



(51) МПК

A61K 31/4427 (2006.01)

A61K 31/497 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61K 31/4427 (2023.05); A61K 31/497 (2023.05); A61K 31/506 (2023.05); A61K 45/06 (2023.05); A61P 35/00 (2023.05); A61K 2300/00 (2023.05)

(21)(22) Заявка: 2020112303, 06.09.2018

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
06.09.2018

Дата регистрации:
16.10.2023

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

07.09.2017 US 62/555,400;

13.09.2017 US 62/558,255;

06.04.2018 US 62/653,831;

05.06.2018 US 62/681,001

(43) Дата публикации заявки: 07.10.2021 Бюл. № 28

(45) Опубликовано: 16.10.2023 Бюл. № 29

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 07.04.2020

(86) Заявка РСТ:
US 2018/049744 (06.09.2018)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2019/051084 (14.03.2019)

Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б.Спасская, 25, строение 3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры"

(72) Автор(ы):

НИКОЛС, Роберт Дж. (US),
ГОЛДСМИТ, Марк А. (US),
ШУЛЬЦЕ, Кристофер (US),
СМИТ, Жаклин (US),
УАЛЬДС, Дэвид Е. (US),
КИЛСИ, Стефен (US),
СИНГХ, Маллика (US)

(73) Патентообладатель(и):

РЕВОЛЮШН МЕДСИНЗ, ИНК. (US)

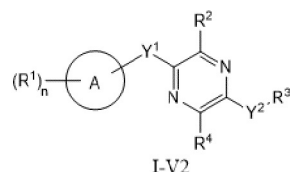
(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: US 2008176309 A1, 27.04.2008. CHEN
Y.-N. P. ET AL. Allosteric inhibition of SHP2
phosphatase inhibits cancers driven by receptor
tyrosine kinases. NATURE, 29 June 2016, v.535,
no. 7610, p.148-152, DOI: 10.1038/nature18621.
CHEN CHUAN ET AL. Identification of
demethylcisterol A3as a selective inhibitor of
protein tyrosine phosphatase Shp2. (см. прод.)

(54) КОМПОЗИЦИИ НА ОСНОВЕ ИНГИБИТОРА SHP2 И СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ РАКА

(57) Реферат:

Группа изобретений относится к композициям
и способам лечения рака с помощью ингибиторов
протеинтирозинфосфатазы SHP2 отдельно и в
комбинации с ингибиторами сигнального пути
RAS. Лечение предусматривает обеспечение
субъекта, у которого имеется рак, несущий
определенные онкогенные мутации пути RAS,
ингибитором SHP2, который представляет собой

соединение формулы I-V2



Также предложены средство
комбинированной терапии и фармацевтическая

композиция для лечения рака, связанного с мутацией пути RAS, содержащее ингибитор пути RAS и указанный ингибитор SHP2. Мутация пути RAS выбрана из мутации KRAS, мутации BRAF класса 3, мутации MEK1 класса I, мутации MEK1 класса II и мутации NF1. Ингибитор пути RAS представляет собой ингибитор MAPK, ингибитор

MEK или ингибитор ERK. Изобретения обеспечивают эффективное подавление роста или пролиферации клетки, содержащей мутацию пути RAS, а также предотвращение и замедление возникновения резистентности опухолей, несущих мутации пути RAS, к ингибиторам пути RAS. 11 н. и 10 з.п. ф-лы, 22 ил., 5 табл., 8 пр.

(56) (продолжение):

EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY, 8 December 2016, v.795, p.124-133, DOI: 10.1016/J.EJPHAR.2016.12.012. WO 2015107493 A1, 23.07.2015. EA 201691442 A1, 30.12.2016.

R U 2 8 0 5 3 5 5 C 2

R U 2 8 0 5 3 5 5 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

A61K 31/4427 (2006.01)

A61K 31/497 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC

A61K 31/4427 (2023.05); A61K 31/497 (2023.05); A61K 31/506 (2023.05); A61K 45/06 (2023.05); A61P 35/00 (2023.05); A61K 2300/00 (2023.05)

(21)(22) Application: 2020112303, 06.09.2018

(24) Effective date for property rights:
06.09.2018

Registration date:
16.10.2023

Priority:

(30) Convention priority:
07.09.2017 US 62/555,400;
13.09.2017 US 62/558,255;
06.04.2018 US 62/653,831;
05.06.2018 US 62/681,001

