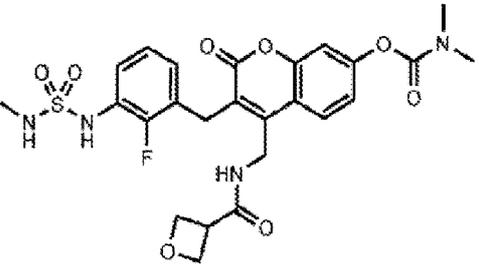
No.	Структура	No.	Структура
150		151	
152		153	
154		155	
156		157	
158		159	

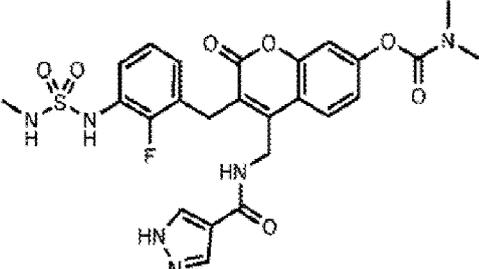
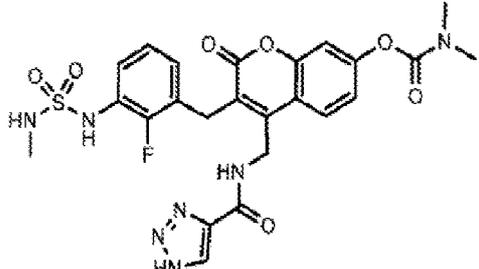
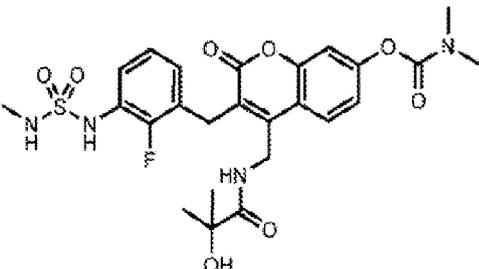
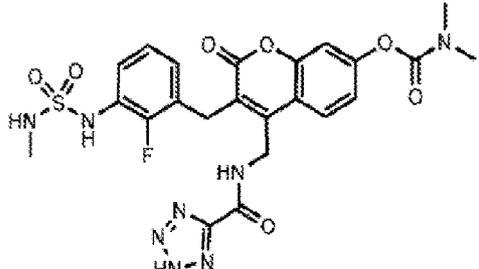
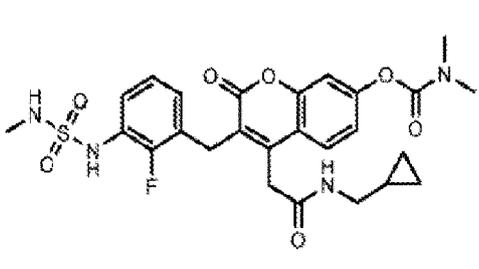
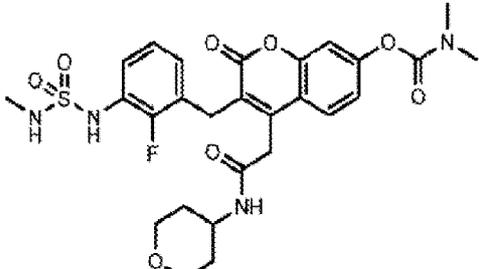
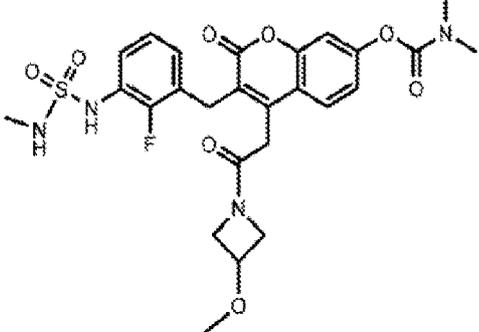
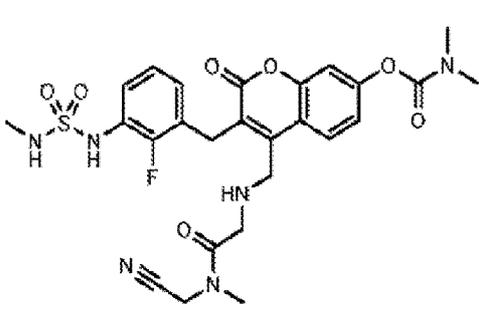
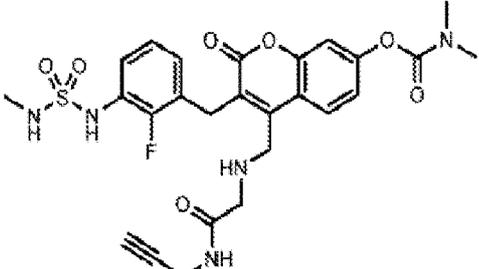
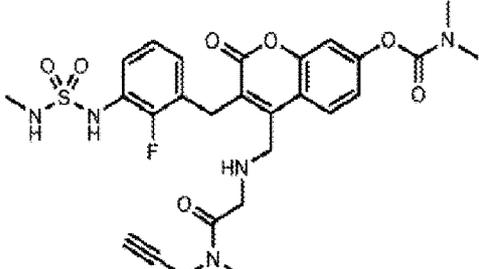
No.	Структура	No.	Структура
160		161	
162		163	
164		165	
166		167	
168		169	

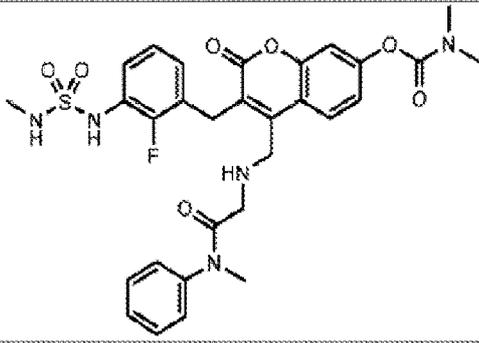
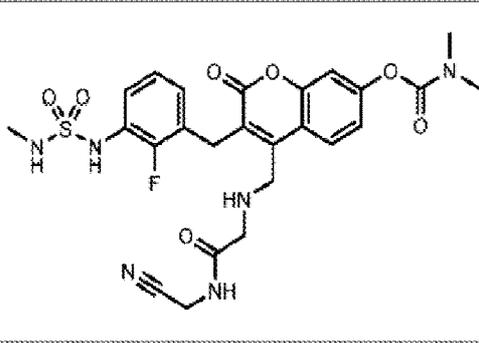
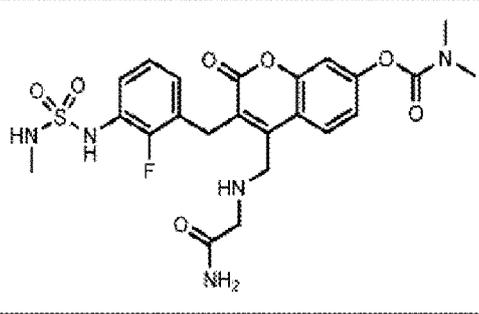
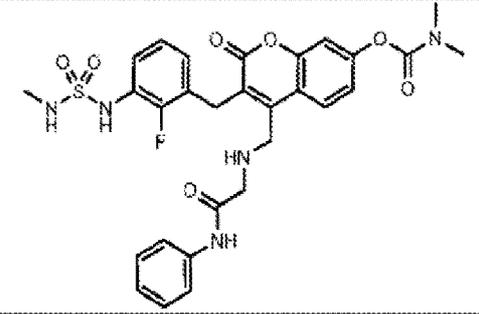
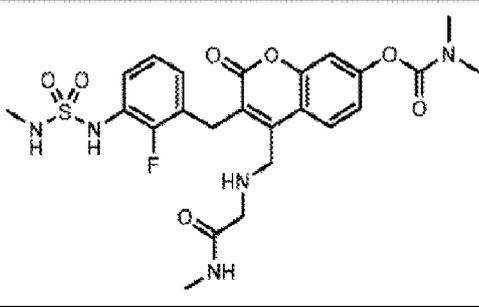
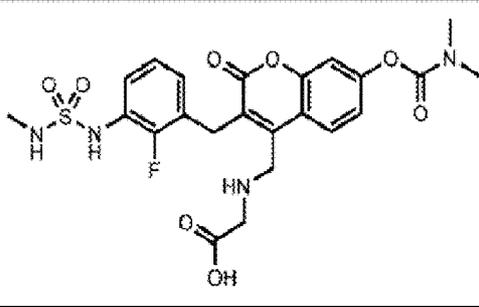
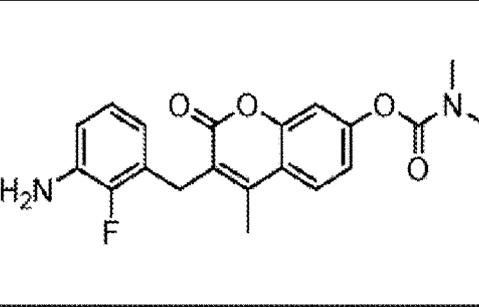
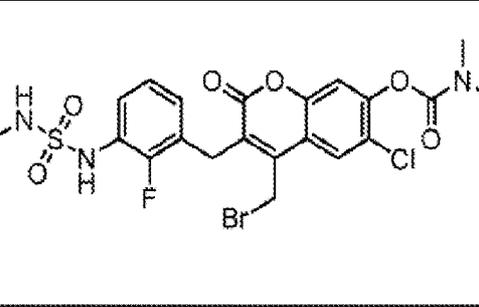
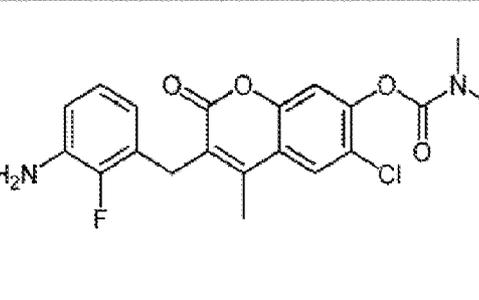
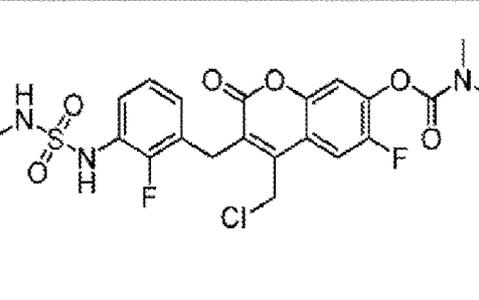
№.	Структура	№.	Структура
170		171	
172		173	
174		175	
176		177	
178		179	

№.	Структура	№.	Структура
180		181	
182		183	
184		185	
186		187	
188		189	

№.	Структура	№.	Структура
190		191	
192		193	
194		195	
196		197	
198		199	

No.	Структура	No.	Структура
200		201	
202		203	
204		205	
206		207	
208		209	

No.	Структура	No.	Структура
210		211	
212		213	
214		215	
216		217	
218		219	

№.	Структура	№.	Структура
220		221	
222		223	
224		225	
226		227	
228		229	

No.	Структура	No.	Структура
230		231	
232		233	
234		235	

В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK представляет собой IMM-1-104 (Immuneering) или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK вводят по меньшей мере один раз в неделю (например, один раз в неделю, два раза в неделю, три раза в неделю, четыре раза в неделю, пять раз в неделю или шесть раз в неделю). В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK вводят один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK вводят два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK вводят один раз в день. В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK вводят два раза в день. В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK вводят в течение по меньшей мере трех недель. В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK вводят циклически (как цикл) в течение трех недель, а затем одна неделя перерыва (введение двойного ингибитора RAF/MEK в течение трех недель, а затем нет введения двойного ингибитора RAF/MEK в течение одной недели). В некоторых вариантах осуществления цикл повторяют по меньшей мере один раз. В других вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK вводят непрерывно (например, без перерыва в одну неделю).

В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK вводят в

дозе от примерно 0,1 мг до примерно 100 мг, например, от примерно 0,1 мг до примерно 50 мг, от примерно 0,1 мг до примерно 10 мг, от примерно 0,1 мг до примерно 5 мг, от примерно 0,1 мг до примерно 4 мг, от примерно 0,1 мг до примерно 3 мг, от примерно 0,1 мг до примерно 2 мг, от примерно 0,1 мг до примерно 1 мг, от примерно 1 мг до примерно 10 мг, от примерно 1 мг до примерно 20 мг, от примерно 1 мг до примерно 40 мг, от примерно 1 мг до примерно 60 мг, от примерно 1 мг до примерно 80 мг, от примерно 1 мг до примерно 100 мг, от примерно 10 мг до примерно 100 мг, от примерно 20 мг до примерно 100 мг, от примерно 40 мг до примерно 100 мг, от примерно 60 мг до примерно 100 мг или от примерно 80 мг до примерно 100 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK вводят в дозе от примерно 0,5 мг до примерно 10 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK вводят в дозе примерно 0,1 мг, 0,2 мг, 0,5 мг, 1 мг, 1,5 мг, 3 мг, 4 мг, 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 30 мг, 35 мг, 40 мг, 45 мг, 50 мг, 65 мг, 70 мг, 75 мг, 80 мг, 85 мг, 90 мг, 95 мг или 100 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK вводят в дозе примерно 4 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK вводят в дозе примерно 3,2 мг на введение.

В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK (например, VS-6766) вводят в дозе примерно 4 мг два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK (например, VS-6766) вводят в дозе примерно 3,2 мг два раза в неделю.

В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK вводят перорально.

В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK вводят циклически в течение трех недель и затем перерыв одну неделю (введение двойного ингибитора RAF/MEK в течение трех недель, а затем нет введения двойного ингибитора RAF/MEK в течение одной недели). В некоторых вариантах осуществления цикл повторяют по меньшей мере один раз. В некоторых вариантах осуществления цикл повторяют по меньшей мере два раза. В некоторых вариантах осуществления цикл повторяют по меньшей мере три раза. В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK вводят два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK вводят в дозе от примерно 0,5 мг до примерно 10 мг (например, примерно 4 мг или примерно 3,2 мг) на введение. В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK вводят в дозе от примерно 0,1 мг до примерно 5 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK вводят в дозе от примерно 1 мг до примерно 5 мг на введение. В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK вводят в дозе от примерно 2 мг до примерно 4 мг на введение.

В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK вводят два раза в неделю в виде цикла, где цикл включает введение двойного ингибитора RAF/MEK в течение трех недель в дозе от примерно 0,5 мг до примерно 10 мг на введение и затем

RAF/MEK вводят один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK вводят два раза в неделю. В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK вводят три раза в неделю.

В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK вводят до введения ингибитора SHP2, ингибитора SOS1, ингибитора ERK1/2, ингибитора CDK4/6, ингибитора АКТ, ингибитора mTOR, ингибитора рап-HER или ингибитора EGFR. В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK вводят после введения ингибитора SHP2, ингибитора SOS1, ингибитора ERK1/2, ингибитора CDK4/6, ингибитора АКТ, ингибитора mTOR, ингибитора рап-HER или ингибитора EGFR. В некоторых вариантах осуществления двойной ингибитор RAF/MEK вводят одновременно с ингибитором SHP2, ингибитором SOS1, ингибитором ERK1/2, ингибитором CDK4/6, ингибитором АКТ, ингибитором mTOR, ингибитором рап-HER или ингибитором EGFR.

Заболевания и расстройства

Способы, представленные в настоящем документе, рассматриваются как полезные для лечения аномального роста клеток, например, рака. Например, рак может включать, но не ограничивается этим, рак яичников, немелкоклеточный рак легкого (например, аденокарцинома NSCLC), эндометриоидный рак матки, аденокарциному поджелудочной железы, колоректальную аденокарциному или аденокарциному легкого.

Способы, представленные в настоящем документе, также рассматриваются как полезные для лечения рака, идентифицированного как имеющий мутацию KRAS (например, мутацию KRAS G12X (например, KRAS G12V, KRAS G12D, KRAS G12A, KRAS G12R, KRAS G12S или KRAS G12C)). В некоторых вариантах осуществления рак характеризуется наличием мутации KRAS (например, мутации KRAS G12X (например, KRAS G12V, KRAS G12D, KRAS G12A, KRAS G12R, KRAS G12S или KRAS G12C)).

В некоторых вариантах осуществления рак идентифицирован как имеющий одну или несколько мутаций KRAS. В некоторых вариантах осуществления мутация KRAS представляет собой мутацию KRAS G12X. В некоторых вариантах осуществления мутация KRAS представляет собой мутацию KRAS G12V. В некоторых вариантах осуществления мутация KRAS представляет собой мутацию KRAS G12D. В некоторых вариантах осуществления мутация KRAS представляет собой мутацию KRAS G12A. В некоторых вариантах осуществления мутация KRAS представляет собой мутацию KRAS G12R. В некоторых вариантах осуществления мутация KRAS представляет собой мутацию KRAS G12S. В некоторых вариантах осуществления мутация KRAS представляет собой мутацию KRAS G12C. В некоторых вариантах осуществления мутация KRAS представляет собой мутацию KRAS G13X. В некоторых вариантах осуществления мутация KRAS представляет собой мутацию KRAS G13V. В некоторых вариантах осуществления мутация KRAS представляет собой мутацию KRAS G13D. В некоторых вариантах осуществления мутация KRAS представляет собой мутацию KRAS G13A. В некоторых вариантах осуществления мутация KRAS представляет собой мутацию KRAS G13R. В некоторых вариантах осуществления мутация KRAS

представляет собой мутацию KRAS G13S. В некоторых вариантах осуществления мутация KRAS представляет собой мутацию KRAS G13E. В некоторых вариантах осуществления мутация KRAS представляет собой дуплекс мутацию KRAS G12. В некоторых вариантах осуществления мутация KRAS представляет собой мутацию KRAS G13C. В некоторых вариантах осуществления мутация KRAS представляет собой мутацию KRAS Q61X. В некоторых вариантах осуществления мутация KRAS представляет собой мутацию KRAS Q61H. В некоторых вариантах осуществления мутация KRAS представляет собой мутацию KRAS Q61K. В некоторых вариантах осуществления мутация KRAS представляет собой мутацию KRAS Q61L. В некоторых вариантах осуществления мутация KRAS представляет собой мутацию KRAS Q61R. В некоторых вариантах осуществления мутация KRAS представляет собой мутацию KRAS Q61P. В некоторых вариантах осуществления мутация KRAS представляет собой мутацию KRAS Q61E.

Способы, представленные в настоящем документе, также рассматриваются как применимые для лечения рака, идентифицированного как имеющий мутацию пути RAS, такую как KRAS, NRAS или HRAS.

В некоторых вариантах осуществления рак идентифицирован как имеющий мутацию HRAS.

В некоторых вариантах осуществления рак идентифицирован как имеющий мутацию NRAS.

В некоторых вариантах осуществления рак идентифицирован как имеющий мутацию RAF.

В некоторых вариантах осуществления рак идентифицирован как имеющий мутацию BRAF. В некоторых вариантах осуществления мутация BRAF представляет собой мутацию BRAF V600. В некоторых вариантах осуществления мутация BRAF V600 представляет собой одну или несколько мутаций BRAF V600E, BRAF V600K, BRAF V600D, BRAF V600R или BRAF V600M. В некоторых вариантах осуществления мутация BRAF V600 представляет собой мутацию BRAF V600E. В некоторых вариантах осуществления мутация BRAF V600 представляет собой мутацию BRAF V600K. В некоторых вариантах осуществления мутация BRAF V600 представляет собой мутацию BRAF V600D. В некоторых вариантах осуществления мутация BRAF V600 представляет собой мутацию BRAF V600R. В некоторых вариантах осуществления мутация BRAF V600 представляет собой мутацию BRAF V600M.

В некоторых вариантах осуществления рак идентифицирован как имеющий мутацию ARAF.

В некоторых вариантах осуществления рак идентифицирован как имеющий мутацию CRAF.

В некоторых вариантах осуществления рак идентифицирован как имеющий мутацию MEK1 и/или MEK2.

В некоторых вариантах осуществления рак идентифицирован как имеющий альтерации NF1, амплификацию KRAS и/или амплификацию NRAS.

В некоторых вариантах осуществления рак идентифицирован как имеющий положительную экспрессию белка фосфо-ERK (например, $\geq 10\%$, $\geq 20\%$ или $\geq 30\%$ клеток), обнаруженную с помощью иммуногистохимии.

В некоторых вариантах осуществления рак идентифицирован как имеющий альтерации EGFR.

Аномальный рост клеток

Аномальный рост клеток, как используется в настоящем документе и если не указано иное, относится к росту клеток, который не зависит от нормальных механизмов регуляции (например, потеря контактного ингибирования). Это включает аномальный рост: (1) опухолевых клеток (опухолей), которые пролиферируют, например, за счет экспрессии мутированной тирозинкиназы или сверхэкспрессии рецепторной тирозинкиназы; (2) доброкачественные и злокачественные клетки других пролиферативных заболеваний, например, при которых происходит aberrантная активация тирозинкиназы; (3) любые опухоли, которые пролиферируют, например, с помощью рецепторных тирозинкиназ; (4) любые опухоли могут пролиферировать, например, за счет aberrантной активации серин/треонинкиназы; и (5) доброкачественные и злокачественные клетки других пролиферативных заболеваний, например, в которых происходит aberrантная активация серин/треонинкиназы. Аномальный рост клеток может относиться к росту клеток в эпителиальных (например, карциномы, аденокарциномы); мезенхимальных (например, саркомы (например, лейомиосаркома, саркома Юинга)); гематопэтических (например, лимфомы, лейкемии, миелодисплазии (например, предраковые)); или других (например, меланома, мезотелиома и другие опухоли неизвестного происхождения) клетках.

Неопластические заболевания

Аномальный рост клеток может указывать на неопластическое заболевание. «Неопластическое расстройство» представляет собой заболевание или расстройство, характеризующееся клетками, обладающими способностью к автономному росту или репликации, например, аномальное состояние или состояние, характеризующееся пролиферативным ростом клеток. Аномальная масса ткани в результате аномального роста или деления клеток, или «новообразование», может быть доброкачественной, предраковой (карцинома *in situ*) или злокачественной (рак).

Примеры неопластических расстройств включают: карциному, саркому, метастатические заболевания (например, опухоли, возникающие из предстательной железы, толстой кишки, легкого, молочной железы и печени), гематопэтические неопластические расстройства, например, лейкозы, метастатические опухоли. Лечение соединением может быть в количестве, эффективном для облегчения по меньшей мере одного симптома неопластического расстройства, например, снижения пролиферации клеток, уменьшения массы опухоли и тому подобное.

Рак

Способы по настоящему изобретению могут быть полезны для профилактики и

лечения рака, включая, например, солидные опухоли, опухоли мягких тканей и их метастазы. Раскрытые способы также применимы при лечении несолидных видов рака. Типичные солидные опухоли включают злокачественные новообразования (например, саркомы, аденокарциномы и карциномы) различных систем органов, такие как опухоли легкого, молочной железы, лимфатической системы, желудочно-кишечного тракта (например, толстой кишки) и мочеполовой системы (например, опухоли почек, уротелия или яичек), глотки, предстательной железы и яичников. Типичные аденокарциномы включают колоректальный рак, почечно-клеточную карциному, рак печени (например, гепатоцеллюлярную карциному), немелкоклеточную карциному легкого, рак поджелудочной железы (например, метастатическую аденокарциному поджелудочной железы) и рак тонкой кишки.

Рак может включать плоскоклеточный рак пищевода (ESCC); гастроинтестинальную стромальную опухоль (GIST); плоскоклеточный рак головы и шеи, рак мочевого пузыря; колоректальный рак; протоковая карцинома поджелудочной железы; трижды негативный рак молочной железы (TNBC), мезотелиому; нейрофиброматоз; например, нейрофиброматоз 2 типа, нейрофиброматоз 1 типа; рак почки; рак легкого, немелкоклеточный рак легкого; рак печени; рак щитовидной железы; яичника; рак молочной железы; опухоль нервной системы; шваннома; менингиома; шванноматоз; акустическая неврома; аденоидно-кистозная карцинома; эпендимома; эпендимальные опухоли или любые другие опухоли, которые демонстрируют пониженную экспрессию мерлина и/или мутацию, и/или делецию, и/или промоторное гиперметилирование гена NF-2. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак почки.

Рак может включать виды рака, характеризующиеся тем, что они содержат раковые стволовые клетки, ассоциированные с раком мезенхимальные клетки или раковые клетки, инициирующие опухоль. Рак может включать рак, который был охарактеризован как обогащенный раковыми стволовыми клетками, ассоциированными с раком мезенхимальными клетками или раковыми клетками, инициирующими опухоль (например, опухоль, обогащенная клетками, претерпевшими эпителиально-мезенхимальный переход, или метастатическая опухоль).

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

Рак также может включать, например, но не ограничивается этим, эпителиальный рак, рак молочной железы, легкого, поджелудочной железы, колоректальный рак (например, метастатический колоректальный рак, например, метастатический с мутацией KRAS), рак предстательной железы, головы и шеи, меланому (например, местно-распространенную или метастатическую злокачественную меланому кожи с мутацией NRAS), острый миелогенный лейкоз и глиобластому. Примеры видов рака молочной железы включают трижды негативный рак молочной железы, базально-подобный рак молочной железы, рак молочной железы с низким содержанием клаудина, инвазивный, воспалительный, метапластический и распространенный HER-2-положительный или ER-положительный рак, устойчивый к терапии.

Рак также может включать рак с мутацией SHP2, мутацией SOS1, мутацией ERK1/2, мутацией CDK 4/6, мутацией AKT, мутацией mTOR, мутацией ran-HER или альтерацией EGFR.

Рак также может включать аденокарциному легкого, колоректальный рак, эндометриоидный рак матки, уротелиальный рак мочевого пузыря, инвазивный дольковый рак молочной железы, плоскоклеточный рак шейки матки, меланому кожи, эндоцервикальную аденокарциному, гепатоцеллюлярную карциному, аденокарциному поджелудочной железы, двухфазную мезотелиому плевры, светлоклеточный рак почки, светлоклеточный рак почки, аденокарциному желудка, тубулярную аденокарциному желудка, карциносаркому матки или злокачественную смешанную мюллерову опухоль матки.

Другие виды рака включают, но не ограничиваются ими, увеальную меланому, рак головного мозга, брюшной полости, пищевода, желудочно-кишечного тракта, глиому, рак печени, языка, нейробластому, остеосаркому, рак яичников, ретинобластому, опухоль Вильмса, множественную миелому, рак кожи, лимфому, рак крови и костного мозга (например, распространенные гемобластозы, лейкоз, например, острый миелоидный лейкоз (например, первичный или вторичный), острый лимфобластный лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз, Т-клеточный лейкоз, гематологические злокачественные новообразования, распространенные миелопролиферативные заболевания, миелодиспластический синдром, рецидивирующая или рефрактерная множественная миелома, распространенные миелопролиферативные заболевания), рак сетчатки, мочевого пузыря, шейки матки, почки, эндометрия, менингиому, лимфому, рак кожи, матки, легкого, немелкоклеточный рак легкого, рак носоглотки, нейробластому, солидную опухоль, гематологические злокачественные новообразования, плоскоклеточный рак, рак яичка, щитовидной железы, мезотелиому, рак вульвы, саркому, рак кишечника, полости рта, эндокринный рак, рак слюнных желез, семиному сперматоцитов, спорадический медуллярный рак щитовидной железы, непролиферирующие клетки яичек, рак, связанный со злокачественными тучными клетками, неходжкинскую лимфому и диффузную В-крупноклеточную лимфому.

В некоторых вариантах осуществления опухоль представляет собой солидную

опухоль. В некоторых вариантах осуществления солидная опухоль является местнораспространенной или метастатической, в некоторых вариантах осуществления солидная опухоль является рефрактерной (например, резистентной) после стандартной терапии.

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

Способы, описанные в настоящем документе, могут уменьшить, улучшить или полностью устранить расстройство и/или связанные с ним симптомы, предотвратить ухудшение состояния, замедлить скорость прогрессирования или свести к минимуму частоту рецидивов расстройства после его первичного устранения (т.е. избежать рецидива). Подходящая доза и схема лечения могут варьироваться в зависимости от конкретных используемых соединений, комбинаций и/или фармацевтических композиций и способа доставки соединений, комбинаций и/или фармацевтических композиций. В некоторых вариантах осуществления способ увеличивает среднюю продолжительность выживания, увеличивает среднюю продолжительность жизни без прогрессирования и/или снижает частоту рецидивов у субъектов, получавших лечение комбинациями, описанными в настоящем документе, статистически значимым образом.

Дополнительные терапии

В некоторых вариантах осуществления способы и композиции, описанные в

настоящем документе, назначают вместе с дополнительной терапией (например, лечением рака). В одном варианте осуществления смесь одного или нескольких соединений или фармацевтических композиций можно вводить с комбинацией, описанной в настоящем документе, субъекту, нуждающемуся в этом. В еще одном варианте осуществления одно или несколько соединений или композиций (например, фармацевтических композиций) можно вводить с комбинацией, описанной в настоящем документе, для лечения или предотвращения различных заболеваний, включая, например, рак, диабет, нейродегенеративные заболевания, сердечно-сосудистые заболевания, свертывания крови, воспаления, гиперемии, ожирения, старения, стресса и т.д. В различных вариантах осуществления комбинированные терапии, включающие соединение или фармацевтическую композицию, описанную в настоящем документе, могут относиться к (1) фармацевтическим композициям, которые содержат одно или несколько соединений в комбинации с описанной в настоящем документе комбинацией; и (2) совместное введение одного или нескольких соединений или фармацевтических композиций, описанных в настоящем документе, с комбинацией, описанной в настоящем документе, где соединение или фармацевтическая композиция, описанные в настоящем документе, не были включены в состав одних и тех же композиций. В некоторых вариантах осуществления комбинации, описанные в настоящем документе, вводят с дополнительным лечением (например, дополнительным лечением рака). В некоторых вариантах осуществления дополнительное лечение (например, дополнительное лечение рака) можно проводить одновременно (например, в одно и то же время), в одной и той же или в отдельных композициях или последовательно. Последовательное введение относится к проведению одного лечения до (например, непосредственно перед, менее чем за 5, 10, 15, 30, 45, 60 минут; 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24, 48, 72, 96 или более часов; 4, 5, 6, 7, 8, 9 или более дней; 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или более недель до) проведения дополнительного, например, второго лечения (например, соединение или терапия). Порядок введения первого и второго соединения или терапии также может быть обратным.

Примеры методов лечения рака включают, например, химиотерапию, таргетные терапии, такие как лечение антителами, иммунотерапия и гормональная терапия. Примеры каждого из этих методов лечения приведены ниже.

Химиотерапия

В некоторых вариантах осуществления комбинацию, описанную в настоящем документе, вводят с химиотерапией. Химиотерапия представляет собой лечение рака лекарственными средствами, способными разрушать раковые клетки. «Химиотерапия» обычно относится к цитотоксическим лекарственным средствам, которые воздействуют на быстро делящиеся клетки в целом, в отличие от таргетной терапии. Химиотерапевтические препараты влияют на клеточное деление различными возможными способами, например, дубликацией ДНК или разделением вновь образованных хромосом. Большинство форм химиотерапии нацелены на все быстро делящиеся клетки и не являются специфичными для раковых клеток, хотя некоторая

степень специфичности может быть обусловлена неспособностью многих раковых клеток восстанавливать повреждения ДНК, в то время как нормальные клетки, как правило, могут это делать.

Примеры химиотерапевтических средств, используемых в терапии рака, включают, например, антиметаболиты (например, производные фолиевой кислоты, пурина и пиримидина) и алкилирующие средства (например, азотистые иприты, нитрозомочевины, платину, алкилсульфонаты, гидразины, триазены, азиридины, веретенный яд, цитотоксические средства, ингибиторов топоизомеразы и другие). Примеры средств включают акларубицин, актиномицин, алитретинон, алтретамин, аминоптерин, аминоклевулиновую кислоту, амрубицин, амсакрин, анагрелид, триоксид мышьяка, аспарагиназу, атразентан, белотекан, бексаротен, эндамустин, блеомицин, бортезомиб, бусульфан, камптотнецин, капецитабин, карбоплатин, карбоквон, кармофур, кармустин, целекоксиб, хлорамбуцил, хлорметин, цисплатин, кладрибин, клофарабин, кризантаспазу, циклофосфамид, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин, даунорубицин, децитабин, демеколцин, доцетаксел, доксорубицин, Эфапроксирал, элескломол, элсамитруцин, эноцитабин, эпирубицин, эстрамустин, этоглуцид, этопозид, флоксуридин, флударабин, фторурацил (5FU), фотемустин, гемцитабин, имплантаты Глиадел, гидроксикарбамид, гидроксимочевину, идарубицин, ифосфамид, иринотекан, ирофулвен, иксабепилон, ларотаксел, лейковорин, липосомальный доксорубицин, липосомальный даунорубицин, лонидамин, ломустин, лукантон, манносульфан, мазопрокол, мелфалан, меркаптопурин, месна, метотрексат, метиламиноклевулилат, митобронитол, митогуазон, митоган, митомицин, митоксантрон, недаплатин, нимустин, облимерсен, омацетаксин, ортатаксел, оксалиплатин, паклитаксел, пегаспаргазу, пеметрексед, пентостатин, пирарубицин, пиксанлрон, пликамицин, порфимер натрия, преднимустин, прокарбазин, ралтитрексед, ранимустин, рубитекан, сапацитабин, семустин, ситимаген, цераденовек, стратаплатин, стрептозоцин, талапорфм, тегафур-урацил, темопорфин, темозоломид, тенипозид, тезетаксел, тестолактон, тетранитрат, тиотепа, тиазофурин, тиогуанин, типифарниб, топотекан, трабектедин, триазиквон, триэтиленмеламин, триплатин, третиноин, треосульфат, трофосфамид, урамустин, валрубицин, вертепорфин, винбластин, винкристин, виндезин, винфлунин, винорелбин, вориностат, зорубицин и другие цитостатические или цитотоксические средства, описанные в настоящем документе.

Поскольку некоторые лекарственные средства действуют лучше вместе, чем по отдельности, два или несколько лекарственных средств часто назначаются одновременно или последовательно. Часто два или несколько химиотерапевтических средств используются в качестве комбинированной химиотерапии. В некоторых вариантах осуществления химиотерапевтические средства (включая комбинированную химиотерапию) можно использовать в сочетании с комбинацией, описанной в настоящем документе.

Таргетная терапия

В некоторых вариантах осуществления комбинацию, описанную в настоящем

документе, вводят с таргетной терапией. Таргетная терапия представляет собой применение средств, специфичных для deregулированных белков раковых клеток. Низкомолекулярные средства таргетной терапии обычно являются ингибиторами ферментативных доменов мутированных, сверхэкспрессированных или иным образом важных белков в раковой клетке. Яркими примерами являются ингибиторы тирозинкиназы, такие как акситиниб, бозутиниб, цедираниб, дезатиниб, эролотиниб, иматиниб, гефитиниб, лапатиниб, лестауртиниб, нилотиниб, семаксаниб, сорафениб, сунитиниб и вандетаниб, а также ингибиторы циклинзависимой киназы, такие как алвоцидиб и селициклиб. Терапия моноклональными антителами представляет собой другую стратегию, при которой терапевтическое средство представляет собой антитело, которое специфически связывается с белком на поверхности раковых клеток. Примеры включают антитело против HER2/neu трастузумаб (ГЕРЦЕПТИН®), обычно используемые при раке молочной железы, и антитело против CD20 ритуксимаб и тозитуломаб, обычно используемые при различных В-клеточных злокачественных опухолях. Другие примеры антител включают ктуксимаб, панитумумаб, трастузумаб, алемтузумаб, бевацизумаб, эдреколомаб и гемтузумаб. Примеры слитых белков включают афлиберцепт и денилейкин дифтитокс. В некоторых вариантах осуществления таргетная терапия может использоваться в сочетании с комбинацией, описанной в настоящем документе.

Таргетная терапия может также включать малые пептиды в качестве «устройств самонаведения», которые могут связываться с рецепторами клеточной поверхности или пораженным внеклеточным матриксом, окружающим опухоль. Радионуклиды, присоединенные к этим пептидам (например, RGD), в конечном итоге уничтожают раковую клетку, если нуклид распадается рядом с клеткой. Пример такой терапии включает бексар (BEXXAR®).

Иммунотерапия

В некоторых вариантах осуществления комбинацию, описанную в настоящем документе, вводят с иммунотерапией. Иммунотерапия рака относится к разнообразным терапевтическим стратегиям, разработанным для индуцирования борьбы с опухолью собственной иммунной системы пациента.

Современные способы выработки иммунного ответа против опухолей включают внутривезикулярную БЦЖ-иммунотерапию при поверхностном раке мочевого пузыря, и использование интерферонов и других цитокинов для индуцирования иммунного ответа у пациентов с почечноклеточным раком и меланомой. Аллогенная трансплантация стволовых кроветворных клеток может быть рассмотрена как форма иммунотерапии, поскольку иммунные клетки донора часто атакуют опухоль при эффекте «трансплантат против опухоли». В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтические средства могут быть использованы в сочетании с комбинацией, описанной в настоящем документе.

Гормональная терапия

В некоторых вариантах осуществления комбинация, описанная в настоящем документе, вводится с гормональной терапией. Рост некоторых злокачественных новообразований можно ингибировать, вводя или блокируя определенные гормоны. Общие примеры гормонально-чувствительных опухолей являются определенные типы рака молочной железы и рака предстательной железы. Удаление или блокирование эстрогена или тестостерона часто является важным дополнительным лечением. При определенных злокачественных новообразованиях применение агонистов гормонов, таких как прогестогены, может иметь терапевтически эффект. В некоторых вариантах осуществления гормональная терапия может применяться в сочетании с комбинацией, описанной в настоящем документе.

Радиационная терапия

Комбинации, описанные в настоящем документе, можно использовать в сочетании с направленной энергией или лечением частицами или радиоизотопами, например, лучевой терапией, например, радиационной онкологией, для лечения пролиферативного заболевания, например, рака, например, рака, связанного с раковыми стволовыми клетками. Комбинации, описанные в настоящем документе, можно вводить субъекту одновременно или последовательно вместе с лечением направленной энергией, частицами или радиоизотопами. Например, комбинации, описанные в настоящем документе, можно вводить до, во время или после лечения направленной энергией или частицами, или радиоизотопами, или их комбинацией. Терапия направленной энергией или частицами может включать общее облучение тела, локальное облучение тела или точечное облучение. Направленная энергия или частица может исходить от ускорителя, синхротрона, ядерной реакции, вакуумной трубки, лазера или радиоизотопа. Терапия может включать дистанционную лучевую терапию, телетерапию, брахитерапию, лучевую терапию закрытыми источниками, системную радиоизотопную терапию или лучевую терапию с открытым источником. Терапия может включать прием внутрь или размещение вблизи радиоактивного изотопа, например, радиоактивного йода, кобальта, цезия, калия, брома, фтора, углерода. Внешнее лучевое излучение может включать воздействие направленных альфа-частиц, электронов (например, бета-частиц), протонов, нейтронов, позитронов или фотонов (например, радиоволн, миллиметровых волн, микроволн, инфракрасного, видимого, ультрафиолетового, рентгеновского или фотон гамма-излучения). Излучение может быть направлено на любую часть тела субъекта, нуждающегося в лечении.

Хирургическое вмешательство

Комбинации, описанные в настоящем документе, можно использовать в сочетании с хирургическим вмешательством, например, эксплоративной операцией, вмешательством, биопсией, для лечения пролиферативного заболевания, например рака, например рака, связанного с раковыми стволовыми клетками. Комбинации, описанные в настоящем документе, можно вводить субъекту одновременно или последовательно вместе с хирургическим вмешательством. Например, комбинации, описанные в

настоящем документе, можно вводить до (предоперационное), во время или после (послеоперационное) после хирургического вмешательства или их комбинации. Хирургическое вмешательство может представлять собой биопсию, во время которой берут одну или несколько клеток для дальнейшего анализа. Биопсия может быть выполнена, например, с помощью скальпеля, иглы, катетера, эндоскопа, шпателя или ножниц. Биопсия может быть эксцизионной биопсией, инцизионной биопсией, толстоигольной биопсией или пункционной биопсией, например пункционной аспирационной биопсией. Операция может включать удаление локализованных тканей, подозреваемых или идентифицированных как раковые. Например, процедура может включать удаление ракового поражения, уплотнения, полипа или родинки. Процедура может включать удаление большого количества тканей, таких как грудь, кости, кожа, жир или мышцы. Процедура может включать удаление части или всего органа или узла, например, легкого, горла, языка, мочевого пузыря, шейки матки, яичника, яичка, лимфатического узла, печени, поджелудочной железы, головного мозга, глаза, почки, желчного пузыря, желудка, толстой кишки, прямой кишки или кишечника. В одном варианте, рак представляет собой рак молочной железы, например, трижды негативный рак молочной железы, и хирургическое вмешательство представляет собой мастэктомию или лампэктомию.

Противовоспалительные средства

Комбинацию, описанную в настоящем документе, можно вводить с противовоспалительным средством. Противовоспалительные средства могут включать, но не ограничиваются ими, нестероидные противовоспалительные средства (например, салицилаты (аспирин (ацетилсалициловая кислота), дифлунисал, салсалат), производные пропионовой кислоты (ибупрофен, напроксен, фенпрофен, кетопрофен, флурбипрофен, оксапрозин, локсопрофен), производные уксусной кислоты (индометацин, сулиндак, этодолак, кеторолак, диклофенак, набуметон), производные эноловой кислоты (оксикам) (пироксикам, мелоксикам, теноксикам, дроксикам, ломоксикам, изоксикам), производные фенамовой кислоты (фенаматы) (мефенамовая кислота, меклофенамовая кислота, флуфенамовая кислота, толфенамовая кислота). Селективные ингибиторы ЦОГ-2 (коксибы) (целекоксиб), сульфонанилиды (нимесулид). Стероиды (например, гидрокортизон (кортизол), ацетат кортизона, преднизон, преднизолон, метилпреднизолон, дексаметазон, бетаметазон, триамцинолон, беклометазон, ацетат флудрокортизона, ацетат дезоксикортикостерона, альдостерон).

Аналгетические средства

Анальгетики могут включать, но не ограничиваются ими, опиаты (например, морфин, кодеин, оксикодон, гидрокодон, дигидроморфин, петидин, бупренорфин, трамадол, венлафаксин), парацетомальные и нестероидные противовоспалительные средства (например, салицилаты (аспирин (ацетилсалициловая кислота), дифлунисал, салсалат), производные пропионовой кислоты (ибупрофен, напроксен, фенпрофен, кетопрофен, флурбипрофен, оксапрозин, локсопрофен), производные уксусной кислоты

(индометацин, сулиндак, этодолак, кеторолак, диклофенак, набуметон), производные эноловой кислоты (оксикам) (пироксикам, мелоксикам, теноксикам, дроксикам, ломоксикам, изоксикам), производные фенамовой кислоты (фенаматы) (мефенамовая кислота, меклофенамовая кислота, флуфенамовая кислота, толфенамовая кислота). Селективные ингибиторы ЦОГ-2 (коксибы) (целекоксиб), сульфонанилиды (нимесулид).

Противорвотные средства

Комбинацию, описанную в настоящем документе, можно вводить с противорвотным средством. Противорвотные средства могут включать, но не ограничиваются ими, антагонисты рецепторов 5-НТЗ (доласетрон (анзетет), гранисетрон (китрил, санкузо), ондансетрон (зофран), трописетрон (навобан), палонсетрон (алокси), миртазапин (ремерон)), антагонисты дофамина (домперидон, оланзапин, дроперидол, галоперидол, хлорпромазин, прометазин, прохлорперазин, метоклопрамид (реглан), ализаприд, прохлорперазин (компазин, стемзин, букастем, стеметил, фенотил), антагонисты рецепторов NK1 (апрепитант (эменд), антигистаминные препараты (циклизин, дифенгидрамин (бенадрил), дименгидринат (гравол, драмамин), меклозин (бонин, антиверт), прометазин (пентазин, фенерган, промакот), гидроксизин), бензодиазапины (лоразепам, мидазолам), антихолинергические средства (гиосцин), стероиды (дексаметазон).

Комбинации

Фраза «в комбинации с» и термины «совместное введение», «совместно вводимый» или «совместное обеспечение», как используется в настоящем документе в контексте введения соединения, описанного в настоящем документе, или терапии, описанной в настоящем документе, означает, что два (или более) различных соединения или терапевтических средства доставляются субъекту во время его заболевания или расстройства (например, заболевания или расстройства, как описано в настоящем документе, например, рака), например, два (или более) различных соединения или терапевтических средства доставляются субъекту после того, как у субъекта было диагностировано заболевание или расстройство (например, заболевание или расстройство, как описано в настоящем документе, например, рак) и до того, как заболевание или расстройство было вылечено или устранено или лечение было прекращено по другим причинам.

В некоторых вариантах осуществления доставка одного соединения или терапии все еще происходит, когда начинается доставка второго, так что существует перекрытие с точки зрения введения. Иногда это называют «одновременная» или «параллельная доставка». В других вариантах осуществления, доставка одного соединения или терапии заканчивается до того, как начинается доставка другого соединения или терапии. В некоторых вариантах осуществления в любом случае лечение (например, введение соединения, композиции или терапии) более эффективно благодаря комбинированному введению. Например, второе соединение или терапия являются более эффективными, например, эквивалентный эффект наблюдается при меньшем количестве второго

соединения или терапии, или второе соединение или терапия уменьшает симптомы в большей степени, чем если бы второе соединение или терапию вводили в отсутствие первого соединения или терапии, или аналогичная ситуация наблюдается с первым соединением или терапией. В некоторых вариантах осуществления доставка такова, что уменьшение симптома или другого параметра, связанного с расстройством, больше, чем то, которое наблюдалось бы при введении одного соединения или терапии в отсутствие другого. Эффект двух соединений или терапий может быть частично аддитивным, полностью аддитивным или более чем аддитивным (например, синергетическим). Доставка может быть выполнена таким образом, что первое соединение или терапия все еще обнаруживаются при доставке второго соединения.

В некоторых вариантах осуществления первое соединение или терапию и второе соединение или терапию можно вводить одновременно (например, в одно и то же время), в одной и той же или в отдельных композициях или последовательно. Последовательное введение относится к введению одного соединения или терапии до (например, непосредственно перед, менее чем за 5, 10, 15, 30, 45, 60 минут; 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24, 48, 72, 96 или более часов; 4, 5, 6, 7, 8, 9 или более дней; 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или более недель до) введения дополнительного, например, второго, соединения или терапии. Порядок введения первого и второго соединения или терапии также может быть обратным.

Комбинации, описанные в настоящем документе, могут представлять собой терапию первой линии при аномальном росте клеток, например, раке, т.е. их применяют у пациента, которому ранее не вводили другое лекарственное средство, предназначенное для лечения рака; терапию второй линии для лечения рака, т.е. ее применяют у субъекта, нуждающегося в этом, которому ранее вводили другое лекарственное средство, предназначенное для лечения рака; третье или четвертое лечение рака, т.е. его применяют у субъекта, которому ранее вводили два или три других лекарственных средства, предназначенных для лечения рака.

В некоторых вариантах осуществления комбинации, описанные в настоящем документе, обеспечивают синергетический эффект. Показатели синергизма могут быть рассчитаны с использованием комбинации 4 различных методов (Bliss, Loewe, HSA и ZIP).

В некоторых вариантах осуществления ингибитор SHP2, ингибитор SOS1, ингибитор ERK1/2, ингибитор CDK4/6, ингибитор АКТ, ингибитор mTOR, ингибитор рап-HER или ингибитор EGFR и ингибитор MEK вводят в количествах (например, в дозах), которые приводят к синергетическому (например, терапевтическому) эффекту.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор SHP2, ингибитор SOS1, ингибитор ERK1/2, ингибитор CDK4/6, ингибитор АКТ, ингибитор mTOR, ингибитор рап-HER или ингибитор EGFR и двойной ингибитор RAF/MEK вводят в количествах (например, в дозах), которые приводят к синергетическому (например, терапевтическому) эффекту.

Введение и дозировка

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

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

В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят композицию (например, фармацевтическую композицию) в форме, подходящей для перорального введения, такой как таблетка, капсула, пилюля, порошок, составы с замедленным высвобождением, раствор и суспензия. Композиция (например, фармацевтическая композиция) может быть представлена в виде стандартной лекарственной формы, подходящей для однократного введения точных доз. Фармацевтические композиции могут содержать в дополнение к соединению, описанному в настоящем документе, фармацевтически приемлемый носитель и могут дополнительно содержать один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов, таких как, например, стабилизаторы, разбавители, связующие и скользящие вещества. Кроме того, таблетка может включать другие лекарственные или фармацевтические агенты, носители и/или адъюванты. Примеры фармацевтических композиций включают прессованные таблетки (например, таблетки прямого прессования).

Также предлагаются таблетки, содержащие активный или терапевтический ингредиент (например, соединение, как описано в настоящем документе). В дополнение к активным или терапевтическим ингредиентам таблетки могут содержать ряд инертных веществ, таких как носители. Фармацевтически приемлемые носители могут представлять собой стерильные жидкости, такие как вода и масла, в том числе нефтяного, животного, растительного или синтетического происхождения, такие как арахисовое масло, кунжутное масло и томву подобное. Солевые растворы и водная декстроза также могут

использоваться в качестве жидких агентов. Таким образом, пероральные лекарственные формы для применения в соответствии с настоящим изобретением могут быть получены обычным образом с использованием одного или нескольких фармацевтически приемлемых носителей, содержащих эксципиенты и вспомогательные вещества, которые облегчают переработку активных ингредиентов в препараты, которые можно использовать в фармацевтических целях. Эксципиенты могут придавать прессуемым веществам хорошие характеристики текучести порошка и сжатия. Примеры эксципиентов описаны, например, в *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (5th edition), Edited by Raymond C Rowe, Paul J. Sheskey, and Sian C. Owen; Publisher: Pharmaceutical Press.

Для перорального введения активные ингредиенты, например, соединения, как описано в настоящем документе, могут быть легко получены путем объединения активных ингредиентов с фармацевтически приемлемыми носителями, хорошо известными в данной области. Такие носители позволяют получать активные ингредиенты по изобретению в виде таблеток, пилюль, капсул, жидкостей, гелей, сиропов, суспензий, порошков или гранул, суспензий или растворов в воде или неводных средах и тому подобное, для перорального приема субъектом. Фармакологические препараты для перорального применения могут быть получены с использованием твердого эксципиента, необязательного измельчения полученной смеси и обработки смеси гранул после добавления при желании подходящих вспомогательных веществ с получением, например, таблеток. Могут быть желательны подходящие эксципиенты, такие как разбавители, связующие или разрыхлители.

Дозировка может варьироваться в зависимости от используемой лекарственной формы и используемого пути введения. Точная лекарственная форма, способ введения и дозировка могут быть выбраны врачом в зависимости от состояния пациента. (см. например, Fingl, et al., 1975, in 'The Pharmacological Basis of Therapeutics'). Могут потребоваться более низкие или более высокие дозы, чем указанные выше. Конкретные дозы и схемы лечения для любого конкретного субъекта будут зависеть от множества факторов, включая активность конкретного используемого соединения, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, питание, время введения, скорость выведения, комбинацию лекарственных средств, тяжесть и течение заболевания, состояния или симптомов, предрасположенность субъекта к заболеванию, состоянию или симптомам, а также заключение лечащего врача. Курс терапии может включать одно или несколько отдельных введений соединения, как описано в настоящем документе. Курс терапии может включать один или несколько циклов соединения, как описано в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления цикл, как используется в настоящем документе в контексте цикла введения лекарственного средства, относится к периоду времени, в течение которого лекарственное средство вводится пациенту. Например, если лекарственное средство вводят в течение цикла из 21 дня, периодическое введение, например, ежедневно или два раза в день, проводят в течение 21 дня. Препарат можно

вводить в течение более одного цикла. Между циклами могут быть предусмотрены периоды отдыха. Цикл отдыха может составлять 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24 часа, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 дней или 1, 2, 3, 4 и более недель.

Лекарственные формы для перорального применения могут, при желании, быть представлены в упаковке или дозаторе, таком как одобренный FDA набор, который может включать одну или несколько стандартных лекарственных форм, содержащих активный ингредиент. Упаковка может, например, включать металлическую фольгу или полимерную пленку, такую как блистерная упаковка. Упаковка или дозирующее устройство могут сопровождаться инструкциями по применению. Упаковка или дозатор также могут сопровождаться уведомлением, связанным с контейнером, в форме, предписанной государственным органом, регулирующим производство, использование или продажу фармацевтических препаратов, которое отражает одобрение этим органом формы композиций или их применения человеком или ветеринаром. Например, таким уведомлением может быть маркировка, одобренная U.S. Food and Drug Administration for prescription drugs или вкладышем в утвержденный продукт.

Скрининг

Способы, представленные в настоящем документе, также включают способы скрининга или идентификации субъектов, имеющих рак, подходящих для лечения ингибитором MEK или двойным ингибитором RAF/MEK в комбинации с ингибитором SHP2. Например, способы предусматривают идентификацию субъекта, который, вероятно, будет реагировать на лечение рака, описанное в настоящем документе. Также предложены способы оптимизации терапевтической эффективности для лечения субъекта, страдающего раком, где лечение включает введение ингибитора MEK или двойного ингибитора RAF/MEK в комбинации с ингибитором SHP2.

В одном аспекте в настоящем документе предложен способ выявления наличия мутации гена SHP2, связанной с субъектом, страдающим раком, причем способ включает:

- (a) получение биологического образца от субъекта; и
- (b) выполнение анализа для проведения скрининга на мутации в образце.

В одном аспекте в настоящем документе предложен способ идентификации субъекта, имеющего рак с мутацией гена SHP2, причем способ включает:

- (a) получение биологического образца от субъекта; и
- (b) выполнение анализа для проведения скрининга на мутации в образце.

В другом аспекте в настоящем документе предусмотрены способы скрининга или идентификации субъектов, имеющих рак, подходящих для лечения ингибитором MEK или двойным ингибитором RAF/MEK в комбинации с ингибитором SOS1. Например, способы предусматривают идентификацию субъекта, который, вероятно, будет реагировать на лечение рака, описанное в настоящем документе. Также предложены способы оптимизации терапевтической эффективности для лечения субъекта, страдающего раком, где лечение включает введение ингибитора MEK или двойного ингибитора RAF/MEK в комбинации с ингибитором SOS1.

В другом аспекте в настоящем документе предложен способ выявления наличия мутации гена *SOS1*, связанной с субъектом, страдающим раком, причем способ включает:

- (a) получение биологического образца от субъекта; и
- (b) выполнение анализа для проведения скрининга на мутации в образце.

В одном аспекте в настоящем документе предложен способ идентификации субъекта, имеющего рак с мутацией гена *SOS1*, причем способ включает:

- (a) получение биологического образца от субъекта; и
- (b) выполнение анализа для проведения скрининга на мутации в образце.

В другом аспекте в настоящем документе предусмотрены способы скрининга или идентификации субъектов, имеющих рак, подходящих для лечения ингибитором MEK или двойным ингибитором RAF/MEK в комбинации с ингибитором ERK1/2. Например, способы предусматривают идентификацию субъекта, который, вероятно, будет реагировать на лечение рака, описанное в настоящем документе. Также предложены способы оптимизации терапевтической эффективности для лечения субъекта, страдающего раком, где лечение включает введение ингибитора MEK или двойного ингибитора RAF/MEK в комбинации с ингибитором ERK1/2.

В другом аспекте в настоящем документе предложен способ выявления наличия мутации гена *ERK1/2*, связанной с субъектом, страдающим раком, причем способ включает:

- (a) получение биологического образца от субъекта; и
- (b) выполнение анализа для проведения скрининга на мутации в образце.

В другом аспекте в настоящем документе предложен способ идентификации субъекта, имеющего рак с мутацией гена *ERK1/2*, причем способ включает:

- (a) получение биологического образца от субъекта; и
- (b) выполнение анализа для проведения скрининга на мутации в образце.

В другом аспекте в настоящем документе предусмотрены способы скрининга или идентификации субъектов, имеющих рак, подходящих для лечения ингибитором MEK или двойным ингибитором RAF/MEK в комбинации с ингибитором CDK4/6. Например, способы предусматривают идентификацию субъекта, который, вероятно, будет реагировать на лечение рака, описанное в настоящем документе. Также предложены способы оптимизации терапевтической эффективности для лечения субъекта, страдающего раком, где лечение включает введение ингибитора MEK или двойного ингибитора RAF/MEK в комбинации с ингибитором CDK4/6.

В другом аспекте в настоящем документе предложен способ выявления наличия мутации гена *CDK4/6*, связанной с субъектом, страдающим раком, причем способ включает:

- (a) получение биологического образца от субъекта; и
- (b) выполнение анализа для проведения скрининга на мутации в образце.

В другом аспекте в настоящем документе предложен способ идентификации субъекта, имеющего рак с мутацией гена *CDK4/6*, причем способ включает:

- (a) получение биологического образца от субъекта; и
- (b) выполнение анализа для проведения скрининга на мутации в образце.

В другом аспекте в настоящем документе предусмотрены способы скрининга или идентификации субъектов, имеющих рак, подходящих для лечения ингибитором MEK или двойным ингибитором RAF/MEK в комбинации с ингибитором АКТ. Например, способы предусматривают идентификацию субъекта, который, вероятно, будет реагировать на лечение рака, описанное в настоящем документе. Также предложены способы оптимизации терапевтической эффективности для лечения субъекта, страдающего раком, где лечение включает введение ингибитора MEK или двойного ингибитора RAF/MEK в комбинации с ингибитором АКТ.

В другом аспекте в настоящем документе предложен способ выявления наличия мутации гена АКТ, связанной с субъектом, страдающим раком, причем способ включает:

- (a) получение биологического образца от субъекта; и
- (b) выполнение анализа для проведения скрининга на мутации в образце.

В другом аспекте в настоящем документе предложен способ идентификации субъекта, имеющего рак с мутацией гена АКТ, причем способ включает:

- (a) получение биологического образца от субъекта; и
- (b) выполнение анализа для проведения скрининга на мутации в образце.

В другом аспекте в настоящем документе предусмотрены способы скрининга или идентификации субъектов, имеющих рак, подходящих для лечения ингибитором MEK или двойным ингибитором RAF/MEK в комбинации с ингибитором mTOR. Например, способы предусматривают идентификацию субъекта, который, вероятно, будет реагировать на лечение рака, описанное в настоящем документе. Также предложены способы оптимизации терапевтической эффективности для лечения субъекта, страдающего раком, где лечение включает введение ингибитора MEK или двойного ингибитора RAF/MEK в комбинации с ингибитором mTOR.

В другом аспекте в настоящем документе предложен способ выявления наличия мутации гена mTOR, связанной с субъектом, страдающим раком, причем способ включает:

- (a) получение биологического образца от субъекта; и
- (b) выполнение анализа для проведения скрининга на мутации в образце.

В другом аспекте в настоящем документе предложен способ идентификации субъекта, имеющего рак с мутацией гена mTOR, причем способ включает:

- (a) получение биологического образца от субъекта; и
- (b) выполнение анализа для проведения скрининга на мутации в образце.

В другом аспекте в настоящем документе предусмотрены способы скрининга или идентификации субъектов, имеющих рак, подходящих для лечения ингибитором MEK или двойным ингибитором RAF/MEK в комбинации с ингибитором рап-HER. Например, способы предусматривают идентификацию субъекта, который, вероятно, будет реагировать на лечение рака, описанное в настоящем документе. Также предложены

способы оптимизации терапевтической эффективности для лечения субъекта, страдающего раком, где лечение включает введение ингибитора MEK или двойного ингибитора RAF/MEK в комбинации с ингибитором рап-HER.

В другом аспекте в настоящем документе предложен способ выявления наличия мутации гена рап-HER, связанной с субъектом, страдающим раком, причем способ включает:

- (a) получение биологического образца от субъекта; и
- (b) выполнение анализа для проведения скрининга на мутации в образце.

В другом аспекте в настоящем документе предложен способ идентификации субъекта, имеющего рак с мутацией гена рап-HER, причем способ включает:

- (a) получение биологического образца от субъекта; и
- (b) выполнение анализа для проведения скрининга на мутации в образце.

В другом аспекте в настоящем документе предусмотрены способы скрининга или идентификации субъектов, имеющих рак, подходящих для лечения ингибитором MEK или двойным ингибитором RAF/MEK в комбинации с ингибитором EGFR. Например, способы предусматривают идентификацию субъекта, который, вероятно, будет реагировать на лечение рака, описанное в настоящем документе. Также предложены способы оптимизации терапевтической эффективности для лечения субъекта, страдающего раком, где лечение включает введение ингибитора MEK или двойного ингибитора RAF/MEK в комбинации с ингибитором EGFR.

В другом аспекте в настоящем документе предложен способ выявления наличия мутации гена EGFR, связанной с субъектом, страдающим раком, причем способ включает:

- (a) получение биологического образца от субъекта; и
- (b) выполнение анализа для проведения скрининга на мутации в образце.

В другом аспекте в настоящем документе предложен способ идентификации субъекта, имеющего рак с мутацией гена EGFR, причем способ включает:

- (a) получение биологического образца от субъекта; и
- (b) выполнение анализа для проведения скрининга на мутации в образце.

Образцы включают, но не ограничиваются ими, образцы тканей (например, образцы опухолевой ткани), первичные или культивированные клетки или клеточные линии, клеточные супернатанты, клеточные лизаты, тромбоциты, сыворотку, плазму, стекловидное тело, лимфатическую жидкость, синовиальную жидкость, фолликулярную жидкость, семенную жидкость, амниотическую жидкость, молоко, цельную кровь, клетки крови, мочу, спинномозговую жидкость, слюну, мокроту, слезы, пот, слизь, лизаты опухолей и среду для культивирования тканей, экстракты тканей, такие как гомогенизированная ткань, опухолевая ткань, клеточные экстракты и их комбинации. В некоторых вариантах осуществления образец представляет собой сыворотку, кровь, мочу или плазму.

Идентификация конкретного мутационного статуса гена SHP2, SOS1, ERK1/2, CDK4/6, АКТ, mTOR, рап-HER или EGFR в образце, полученном от индивидуума, может

быть выполнена любым из ряда способов, хорошо известных специалистам в данной области. Например, идентификация мутации может быть выполнена путем клонирования гена SHP2, SOS1, ERK1/2, CDK4/6, АКТ, mTOR, ran-HER или EGFR или его части и его секвенирования с использованием методов, хорошо известных в данной области. Альтернативно, последовательности генов могут быть амплифицированы из геномной ДНК, например, с помощью ПЦР и секвенирования продукта. В некоторых вариантах осуществления анализ включает секвенирование. В некоторых вариантах осуществления анализ включает полимеразную цепную реакцию (ПЦР). Примеры анализа включает, но не ограничиваются ими, секвенирование нуклеиновых кислот (дидезокси- и пиросеквенирование), ПЦР в реальном времени с анализом кривой плавления и аллель-специфическую ПЦР с различными режимами, используемыми для отличия мутантных последовательностей от последовательностей дикого типа. Анализ может также включать количественное или полуколичественное определение степени мутации во внеклеточной ДНК (вкДНК) в образце.

ПРИМЕРЫ

Для более полного понимания изобретения, описанного в настоящем документе, приведены нижеследующие примеры. Примеры, описанные в этой заявке, предлагаются для иллюстрации фармацевтических композиций и способов, представленных в настоящем документе, и никоим образом не должны рассматриваться как ограничивающие их объем.

Пример 1. Противоопухолевая эффективность двойного ингибитора RAF/MEK VS-6766 с ингибиторами SHP2

Материалы и способы

3D-анализы пролиферации in vitro.

Линии клеток немелкоклеточного рака легкого (NSCLC) и рака поджелудочной железы с мутациями KRAS G12C, G12D или G12V выращивали в 3D-условиях. Вкратце, 96-луночные планшеты покрывали 50 мкл Matrigel (100%) и инкубировали при 37°C и 5% CO₂ в течение 30 минут для затвердевания Matrigel. Клетки высевали в 100 мкл среды, содержащей 2% Matrigel. После инкубации в течение ночи (17-22 часа) клетки обрабатывали VS-6766 +/- SHP2i (TNO155 или RMC-4550) в течение 7 дней. Жизнеспособность клеток измеряли с помощью анализа жизнеспособности клеток CellTiter-Glo. На фиг. 1A показан пример анализа CellTiter-Glo для оценки жизнеспособности клеток на 16 клеточных линиях с мутацией KRAS G12C, G12D или G12V (9 NSCLC и 7 PDAC), выращенных в 3D-условиях в 7-дневном анализе. Рассчитывали значения IC₅₀ для VS-6766, TNO155 и RMC-4550 (фиг. 1B).

Анализ синергизма.

Файлы исходных данных и метаданных обрабатывали с помощью пользовательского R-скрипта для определения активности одного средства и комбинации. Проводили анализ исследований синергизма Bliss, Loewe, Highest Single Agent (HSA) и ZIP для получения комплексной оценки синергизма. Сводные графики и отчеты

сохраняли для визуализации и дальнейшего анализа. Для обобщения результатов синергизма комбинации VS-6766+TNO155 или VS-6766+RMC-4550 использовали каскадные графики. Вкратце, на фиг. 2А показано, что клетки подвергали анализу пролиферации СТГ. Файлы исходных данных и метаданных обрабатывали с помощью пользовательского R-скрипта для определения активности одного средства и комбинации. Проводили анализ исследований синергизма Bliss, Loewe, Highest Single Agent (HSA) и ZIP для получения комплексной оценки синергизма. На фиг. 2В показан пример для VS-6766+TNO155 в клетках H2122. На фиг. 2С представлены каскадные графики, на которых суммированы результаты синергизма комбинации VS-6766+TNO155 на панели клеточных линий NSCLC и PDAC с мутацией KRAS.

Исследования ксенотрансплантатной опухоли на мышах

Опухолевые клетки H2122 NSCLC с мутацией KRAS были получены от ATCC, а “голые” мыши Balb/c были получены от Shanghai Lingchang Biotechnology. Заражение опухолью инициировали подкожной инокуляцией 1×10^7 суспензий опухолевых клеток в правый бок мышей-реципиентов. Как только опухоли достигали среднего объема 150-200 мм³, мышей разделяли на 4 группы (n=10): носитель, VS-6766 (0,3 мг/кг перорально (PO) один раз в день (QD)), RMC-4550 (10 мг/кг QD) и VS-6766+RMC-4550. В другой серии исследований мышей разделяли на 4 группы (n=10): носитель, VS-6766 (0,3 мг/кг PO QD), TNO155 (15 мг/кг два раза в день (BID)) и VS-6766+TNO155.

Размеры опухоли (мм³) и массу тела измеряли 2 раза в неделю на протяжении всего исследования. Во время рутинного мониторинга животных проверяли на наличие любых эффектов роста опухоли и лечения на нормальное поведение, таких как подвижность, потребление пищи и воды (только путем визуального осмотра), потеря или увеличение массы тела, глаза/спутывание шерсти и любые другие аномальные эффекты.

Результаты

Для оценки антипролиферативных эффектов комбинации VS-6766 и TNO155 или RMC-4550 использовали матрицы доза-ответ. Показатели синергизма рассчитывали с использованием комбинации 4 различных методов (Bliss, Loewe, HSA и ZIP). VS-6766 проявлял синергизм с TNO155 (фиг. 3А, фиг. 3В) или RMC-4550 (фиг. 4А, фиг. 4В) в снижении жизнеспособности панели из 16 клеточных линий NSCLC и рака поджелудочной железы с мутацией KRAS (G12C, G12D и G12V).

Авторы изобретения также исследовали, увеличивает ли VS-6766 эффективность ингибитора SHP2 RMC-4550 в модели H2122 NSCLC с мутацией KRAS *in vivo* (фиг. 5А). Было обнаружено, что комбинация VS-6766+RMC-4550 усиливала ингибирование роста опухоли по сравнению с любым из этих препаратов в отдельности. Затем авторы изобретения исследовали, увеличивает ли VS-6766 эффективность ингибитора SHP2 TNO155 в модели H2122 NSCLC с мутацией KRAS *in vivo* (фиг. 5В). Было обнаружено, что комбинация VS-6766+TNO155 усиливала ингибирование роста опухоли по сравнению с любым из этих препаратов в отдельности.

Эти результаты подтверждают клиническую оценку VS-6766 в комбинации со

средствами, которые нацелены на SHP2, и могут сделать VS-6766 основой терапии RAS-зависимого рака.

Пример 2. Противоопухолевая эффективность двойного ингибитора RAF/MEK VS-6766 с ингибиторами SOS1

Материалы и способы

3D-анализы пролиферации *in vitro*.

Линии клеток немелкоклеточного рака легкого (NSCLC) и рака поджелудочной железы с мутациями KRAS G12C, G12D или G12V выращивали в 3D-условиях. Вкратце, 96-луночные планшеты покрывали 50 мкл Matrigel (100%) и инкубировали при 37°C и 5% CO₂ в течение 30 минут для затвердевания Matrigel. Клетки высевали в 100 мкл среды, содержащей 2% Matrigel. После инкубации в течение ночи (17-22 часа) клетки обрабатывали VS-6766 +/- BI-3406 в течение 7 дней. Жизнеспособность клеток измеряли с помощью анализа жизнеспособности клеток CellTiter-Glo. На фиг. 6A показан пример анализа CellTiter-Glo для оценки жизнеспособности клеток на 16 клеточных линиях с мутацией KRAS G12C, G12D или G12V (9 NSCLC и 7 PDAC), выращенных в 3D-условиях в 7-дневном анализе. Рассчитывали значения IC₅₀ для VS-6766 и BI-3406 (фиг. 56).

Анализ синергизма.

Файлы исходных данных и метаданных обрабатывали с помощью пользовательского R-скрипта для определения активности одного средства и комбинации. Проводили анализ исследований синергизма Bliss, Loewe, Highest Single Agent (HSA) и ZIP для получения комплексной оценки синергизма. Сводные графики и отчеты сохраняли для визуализации и дальнейшего анализа. Для обобщения результатов синергизма комбинации VS-6766+BI3406 использовали каскадные графики. Вкратце, клетки подвергали анализу пролиферации CTG (фиг. 7A). Файлы исходных данных и метаданных обрабатывали с помощью пользовательского R-скрипта для определения активности одного средства и комбинации. Проводили анализ исследований синергизма Bliss, Loewe, Highest Single Agent (HSA) и ZIP для получения комплексной оценки синергизма. Сводные графики и отчеты сохраняли для визуализации и дальнейшего анализа. Примером, используемым на этой фигуре, является VS-6766+BI-3406 в клетках H2122 (фиг. 7B). На каскадных графиках суммированы результаты синергизма комбинации VS-6766+BI-3406 на панели клеточных линий NSCLC и PDAC с мутацией KRAS (фиг. 7C).

Исследования ксенотрансплантатной опухоли на мышах

Опухолевые клетки H2122 NSCLC с мутацией KRAS были получены от ATCC, а “голые” мыши Balb/c были получены от Shanghai Lingchang Biotechnology. Заражение опухолью инициировали подкожной инокуляцией 1×10^7 суспензий опухолевых клеток в правый бок мышей-реципиентов. Как только опухоли достигали среднего объема 150-200 мм³, мышей разделяли на 4 группы (n=10): носитель, VS-6766 (0,3 мг/кг PO QD), BI-3406 (50 мг/кг BID) и VS-6766+BI-3406.

Размеры опухоли (мм³) и массу тела измеряли 2 раза в неделю на протяжении всего

исследования. Во время рутинного мониторинга животных проверяли на наличие любых эффектов роста опухоли и лечения на нормальное поведение, таких как подвижность, потребление пищи и воды (только путем визуального осмотра), потеря или увеличение массы тела, глаза/спутывание шерсти и любые другие аномальные эффекты.

Результаты

Для оценки антипролиферативных эффектов комбинации VS-6766 и BI3406 использовали матрицы доза-ответ. Показатели синергизма рассчитывали с использованием комбинации 4 различных методов (Bliss, Loewe, HSA и ZIP). VS-6766 проявлял синергизм с BI3406 в снижении жизнеспособности панели из 16 клеточных линий NSCLC и рака поджелудочной железы с мутацией KRAS (G12C, G12D и G12V). На фиг. 8A показан типичный каскадный график, обобщающий результаты синергизма комбинации VS-6766+BI3406 на панели клеточных линий NSCLC и PDAC с мутацией KRAS. Например, комбинация VS-6766 с BI3406 усиливает противоопухолевый ответ в клетках H2122 (фиг. 8B).

Авторы изобретения также исследовали, увеличивает ли VS-6766 эффективность ингибитора SOS1 BI-3406 в модели H2122 NSCLC с мутацией KRAS *in vivo* (фиг. 9). Было обнаружено, что комбинация VS-6766+BI-3406 усиливала ингибирование роста опухоли по сравнению с любым из этих препаратов в отдельности.

Эти результаты подтверждают клиническую оценку VS-6766 в комбинации со средствами, которые нацелены на SOS1, и могут сделать VS-6766 основой терапии RAS-зависимого рака.

Пример 3. Противоопухолевая эффективность двойного ингибитора RAF/MEK VS-6766 с ингибиторами ERK1/2

Материалы и способы

3D-анализы пролиферации *in vitro*.

Линии клеток немелкоклеточного рака легкого (NSCLC) и рака поджелудочной железы с мутациями KRAS G12C, G12D или G12V выращивали в 3D-условиях. Вкратце, 96-луночные планшеты покрывали 50 мкл Matrigel (100%) и инкубировали при 37°C и 5% CO₂ в течение 30 минут для затвердевания Matrigel. Клетки высевали в 100 мкл среды, содержащей 2% Matrigel. После инкубации в течение ночи (17-22 часа) клетки обрабатывали VS-6766 +/- LY-3214996 в течение 7 дней. Жизнеспособность клеток измеряли с помощью анализа жизнеспособности клеток CellTiter-Glo. На фиг. 10A показан пример анализа CellTiter-Glo для оценки жизнеспособности клеток на 16 клеточных линиях с мутацией KRAS G12C, G12D или G12V (9 NSCLC и 7 PDAC), выращенных в 3D-условиях в 7-дневном анализе. Рассчитывали значения IC₅₀ для VS-6766 и LY-3214996 (фиг. 10B).