(43) Application published: 07.10.2021 Bull. № 28

(45) Date of publication: 16.10.2023 Bull. № 29

(85) Commencement of national phase: 07.04.2020

(86) PCT application:
US 2018/049744 (06.09.2018)

(87) PCT publication:
WO 2019/051084 (14.03.2019)

Mail address:

129090, Moskva, ul. B.Spasskaya, 25, stroenie 3,
OOO "Yuridicheskaya firma Gorodisskij i
Partnery"

(72) Inventor(s):

NICHOLS, Robert J. (US),
GOLDSMITH, Mark A. (US),
SCHULZE, Christopher (US),
SMITH, Jacqueline (US),
WILDES, David E. (US),
KELSEY, Stephen (US),
SINGH, Mallika (US)

(73) Proprietor(s):

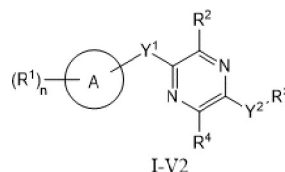
REVOLUTION MEDICINES, INC. (US)

(54) COMPOSITIONS BASED ON SHP2 INHIBITOR AND METHODS OF CANCER TREATMENT

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: group of inventions relates to compositions and methods of treating cancer using SHP2 protein tyrosine phosphatase inhibitors as monotherapy and in combination with inhibitors of the RAS signaling pathway. A subject who has a cancer carrying certain RAS pathway oncogenic mutations is provided with an SHP2 inhibitor being a compound of formula I-V2.



Also a combination therapy agent and a pharmaceutical composition for the treatment of cancer associated with a mutation of the RAS pathway,

containing an inhibitor of the RAS pathway and the specified SHP2 inhibitor is proposed. The RAS pathway mutation is selected from a KRAS mutation, a BRAF class 3 mutation, a MEK1 class I mutation, a MEK1 class II mutation, and an NF1 mutation. The RAS pathway inhibitor is either a MAPK inhibitor, a MEK inhibitor, or an ERK inhibitor.

EFFECT: effective suppression of growth or proliferation of a cell containing a RAS pathway mutation, as well as prevention and slowing down of resistance of tumors carrying RAS pathway mutations to RAS pathway inhibitors.

21 cl, 22 dwg, 5 tbl, 8 ex

R U 2 8 0 5 3 5 5 C 2

R U 2 8 0 5 3 5 5 C 2

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[1] Данная заявка испрашивает приоритет на основании предварительной заявки на патент США № 62/555400, поданной 7 сентября 2017 года; предварительной заявки на патент США № 62/558255, поданной 13 сентября 2017 года; предварительной заявки на патент США № 62/653831, поданной 6 апреля 2018 года; и предварительной заявки на патент США № 62/681001, поданной 5 июня 2018 года, содержание которых включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

[2] Настоящее изобретение относится к композициям и способам лечения заболеваний или нарушений (например, рака) с помощью ингибиторов протеинтирозинфосфатазы SHP2 отдельно и в комбинации с другими терапевтическими средствами, такими как ингибитор сигнального пути RAS (например, ингибитор MEK). В частности, в настоящем изобретении рассматриваются способы лечения заболеваний или нарушений (таких как рак) у некоторых подгрупп пациентов, которые определены в качестве кандидатов для лечения с помощью ингибитора SHP2.

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[3] Рак остается одной из самых смертоносных угроз для здоровья человека. В США рак поражает почти 1,3 миллиона новых пациентов ежегодно, и он является второй основной причиной смерти после заболеваний сердечно-сосудистой системы, которая приводит к примерно 1 из 4 смертей (US20170204187). Многие виды рака вызваны конститутивной или аномальной активацией рецепторных тирозинкиназ (RTK) и/или модуляторов пути RAS.

[4] RTK представляют собой трансмембранные белки, имеющие внеклеточный лиганд-связывающий домен, трансмембранный домен и тирозинкиназный домен.