Анализ синергизма.

Файлы исходных данных и метаданных обрабатывали с помощью пользовательского R-скрипта для определения активности одного средства и комбинации. Проводили анализ исследований синергизма Bliss, Loewe, Highest Single Agent (HSA) и

ZIP для получения комплексной оценки синергизма. Сводные графики и отчеты сохраняли для визуализации и дальнейшего анализа. Для обобщения результатов синергизма комбинации VS-6766+LY-3214996 использовали каскадные графики. Вкратце, клетки подвергали анализу пролиферации CTG (фиг. 11A). Файлы исходных данных и метаданных обрабатывали с помощью пользовательского R-скрипта для определения активности одного средства и комбинации. Проводили анализ исследований синергизма Bliss, Loewe, Highest Single Agent (HSA) и ZIP для получения комплексной оценки синергизма. Сводные графики и отчеты сохраняли для визуализации и дальнейшего анализа. Примером, используемым на этой фигуре, является VS-6766+LY-3214996 в клетках H2122 (фиг. 11B). На каскадных графиках суммированы результаты синергизма комбинации VS-6766+LY-3214996 на панели клеточных линий NSCLC и PDAC с мутацией KRAS (фиг. 11C).

Исследования ксенотрансплантатной опухоли на мышах

Опухолевые клетки H2122 NSCLC с мутацией KRAS были получены от ATCC, а “голые” мыши Balb/c были получены от Shanghai Lingchang Biotechnology. Заражение опухолью инициировали подкожной инокуляцией 1×10^7 суспензий опухолевых клеток в правый бок мышей-реципиентов. Как только опухоли достигали среднего объема 150-200 мм³, мышей разделяли на 4 группы (n=10): носитель, VS-6766 (0,3 мг/кг PO QD), LY-3214996 (60 мг/кг QD) и VS-6766+LY-3214996.

Размеры опухоли (мм³) и массу тела измеряли 2 раза в неделю на протяжении всего исследования. Во время рутинного мониторинга животных проверяли на наличие любых эффектов роста опухоли и лечения на нормальное поведение, таких как подвижность, потребление пищи и воды (только путем визуального осмотра), потеря или увеличение массы тела, глаза/спутывание шерсти и любые другие аномальные эффекты.

Результаты

Для оценки антипролиферативных эффектов комбинации VS-6766 и LY-3214996 использовали матрицы доза-ответ. Показатели синергизма рассчитывали с использованием комбинации 4 различных методов (Bliss, Loewe, HSA и ZIP). VS-6766 проявлял синергизм с LY-3214996 в снижении жизнеспособности панели из 16 клеточных линий NSCLC и рака поджелудочной железы с мутацией KRAS (G12C, G12D и G12V). На фиг. 12A показан типичный каскадный график, обобщающий результаты синергизма комбинации для VS-6766+LY-3214996 на панели клеточных линий NSCLC и PDAC с мутацией KRAS. Например, комбинация VS-6766 с LY-3214996 усиливает противоопухолевые ответы в клетках H2122 (фиг. 12B).

Авторы изобретения также исследовали, увеличивает ли VS-6766 эффективность ингибитора ERK1/2 LY-3214996 в модели H2122 NSCLC с мутацией KRAS *in vivo* (фиг. 13). Было обнаружено, что комбинация VS-6766+LY-3214996 усиливала ингибирование роста опухоли по сравнению с любым из этих препаратов в отдельности.

Эти результаты подтверждают клиническую оценку VS-6766 в комбинации со средствами, которые нацелены на ERK1/2, и могут сделать VS-6766 основой терапии

RAS-зависимого рака.

Пример 4. Противоопухолевая эффективность двойного ингибитора RAF/MEK VS-6766 с ингибиторами CDK4/6

Материалы и способы

3D-анализы пролиферации *in vitro*.

Линии клеток немелкоклеточного рака легкого (NSCLC) и рака поджелудочной железы с мутациями KRAS G12C, G12D или G12V выращивали в 3D-условиях. В другой серии экспериментов клеточные линии ER+ рака молочной железы выращивали в 3D-условиях. Вкратце, 96-луночные планшеты покрывали 50 мкл Matrigel (100%) и инкубировали при 37°C и 5% CO₂ в течение 30 минут для затвердевания Matrigel. Клетки высевали в 100 мкл среды, содержащей 2% Matrigel. После инкубации в течение ночи (17-22 часа) клетки обрабатывали VS-6766 +/- палбоциклибом или абемациклибом в течение 7 дней. Жизнеспособность клеток измеряли с помощью анализа жизнеспособности клеток CellTiter-Glo. На фиг. 14A показан пример анализа CellTiter-Glo для оценки жизнеспособности клеток на 16 клеточных линиях с мутацией KRAS G12C, G12D или G12V (9 NSCLC и 7 PDAC), выращенных в 3D-условиях в 7-дневном анализе. Рассчитывали значения IC₅₀ для VS-6766, палбоциклиба или абемациклиба (фиг. 14B).

Анализ синергизма.

Файлы исходных данных и метаданных обрабатывали с помощью пользовательского R-скрипта для определения активности одного средства и комбинации. Проводили анализ исследований синергизма Bliss, Loewe, Highest Single Agent (HSA) и ZIP для получения комплексной оценки синергизма. Сводные графики и отчеты сохраняли для визуализации и дальнейшего анализа. Для обобщения результатов синергизма комбинации VS-6766+палбоциклиб или абемациклиб использовали каскадные графики. Вкратце, клетки подвергали анализу пролиферации CTG (фиг. 15A). Файлы исходных данных и метаданных обрабатывали с помощью пользовательского R-скрипта для определения активности одного средства и комбинации. Проводили анализ исследований синергизма Bliss, Loewe, Highest Single Agent (HSA) и ZIP для получения комплексной оценки синергизма. Сводные графики и отчеты сохраняли для визуализации и дальнейшего анализа. Примером, используемым на этой фигуре, является VS-6766+палбоциклиб в клетках A427 (фиг. 15B). На каскадных графиках суммированы результаты синергизма комбинации VS-6766+палбоциклиб на панели клеточных линий NSCLC и PDAC с мутацией KRAS (фиг. 15C).

Исследования ксенотрансплантатной опухоли на мышах

Опухолевые клетки H2122 NSCLC с мутацией KRAS были получены от ATCC, а “голые” мыши Balb/c были получены от Shanghai Lingchang Biotechnology. Заражение опухолью инициировали подкожной инокуляцией 1×10^7 суспензий опухолевых клеток в правый бок мышей-реципиентов. Как только опухоли достигали среднего объема 150-200 мм³, мышей разделяли на 4 группы (n=10): носитель, VS-6766 (0,3 мг/кг PO QD), абемациклиб (25 мг/кг QD) и VS-6766+абемациклиб.

Размеры опухоли (мм³) и массу тела измеряли 2 раза в неделю на протяжении всего исследования. Во время рутинного мониторинга животных проверяли на наличие любых эффектов роста опухоли и лечения на нормальное поведение, таких как подвижность, потребление пищи и воды (только путем визуального осмотра), потеря или увеличение массы тела, глаза/спутывание шерсти и любые другие аномальные эффекты.

Результаты

Для оценки антипролиферативных эффектов комбинации VS-6766+палбоциклиб или абемациклиб использовали матрицы доза-ответ. Показатели синергизма рассчитывали с использованием комбинации 4 различных методов (Bliss, Loewe, HSA и ZIP). VS-6766 проявлял синергизм с палбоциклибом (фиг. 16А, фиг. 16В) или абемациклибом (фиг. 17А, фиг. 17В) в снижении жизнеспособности панели из 16 клеточных линий NSCLC и рака поджелудочной железы с мутацией KRAS (G12C, G12D и G12V).

Авторы изобретения также исследовали, увеличивает ли VS-6766 эффективность ингибитора CDK4/6 абемациклиб в модели H2122 NSCLC с мутацией KRAS *in vivo* (фиг. 18). Было обнаружено, что комбинация VS-6766+абемациклиб усиливала ингибирование роста опухоли по сравнению с любым из этих препаратов в отдельности.

Затем для оценки антипролиферативных эффектов комбинации VS-6766+абемациклиб в клеточных линиях рака молочной железы ER⁺ использовали матрицы доза-ответ. Показатели синергизма рассчитывали с использованием комбинации 4 различных методов (Bliss, Loewe, HSA и ZIP). На фиг. 19А показано, что анализ синергизма Bliss, Loewe, HSA и ZIP выполняли для получения оценки комбинированного синергизма. VS-6766 проявлял синергизм с абемациклибом в снижении жизнеспособности панели из 3 клеточных линий ER⁺ рака молочной железы. На фиг. 19В показаны оценки синергизма по Bliss в клеточных линиях MCF7 ER⁺ рака молочной железы, а на фиг. 19С показаны оценки синергизма по Bliss в клеточных линиях ZR-75-1 ER⁺ рака молочной железы.

Эти результаты подтверждают клиническую оценку VS-6766 в комбинации со средствами, которые нацелены на CDK4/6, и могут сделать VS-6766 основой терапии RAS-зависимого рака.

Пример 5. Противоопухолевая эффективность двойного ингибитора RAF/MEK VS-6766 с ингибиторами АКТ или mTOR

Материалы и способы

3D-анализы пролиферации *in vitro*.

Линии клеток немелкоклеточного рака легкого (NSCLC) и рака поджелудочной железы с мутациями KRAS G12C, G12D или G12V выращивали в 3D-условиях. Вкратце, 96-луночные планшеты покрывали 50 мкл Matrigel (100%) и инкубировали при 37°C и 5% CO₂ в течение 30 минут для затвердевания Matrigel. Клетки высевали в 100 мкл среды, содержащей 2% Matrigel. После инкубации в течение ночи (17-22 часа) клетки обрабатывали VS-6766 +/- ипатасертиб, M2698 или эверолимус в течение 7 дней. Жизнеспособность клеток измеряли с помощью анализа жизнеспособности клеток

CellTiter-Glo. Анализ CellTiter-Glo для оценки жизнеспособности клеток на 16 клеточных линиях (9 NSCLC и 7 PDAC) с мутацией KRAS G12C, G12D или G12V, выращенных в 3D-условиях в 7-дневном анализе (фиг. 20A). Рассчитывали значения IC50 для VS-6766, ипатасертиба, M2698 и эверолимуса (фиг. 20B).

Анализ синергизма.

Файлы исходных данных и метаданных обрабатывали с помощью пользовательского R-скрипта для определения активности одного средства и комбинации. Проводили анализ исследований синергизма Bliss, Loewe, Highest Single Agent (HSA) и ZIP для получения комплексной оценки синергизма. Сводные графики и отчеты сохраняли для визуализации и дальнейшего анализа. Для обобщения результатов синергизма комбинации VS-6766+ипатасертиб, M2698 или эверолимус использовали каскадные графики. Вкратце, клетки подвергали анализу пролиферации CTG (фиг. 21A). Файлы исходных данных и метаданных обрабатывали с помощью пользовательского R-скрипта для определения активности одного средства и комбинации. Проводили анализ исследований синергизма Bliss, Loewe, Highest Single Agent (HSA) и ZIP для получения комплексной оценки синергизма. Сводные графики и отчеты сохраняли для визуализации и дальнейшего анализа. Примером, используемым на этой фигуре, является VS-6766+M2698 в клетках SW1573 (фиг. 21B). На каскадных графиках суммированы результаты синергизма комбинации VS-6766+M2698 на панели клеточных линий NSCLC и PDAC с мутацией KRAS (фиг. 21C).

Результаты

Для оценки антипролиферативных эффектов комбинации VS-6766+ипатасертиб, M2698 или эверолимус использовали матрицы доза-ответ. Показатели синергизма рассчитывали с использованием комбинации 4 различных методов (Bliss, Loewe, HSA и ZIP). VS-6766 проявлял синергизм с ипатасертибом (фиг. 22A, фиг. 22B), M2698 (фиг. 23A, фиг. 23B) или эверолимусом (фиг. 24A, фиг. 24B) в снижении жизнеспособности панели из 16 клеточных линий NSCLC и рака поджелудочной железы с мутацией KRAS (G12C, G12D и G12V).

Эти результаты подтверждают клиническую оценку VS-6766 в комбинации со средствами, которые нацелены на АКТ/mTOR, и могут сделать VS-6766 основой терапии RAS-зависимого рака.

Пример 6. Противоопухолевая эффективность двойного ингибитора RAF/MEK VS-6766 с ингибиторами рап-HER или EGFR

Материалы и способы

3D-анализы пролиферации *in vitro*.

Линии клеток немелкоклеточного рака легкого (NSCLC) и рака поджелудочной железы с мутациями KRAS G12C, G12D или G12V выращивали в 3D-условиях. Вкратце, 96-луночные планшеты покрывали 50 мкл Matrigel (100%) и инкубировали при 37°C и 5% CO₂ в течение 30 минут для затвердевания Matrigel. Клетки высевали в 100 мкл среды, содержащей 2% Matrigel. После инкубации в течение ночи (17-22 часа) клетки

обрабатывали VS-6766 +/- афатиниб в течение 7 дней. Жизнеспособность клеток измеряли с помощью анализа жизнеспособности клеток CellTiter-Glo. Анализ CellTiter-Glo для оценки жизнеспособности клеток на 16 клеточных линиях (9 NSCLC и 7 PDAC) с мутацией KRAS G12C, G12D или G12V, выращенных в 3D-условиях в 7-дневном анализе (фиг. 25A). Рассчитывали значения IC50 для VS-6766 и афатиниба (фиг. 25B).

Анализ синергизма.

Файлы исходных данных и метаданных обрабатывали с помощью пользовательского R-скрипта для определения активности одного средства и комбинации. Проводили анализ исследований синергизма Bliss, Loewe, Highest Single Agent (HSA) и ZIP для получения комплексной оценки синергизма. Сводные графики и отчеты сохраняли для визуализации и дальнейшего анализа. Для обобщения результатов синергизма комбинации VS-6766+афатиниб использовали каскадные графики. Вкратце, клетки подвергали анализу пролиферации CTG (фиг. 26A). Файлы исходных данных и метаданных обрабатывали с помощью пользовательского R-скрипта для определения активности одного средства и комбинации. Проводили анализ исследований синергизма Bliss, Loewe, Highest Single Agent (HSA) и ZIP для получения комплексной оценки синергизма. Сводные графики и отчеты сохраняли для визуализации и дальнейшего анализа. Примером, используемым на этой фигуре, является VS-6766+афатиниб в клетках H2122 (фиг. 26B). На каскадных графиках суммированы результаты синергизма комбинации VS-6766+афатиниб на панели клеточных линий NSCLC и PDAC с мутацией KRAS (фиг. 26C).

Исследования ксенотрансплантатной опухоли на мышах

Опухолевые клетки H2122 NSCLC с мутацией KRAS были получены от ATCC, а “голые” мыши Balb/c были получены от Shanghai Lingchang Biotechnology. Заражение опухолью инициировали подкожной инокуляцией 1×10^7 суспензий опухолевых клеток в правый бок мышей-реципиентов. Как только опухоли достигали среднего объема 150-200 мм³, мышей разделяли на 4 группы (n=10): носитель, VS-6766 (0,3 мг/кг PO QD), афатиниб (10 мг/кг QD) и VS-6766+афатиниб.

Опухолевые клетки H1975 NSCLC с мутантным EGFR получали от ATCC, опухолевые клетки H1975 осимертиниб-резистентного NSCLC с мутантным EGFR были получены с помощью Wuxi AppTec, а “голые” мыши Balb/c были получены от Beijing Vital River Laboratory Animal Technology. Заражение опухолью инициировали подкожной инокуляцией 5×10^6 суспензий опухолевых клеток в правый бок мышей-реципиентов. Как только опухоли достигали среднего объема 150-200 мм³, мышей разделяли на 4 группы (n=10): носитель, VS-6766 (0,3 мг/кг PO QD), осимертиниб (2,5 мг/кг QD), и VS-6766+осимертиниб.

Размеры опухоли (мм³) и массу тела измеряли 2 раза в неделю на протяжении всего исследования. Во время рутинного мониторинга животных проверяли на наличие любых эффектов роста опухоли и лечения на нормальное поведение, таких как подвижность, потребление пищи и воды (только путем визуального осмотра), потеря или увеличение

массы тела, глаза/спутывание шерсти и любые другие аномальные эффекты.

Результаты

Для оценки антипролиферативных эффектов комбинации VS-6766 и афатиниб использовали матрицы доза-ответ. Показатели синергизма рассчитывали с использованием комбинации 4 различных методов (Bliss, Loewe, HSA и ZIP). VS-6766 проявлял синергизм с афатинибом в снижении жизнеспособности панели из 16 клеточных линий NSCLC и рака поджелудочной железы с мутацией KRAS (G12C, G12D и G12V) (фиг. 27A, фиг. 27B).

Авторы изобретения исследовали, увеличивает ли VS-6766 эффективность ингибитора рап-HER афатиниба в модели H2122 NSCLC с мутацией KRAS *in vivo* (фиг. 28). Было обнаружено, что комбинация VS-6766+афатиниб усиливала ингибирование роста опухоли по сравнению с любым из этих препаратов в отдельности.

Авторы изобретения также исследовали, увеличивает ли VS-6766 эффективность ингибитора EGFR осимертиниба в моделях NSCLC с мутацией EGFR H1975, исходной и осимертиниб-резистентной, *in vivo* (фиг. 29, фиг. 30). В исходной модели H1975 регрессия опухоли происходила с VS-6766+осимертиниб, но не при применении какого-либо агента по отдельности (фиг. 29). Кроме того, в группе комбинированного лечения наблюдали увеличение выживаемости по сравнению с группой, где применяли только один препарат. В H1975 осимертиниб-резистентной модели, VS-6766 повышал ингибирование роста опухоли и выживаемость по сравнению с одним препаратом осимертиниб (фиг. 30).

Эти результаты подтверждают клиническую оценку VS-6766 в комбинации со средствами, которые нацелены на EGFR, и могут сделать VS-6766 основой терапии RAS-зависимого рака.

ЭКВИВАЛЕНТЫ И ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ

В формуле изобретения формы единственного числа могут означать один или более чем один, если не указано иное или иным образом не следует из контекста. Пункты формулы изобретения или описания, которые охватывают “или” между одним или более членами группы, считаются соответственными, если один, несколько или все члены группы присутствуют, используются или иным образом значимы по отношению к данному продукту или процессу, если не указано иное, или очевидное иным образом не вытекает из контекста. Изобретение включает варианты осуществления, в которых ровно один член группы присутствует, используется или иным образом имеет отношение к данному продукту или процессу. Изобретение включает варианты осуществления, в которых более одного или все члены группы присутствуют, используются или иным образом имеют отношение к данному продукту или процессу.

Кроме того, изобретение включает все варианты, комбинации и перестановки, при которых одно или несколько ограничений, элементов, пунктов и описательных терминов из одного или нескольких перечисленных пунктов формулы изобретения вносятся в другой пункт формулы изобретения. Например, любой пункт формулы изобретения, который зависит от другого пункта формулы, может быть модифицирован для включения

одного или нескольких ограничений, содержащихся в любом другом пункте формулы изобретения, который зависит от того же базового пункта формулы изобретения. Когда элементы представлены в виде списков, например, в формате группы Маркуша, каждая подгруппа элементов также раскрывается, и любой элемент(элементы) может быть удален из группы. Следует понимать, что в общем случае, когда изобретение или аспекты изобретения упоминаются как содержащие определенные элементы и/или признаки, определенные варианты осуществления изобретения или аспекты изобретения состоят или состоят по существу из таких элементов и/или признаков. С целью упрощения такие варианты осуществления не были специально изложены в настоящем документе в тех же выражениях. Следует также отметить, что термины «содержащий» и «включающий» являются открытыми и допускают включение дополнительных элементов или стадий. Там, где указаны диапазоны, включены конечные точки. Кроме того, если не указано иное или иное не очевидно из контекста и понимания специалиста в данной области, то значения, которые выражены в виде диапазонов, могут принимать любое конкретное значение или поддиапазон в пределах указанных диапазонов в различных вариантах осуществления изобретения, вплоть до десятых единиц нижнего предела диапазона, если из контекста явно не следует иное.

Настоящая заявка относится к различным выданным патентам, опубликованным патентным заявкам, журнальным статьям и другим публикациям, все из которых включены в настоящий документ посредством ссылки. В случае противоречия между любой из включенных ссылок и настоящей спецификацией, спецификация имеет преимущественную силу. Кроме того, любой конкретный вариант осуществления настоящего изобретения, относящийся к известному уровню техники, может быть явно исключен из любого одного или нескольких пунктов формулы изобретения. Поскольку считается, что такие варианты осуществления известны специалистам в данной области, они могут быть исключены, даже если это исключение прямо не указано в настоящем документе. Любой конкретный вариант осуществления изобретения может быть исключен из формулы изобретения по любой причине, как связанной, так и не связанной с наличием предшествующего уровня техники.

Специалисты в данной области поймут или смогут установить, используя не более чем рутинные эксперименты, многие эквиваленты конкретных вариантов осуществления изобретения, описанных в настоящем документе. Объем настоящих вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, не предназначен для ограничения вышеприведенным описанием, а скорее изложен в прилагаемой формуле изобретения. Специалистам в данной области техники будет понятно, что в настоящее описание могут быть внесены различные изменения и модификации без отклонения от сущности или объема настоящего изобретения, как определено в следующей формуле изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту а) эффективного количества ингибитора CDK4/6; и б) эффективного количества двойного ингибитора RAF/MEK, таким образом, осуществляя лечение субъекта.

2. Способ по п. 1, где ингибитор CDK4/6 представляет собой GLR2007, ронициклиб, RP-CDK4/6, TQB3303, трилациклиб, SHR-6390, лероциклиб, FCN-437с, милциклиб, PF-06873600, XZP-3287, ON-123300, ETH-155008, NEC-80797, JS-104, PF-07220060, RMC-4550, SRX-3177, VS-2370), палбоциклиб, рибоциклиб, летрозол+рибоциклиб или абемациклиб, или его фармацевтически приемлемую соль.

3. Способ по п. 1 или 2, где ингибитор CDK4/6 представляет собой абемациклиб, палбоциклиб или рибоциклиб, или его фармацевтически приемлемую соль.

4. Способ по любому из п.п. 1-3, где ингибитор CDK4/6 вводят по меньшей мере один раз в день.

5. Способ по любому из п.п. 1-4, где ингибитор CDK4/6 вводят один раз в день.

6. Способ по любому из п.п. 1-4, где ингибитор CDK4/6 вводят два раза в день.

7. Способ по любому из п.п. 1-6, где ингибитор CDK4/6 вводят перорально.

8. Способ по любому из п.п. 1-7, где ингибитор CDK4/6 вводят в дозе от примерно 1 мг до примерно 1000 мг на введение.

9. Способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту а) эффективного количества ингибитора SOS1; и б) эффективного количества двойного ингибитора RAF/MEK, таким образом, осуществляя лечение субъекта.

10. Способ по п. 9, где ингибитор SOS1 представляет собой BMS-SCH, SDGR5, BI-3406, BAY-293, RMC-5845, SDGR-5 или BI-1701963, или его фармацевтически приемлемую соль.

11. Способ по п. 9 или 10, где ингибитор SOS1 представляет собой SDGR-5, BI-3406 или BI-1701963, или его фармацевтически приемлемую соль.

12. Способ по любому из п.п. 9-11, где ингибитор SOS1 вводят по меньшей мере один раз в день.

13. Способ по любому из п.п. 9-12, где ингибитор SOS1 вводят один раз в день.

14. Способ по любому из п.п. 9-12, где ингибитор SOS1 вводят два раза в день.

15. Способ по любому из п.п. 9-14, где ингибитор SOS1 вводят перорально.

16. Способ по любому из п.п. 9-15, где ингибитор SOS1 вводят в дозе от примерно 1 мг до примерно 1000 мг на введение.

17. Способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту а) эффективного количества ингибитора ERK1/2; и б) эффективного количества двойного ингибитора RAF/MEK, таким образом, осуществляя лечение субъекта.

18. Способ по п. 17, где ингибитор ERK1/2 представляет собой AZ6197, BI ERKi, CC-90003, ERAS-007, HMPL-295, IPN-ERK, KO-947, LTT462, SCH772984, TK216, ASTX-029, NH-2710, LY-3214996, уликсертиниб, ASN-007, ATG-017, BPI-27336, JSI-1187, MK-8353, JRP-890 или JRF-108, или его фармацевтически приемлемую соль.

19. Способ по п. 17 или 18, где ингибитор ERK1/2 представляет собой LY-3214996 или его фармацевтически приемлемую соль.

20. Способ по любому из п.п. 17-19, где ингибитор ERK1/2 вводят по меньшей мере один раз в день.

21. Способ по любому из п.п. 17-20, где ингибитор ERK1/2 вводят один раз в день.

22. Способ по любому из п.п. 17-20, где ингибитор ERK1/2 вводят два раза в день.

23. Способ по любому из п.п. 17-22, где ингибитор ERK1/2 вводят перорально.

24. Способ по любому из п.п. 17-23, где ингибитор ERK1/2 вводят в дозе от примерно 1 мг до примерно 1000 мг на введение.

25. Способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту а) эффективного количества ингибитора SHP2; и б) эффективного количества двойного ингибитора RAF/MEK, таким образом, осуществляя лечение субъекта.

26. Способ по п. 25, где ингибитор SHP2 представляет собой ERAS-601, TNO-155, SHP099, RMC-4630, RMC-4550, IACS-13909, JAB-3068, JAB-3312, RLY-1971, BBP-398, HBI-2376 или ICP-189, BR790, ETS-001, PF-07284892, RX-SHP2i, SH3809, TAS-ASTX, X-37-SHP2, или его фармацевтически приемлемую соль.

27. Способ по п. 25 или 26, где ингибитор SHP2 представляет собой JAB-3068, RMC-4630, TNO-155, JAB-3312, RLY-1971, BBP-398, HBI-2376, ICP-189 или RMC-4550, или его фармацевтически приемлемую соль.

28. Способ по любому из п.п. 25-27, где ингибитор SHP2 вводят по меньшей мере один раз в день.

29. Способ по любому из п.п. 25-28, где ингибитор SHP2 вводят один раз в день.

30. Способ по любому из п.п. 25-28, где ингибитор SHP2 вводят два раза в день.

31. Способ по любому из п.п. 25-30, где ингибитор SHP2 вводят перорально.

32. Способ по любому из п.п. 25-31, где ингибитор SHP2 вводят в дозе от примерно 1 мг до примерно 1000 мг на введение.

33. Способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту а) эффективного количества ингибитора АКТ; и б) эффективного количества двойного ингибитора RAF/MEK, таким образом, осуществляя лечение субъекта.

34. Способ по п. 33, где ингибитор АКТ представляет собой капивасертиб, ипатасертиб, LY-2503029, афурсертиба гидрохлорид, СОТI-2, мирансертиб мезилат, МК-2206, МК-2206+селуметиниб сульфат, ONC-201, РТХ-200, ТАС-117, траметиниба диметилсульфоксид+упросертиб, упросертиб, ARQ-751, АТ-13148, М2698, АЛМ-301, ВАУ-1125976, боруссертиб, DC-120, FXY-1, JRP-890, KS-99, NISC-6, RX-0201 или RX-0301, или его фармацевтически приемлемую соль.

35. Способ по п. 33 или 34, где ингибитор АКТ представляет собой М2698 или ипатасертиб, или его фармацевтически приемлемую соль.

36. Способ по любому из п.п. 33-35, где ингибитор АКТ вводят по меньшей мере один раз в день.

37. Способ по любому из п.п. 33-36, где ингибитор АКТ вводят один раз в день.

38. Способ по любому из п.п. 33-36, где ингибитор АКТ вводят два раза в день.
39. Способ по любому из п.п. 33-38, где ингибитор АКТ вводят перорально.
40. Способ по любому из п.п. 33-39, где ингибитор АКТ вводят в дозе от примерно 1 мг до примерно 1000 мг на введение.
41. Способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту а) эффективного количества ингибитора mTOR; и б) эффективного количества двойного ингибитора RAF/MEK, таким образом, осуществляя лечение субъекта.
42. Способ по п. 41, где ингибитор mTOR представляет собой эверолимус, зортресс, сиролимус, темсиролимус, сиролимус, связанный с альбумином, дактолисиба тозилат, онатасертиб, DTRMWXHS-12+эверолимус+помалидомид, бимиралисиб, CC-115, монепантел, сапанисертиб, сиролимус, вистусертиб, деторсертиб, FP-208, HEC-68498, LXI-15029, ME-344, PTX-367, WXFL-10030390, XP-105, паклитаксел+сиролимус+танеспимицин, AL-58805, AL-58922, AUM-302, CA-102, CA-103, CT-365, DFN-529, DHM-25, FT-1518, NSC-765844, омипалисиб, OSU-53, OT-043, PQR-514, пуриностаг мезилат, QR-213, RMC-5552, SN-202, SPR-965, TAM-03, или OSI-027, или его фармацевтически приемлемую соль.
43. Способ по п. 41 или 42, где ингибитор mTOR представляет собой эверолимус или его фармацевтически приемлемую соль.
44. Способ по любому из п.п. 41-43, где ингибитор mTOR вводят по меньшей мере один раз в день.
45. Способ по любому из п.п. 41-44, где ингибитор mTOR вводят один раз в день.
46. Способ по любому из п.п. 41-44, где ингибитор mTOR вводят два раза в день.
47. Способ по любому из п.п. 41-46, где ингибитор mTOR вводят перорально.
48. Способ по любому из п.п. 41-47, где ингибитор mTOR вводят в дозе от примерно 1 мг до примерно 1000 мг на введение.
49. Способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту а) эффективного количества ингибитора рап-HER; и б) эффективного количества двойного ингибитора RAF/MEK, таким образом, осуществляя лечение субъекта.
50. Способ по п. 49, где ингибитор рап-HER представляет собой ZW49, PB 357, MP 0274, VRN 07, BDTX 189, сапитиниб, зенокутузумаб, позиотиниб, мобоцертиниб, валитиниб, пиротиниб, лапатиниб, афатиниб, нератиниб или дакомитиниб, или его фармацевтически приемлемую соль.
51. Способ по п. 49 или 50, где ингибитор рап-HER представляет собой сапитиниб, зенокутузумаб, позиотиниб, мобоцертиниб, валитиниб, пиротиниб, лапатиниб, афатиниб, нератиниб или дакомитиниб, или его фармацевтически приемлемую соль.
52. Способ по любому из п.п. 49-51, где ингибитор рап-HER вводят по меньшей мере один раз в день.
53. Способ по любому из п.п. 49-52, где ингибитор рап-HER вводят один раз в день.
54. Способ по любому из п.п. 49-52, где ингибитор рап-HER вводят два раза в день.

55. Способ по любому из п.п. 49-54, где ингибитор рап-HER вводят перорально.

56. Способ по любому из п.п. 49-55, где ингибитор рап-HER вводят в дозе от примерно 1 мг до примерно 1000 мг на введение.

57. Способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту а) эффективного количества ингибитора EGFR; и б) эффективного количества двойного ингибитора RAF/МЕК, таким образом, осуществляя лечение субъекта

58. Способ по п. 57, где ингибитор EGFR представляет собой доксорубин+эрлотиниб, футуксимаб+модотуксимаб, абивертиниб (например, абивертиниба малеат), АВР-1119, АВР-1130, афатиниб (например, афатиниба дималеат), АG-101, АL-6802, альмонертиниб (например, альмонертиниба мезилат), АМ-105, амелимумаб, амивантамаб, АМХ-3009, АPL-1898, АSK-120067, АST-2818, ВВТ-176, ВDТХ-189, ВЕВТ-108, ВЕВТ-109, ВН-2922, ВLU-4810, ВМХ-002, ВO-1978, ВPI-15086, ВPI-7711, бригатиниб, С-005, цетуксимаб, СК-101, СLM-29, СLM-3, СМАВ-017, СR-13626, СSHEGF-29, D-0316, D2C7-IT+PVSRIP0, дабрафениба мезилат+панитумумаб+траметиниба диметилсульфоксид, дакомитиниб, DBPR-112, депатуксизумаб, DGD-1202, докситиниб (например, докситиниба мезилат), DZD-9008, EO-1001, эпертиниб, эрлотиниб (например, эрлотиниба гидрохлорид), ES-072, FCN-411, FHND-9041, FLAG-001, FLAG-003, FmAb-2, GB-263, GC-1118A, гефитиниб, GS-03+осимертиниб, HA-12128, HMPL-309, HMPL-813, HS-627, икотиниб (например, икотиниба гидрохлорид), JMT-101, JRF-103, JZB-29, KBP-5209, KNP-501, KU-004, лапатиниб (например, лапатиниба дитозилат), ларотиниб, лазертиниб, лифирафениб (например, лифирафениба малеат), MCLA-129, MCLA-158, MDC-22, мобоцетиниб, mRX-7, МТХ-211, MVC-101, накотиниб (например, накотиниба мезилат), назартиниб (например, назартиниба мезилат), нецитумумаб, нератиниб, нимотузумаб, NRC-2694, NT-004, NT-113, OBX-1012, олмутиниб (например, олмутиниба гидрохлорид), осимертиниб (например, осимертиниб мезилат), панитумумаб, PB-357, позиотиниб, пиротиниб, QL-1105, QL-1203, RXDX-105, SAH-EJ1, сапитиниб, SCT-200, селатиниб (например, селатиниба дитозилат), сиротиниб, SKLB-1028, SKLB-1206, SPH-118811, SYN-004, TAS-6417, тезеватиниб (например, тезеватиниба тозилат), TGRX-360, томузотуксимаб, TQB-3804, UBP-1215, вандетаниб, варлитиниб, VRN-071918, VRN-6, WBP-297, WJ-13404, WSD-0922, XZP-5809, инлитиниб, YZJ-0318, ZNE-4, зорифертиниб, ZR-2002, ZSP-0391, ORIC-114, DS-2087b, JS-111, LL-191, BI-4020, или BAY-2476568, или его фармацевтически приемлемую соль.

59. Способ по п. 57 или 58, где ингибитор EGFR представляет собой афатиниб или осимертиниб, или его фармацевтически приемлемую соль.

60. Способ по любому из п.п. 57-59, где ингибитор EGFR вводят по меньшей мере один раз в день.

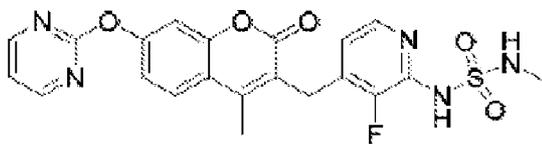
61. Способ по любому из п.п. 57-60, где ингибитор EGFR вводят один раз в день.

62. Способ по любому из п.п. 57-60, где ингибитор EGFR вводят два раза в день.

63. Способ по любому из п.п. 57-62, где ингибитор EGFR вводят перорально.

64. Способ по любому из п.п. 57-63, где ингибитор EGFR вводят в дозе от примерно 1 мг до примерно 1000 мг на введение.

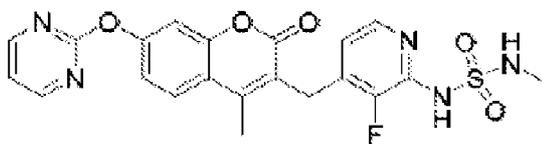
65. Способ по любому из п.п. 1-64, где двойной ингибитор RAF/MEK представляет собой соединение формулы (I):



(I), или его фармацевтически приемлемую

соль.

66. Способ по п. 65, где двойной ингибитор RAF/MEK представляет собой соединение формулы (I):



(I).

67. Способ по п. 65, где двойной ингибитор RAF/MEK представляет собой калиевую соль соединения формулы (I).

68. Способ по любому из п.п. 1-67, где двойной ингибитор RAF/MEK перорально вводят субъекту.

69. Способ по любому из п.п. 1-68, где двойной ингибитор RAF/MEK вводят два раза в неделю.

70. Способ по любому из п.п. 1-69, где двойной ингибитор RAF/MEK вводят в дозе от 0,5 мг до примерно 10 мг на введение.

71. Способ по п. 70, где двойной ингибитор RAF/MEK вводят в дозе 3,2 мг на введение.

72. Способ по п. 70, где двойной ингибитор RAF/MEK вводят в дозе 4 мг на введение.

73. Способ по любому из п.п. 1-72, где двойной ингибитор RAF/MEK вводят в виде цикла, включающего введение двойного ингибитора RAF/MEK в течение трех недель и затем нет введения двойного ингибитора RAF/MEK в течение одной недели.

74. Способ по любому из п.п. 1-73, где рак представляет собой аденокарциному легкого, немелкоклеточный рак легкого, колоректальный рак, эндометриоидный рак матки, уротелиальный рак мочевого пузыря, инвазивный дольковый рак молочной железы, плоскоклеточный рак шейки матки, меланому кожи, эндоцервикальную аденокарциному, гепатоцеллюлярную карциному, аденокарциному поджелудочной железы, двухфазную мезотелиому плевры, светлоклеточный рак почки, светлоклеточный рак почки, аденокарциному желудка, тубулярную аденокарциному желудка, карциносаркому матки или злокачественную смешанную мюллерову опухоль матки.

75. Способ по любому из п.п. 1-73, где рак представляет собой рак поджелудочной

железы, гинекологический рак (например, рак шейки матки, рак яичников, рак матки, рак влагалища, рак эндометрия или рак вульвы), рак печени, рак предстательной железы, мезотелиому, рак молочной железы, рак мочевого пузыря, меланому, рак легкого, колоректальный рак, рак щитовидной железы, глиобластому или рак почки.

76. Способ по любому из п.п. 1-73, где рак представляет собой меланому, рак легкого, колоректальный рак, рак яичников, рак щитовидной железы, глиобластому или рак почки.

77. Способ по п. 76, где рак легкого представляет собой немелкоклеточный рак легкого.

78. Способ по п. 76, где рак легкого представляет собой метастатический немелкоклеточный рак легкого.

79. Способ по п. 76, где меланома представляет собой неоперабельную меланому.

80. Способ по п. 76, где меланома представляет собой метастатическую меланому.

81. Способ по п. 76, где рак представляет собой колоректальный рак.

82. Способ по п. 76, где рак представляет собой рак яичников.

83. Способ по любому из п.п. 1-82, где рак идентифицирован как имеющий мутацию RAS.

84. Способ по любому из п.п. 1-83, где рак идентифицирован как имеющий мутацию KRAS, NRAS или HRAS.

85. Способ по п. 84, где мутация KRAS представляет собой мутацию в KRAS G12V, KRAS G12D, KRAS G12A, KRAS G12R, KRAS G12S или KRAS G12C.

86. Способ по п. 84, где мутация KRAS представляет собой мутацию в KRAS G13V, KRAS G13D, KRAS G13A, KRAS G13R, KRAS G13S, KRAS G13E, KRAS G12 дуплекс или KRAS G13C.

87. Способ по п. 84, где мутация KRAS представляет собой мутацию в KRAS Q61H, KRAS Q61K, KRAS Q61L, KRAS Q61R, KRAS Q61P, или KRAS Q61E.

88. Способ по любому из п.п. 1-87, где рак идентифицирован как имеющий мутацию RAF.

89. Способ по любому из п.п. 1-88, где рак идентифицирован как имеющий мутацию BRAF, ARAF или CRAF.

90. Способ по п. 89, где мутация BRAF представляет собой мутацию BRAF V600.

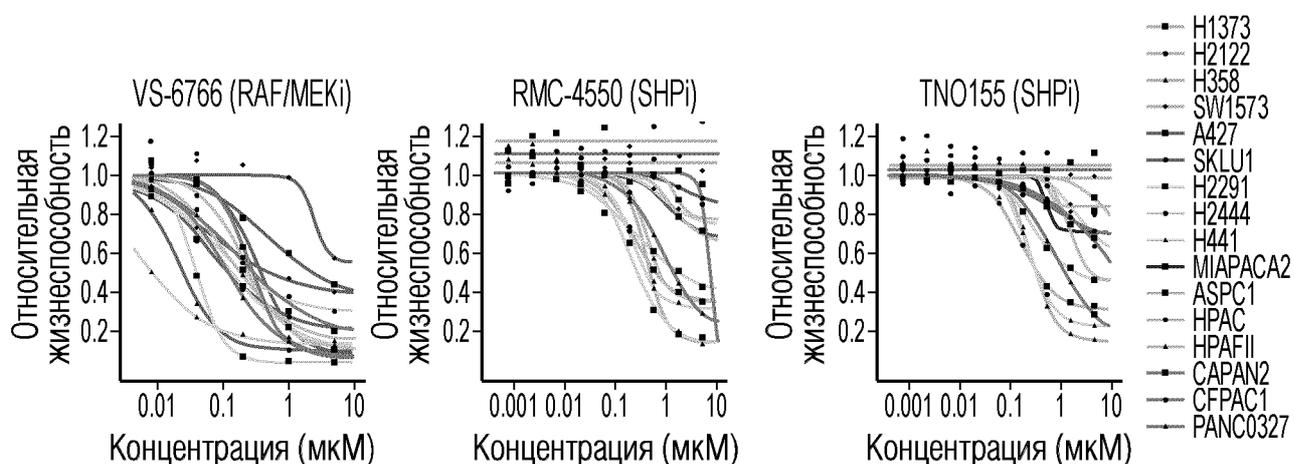
91. Способ по любому из п.п. 1-90, где рак идентифицирован как имеющий мутацию MEK1 и/или MEK2.

92. Способ по любому из п.п. 1-91, где рак идентифицирован как имеющий альтерации NF1, амплификацию KRAS и/или амплификацию NRAS.

93. Способ по любому из п.п. 1-92, где рак идентифицирован как имеющий положительную экспрессию белка фосфо-ERK (например, $\geq 10\%$, $\geq 20\%$ или $\geq 30\%$ клеток), обнаруженную с помощью иммуногистохимии.

94. Способ по любому из п.п. 1-93, где рак идентифицирован как имеющий альтерацию EGFR.

ФИГ.1А

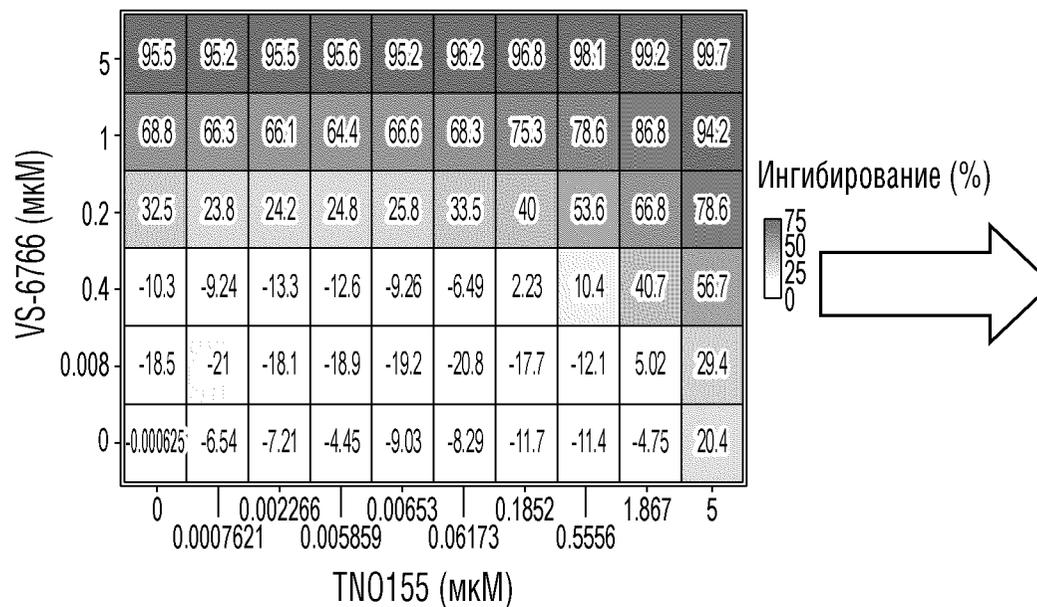


ФИГ.1В

Клеточ. линия	Форма рака	KRASmut	IC50 VS-6766 (мкМ)	IC50 TNO155 (мкМ)	IC50 RMC-4550 (мкМ)
H1373	Легкое	G12C	0.156	0.348	0.558
H2122	Легкое	G12C	0.767	>5	>5
H358	Легкое	G12C	0.042	0.334	0.456
SW1573	Легкое	G12C	>5	>5	>5
A427	Легкое	G12D	>5	>5	>5
SKLU1	Легкое	G12D	3.412	>5	>5
H2291	Легкое	G12V	0.095	1.802	1.498
H2444	Легкое	G12V	0.188	>5	>5
H441	Легкое	G12V	0.011	0.342	0.358
MIAPACA2	Поджел. жел.	G12C	0.025	>5	0.267
ASPC1	Поджел. жел.	G12D	0.209	>5	>5
HPAC	Поджел. жел.	G12D	0.169	3.976	0.681
HPAFII	Поджел. жел.	G12D	0.239	>5	>5
CAPAN2	Поджел. жел.	G12V	0.207	>5	>5
CFPAC1	Поджел. жел.	G12V	0.376	>5	>5
PANC0327	Поджел. жел.	G12V	0.078	1.238	1.209

ФИГ.2А

% ингибирования
(3D-анализы пролиферации, 7 дней)

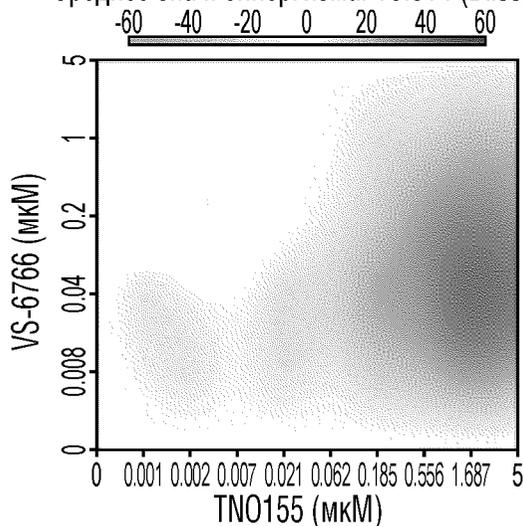


День -1: Посев клеточных линий в 3D-условиях в 96-луночном планшете
 День 0: Лечение матрицей соединений в течение 7 дней
 День 3: Измерение жизнеспособности клеток с помощью Cell-Titer Glo

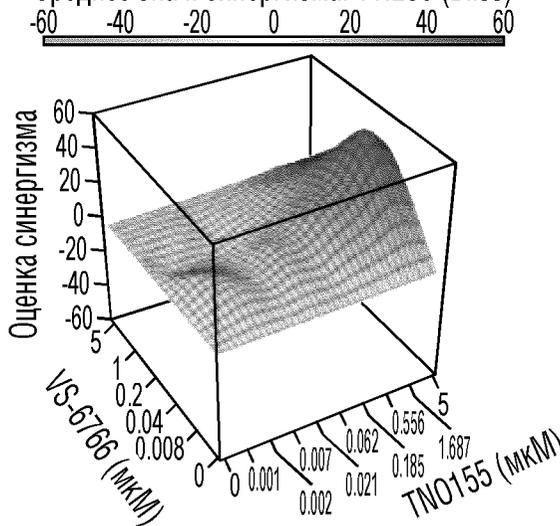
ФИГ.2В

Оценка синергизма (Bliss, ZIP, HSA, Loewe)

Среднее знач. синергизма: 15.314 (Bliss)

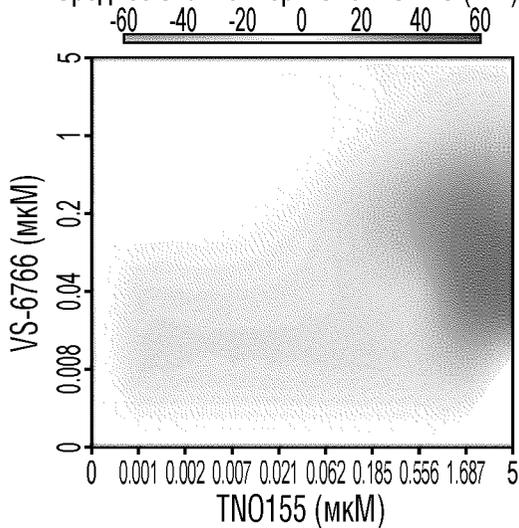


Среднее знач. синергизма: 11.286 (Bliss)

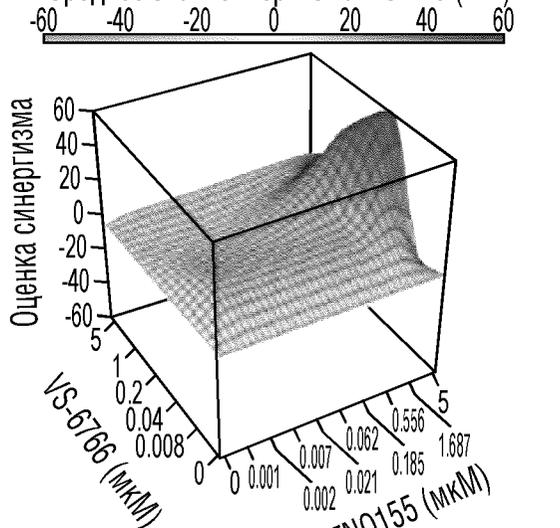


Оценка Bliss
11.29

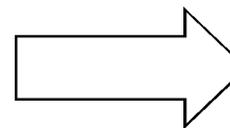
Среднее знач. синергизма: 15.775 (ZIP)



Среднее знач. синергизма: 10.776 (ZIP)

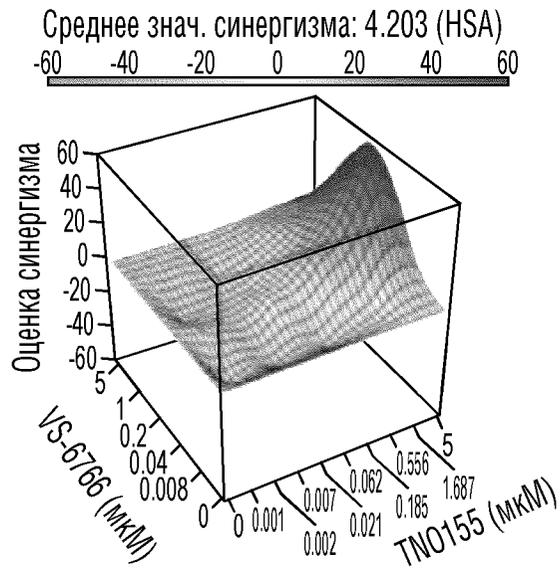
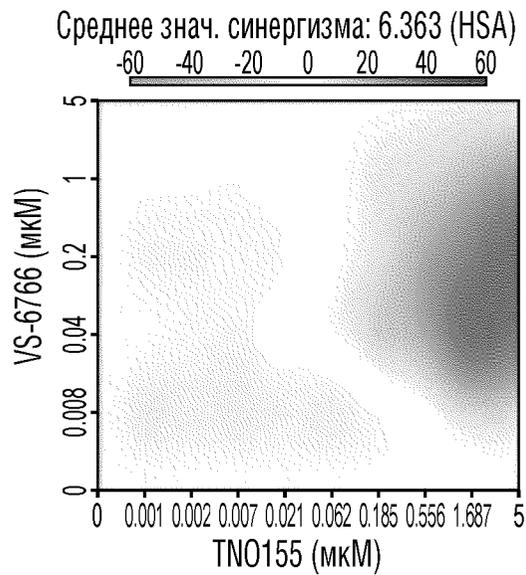


Оценка ZIP
10.77

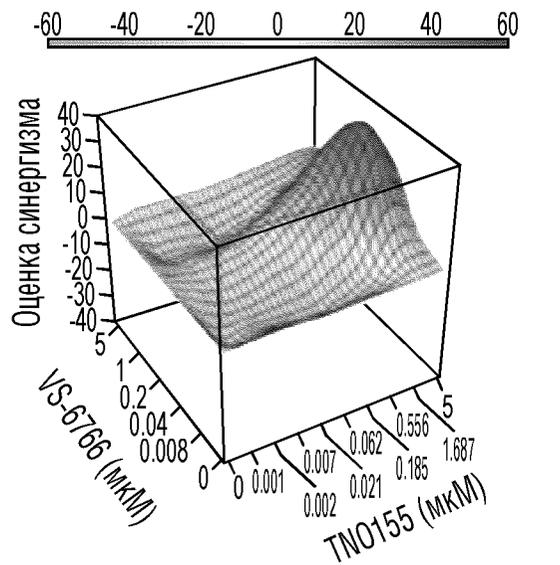
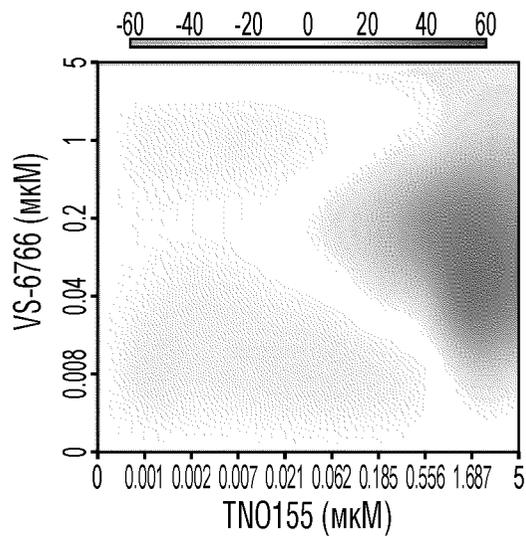


ФИГ.2В (продолжение)

ИЗМЕНЕННАЯ СТРАНИЦА



Оценка HSA
4.2

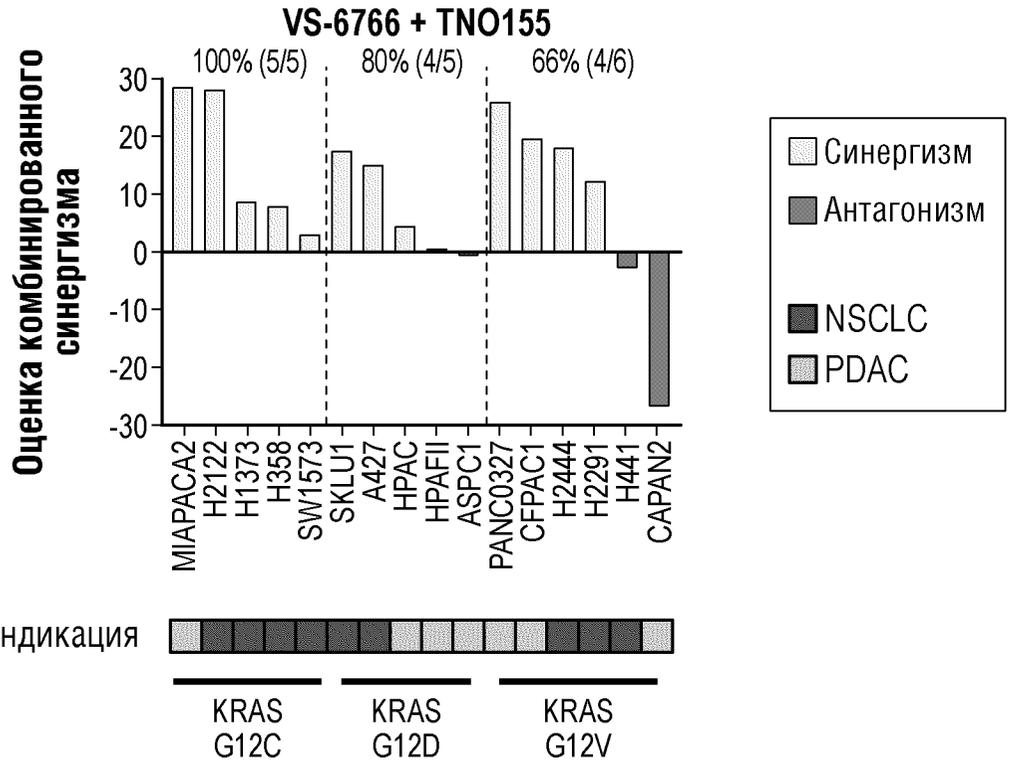


Оценка Loewe
1.9

ФИГ.2С

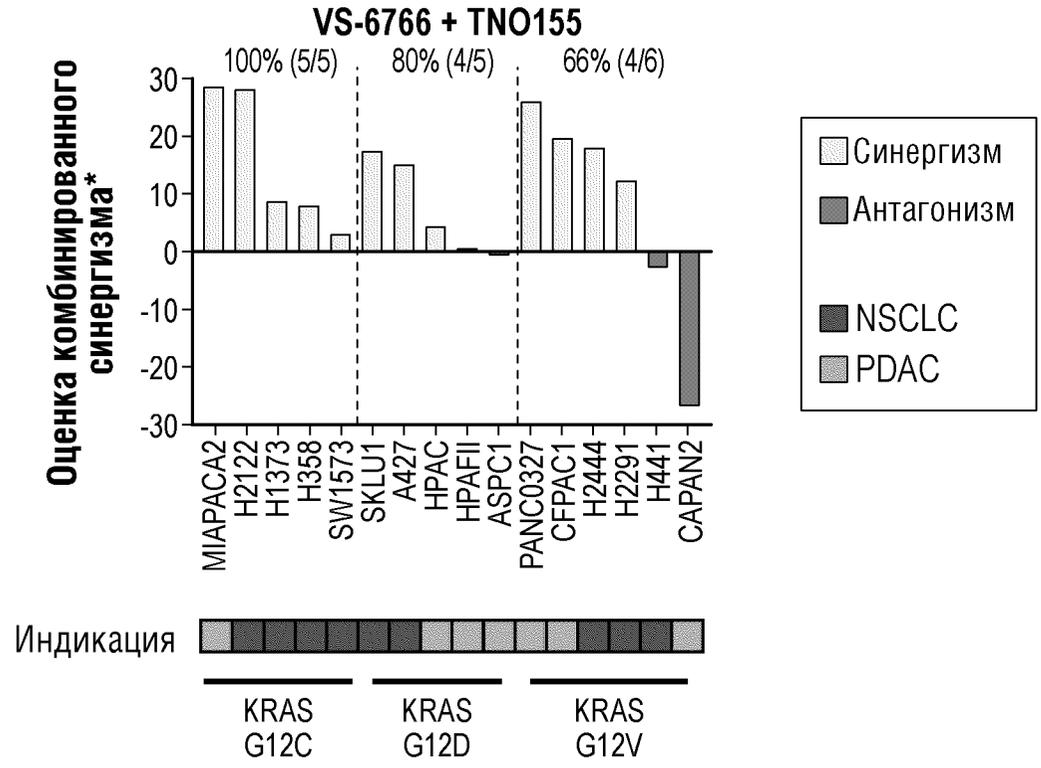
Расчет оценки комбинированного синергизма:

Сумма Bliss + ZIP + HAS + Loewe



ФИГ.3А

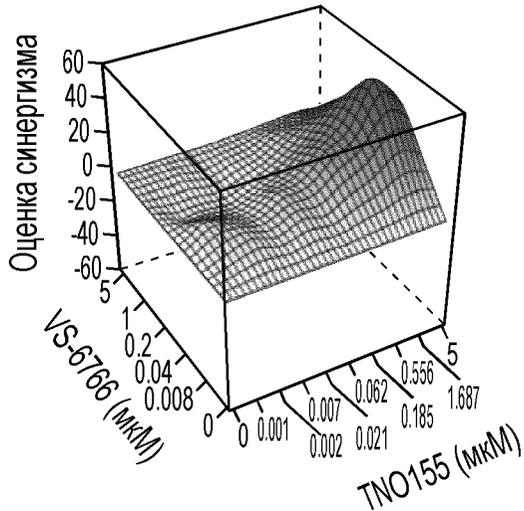
ИЗМЕНЕННАЯ СТРАНИЦА



* Оценка комбинированного синергизма: Сумма оценки синергизма по Bliss, Loewe, HSA и ZIP

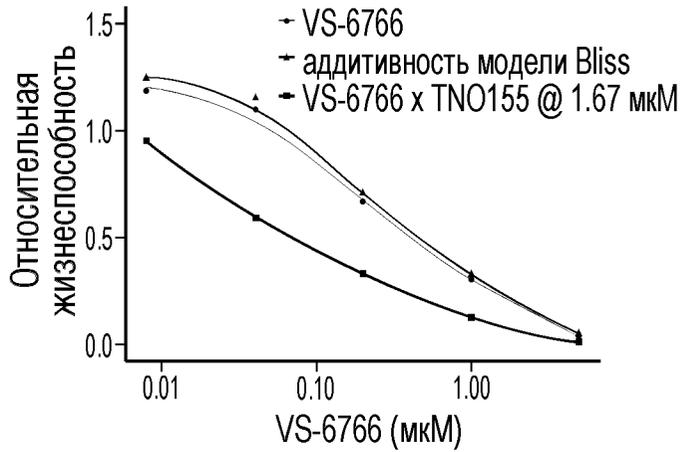
H2122 KRAS G12C mut NSCLC

Среднее знач. синергизма: 11.286 (Bliss)

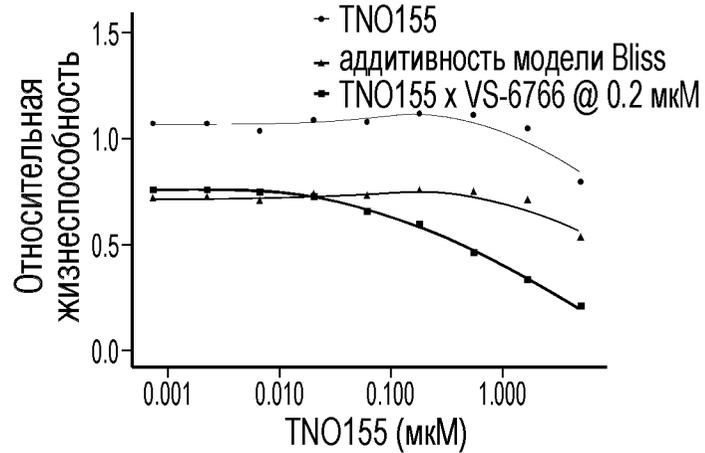


VS-6766 (мкМ)										
5	0	-0.06	0.30	0.28	0.11	1.07	1.81	3.13	3.87	3.31
1	0	-0.43	-0.41	-2.98	0.81	3.06	10.21	13.36	19.50	19.05
0.2	0	-4.32	-3.51	-4.71	0.35	6.59	15.34	28.75	37.46	32.28
0.04	0	8.27	4.91	2.58	11.00	12.95	25.49	33.33	56.28	44.52
0.0008	0	5.22	9.01	4.90	9.99	7.54	14.70	19.99	29.16	23.78
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0	0.0008	0.0023	0.0069	0.02	0.06	0.19	0.56	1.67	5
		TNO155 (мкМ)								

NCI-H2122 TNO155 VS-6766

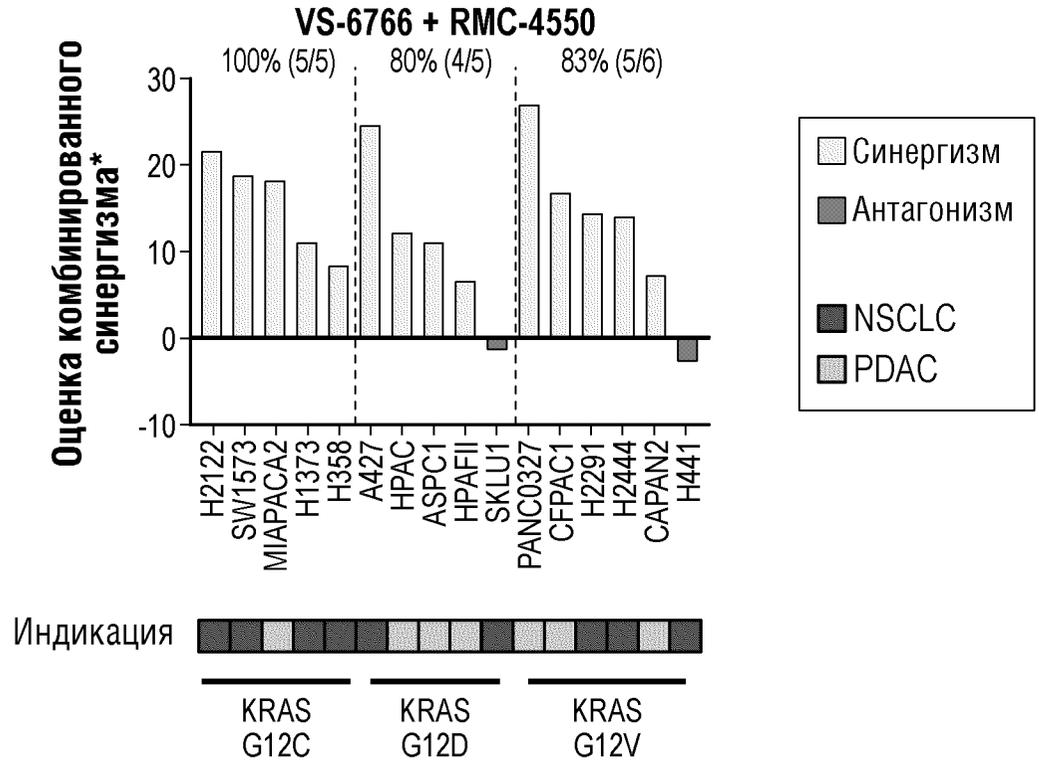


NCI-H2122 TNO155 VS-6766



ФИГ.4А

ИЗМЕНЕННАЯ СТРАНИЦА

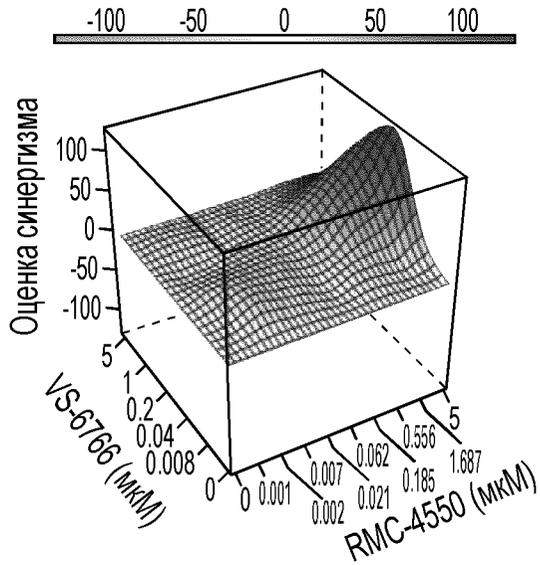


* Оценка комбинированного синергизма: Сумма оценки синергизма по Bliss, Loewe, HSA и ZIP

ФИГ.4В

H2122 KRAS G12C mut NSCLC

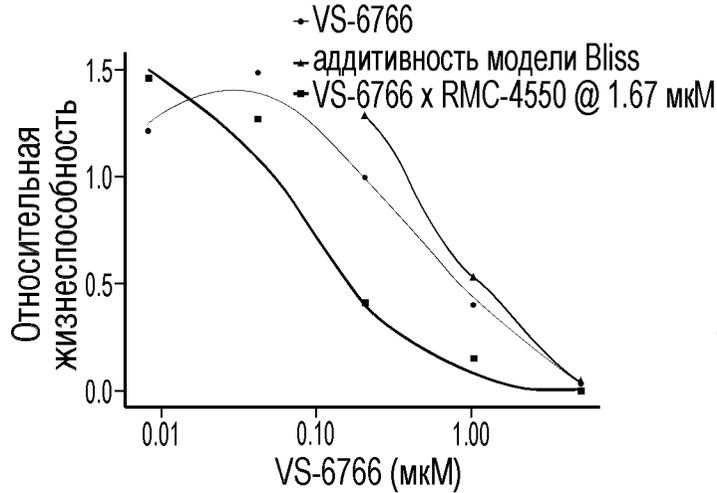
Ср. знач. синергизма: 19.607 (Bliss)



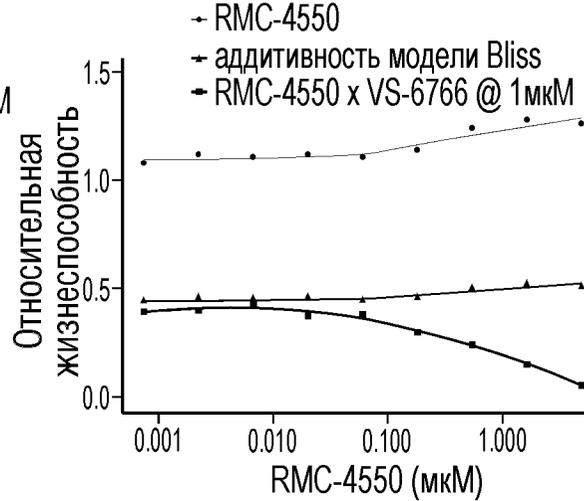
VS-6766 (мкМ)										
5	0	0.46	-0.59	-1.02	-0.52	0.12	1.27	3.13	4.42	4.53
1	0	4.63	5.36	2.25	8.28	6.86	15.54	26.28	37.37	45.67
0.2	0	-4.18	-2.05	3.83	8.60	15.03	36.45	59.81	86.46	102.52
0.04	0	9.77	14.62	14.98	14.78	10.14	16.08	44.50	62.32	122.16
0.008	0	3.15	17.33	11.95	7.56	-0.55	11.11	12.35	10.40	29.16
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0	0.0008	0.0023	0.007	0.021	0.062	0.185	0.556	1.667	5
		RMC-4550 (мкМ)								

ИЗМЕНЕННАЯ СТРАНИЦА

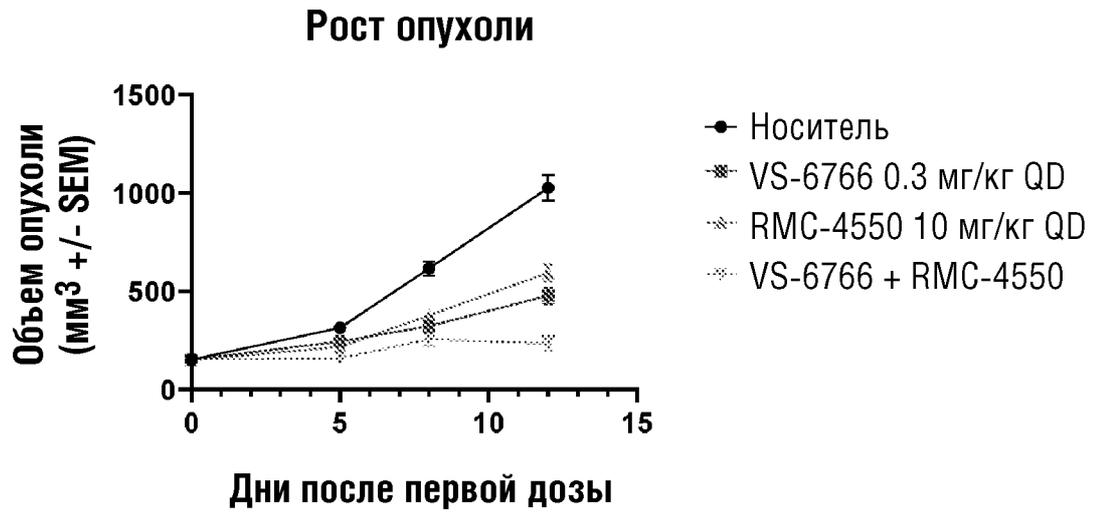
NCI-H2122 RMC-4550 VS-6766



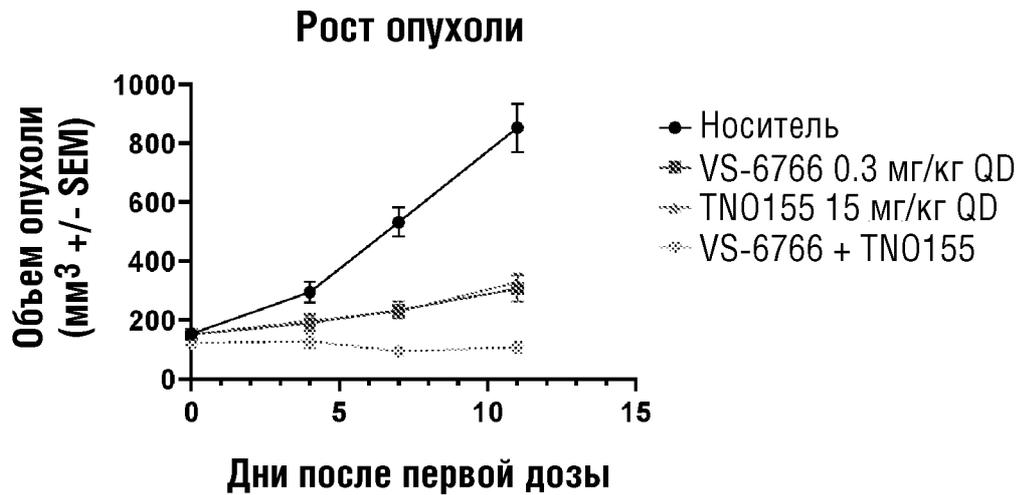
NCI-H2122 RMC-4550 VS-6766



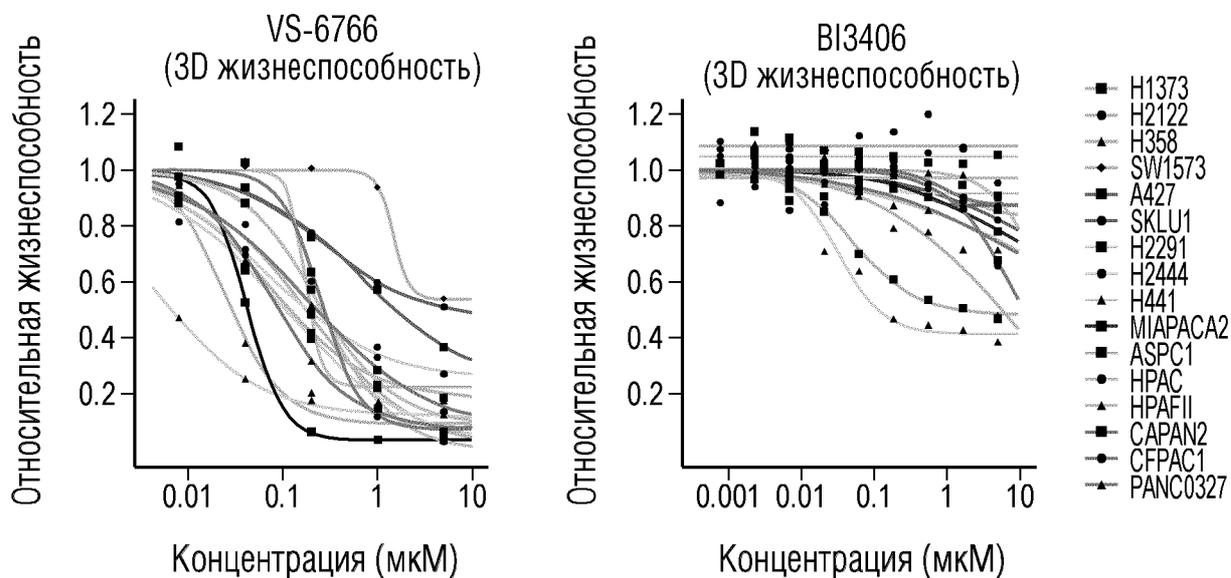
ФИГ.5А



ФИГ.5В



ФИГ.6А



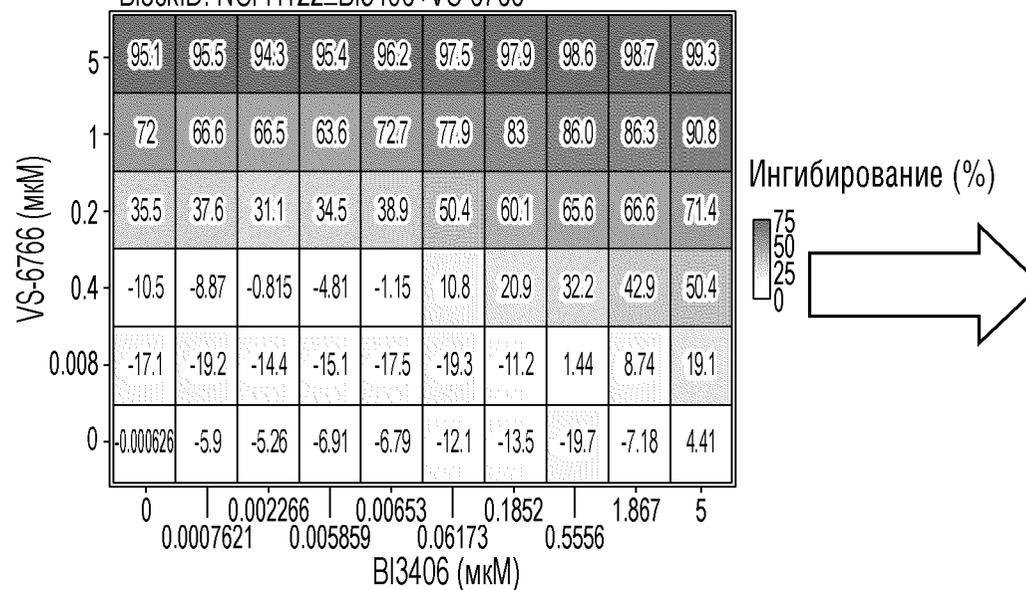
ФИГ.6В

Клеточ. линия	Форма рака	KRASmut	IC50 VS-6766 (мкМ)	IC50 BI-3406 (мкМ)
H1373	Легкое	G12C	0.156	1.393
H2122	Легкое	G12C	0.767	>5
H358	Легкое	G12C	0.042	>5
SW1573	Легкое	G12C	>5	>5
A427	Легкое	G12D	>5	>5
SKLU1	Легкое	G12D	3.412	>5
H2291	Легкое	G12V	0.095	>5
H2444	Легкое	G12V	0.188	>5
H441	Легкое	G12V	0.011	0.113
MIAPACA2	Поджелуд. жел.	G12C	0.025	>5
ASPC1	Поджелуд. жел.	G12D	0.209	>5
HPAC	Поджелуд. жел.	G12D	0.169	>5
HPAFII	Поджелуд. жел.	G12D	0.239	>5
CAPAN2	Поджелуд. жел.	G12V	0.207	>5
CFPAC1	Поджелуд. жел.	G12V	0.376	>5
PANC0327	Поджелуд. жел.	G12V	0.078	>5