Рецепторные тирозинкиназы представляют собой важный класс рецепторов, которые вовлечены во множество существенно важных клеточных процессов, включая пролиферацию, выживание, метаболизм и миграцию клеток, например, *Schlessinger, Cell*, 103: 211-225 (2000). Наиболее значимые семейства данного класса включают, например, рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), рецептор фактора роста тромбоцитов (PDGFR), erbB2, erbB4, рецептор фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR), тирозинкиназу с иммуноглобулиноподобным доменом и доменом, гомологичным эпидермальному фактору роста (TIE-2), рецептор инсулиноподобного фактора роста-I (IGF1), колониестимулирующий фактор макрофагов (MCSF), BTK, ckit, cmet, рецепторы фактора роста фибробластов (FGF), рецепторы Trk (TrkA, TrkB и TrkC), эфринные (eph) рецепторы, рецепторы фактора роста гепатоцитов (HGFR) и протоонкоген RET.

[5] Класс рецепторных тирозинкиназ назван так потому, будучи активированным за счет димеризации, внутриклеточный домен RTK приобретает тирозинкиназную активность, которая, в свою очередь, может активировать различные пути передачи сигнала.

[6] На ФИГ. 1. показан схематический рисунок пути RTK. RTK димеризуется после связывания лиганда, что стимулирует автофосфорилирование рецептора и инициацию нисходящей передачи сигнала. В частности, фосфорилирование RTK вызывает связывание адаптерного белка GRB2 через его SH2-домен, а GRB2 затем рекрутирует (через его SH3-домен) нижележащие молекулы сигналинга, такие как адаптерный белок GAB1 и GEF-белок SOS1 (McDonald et al., FEBS J. 2012 Jun 279(2): 2156-2173).

[7] RAS подвергается циклическим переходам из GDP-связанного "выключенного" в GTP-связанное "включенное" состояние, чему содействует взаимодействие между GEF-белком (например, SOS1), который "загружает" GTP в RAS, и GAP-белком

(например, NF1), который гидролизует GTP, за счет чего RAS инактивируется. Кроме того, с аппаратом рецепторного сигналинга ассоциирована содержащая SH2-домен протеинтирозинфосфатаза-2 (SHP2), и она становится активной после активации RTK, и затем способствует активации RAS (*там же*).

[8] Активация RAS приводит к индукции серин/треониновой киназы RAF. RAF фосфорилирует MEK/2, которая в свою очередь фосфорилирует и активирует ERK1/2, приводящую к нисходящему сигналингу, например, через транскрипцию, а также приводит к ингибированию RTK по типу обратной связи, за счет чего передача сигнала выключается. RAF также активирует MAP3-киназы, которые активируют MKK4/7, MKKK3/6 и MEK5, которые последовательно активируют JNK1/2, p38 и ERK5. MAP3K также активируются под действием воспалительных цитокинов, окислительного стресса и УФ-излучения. PI3K активируется за счет автофосфорилирования RTK, и это приводит к активации Akt, который также индуцирует mTOR в составе комплекса mTORC1. Akt также регулируется за счет комплекса mTORC2. Активация PLC γ приводит к мобилизации Ca⁺² и к активации PKC. Эти события играют важнейшую роль в пролиферации, дифференцировке, выживании и миграции клеток.

[9] Было показано, что сверхэкспрессия или мутация RTK и/или сигнальных молекул пути RAS приводит к неконтролируемому клеточному росту. Аномальную активность таких киназ связывали с пролиферацией, выживанием, инвазией и метастазированием злокачественной ткани. Например, мутации, затрагивающие RTK и/или компоненты пути RAS, представляющие собой Ras (KRAS, NRAS, HRAS), B-Raf, NF1, PI3K и AKT, зачастую способствуют малигнизации при некоторых типах рака, берущих начало из тканей различного происхождения.

[10] Соответственно, RTK и нижележащие переносчики сигнала по пути RAS, представляют собой привлекательные терапевтические мишени.

[11] Однако, хотя терапевтическое ингибирование пути RAS зачастую вначале является эффективным, в конечном итоге оно может оказаться неэффективным, поскольку может приводить к сверхактивации сигналинга в пути RAS за счет ряда механизмов, включая, например, реактивацию пути за счет снятия механизмов отрицательной обратной связи, которые в норме работают в этих путях. Например, при различных видах рака ингибирование MEK приводит к усиленному ErbB-сигналингу, вследствие того, что оно снимает опосредованное MEK/ERK ингибирование активации RTK, осуществляемое по типу обратной связи. В результате этого клетки, которые были изначально чувствительны к таким ингибиторам, могут становиться резистентными. Таким образом, существует потребность в способах эффективного ингибирования сигналинга в пути RAS без индуцирования активации механизмов резистентности.