ФИГ.7А

% ингибирования
(3D-анализы пролиферации, 7 дней)

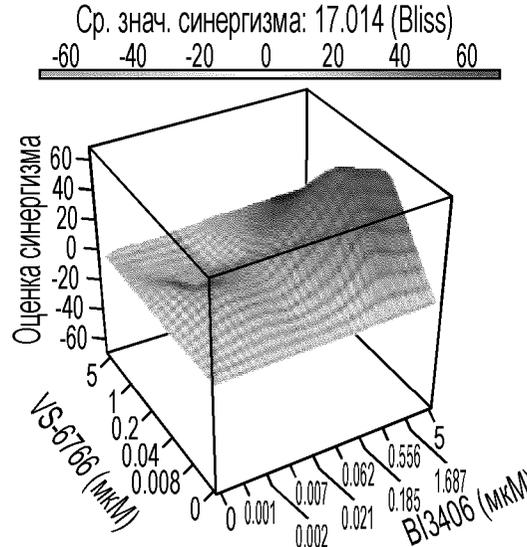
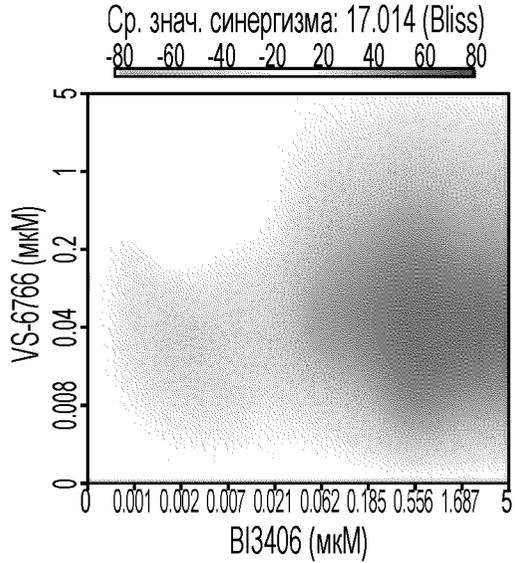
Матрица доза-ответ (ингибирование)
BlockID: NCI-H122_BI3406+VS-6766



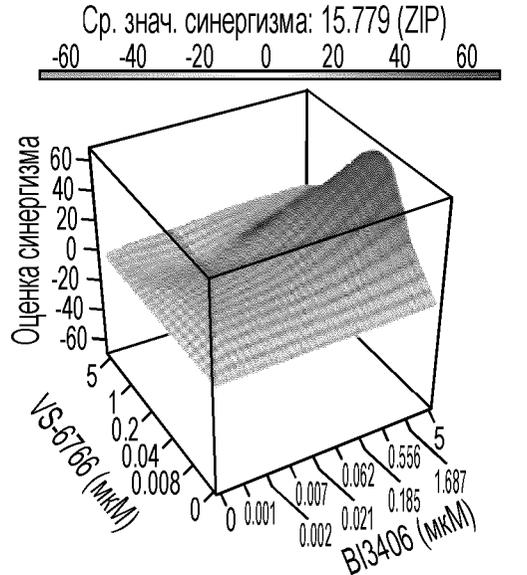
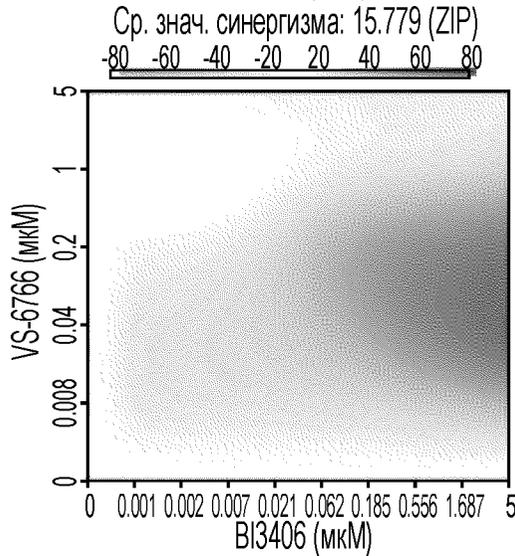
День -1: Посев клеточных линий в 3D-условиях в 96-луночном планшете
 День 0: Лечение матрицей соединений в течение 7 дней
 День 3: Измерение жизнеспособности клеток с помощью Cell-Titer Glo

ФИГ.7В

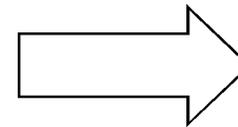
Оценка синергизма (Bliss, ZIP, HSA, Loewe)



Оценка Bliss
17.01

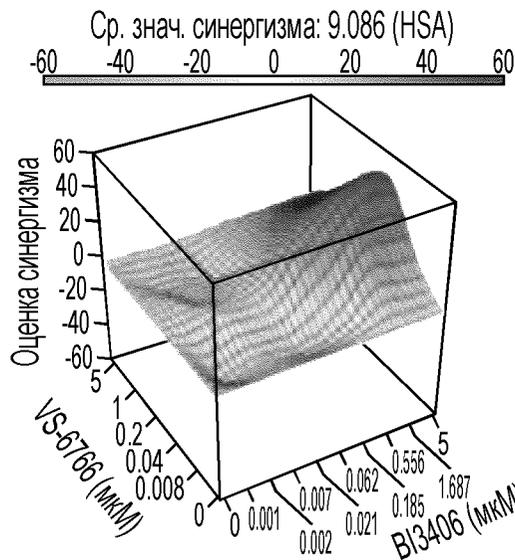
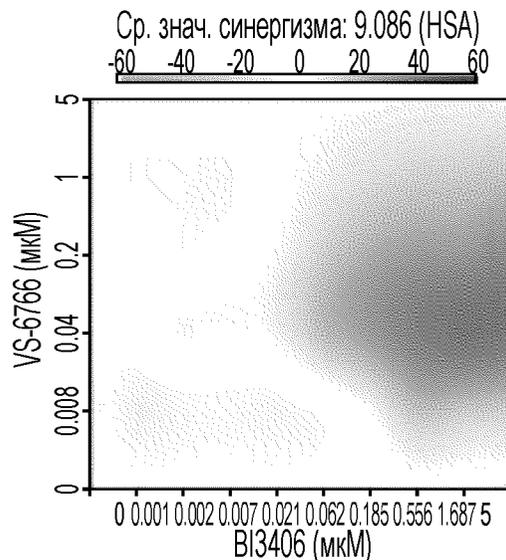


Оценка ZIP
15.78

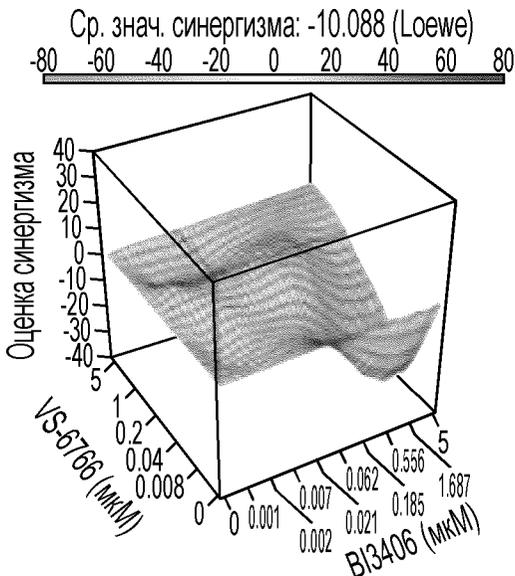
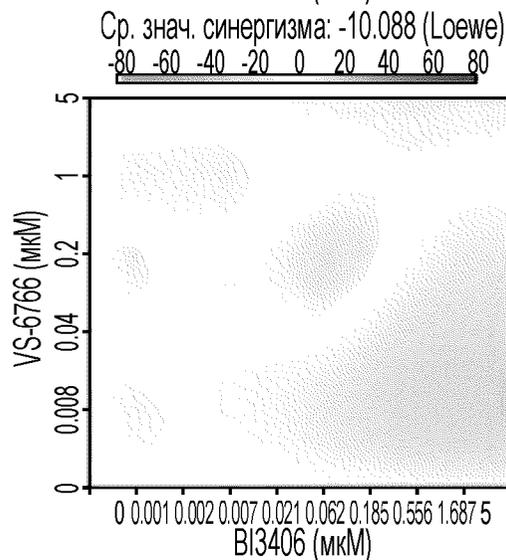


ФИГ.7В (продолжение)

ИЗМЕНЕННАЯ СТРАНИЦА



Оценка HSA
9.09

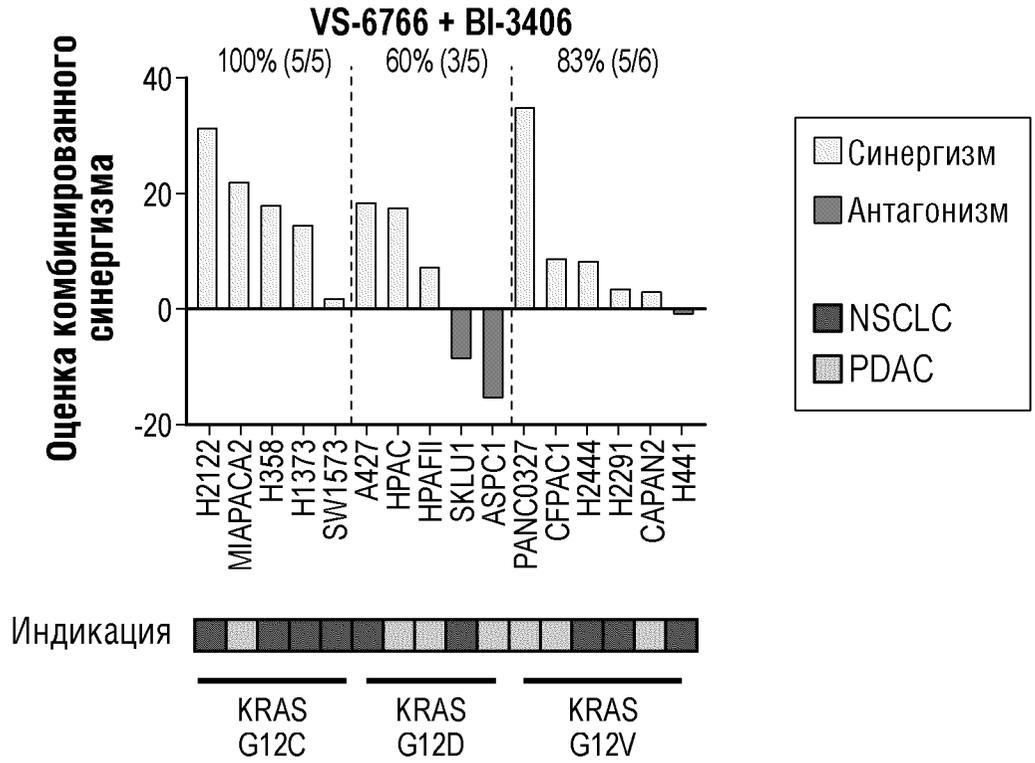


Оценка Loewe
-10.09

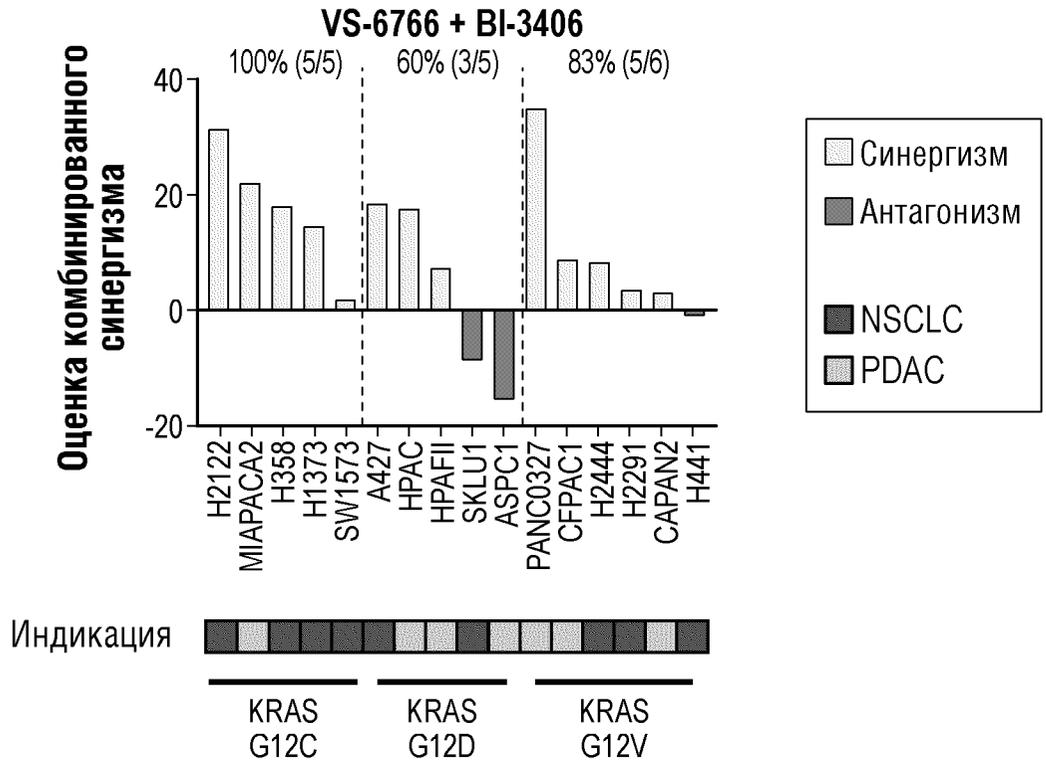
ФИГ.7С

Расчет оценки комбинированного синергизма:

Сумма Bliss + ZIP + HAS + Loewe



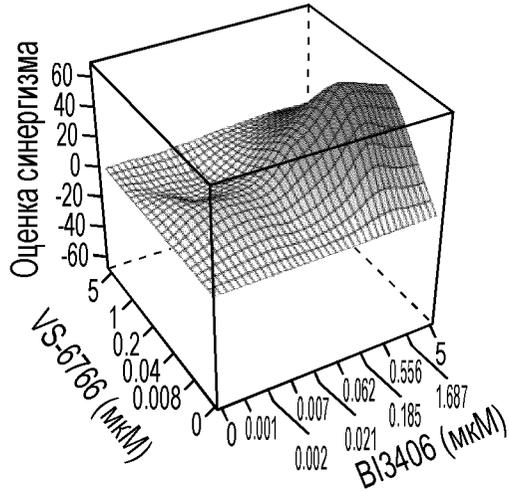
ФИГ.8А



ФИГ.8В

H2122 KRAS G12C mut NSCLC

Ср. знач. синергизма: 17.014 (Bliss)
 -60 -40 -20 0 20 40 60

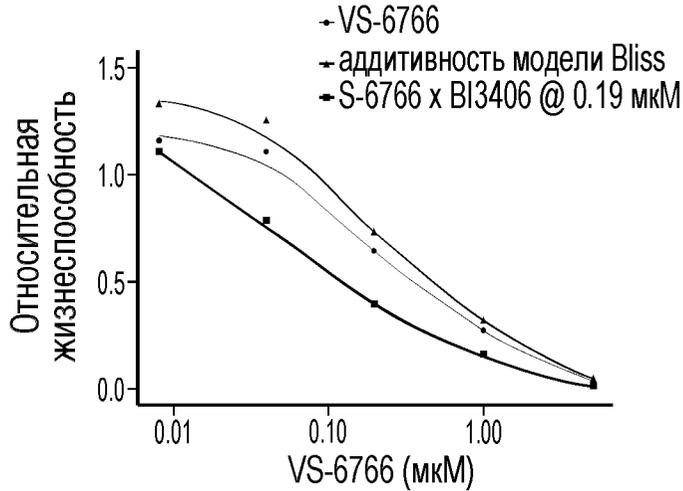


VS-6766 (мкМ)										
5	0	0.76	-0.49	0.71	1.49	3.08	3.50	4.49	3.96	3.99
1	0	-3.79	-4.06	-6.47	2.61	9.23	14.72	20.32	18.28	17.58
0.2	0	5.94	-0.96	3.48	7.75	22.73	33.31	42.89	35.69	33.03
0.04	0	10.40	15.57	13.57	16.91	34.72	46.30	64.52	61.41	56.10
0.008	0	4.80	8.97	10.11	7.64	12.08	21.75	41.69	34.29	31.03
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0	0.0008	0.0023	0.0069	0.02	0.06	0.19	0.56	1.67	5
		BI-3406 (мкМ)								

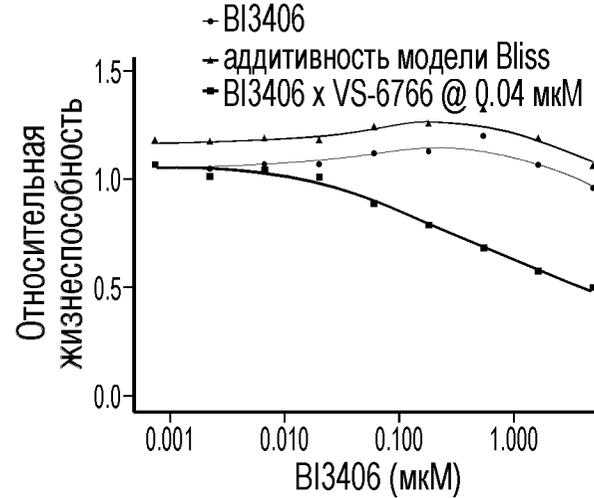
ИЗМЕНЕННАЯ СТРАНИЦА

17/58

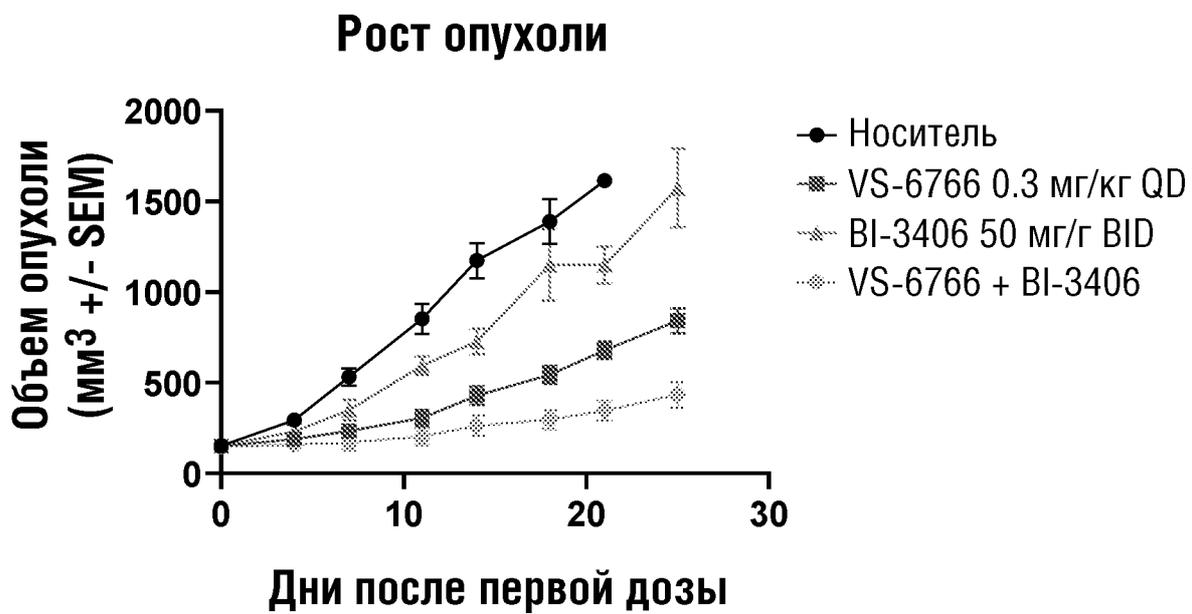
NCI-H2122 BI3406 VS-6766



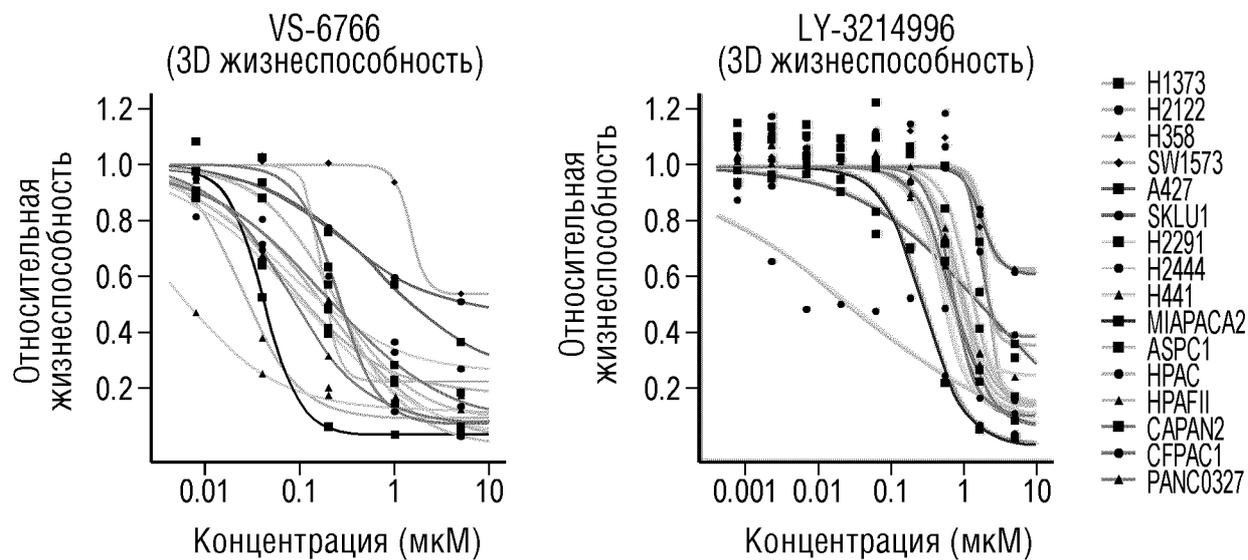
NCI-H2122 BI3406 VS-6766



ФИГ.9



ФИГ.10А



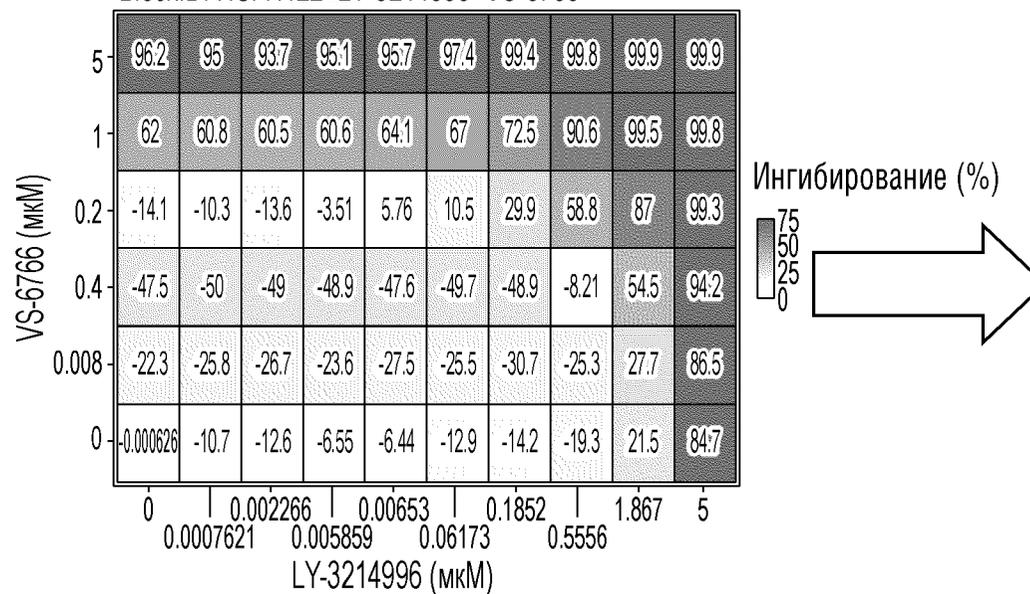
ФИГ.10В

Клеточная линия	Форма рака	KRASmut	IC50 VS-6766 (мкМ)	IC50 LY-3214996 (мкМ)
H1373	Легкое	G12C	0.156	2.278
H2122	Легкое	G12C	0.767	2.223
H358	Легкое	G12C	0.042	1.056
SW1573	Легкое	G12C	>5	>5
A427	Легкое	G12D	>5	1.751
SKLU1	Легкое	G12D	3.412	>5
H2291	Легкое	G12V	0.095	0.691
H2444	Легкое	G12V	0.188	0.547
H441	Легкое	G12V	0.011	0.668
MIAPACA2	Поджелуд. жел.	G12C	0.025	0.278
ASPC1	Поджелуд. жел.	G12D	0.209	1.372
HPAC	Поджелуд. жел.	G12D	0.169	0.027
HPAFII	Поджелуд. жел.	G12D	0.239	0.970
CAPAN2	Поджелуд. жел.	G12V	0.207	0.766
CFPAC1	Поджелуд. жел.	G12V	0.376	2.269
PANC0327	Поджелуд. жел.	G12V	0.078	0.772

ФИГ.11А

% ингибирования
(3D-анализы пролиферации, 7 дней)

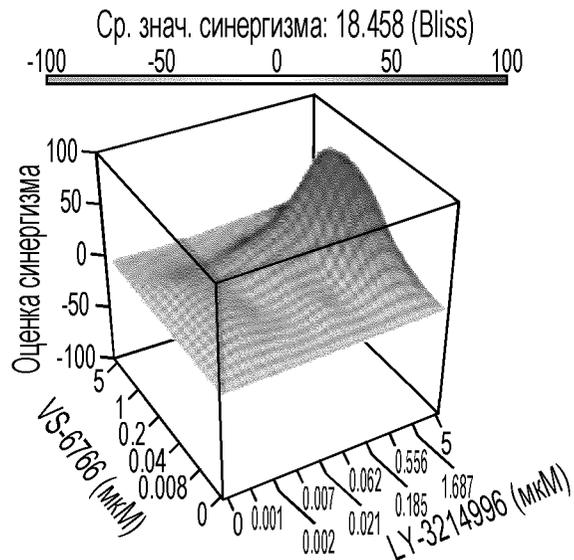
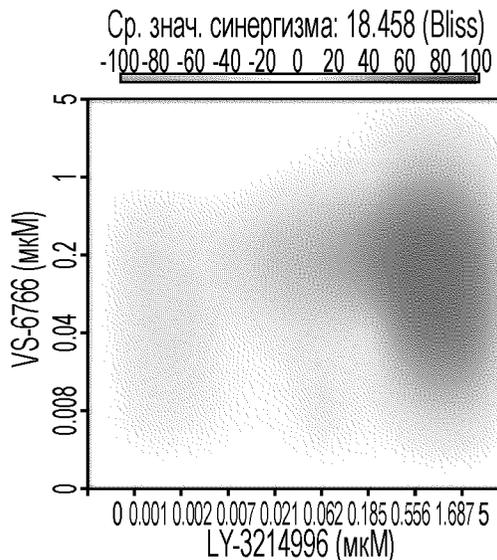
Матрица доза-ответ (ингибирование)
BlockID: NCI-H122_LY-3214996+VS-6766



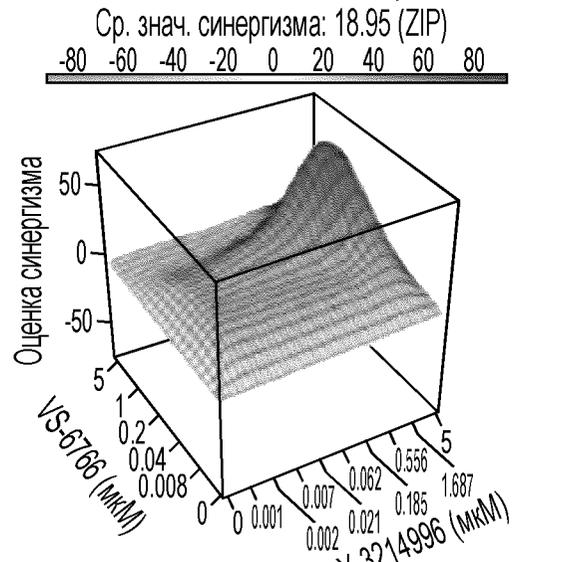
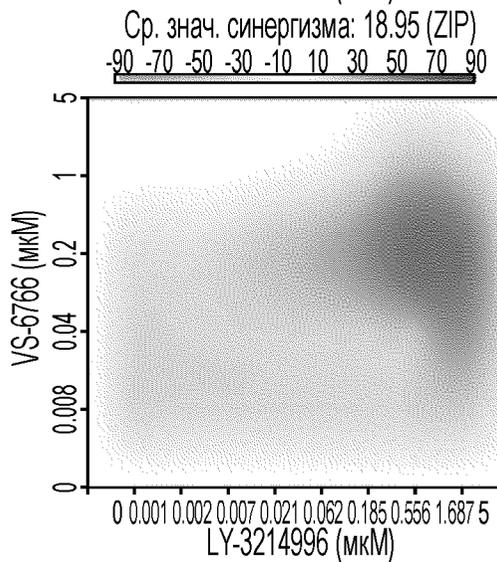
День -1: Посев клеточных линий в 3D-условиях в 96-луночном планшете
 День 0: Лечение матрицей соединений в течение 7 дней
 День 3: Измерение жизнеспособности клеток с помощью Cell-Titer Glo

ФИГ.11В

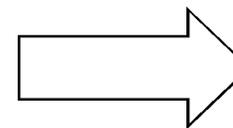
Оценка синергизма (Bliss, ZIP, HSA, Loewe)



Оценка Bliss
18.46

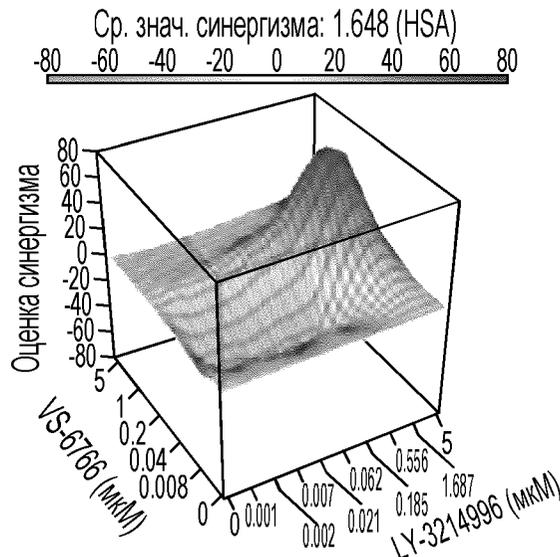
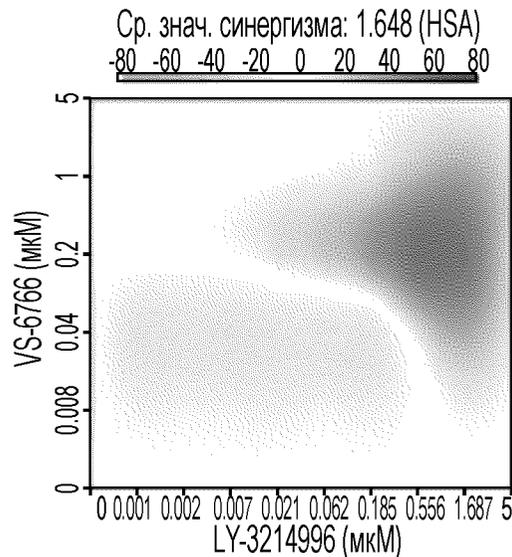


Оценка ZIP
18.95

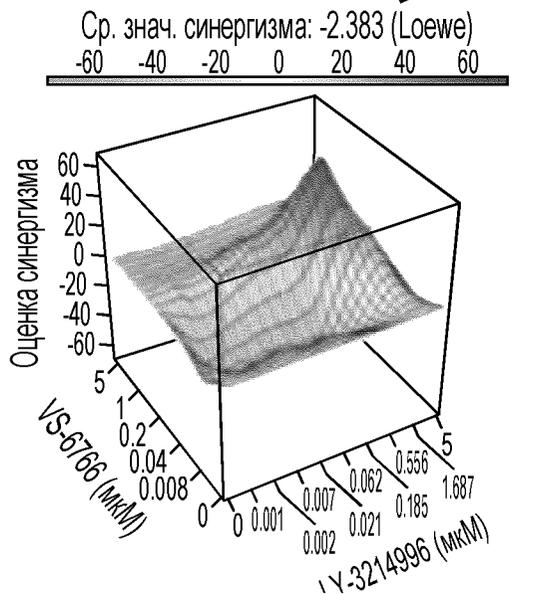
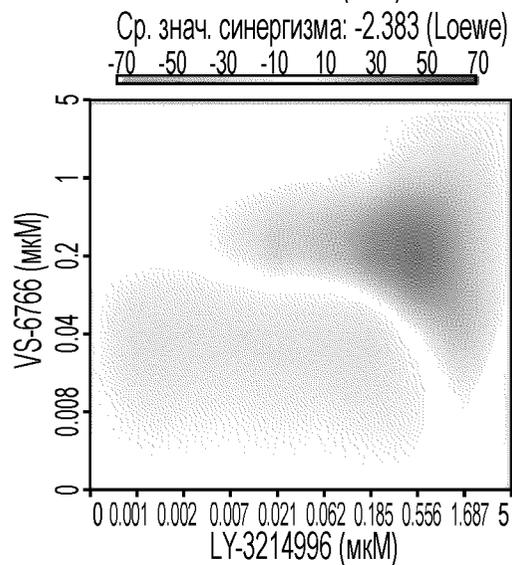