[12] SHP2 представляет собой нерецепторную протеинтирозинфосфатазу, кодируемую геном PTPN11, которая вносит вклад во множество клеточных функций, включая пролиферацию, дифференцировку, поддержание клеточного цикла и миграцию. SHP2 вовлечена в передачу сигнала через RAS-митоген-активируемую протеинкиназу (MAPK), путь JAK-STAT и/или путь фосфоинозитол-3-киназы-AKT.

[13] SHP2 имеет два N-концевые Src-гомологичных домена типа 2 (N-SH2 и C-SH2), каталитический домен (PTP) и C-концевой хвост. Два SH2-домена контролируют внутриклеточную локализацию и функциональное регулирование SHP2. Молекула существует в неактивной, самоингибируемой конформации, стабилизированной с помощью связывающей сеть, включающей остатки как N-SH2-, так и PTP-доменов. Стимуляция, например, под действием цитокинов или факторов роста, действующих

через RTK, приводит к обнажению каталитического сайта, что приводит к ферментативной активации SHP2.

[14] Мутации в гене PTPN11 и, вследствие этого, в SHP2 были идентифицированы при нескольких пороках развития человека, таких как синдром Нунан и синдром LEOPARD, а также при видах рака человека, таких как виды ювенильного миеломоноцитарного лейкоза, нейробластома, меланома, острый миелоидный лейкоз и виды рака молочной железы, легкого и толстой кишки. Некоторые из этих мутаций дестабилизируют автоингибируемую конформацию SHP2 и вызывают аутоактивацию или усиленную активацию SHP2, запускаемую факторами роста.

[15] Следовательно, SHP2 представляет собой очень привлекательную мишень для разработки новых средств терапии для лечения различных заболеваний, включая рак. Ранее было раскрыто, что как нокдаун экспрессии SHP2 с применением технологии RNAi, так и ингибирование SHP2 с помощью аллостерического низкомолекулярного ингибитора препятствуют сигналингу от различных RTK, вовлеченных в запуск роста раковых клеток. Однако, в данной работе также был сделан вывод о том, что такие подходы могли быть неэффективными при блокировке сигналинга, обуславливающего рост, в клетках, в которых рост запускается мутациями в белках, которые действуют ниже RTK, такими как содержащие активирующие мутации в белках Ras или Raf (Chen, Ying-Nan P. 148 Nature Vol 535 7 July 2016 на стр. 151).

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[16] Настоящее изобретение относится к лечению или предупреждению заболевания или нарушения (например, рака) с помощью ингибитора SHP2 отдельно или в комбинации с другим подходящим терапевтическим средством. В частности, в некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к неожиданному обнаружению того, что, вопреки сведениям из предшествующего уровня техники, определенные субпопуляции раковых клеток, несущих онкогенные мутации пути RAS, являются чувствительными к ингибированию SHP2, и на них можно эффективно воздействовать с помощью ингибиторов SHP2. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к обнаружению того, что определенные субпопуляции раковых клеток, несущих мутации RAS (например, KRASG12C и/или другие определенные мутации KRAS), являются чувствительными к ингибированию SHP2. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к обнаружению того, что определенные субпопуляции раковых клеток, несущих мутации NF1LOF, являются чувствительными к ингибированию SHP2.

[17] Соответственно, в различных вариантах осуществления настоящего изобретения предусмотрен способ обработки клеток (например, раковых клеток), содержащих мутации пути RAS, которые делают мутированный белок зависимым от сигналинга выше по сигнальному пути через SHP2, с помощью ингибитора SHP2.

[18] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к неожиданному обнаружению того, что даже несмотря на то, что активация SHP2 в норме вызывает сигналинг MAPK, который, в свою очередь, может вызывать ингибирование сигналинга в путях RTK и RAS по типу обратной связи, ингибирование SHP2 не приводит к последующей сверхактивации сигналинга в путях RTK или RAS за счет снятия такого ингибирования по типу обратной связи. Это является особенно удивительным, с учетом того факта, что SHP2 расположен ниже RTK в пути RAS, и ингибирование SHP2 блокирует передачу сигналов от RTK; таким образом, ожидаемым результатом ингибирования SHP2 была гиперактивация RTK вследствие растормаживания обратной связи. Таким образом, настоящее изобретение

демонстрирует, что, в отличие от ингибиторов MAPK, которые могут индуцировать резистентность за счет снятия ингибирования по типу обратной связи, ингибиторы SHP2 не индуцируют резистентность, и они могут ослаблять гиперактивацию RAS в ответ на воздействие ингибитора MEK, что может вносить вклад в лекарственную

резистентность к ингибитору MEK.

[19] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к обнаружению того, что ингибирование SHP2 является эффективным средством для предотвращения и замедления возникновения резистентности опухоли к различным средствам противораковой терапии и для повторной сенсibilизации опухоли, которая является резистентной к ингибитору MAPK, к такому ингибитору.

[20] В некоторых вариантах осуществления обнаружения, раскрытые в данном документе, предусматривают способ обработки клеток (например, раковых клеток) с помощью ингибитора SHP2, где клеткам придали зависимость от SHP2 в результате терапевтического вмешательства (например, введения ингибитора MAPK). В некоторых вариантах осуществления такое терапевтическое вмешательство, придающее клеткам зависимость от сигналинга с участием SHP2, приводит к сверхактивации пути RAS за счет снятия природного механизма отрицательной обратной связи пути RAS.

[21] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к неожиданному обнаружению того, что вопреки сведениям из предшествующего уровня техники, фосфорилирование SHP2 по Y580 происходит после и зависит от предшествующего фосфорилирования по Y542, и аллостерическое ингибирование активности SHP2 происходит путем стабилизации закрытого состояния фермента, за счет чего предотвращается фосфорилирование Y580, но не Y542.

[22] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предусмотрен способ определения того, связался ли ингибитор SHP2 со своей мишенью (т. е. SHP2), при этом способ включает определение того, фосфорилируется ли Y542, но не Y580, на SHP2 в ответ на стимуляцию фактором роста.

[23] Соответственно, настоящее изобретение относится к композициям и способам лечения или предупреждения заболеваний или нарушений (например, рака) с помощью ингибиторов протеинтирозинфосфатазы SHP2. Настоящее изобретение также относится к способам составления подходящих планов лечения для субъектов на основании экспрессии одного или нескольких биомаркеров в образце ткани, взятом от субъекта, где биомаркер указывает на чувствительность к ингибитору SHP2. Настоящее изобретение также относится к способам определения чувствительности к ингибитору SHP2 на основании статуса фосфорилирования SHP2.

[24] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ лечения субъекта, у которого имеется заболевание или нарушение, включающие клетку, содержащую мутацию, кодирующую вариант KRASG12C, который включает обеспечение субъекта ингибитором SHP2. В некоторых вариантах осуществления заболевание или состояние представляет собой опухоль. В некоторых вариантах осуществления опухоль выбрана из NSCLC, рака толстой кишки, рака пищевода, рака прямой кишки, JMMML, рака молочной железы, меланомы, шванномы и рака поджелудочной железы. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает обеспечение субъекта ингибитором сигнального пути RAS. В некоторых вариантах осуществления ингибитор пути RAS представляет собой ингибитор MAPK. В некоторых вариантах осуществления ингибитор пути RAS представляет собой ингибитор MEK или ингибитор ERK. В некоторых вариантах осуществления ингибитор пути Ras выбран из одного или нескольких из траметиниба, биниметиниба, селуметиниба,

кобиметиниба, LЕrafAON (NeoPharm), ISIS 5132; вемурафениба, пимасертиба, TAK733, RO4987655 (CH4987655); CI-1040; PD-0325901; CH5126766; MAP855; AZD6244; рефаметиниба (RDEA 119/BAY 86-9766); GDC-0973/XL581; AZD8330 (ARRY-424704/ARRY-704); RO5126766; ARS-853 и GSK1120212. В некоторых вариантах осуществления

5 ингибитор пути RAS представляет собой абемациклиб, или уликсертиниб, или уликсертиниб. В некоторых вариантах осуществления ингибитор SHP2 выбран из: (i) соединения А; (ii) соединения В; (iii) SHP099; (iv) NSC-87877; (v) соединения, являющегося ингибитором SHP2, которое имеет любую из формулы I, формулы II, формулы III, формулы I-V1, формулы I-V2, формулы I-W, формулы I-X, формулы I-Y, формулы I-Z,
10 формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы IV-X, формулы IV-Y, формулы IV-Z, формулы VII, формулы VIII, формулы IX и формулы X; (vi) TNO155; (vii) ингибитора SHP2, раскрытого в международной РСТ-заявке РСТ/US2017/041577 (WO2018013597), включенной в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте; (viii) соединения С; (ix) соединения из таблицы 1, раскрытой в данном документе; (x)
15 соединения из таблицы 2, раскрытой в данном документе; и (xi) их комбинации.