ФИГ.11В (продолжение)

ИЗМЕНЕННАЯ СТРАНИЦА



Оценка HSA
1.65

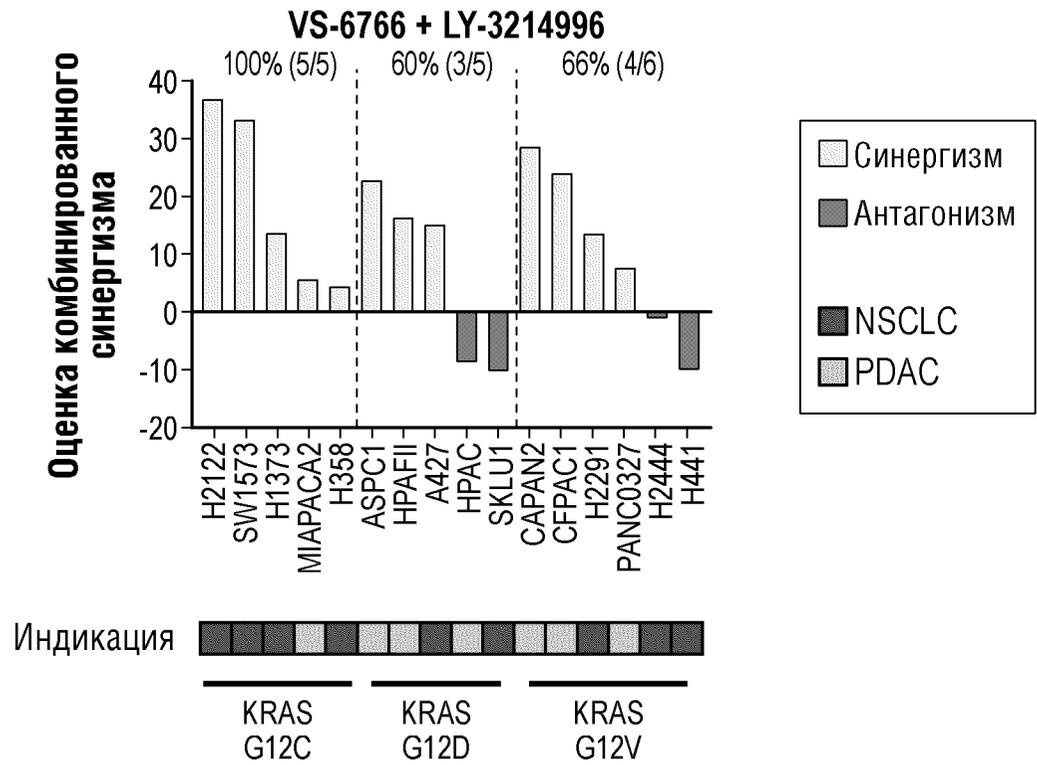


Оценка Loewe
-2.38

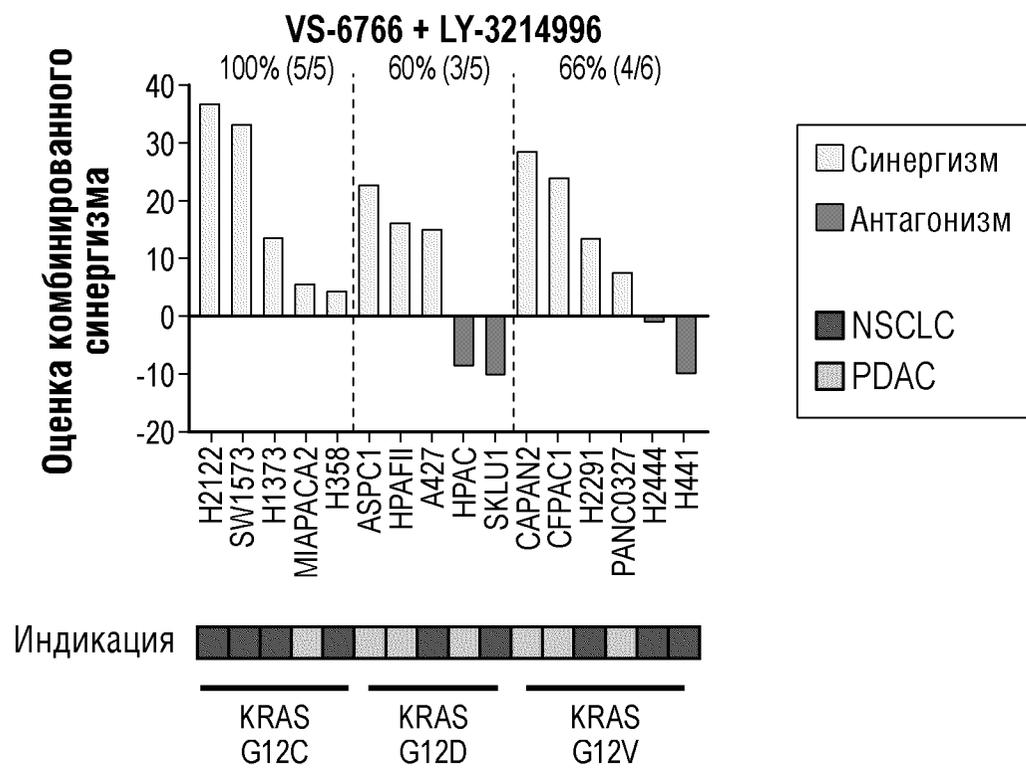
ФИГ.11С

Расчет оценки комбинированного синергизма:

Сумма Bliss + ZIP + HAS + Loewe

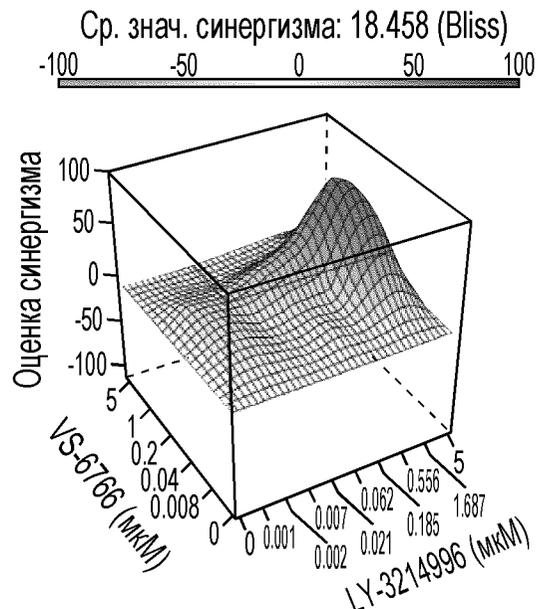


ФИГ.12А



ФИГ.12В

H2122 KRAS G12C mut NSCLC

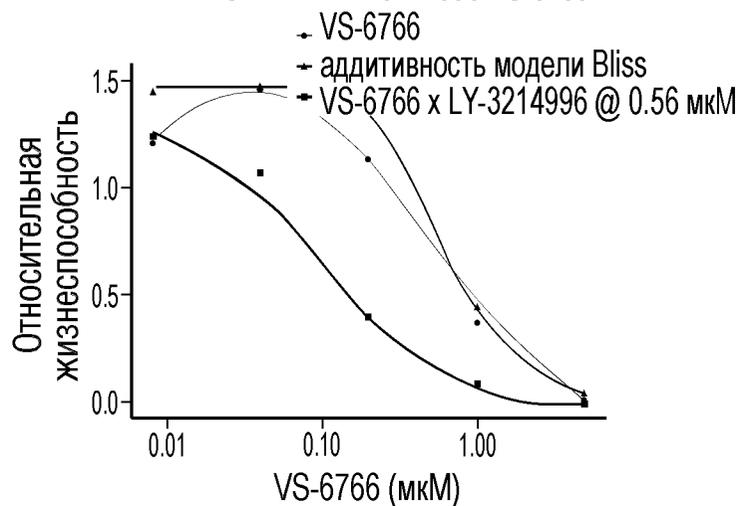


VS-6766 (мкМ)										
5	0	-0.85	-2.02	-0.86	-0.15	1.72	3.74	4.32	2.87	0.47
1	0	2.84	3.21	1.10	5.29	9.87	15.88	35.92	29.36	5.62
0.2	0	15.97	14.83	18.03	29.48	39.28	60.20	94.96	76.59	16.69
0.04	0	13.39	17.18	8.28	12.36	16.93	19.59	67.85	70.42	16.72
0.008	0	9.62	11.04	6.66	5.16	12.57	9.00	20.62	23.71	5.16
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0	0.0008	0.0023	0.0069	0.0206	0.0617	0.1852	0.5556	1.6667	5
		LY-3214996 (мкМ)								

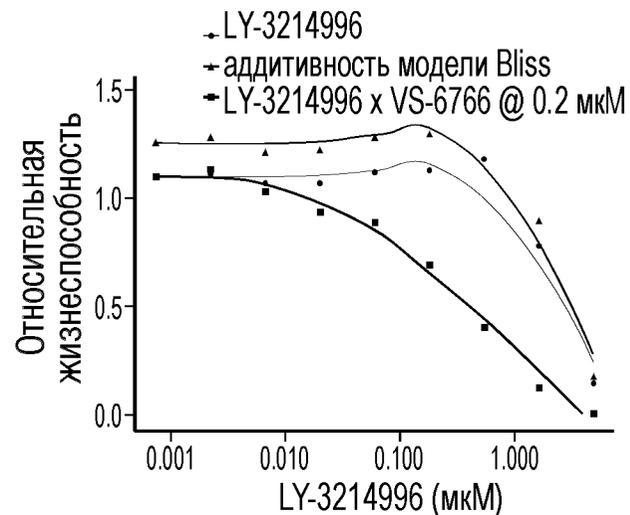
ИЗМЕНЕННАЯ СТРАНИЦА

25/58

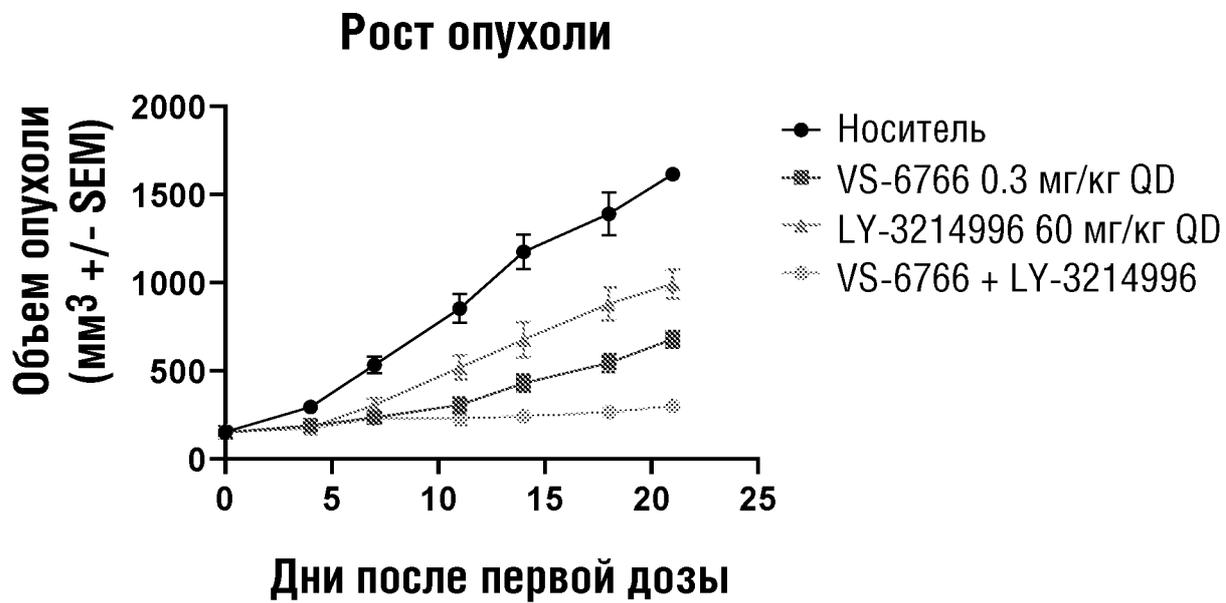
NCI-H2122 LY-3214996 VS-6766



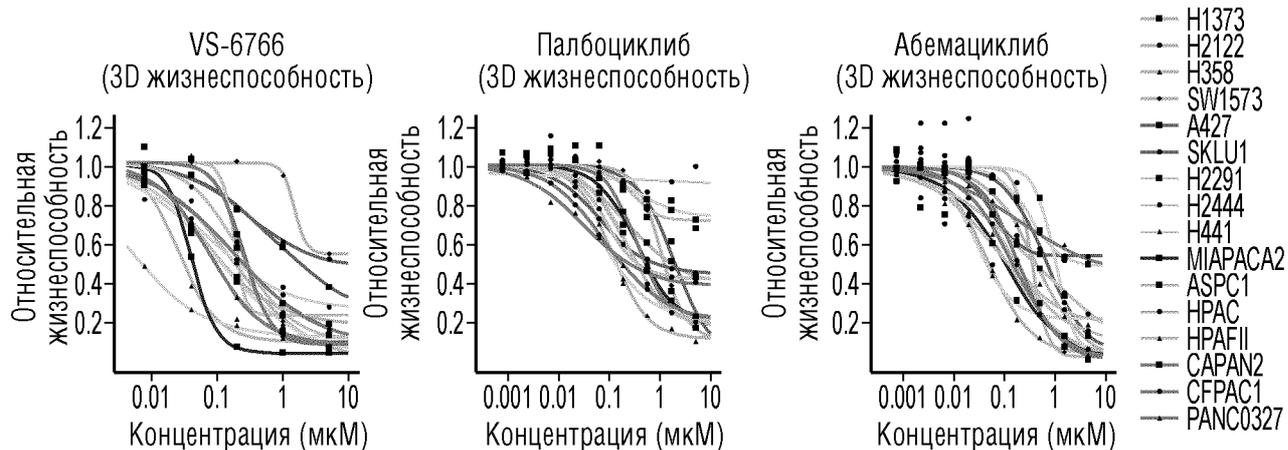
NCI-H2122 LY-3214996 VS-6766



ФИГ.13



ФИГ.14А



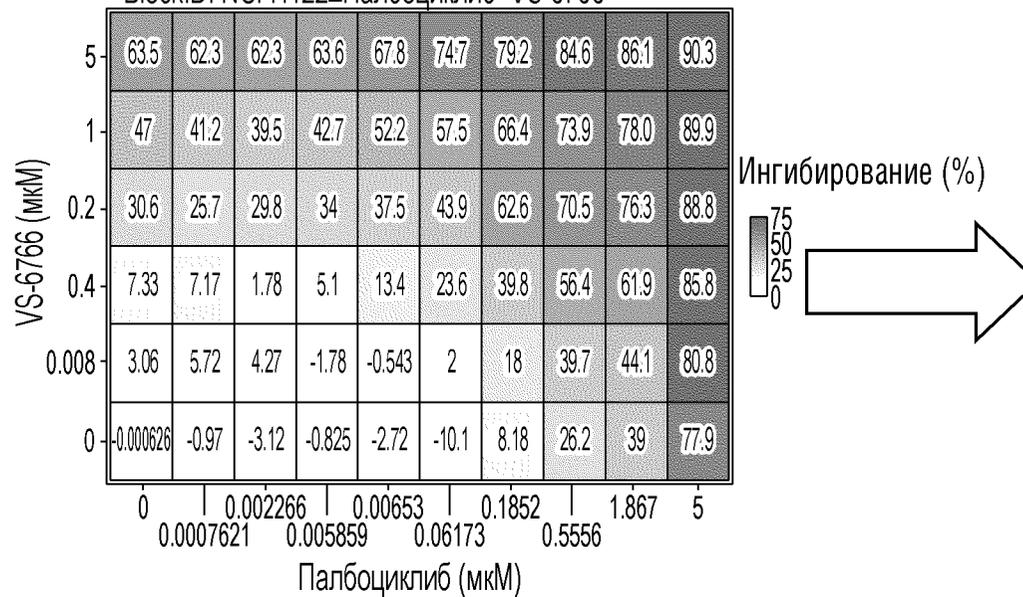
ФИГ.14В

Клеточ. линия	Форма рака	KRASmut	IC50 VS-6766 (мкМ)	C50 Палбоциклиб (мкМ)	C50 Абемациклиб (мкМ)
H1373	Легкое	G12C	0.156	1.420	0.456
H2122	Легкое	G12C	0.767	1.204	0.375
H358	Легкое	G12C	0.042	0.134	0.052
SW1573	Легкое	G12C	>5	0.313	0.119
A427	Легкое	G12D	>5	1.954	0.751
SKLU1	Легкое	G12D	3.412	0.704	>5
H2291	Легкое	G12V	0.095	>5	4.110
H2444	Легкое	G12V	0.188	>5	1.104
H441	Легкое	G12V	0.011	0.127	0.048
MIAPACA2	Поджел. жел.	G12C	0.025	0.540	0.108
ASPC1	Поджел. жел.	G12D	0.209	>5	0.459
HPAC	Поджел. жел.	G12D	0.169	0.339	0.126
HPAFII	Поджел. жел.	G12D	0.239	0.331	0.190
CAPAN2	Поджел. жел.	G12V	0.207	0.486	0.207
CFPAC1	Поджел. жел.	G12V	0.376	0.171	0.153
PANC0327	Поджел. жел.	G12V	0.078	0.224	>5

ФИГ.15А

% ингибирования
(3D-анализы пролиферации, 7 дней)

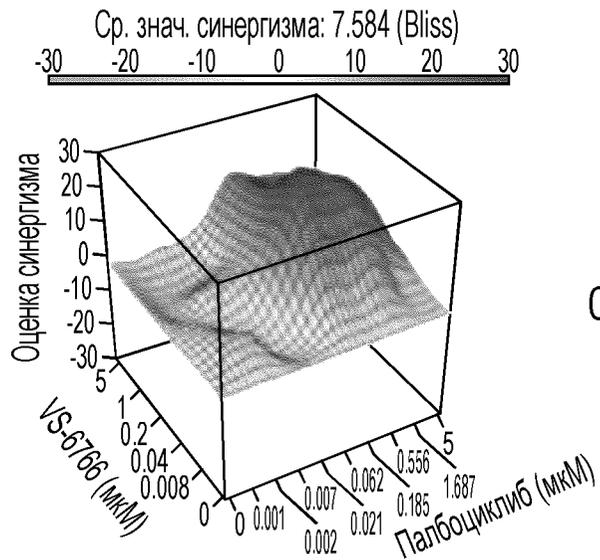
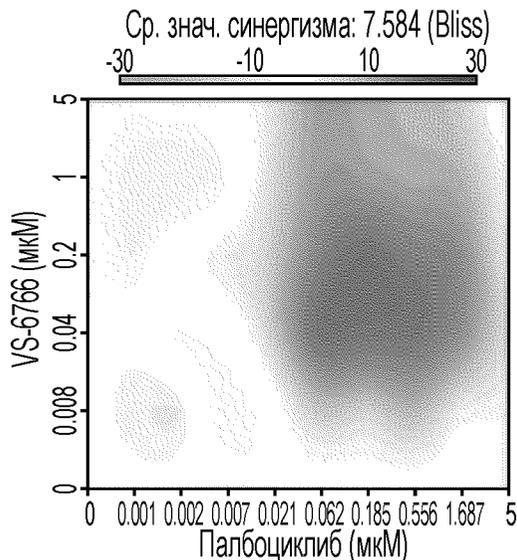
Матрица доза-ответ (ингибирование)
BlockID: NCI-H122_Палбоциклиб+VS-6766



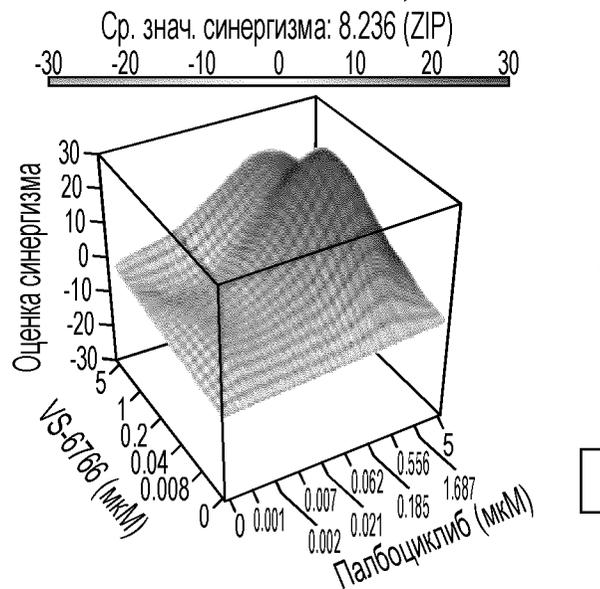
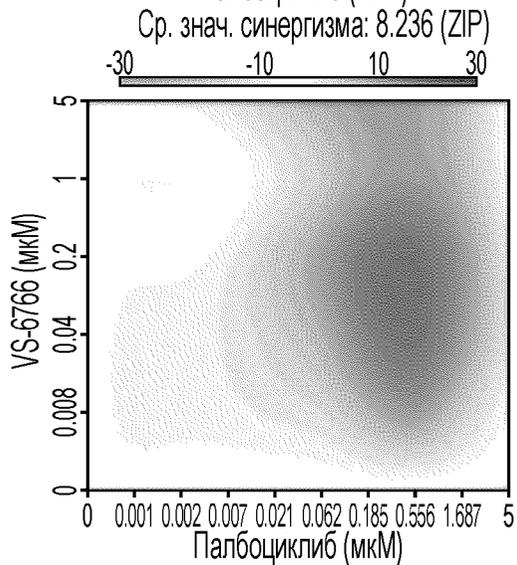
День -1: Посев клеточных линий в 3D-условиях в 96-луночном планшете
 День 0: Лечение матрицей соединений в течение 7 дней
 День 3: Измерение жизнеспособности клеток с помощью Cell-Titer Glo

ФИГ.15В

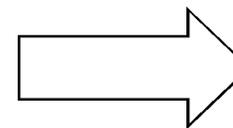
Оценка синергизма (Bliss, ZIP, HSA, Loewe)



Оценка Bliss
7.58

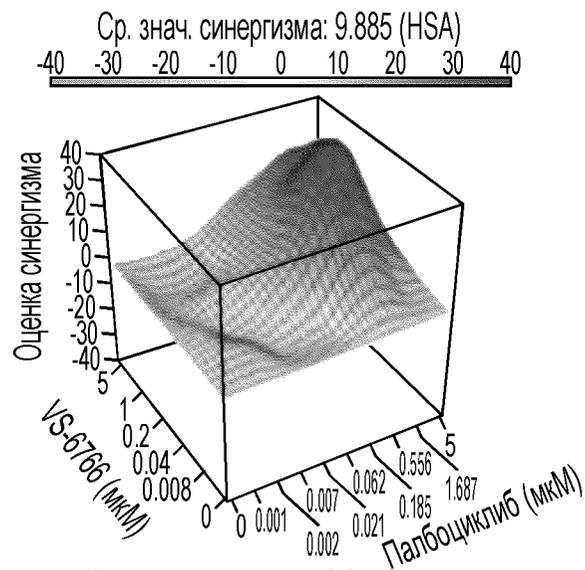
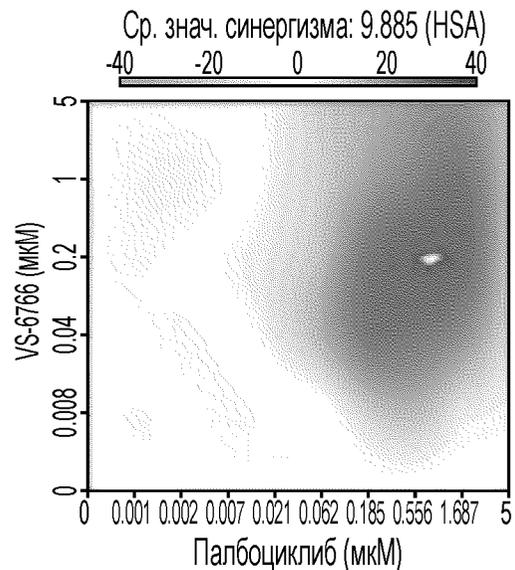


Оценка ZIP
8.24

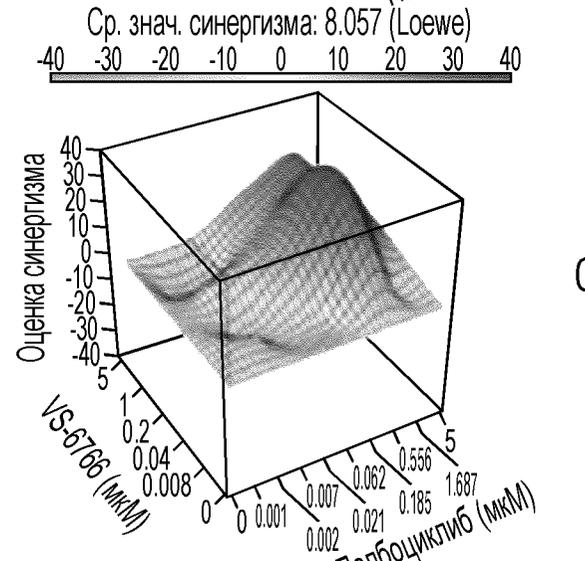
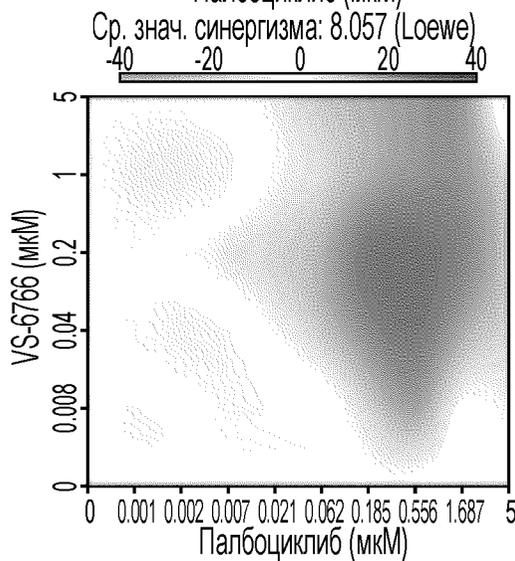


ФИГ.15В (продолжение)

ИЗМЕНЕННАЯ СТРАНИЦА



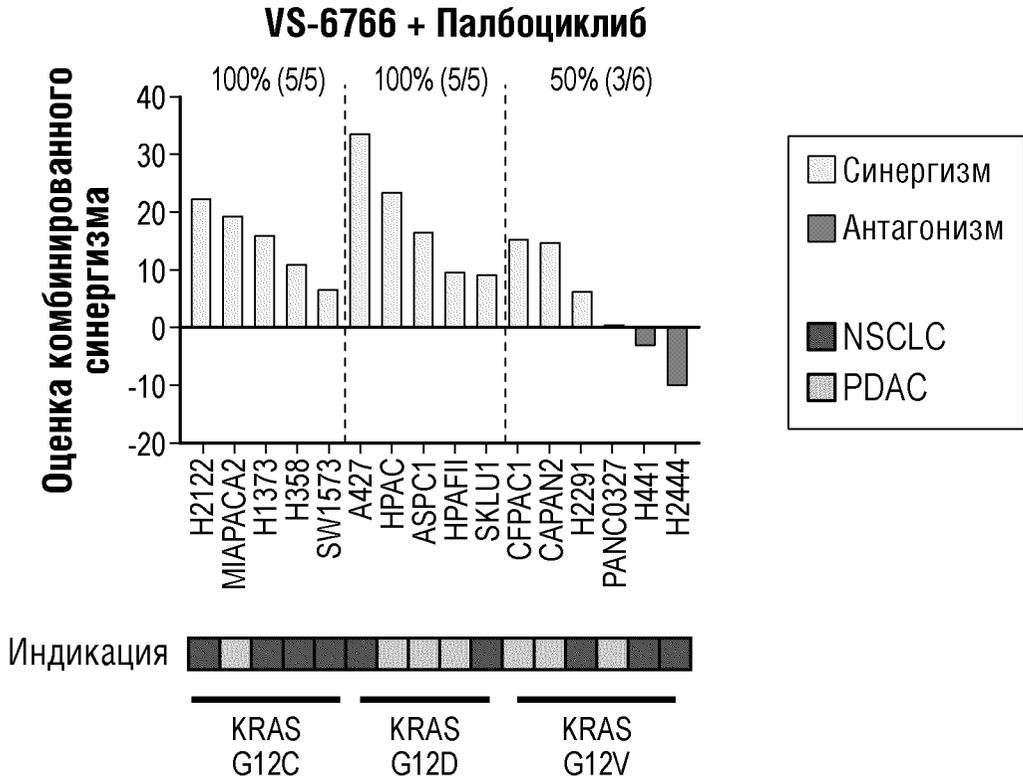
Оценка HSA
9.89



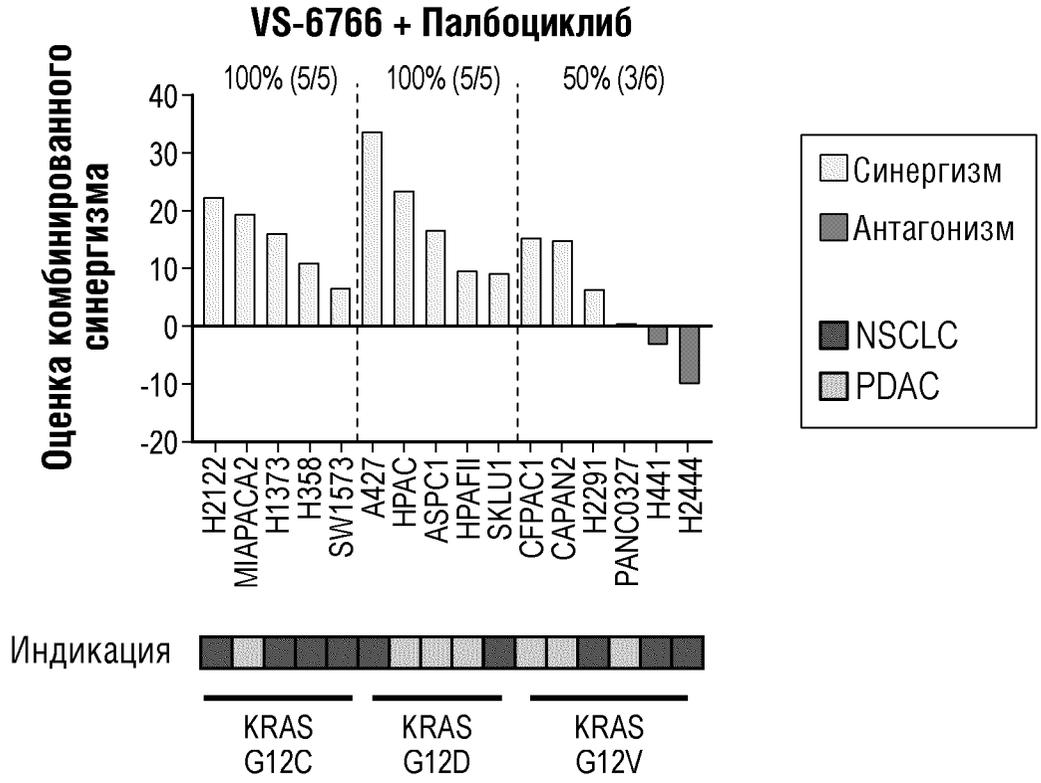
Оценка Loewe
8.06

Расчет оценки комбинированного синергизма:

Сумма Bliss + ZIP + HAS + Loewe



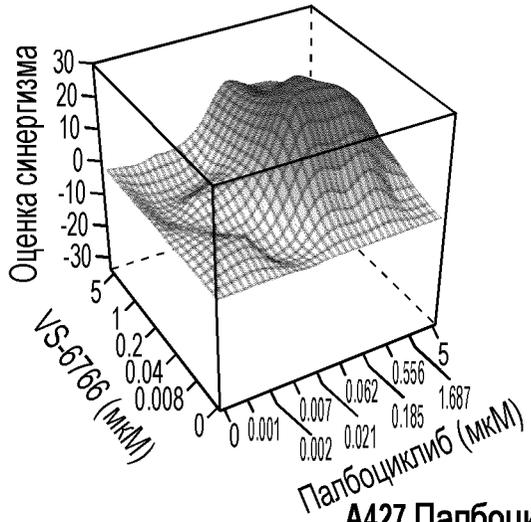
ФИГ.16А



ФИГ.16В

A427 KRAS G12C mut NSCLC

Среднее знач. синергизма: 7.584 (Bliss)

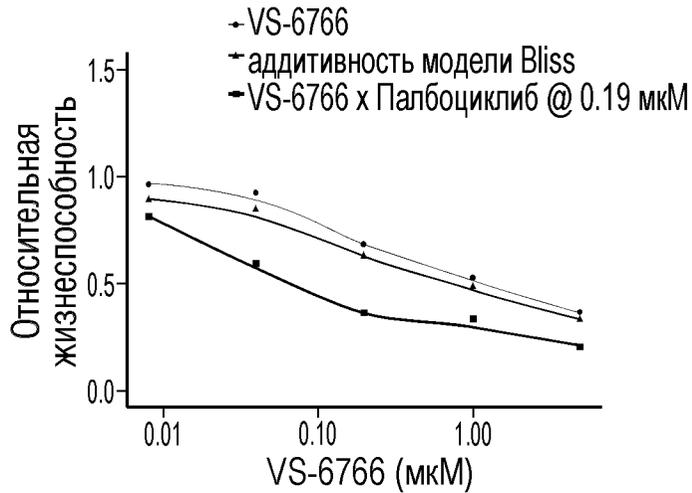


VS-6766 (мкМ)	0	-1.19	-0.02	0.46	5.28	14.93	12.72	11.59	8.37	-1.61
5	0	-1.19	-0.02	0.46	5.28	14.93	12.72	11.59	8.37	-1.61
1	0	-5.32	-5.85	-3.82	6.66	15.90	15.11	12.98	12.25	1.68
0.2	0	-4.24	1.34	3.93	8.76	20.32	26.33	21.74	18.58	4.20
0.04	0	0.73	-2.66	-1.47	8.56	25.59	24.84	24.76	18.34	6.33
0.008	0	3.60	4.24	-4.03	-0.96	8.73	7.03	11.21	3.16	2.23
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0	0.0008	0.0023	0.0069	0.02	0.06	0.19	0.56	1.67	5
	Палбоциклиб (мкМ)									

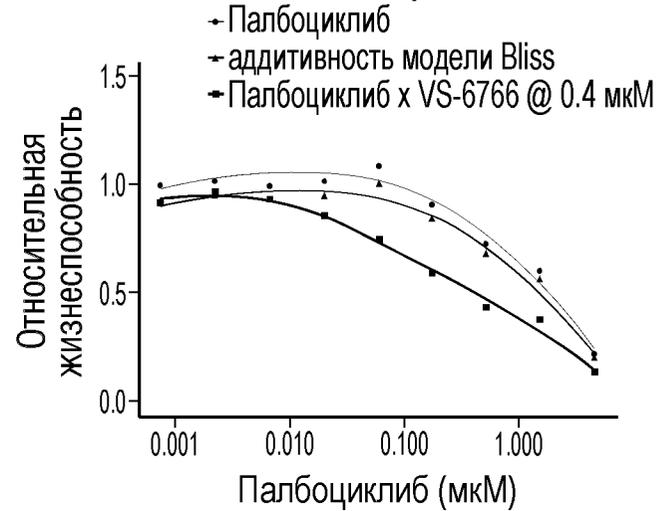
ИЗМЕНЕННАЯ СТРАНИЦА

33/58

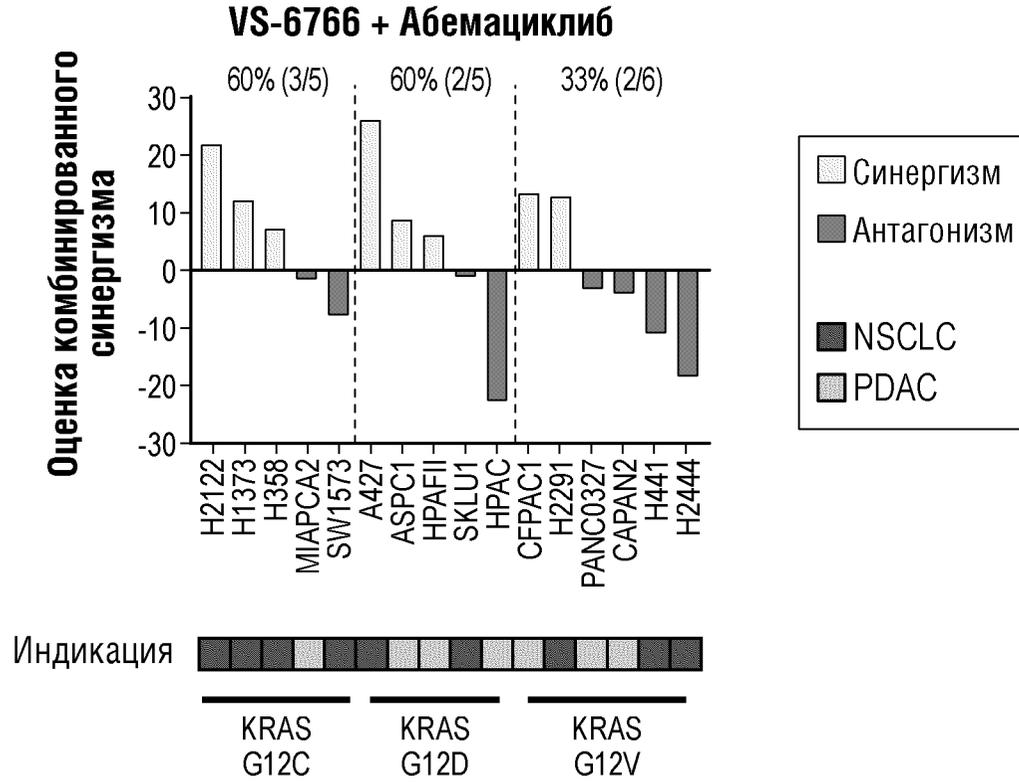
A427 Палбоциклиб VS-6766



A427 Палбоциклиб VS-6766

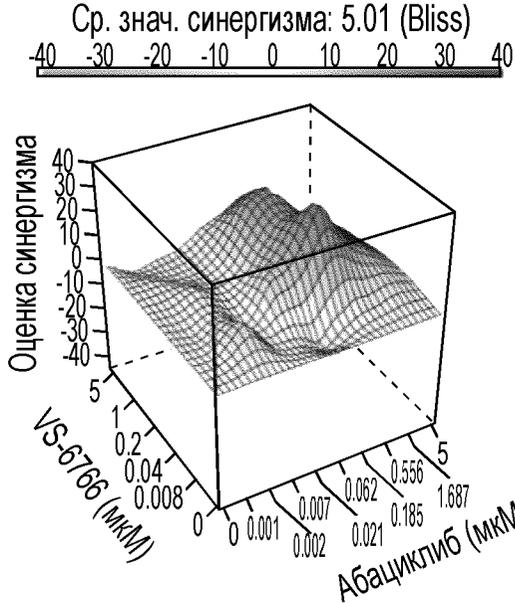


ФИГ.17А



ФИГ.17В

A427 KRAS G12C mut NSCLC

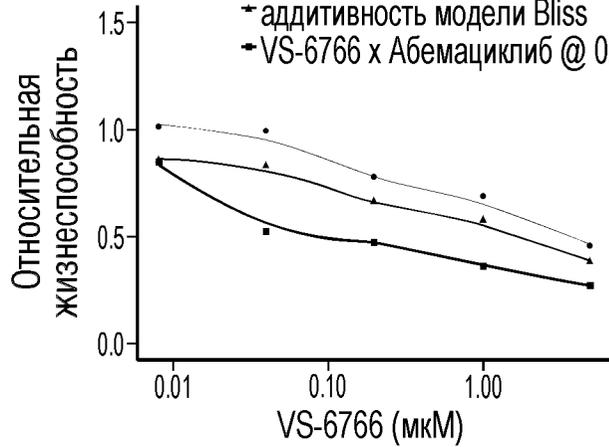


VS-6766 (мкМ)										
5	0	-5.05	-3.19	-1.29	4.08	7.66	11.32	1.56	0.09	-3.24
1	0	0.06	-2.70	-2.20	4.39	18.05	22.04	12.13	5.21	0.35
0.2	0	-0.30	2.99	-1.67	2.85	14.28	19.35	12.12	8.77	2.23
0.04	0	-1.65	2.45	-4.21	8.77	14.72	31.24	17.95	10.33	4.29
0.008	0	0.79	9.08	-1.99	-2.94	-7.53	1.48	3.96	5.82	3.02
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0	0.0008	0.0023	0.0069	0.02	0.06	0.19	0.56	1.67	5
		Абемациклиб (мкМ)								

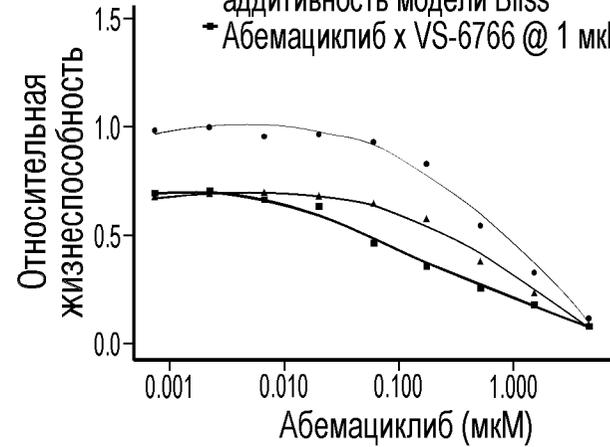
ИЗМЕНЕННАЯ СТРАНИЦА

35/58

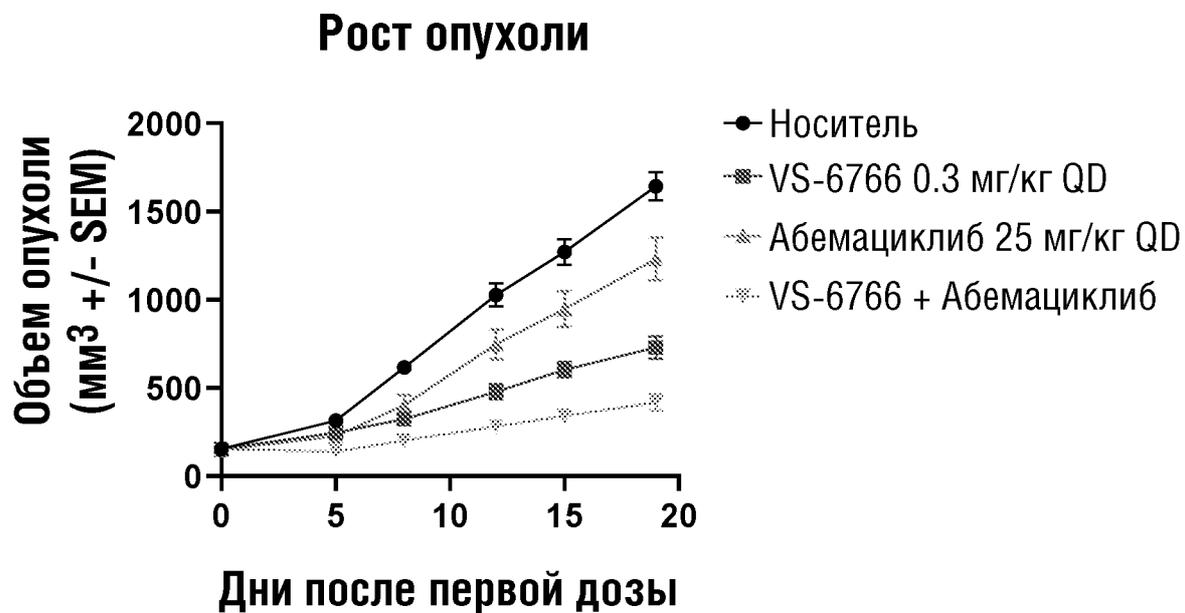
A427 Абемациклиб VS-6766
 - VS-6766
 + аддитивность модели Bliss
 * VS-6766 x Абемациклиб @ 0.19 мкМ



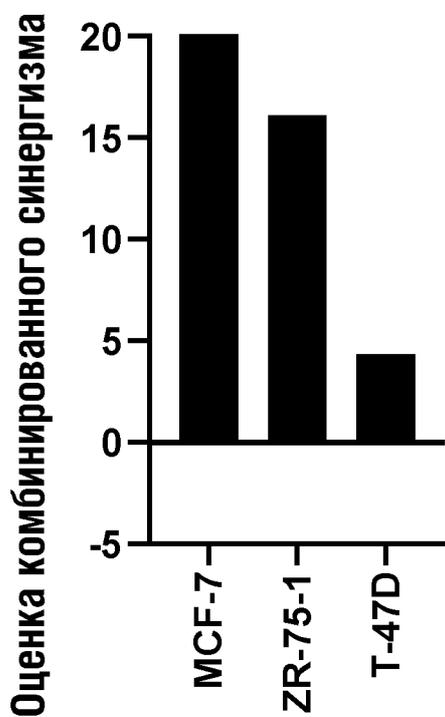
A427 Абемациклиб VS-6766
 - Абемациклиб
 + аддитивность модели Bliss
 * Абемациклиб x VS-6766 @ 1 мкМ



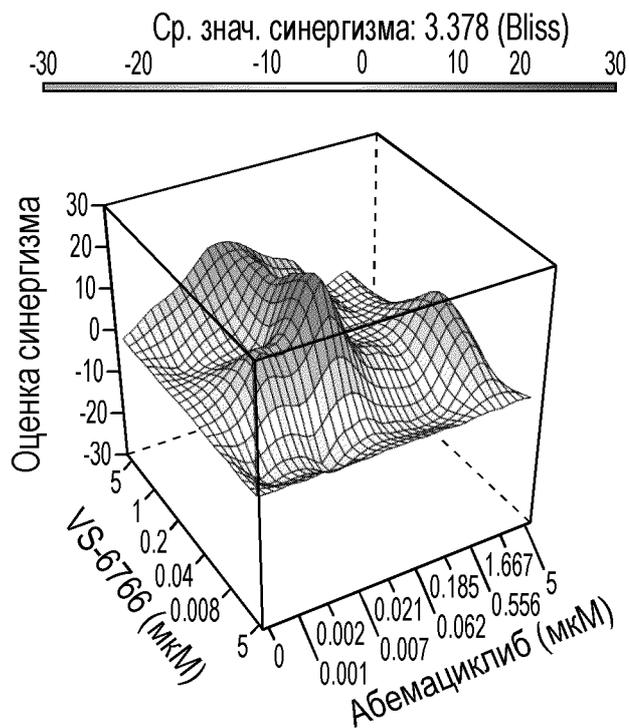
ФИГ.18



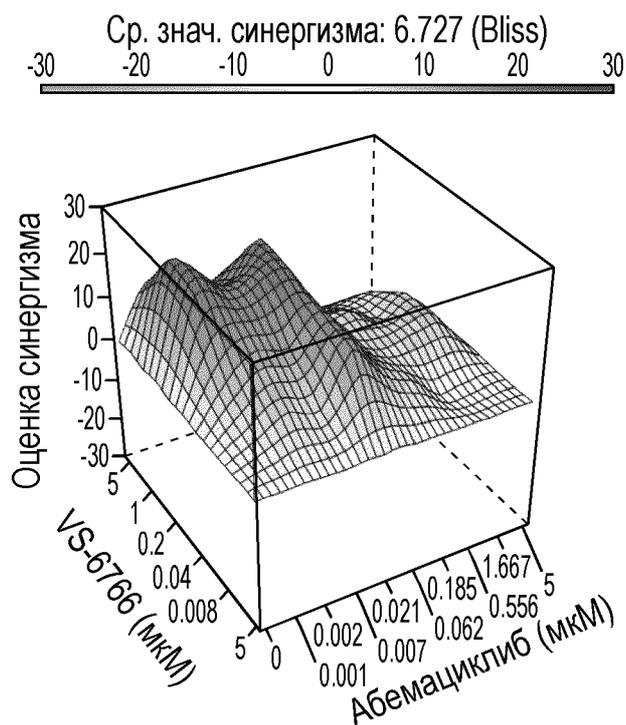
ФИГ.19А



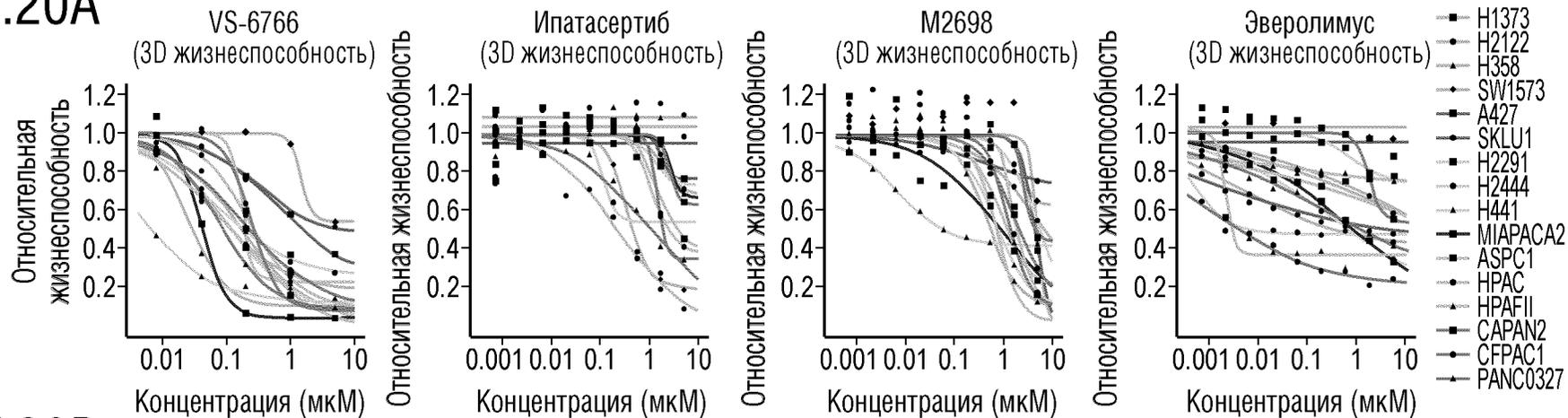
ФИГ.19В



ФИГ.19С



ФИГ.20А



ФИГ.20В

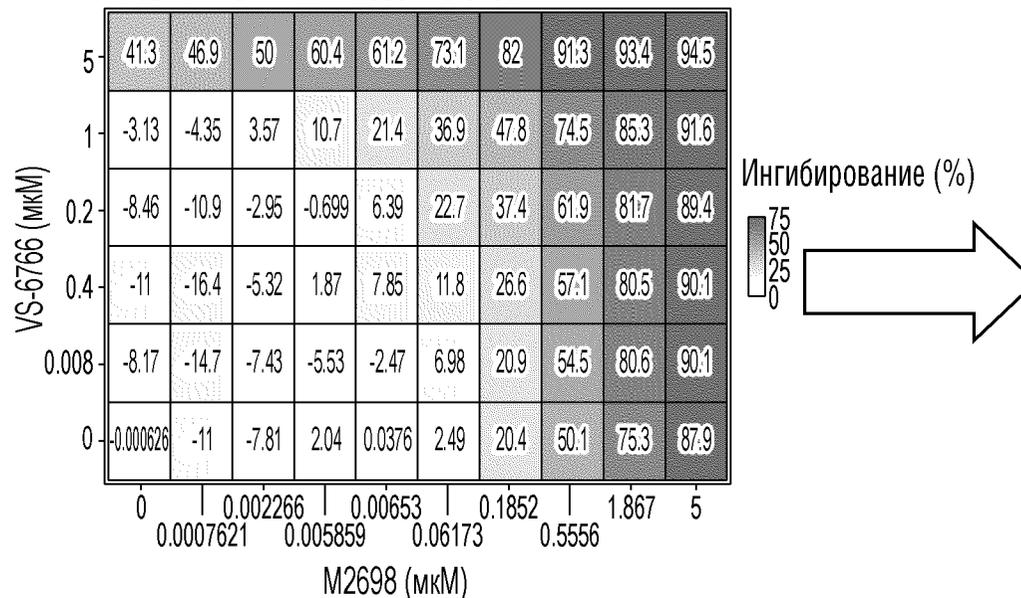
Клеточная линия	Форма рака	KRASmut	IC50 VS-6766 (мкМ)	C50 Ипатасертиб (мкМ)	C50 M2698 (мкМ)	C50 Эверолимус (мкМ)
H1373	Легкое	G12C	0.156	>5	>5	>5
H2122	Легкое	G12C	0.767	>5	>5	>5
H358	Легкое	G12C	0.042	>5	>5	>5
SW1573	Легкое	G12C	>5	0.469	0.560	0.347
A427	Легкое	G12D	>5	>5	4.397	>5
SKLU1	Легкое	G12D	3.412	>5	>5	2.342
H2291	Легкое	G12V	0.095	>5	>5	>5
H2444	Легкое	G12V	0.188	>5	0.837	0.006
H441	Легкое	G12V	0.011	>5	0.072	0.652
MIAPACA2	Поджел. жел.	G12C	0.025	>5	0.926	0.779
ASPC1	Поджел. жел.	G12D	0.209	2.445	2.018	>5
HPAC	Поджел. жел.	G12D	0.169	0.224	0.731	0.003
HPAFII	Поджел. жел.	G12D	0.239	3.469	1.300	>5
CAPAN2	Поджел. жел.	G12V	0.207	>5	4.060	>5
CFPAC1	Поджел. жел.	G12V	0.376	1.860	1.498	0.004
PANC0327	Поджел. жел.	G12V	0.078	1.176	2.171	1.109

ФИГ.21А

% ингибирования
(3D-анализы пролиферации, 7 дней)

Матрица доза-ответ (ингибирование)

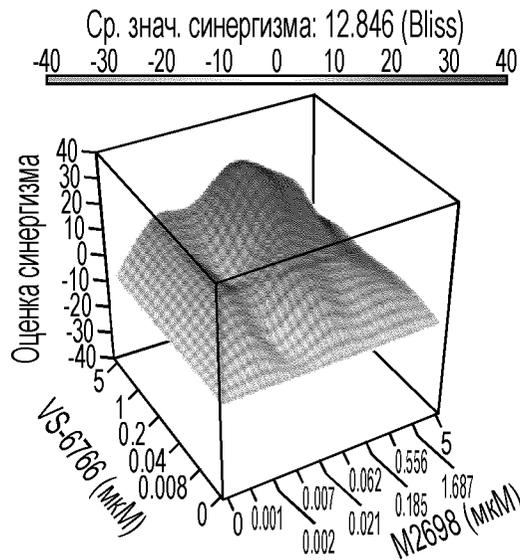
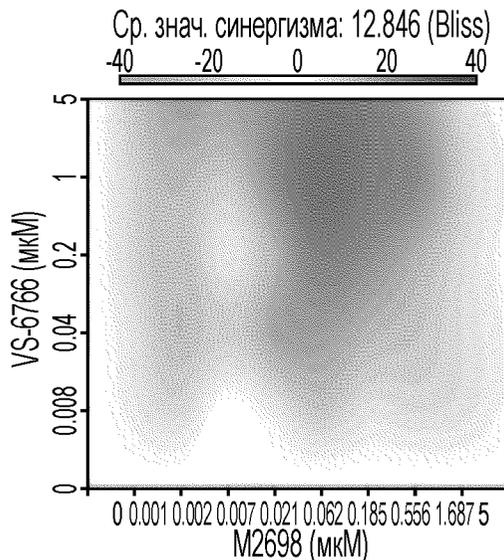
BlockID: NCI-H122_M2698+VS-6766



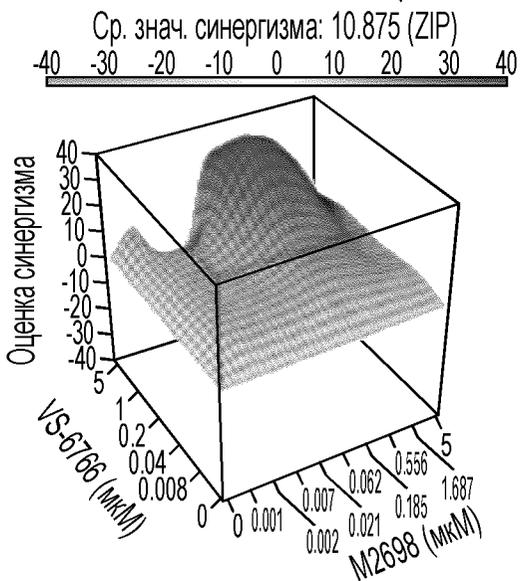
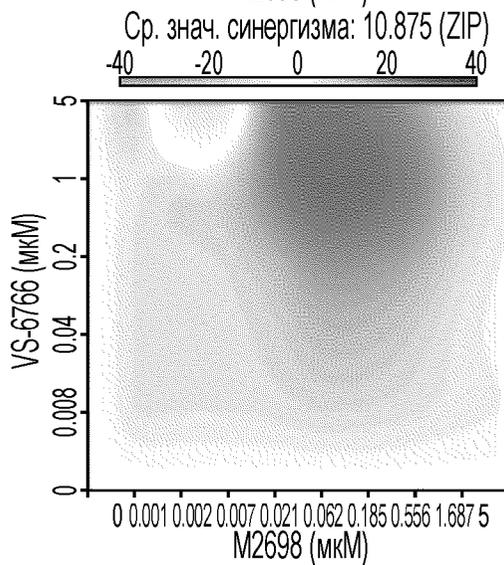
День -1: Посев клеточных линий в 3D-условиях в 96-луночном планшете
 День 0: Лечение матрицей соединений в течение 7 дней
 День 3: Измерение жизнеспособности клеток с помощью Cell-Titer Glo

ФИГ.21В

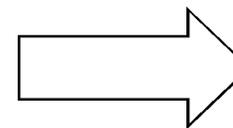
Оценка синергизма (Bliss, ZIP, HSA, Loewe)



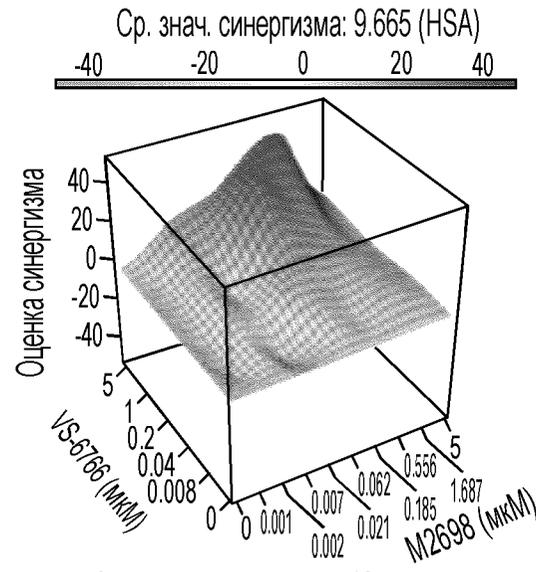
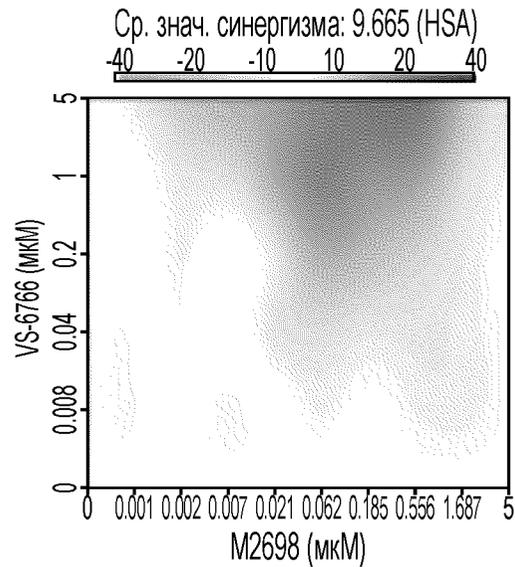
Оценка Bliss
12.85



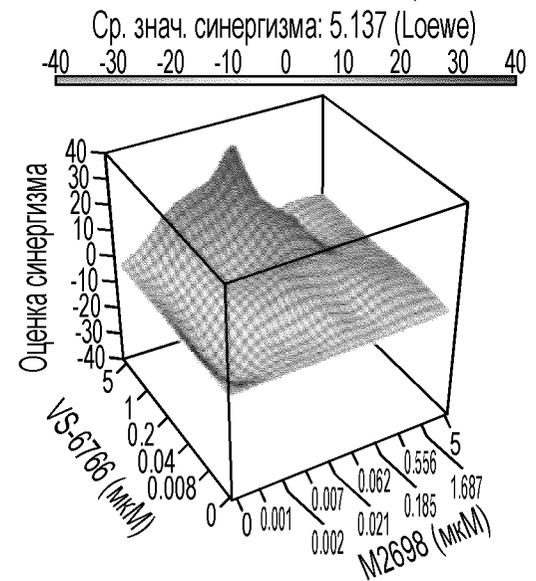
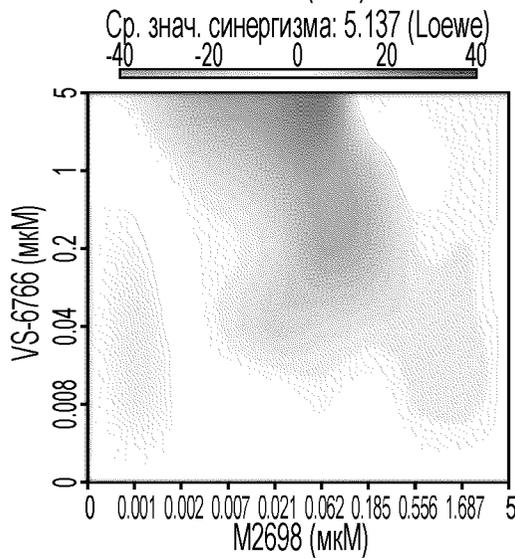
Оценка ZIP
10.88



ФИГ.21В (продолжение)



Оценка HSA
9.67

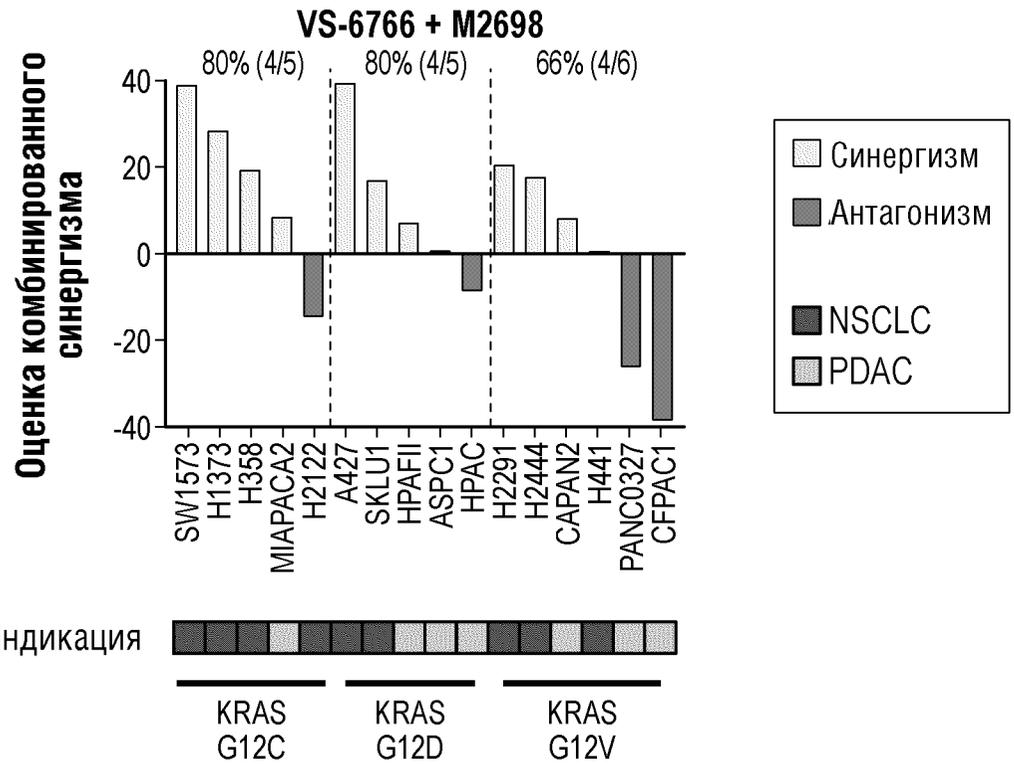


Оценка Loewe
5.14

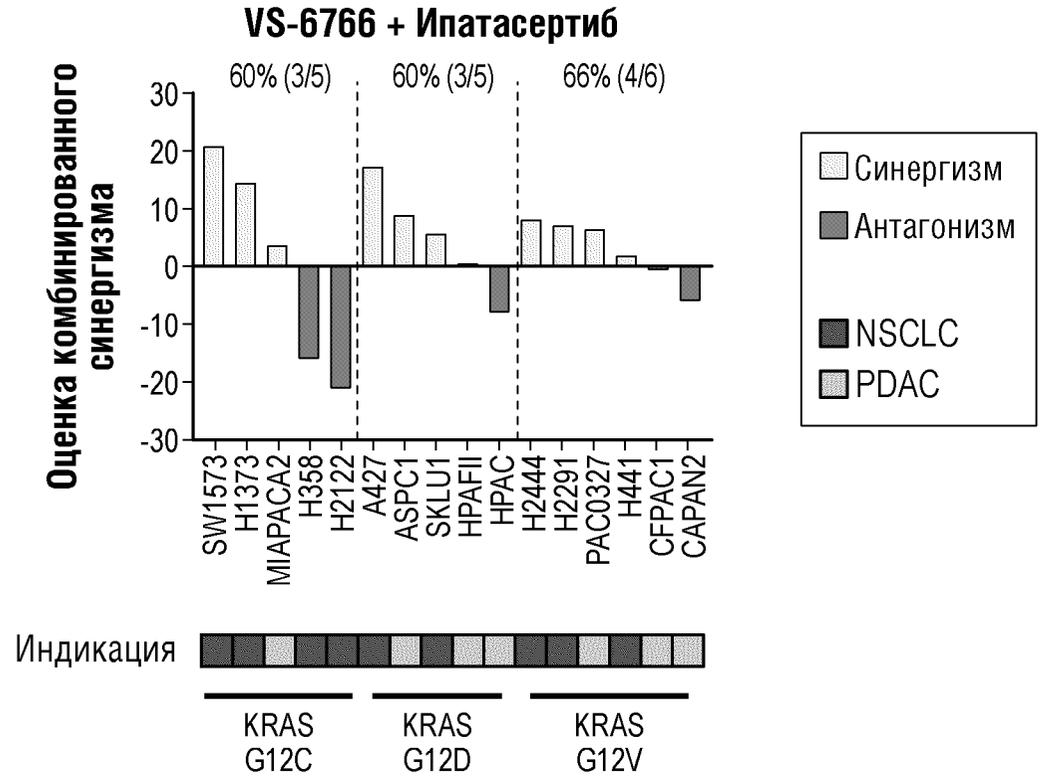
ФИГ.21С

Расчет оценки комбинированного синергизма:

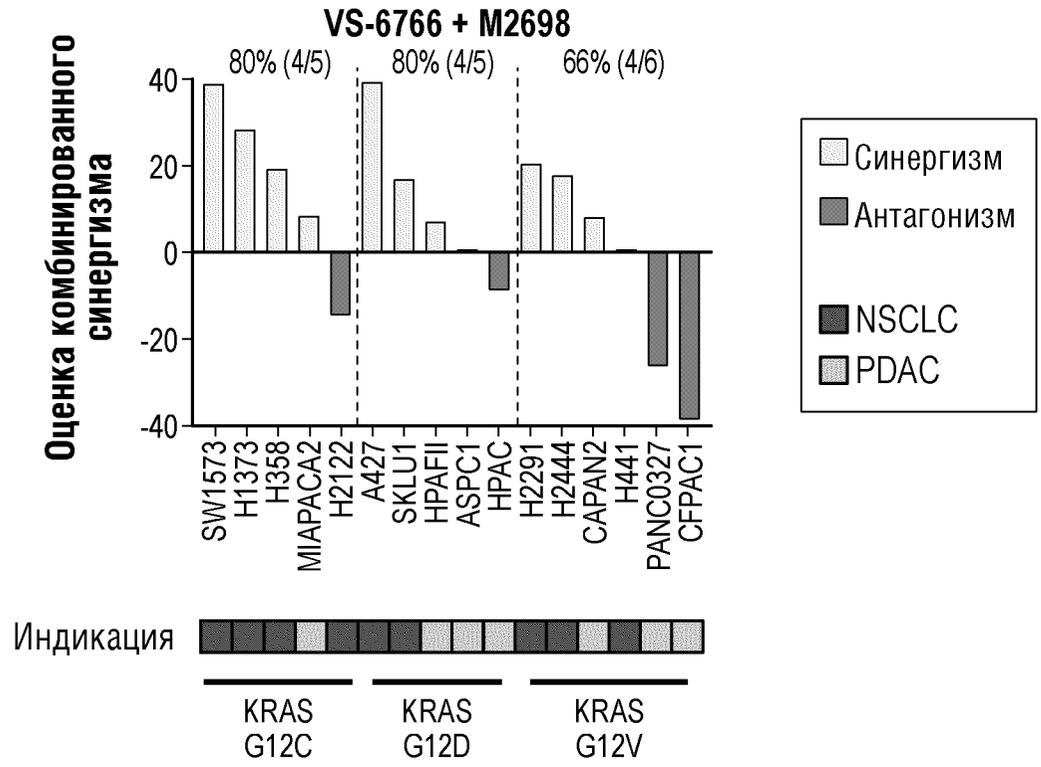
Сумма Bliss + ZIP + HAS + Loewe



ФИГ.22А



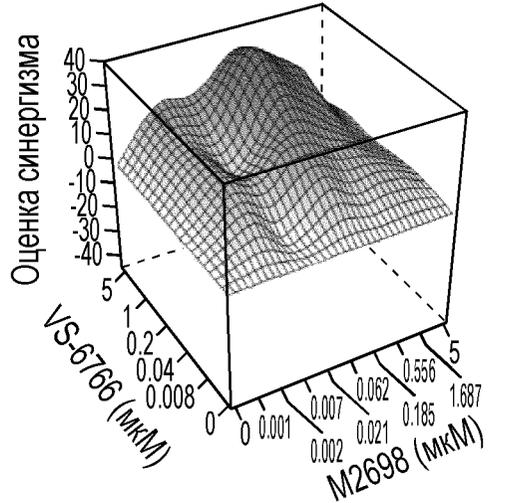
ФИГ.23А



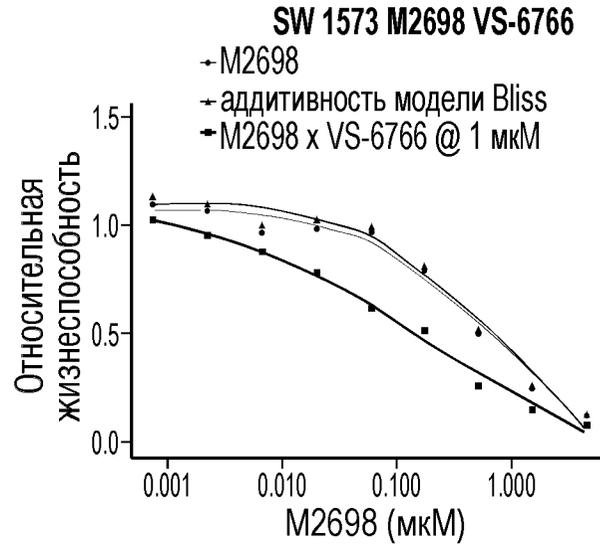
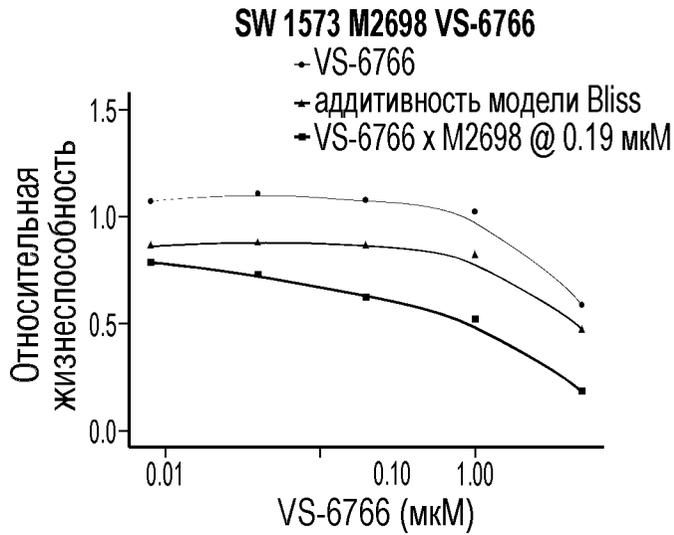
ФИГ.23В

SW1573 KRAS G12C mut NSCLC

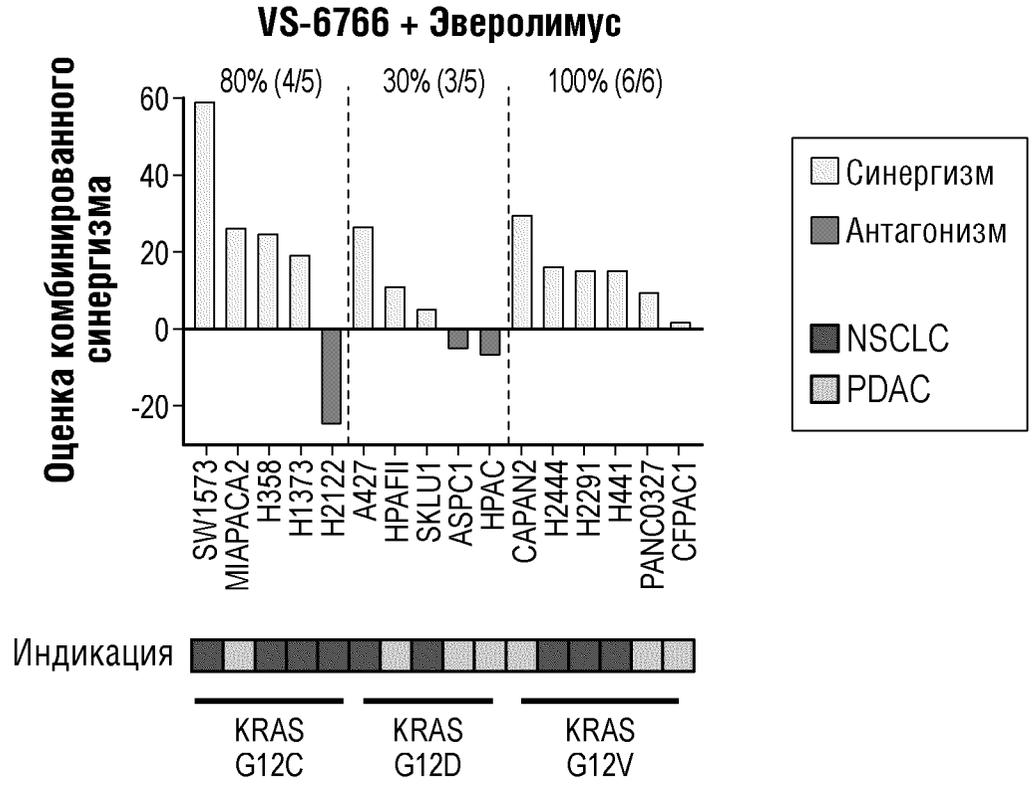
Ср. знач. синергизма: 13.846 (Bliss)



VS-6766 (мкМ)										
5	0	12.12	19.31	17.92	22.92	30.36	28.73	20.57	7.97	1.63
1	0	10.16	14.76	11.74	24.45	37.46	29.87	25.97	10.85	4.05
0.2	0	9.55	13.98	5.54	14.81	28.44	23.73	16.06	8.52	2.58
0.04	0	6.85	14.37	10.63	18.84	20.01	14.98	12.58	7.98	3.56
0.008	0	5.42	9.19	0.43	5.66	12.45	7.01	8.49	7.32	3.23
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0	0.0008	0.0023	0.0069	0.02	0.06	0.19	0.56	1.67	5
		M2698 (мкМ)								



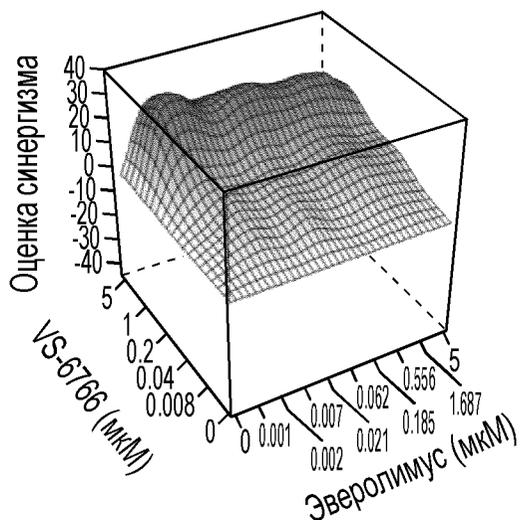
ФИГ.24А



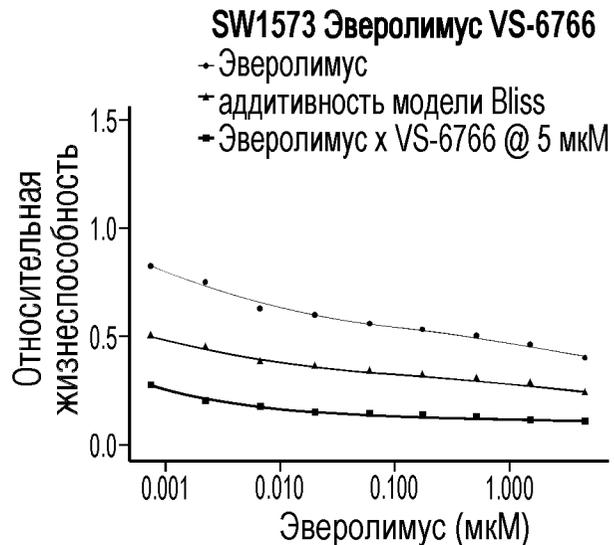
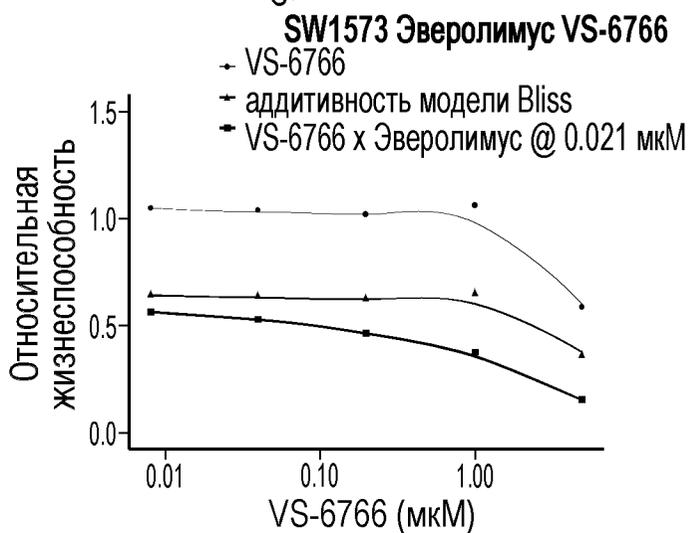
ФИГ.24В

SW1573 KRAS G12C mut NSCLC

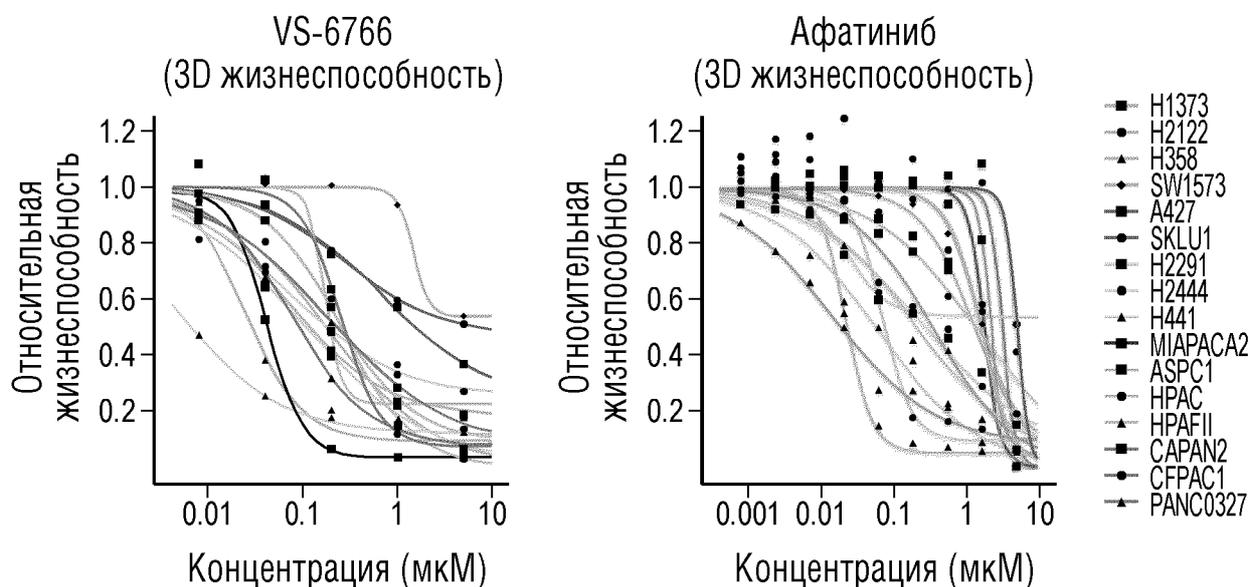
Ср. знач. синергизма: 15.144 (Bliss)



VS-6766 (мкМ)										
5	0	22.82	24.70	20.80	21.01	20.55	18.51	17.97	16.22	13.51
1	0	29.69	31.42	23.86	27.89	29.10	25.77	27.18	26.31	19.40
0.2	0	13.58	14.85	13.12	16.04	14.42	16.65	16.33	13.18	12.27
0.04	0	4.84	10.83	8.01	10.16	9.24	11.52	13.13	10.66	10.09
0.008	0	4.11	6.67	4.24	8.14	4.06	3.89	5.92	5.44	3.38
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0	0.0008	0.0023	0.0069	0.02	0.06	0.18	0.56	1.67	5
		Эверолимус (мкМ)								



ФИГ.25А



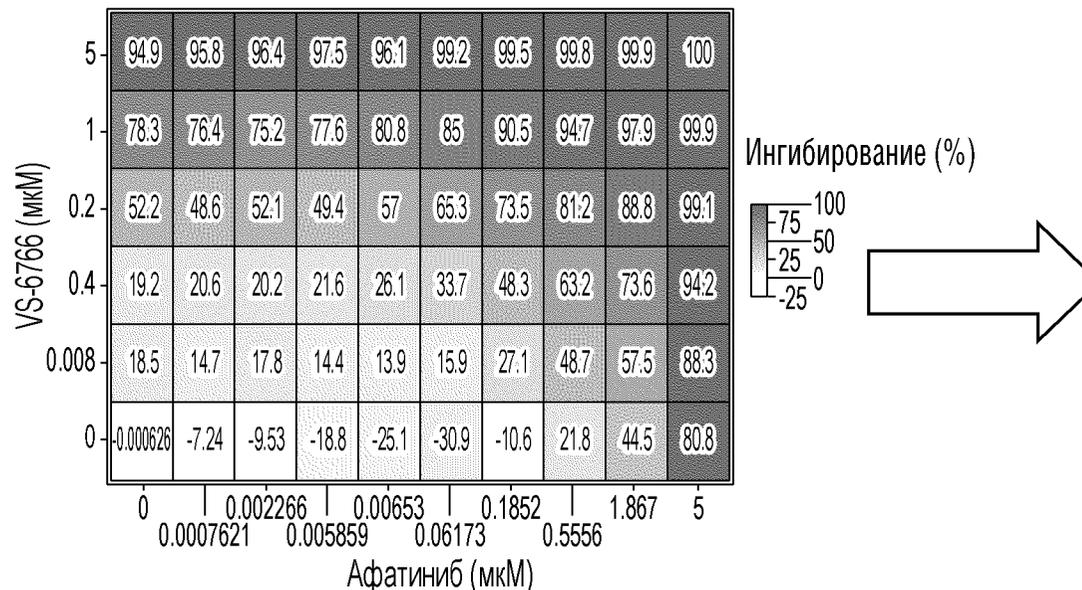
ФИГ.25В

Клеточная линия	Форма рака	KRASmut	IC50 VS-6766 (мкМ)	C50 Афатиниб (мкМ)
H1373	Легкое	G12C	0.156	1.360
H2122	Легкое	G12C	0.767	1.775
H358	Легкое	G12C	0.042	0.023
SW1573	Легкое	G12C	>5	1.572
A427	Легкое	G12D	>5	3.227
SKLU1	Легкое	G12D	3.412	5.051
H2291	Легкое	G12V	0.095	0.276
H2444	Легкое	G12V	0.188	>5
H441	Легкое	G12V	0.011	0.058
MIAPACA2	Поджелуд. жел.	G12C	0.025	1.816
ASPC1	Поджелуд. жел.	G12D	0.209	1.396
HPAC	Поджелуд. жел.	G12D	0.169	0.076
HPAFII	Поджелуд. жел.	G12D	0.239	0.209
CAPAN2	Поджелуд. жел.	G12V	0.207	2.262
CFPAC1	Поджелуд. жел.	G12V	0.376	0.343
PANC0327	Поджелуд. жел.	G12V	0.078	0.019

ФИГ.26А

% ингибирования
(3D-анализы пролиферации, 7 дней)

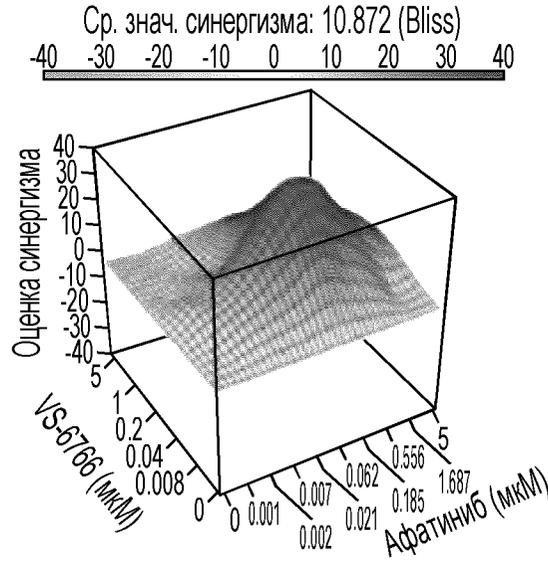
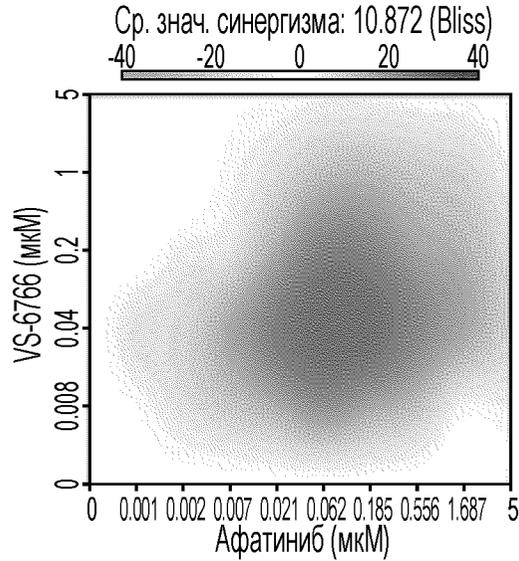
Матрица доза-ответ (ингибирование)
BlockID: NCI-H122_Afatinib+VS-6766



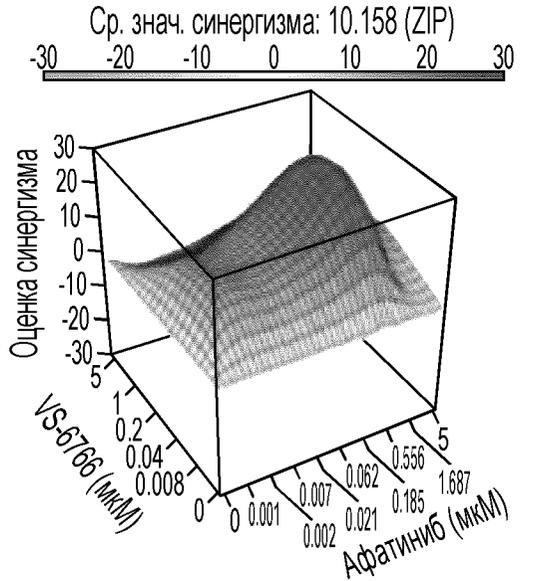
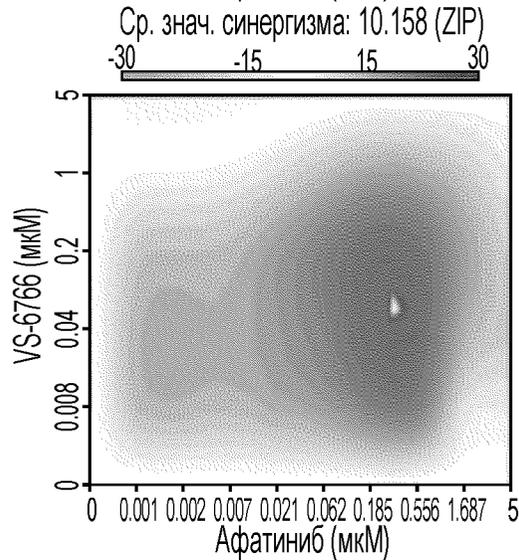
День -1: Посев клеточных линий в 3D-условиях в 96-луночном планшете
 День 0: Лечение матрицей соединений в течение 7 дней
 День 3: Измерение жизнеспособности клеток с помощью Cell-Titer Glo

ФИГ.26В

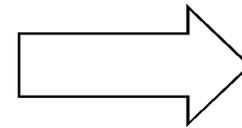
Оценка синергизма (Bliss, ZIP, HSA, Loewe)



Оценка Bliss
10.87

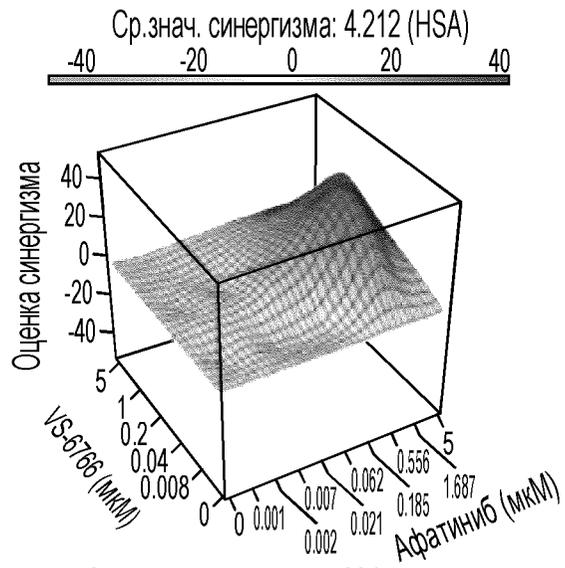
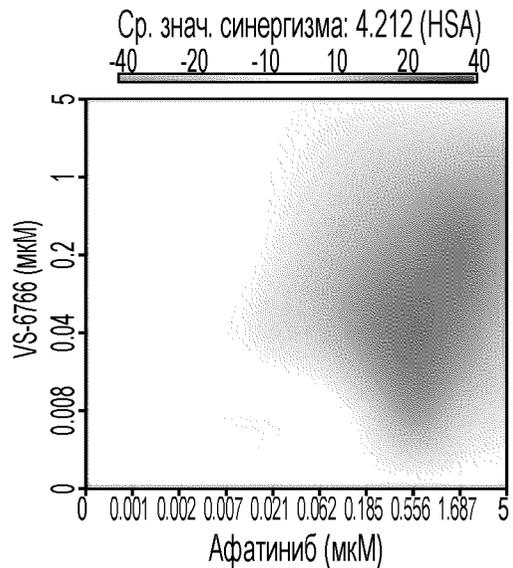


Оценка ZIP
10.158

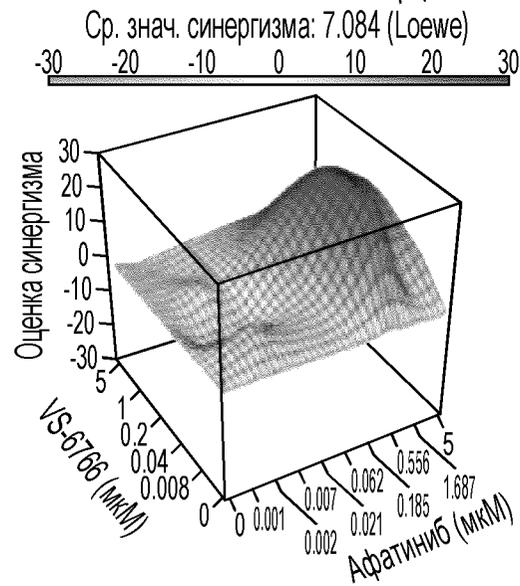
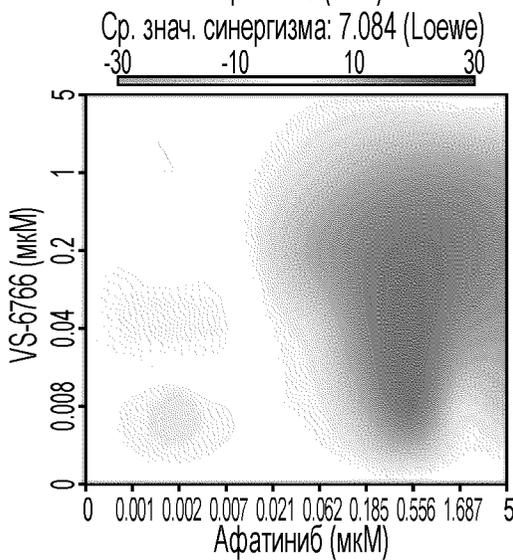


ФИГ.26В (продолжение)

ИЗМЕНЕННАЯ СТРАНИЦА



Оценка HSA
4.2

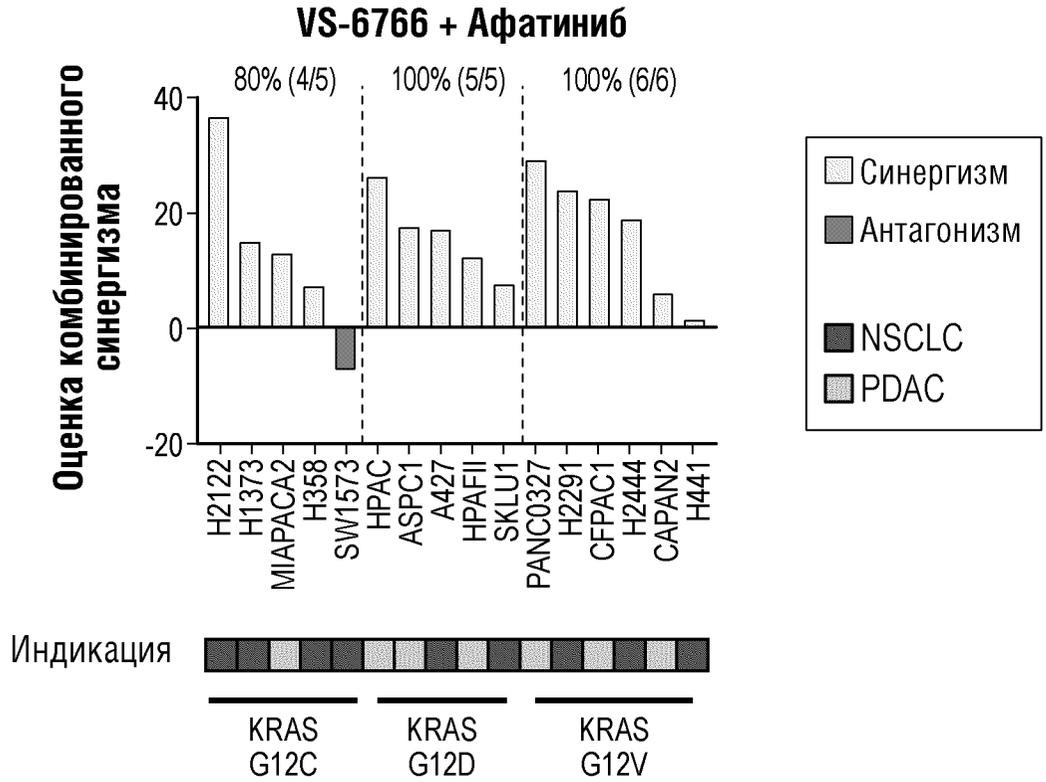


Оценка Loewe
7.08

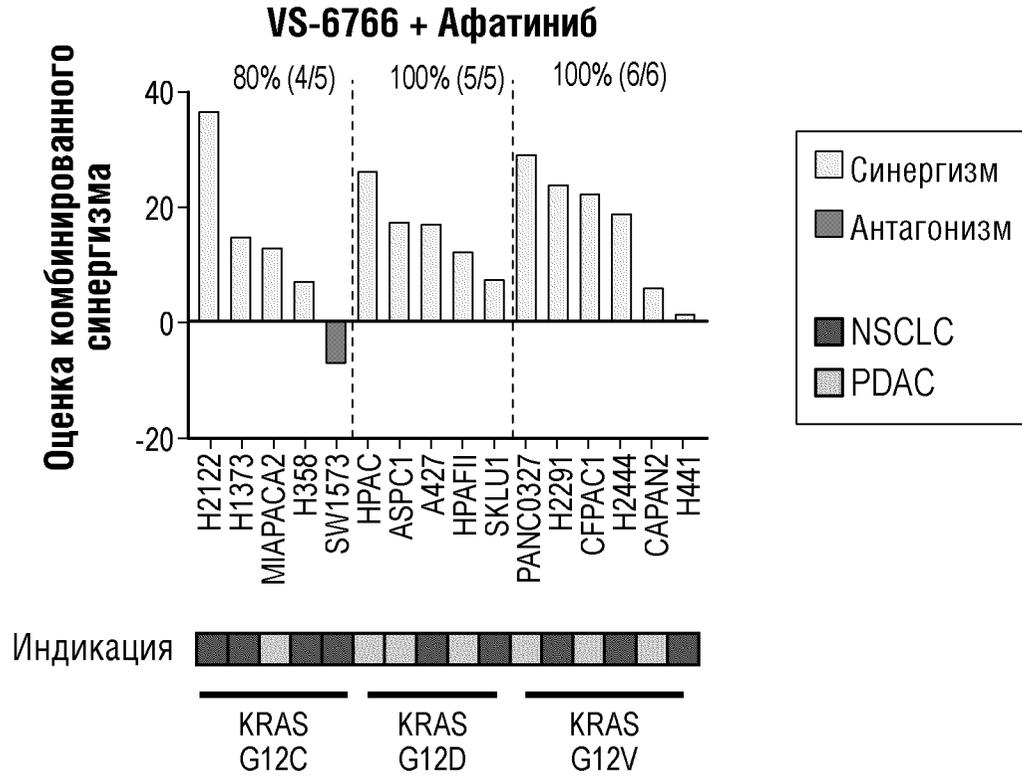
ФИГ.26С

Расчет оценки комбинированного синергизма:

Сумма Bliss + ZIP + HAS + Loewe



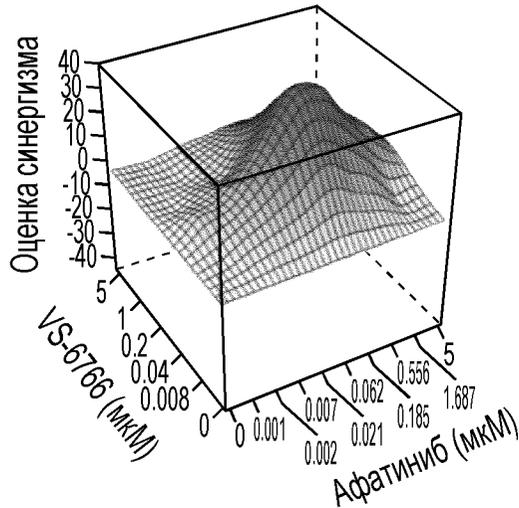
ФИГ.27А



ФИГ.27В

H2122 KRAS G12C mut NSCLC

Среднее знач. синергизма: 10.872 (Bliss)



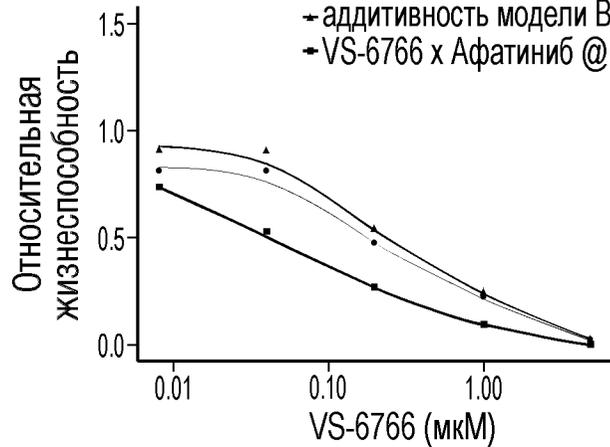
VS-6766 (мкМ)	0	0.001	0.002	0.007	0.021	0.062	0.19	0.56	1.67	5
5	0	-0.84	-0.15	1.25	2.00	3.31	3.00	2.21	1.64	0.58
1	0	-0.41	-1.06	3.35	7.87	13.39	14.44	11.62	9.87	4.09
0.2	0	-0.09	4.54	6.26	16.83	27.92	26.36	18.61	15.39	8.27
0.04	0	7.27	8.68	17.58	29.23	39.45	37.63	26.33	18.47	9.75
0.008	0	2.01	7.07	11.10	15.79	22.46	17.16	12.37	2.71	3.95
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0	0.001	0.002	0.007	0.021	0.062	0.19	0.56	1.67	5
	Афатиниб (мкМ)									

ИЗМЕНЕННАЯ СТРАНИЦА

55/58

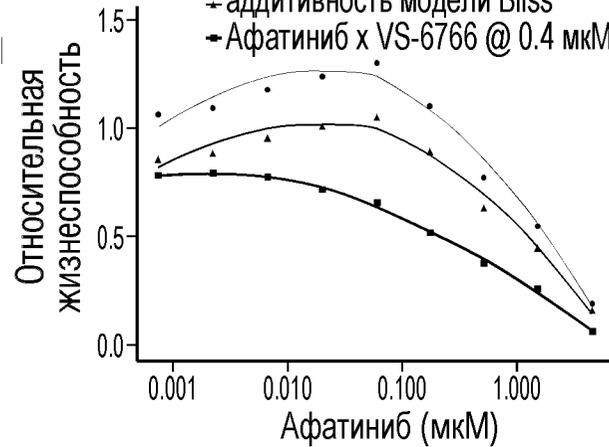
NCI-H2122 Афатиниб VS-6766

- VS-6766
- ▲ аддитивность модели Bliss
- VS-6766 x Афатиниб @ 0.19 мкМ

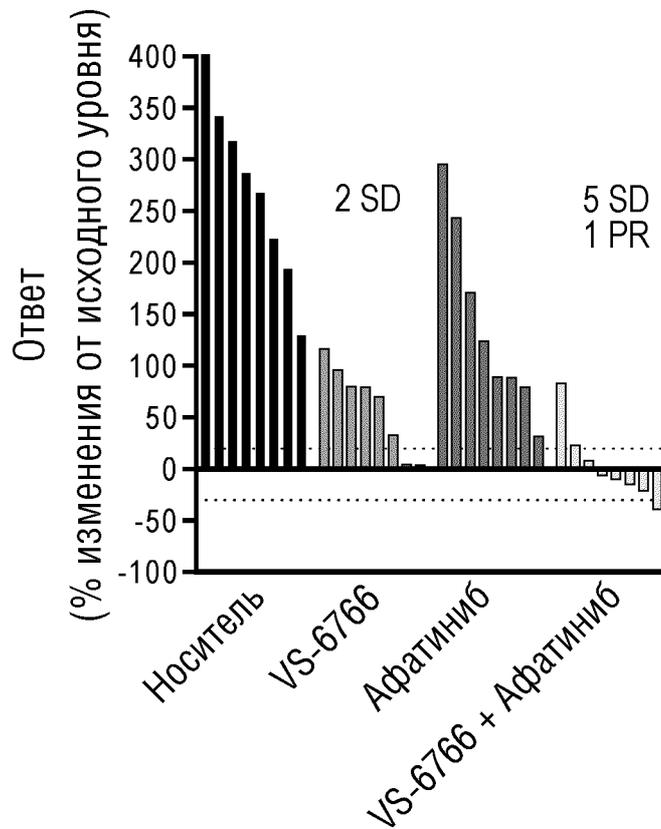
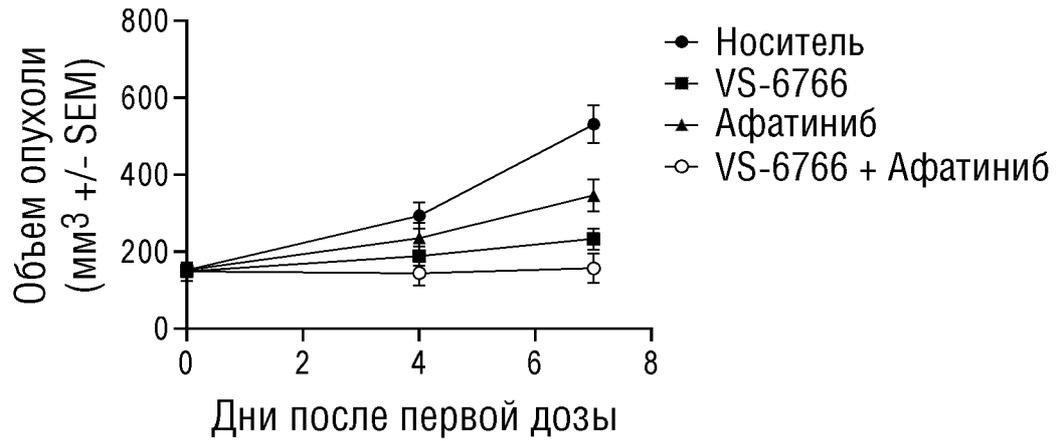


NCI-H2122 Афатиниб VS-6766

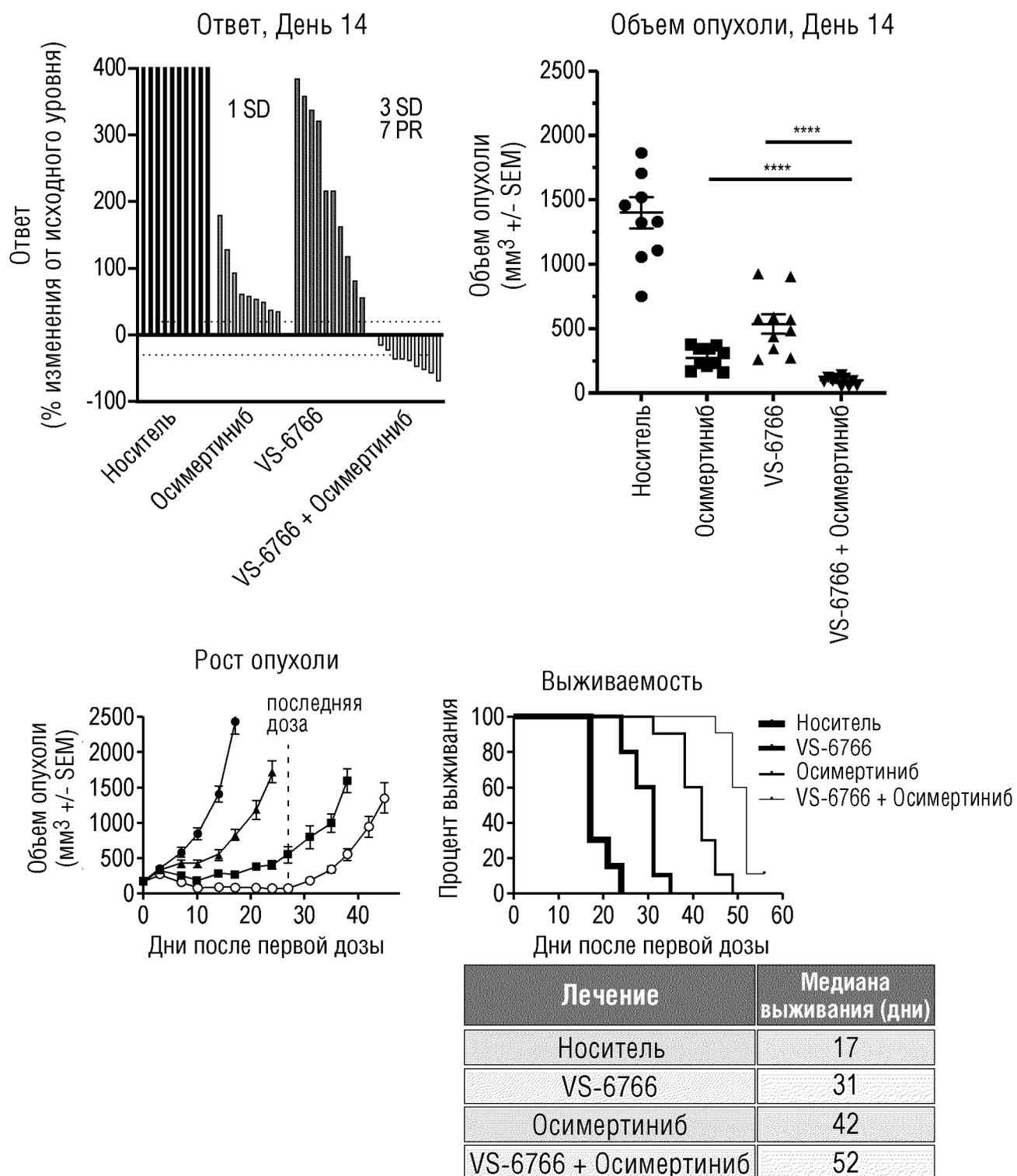
- Афатиниб
- ▲ аддитивность модели Bliss
- Афатиниб x VS-6766 @ 0.4 мкМ



ФИГ.28



ФИГ.29



ФИГ.30