[25] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предусмотрен способ лечения субъекта, у которого имеется заболевание или нарушение, включающие клетку с мутацией, кодирующей вариант NF1 с потерей функции (NF1LOF), который включает обеспечение субъекта ингибитором SHP2. В некоторых вариантах
20 осуществления заболевание или состояние представляет собой опухоль. В некоторых вариантах осуществления опухоль выбрана из NSCLC, рака толстой кишки, рака пищевода, рака прямой кишки, JМML, рака молочной железы, меланомы, шванномы и рака поджелудочной железы. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает обеспечение субъекта ингибитором сигнального пути RAS.

25 В некоторых вариантах осуществления ингибитор пути RAS представляет собой ингибитор MAPK. В некоторых вариантах осуществления ингибитор пути RAS представляет собой ингибитор MEK или ингибитор ERK. В некоторых вариантах осуществления ингибитор пути Ras выбран из одного или нескольких из траметиниба, биниметиниба, селуметиниба, кобиметиниба, LЕrafAON (NeoPharm), ISIS 5132;
30 вемурафениба, пимасертиба, TAK733, RO4987655 (CH4987655); CI-1040; PD-0325901; CH5126766; MAP855; AZD6244; рефаметиниба (RDEA 119/BAY 86-9766); GDC-0973/XL581; AZD8330 (ARRY-424704/ARRY-704); RO5126766; ARS-853 и GSK1120212. В некоторых вариантах осуществления ингибитор пути RAS представляет собой абемациклиб, или уликсертиниб, или уликсертиниб. В некоторых вариантах
35 осуществления ингибитор SHP2 выбран из: (i) соединения А; (ii) соединения В; (iii) SHP099; (iv) NSC-87877; (v) соединения, являющегося ингибитором SHP2, которое имеет любую из формулы I, формулы II, формулы III, формулы I-V1, формулы I-V2, формулы I-W, формулы I-X, формулы I-Y, формулы I-Z, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы IV-X, формулы IV-Y, формулы IV-Z, формулы VII, формулы VIII, формулы
40 IX и формулы X; (vi) TNO155; (vii) ингибитора SHP2, раскрытого в международной РСТ-заявке РСТ/US2017/041577 (WO2018013597), включенной в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте; (viii) соединения С; (ix) соединения из таблицы 1, раскрытой в данном документе; (x) соединения из таблицы 2, раскрытой в данном документе; и (xi) их комбинации.

45 [26] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предусмотрен способ лечения субъекта, у которого имеется заболевание или нарушение, связанные с мутацией пути RAS в клетке субъекта, которая делает клетку по меньшей мере частично зависимой от потока сигналинга через SHP2, и включает обеспечение субъекта

ингибитором SHP2. В некоторых вариантах осуществления мутация пути RAS представляет собой мутацию RAS, RAF, NF1, MEK, ERK, или SOS, включая любые их конкретные изоформы или аллелотипы. В некоторых вариантах осуществления мутация пути RAS представляет собой мутацию в RAS, RAF, NF1 или SOS, включая любые их конкретные изоформы или аллелотипы. В некоторых вариантах осуществления мутация пути RAS представляет собой мутацию RAS, выбранную из мутации KRAS, мутации NRAS, мутации HRAS и мутации BRAF класса III. В некоторых вариантах осуществления мутация KRAS выбрана из мутации KRASG12A, мутации KRASG12C, мутации KRASG12D, мутации KRASG12F, мутации KRASG12I, мутации KRASG12L, мутации KRASG12R, мутации KRASG12S, мутации KRASG12V и мутации KRASG12Y. В некоторых конкретных вариантах осуществления мутация KRAS представляет собой KRASG12C. В некоторых конкретных вариантах осуществления мутация KRAS представляет собой KRASG12A. В некоторых вариантах осуществления мутация BRAF класса III выбрана из одной или нескольких следующих аминокислотных замен в гене BRAF человека: D287H; P367R; V459L; G466V; G466E; G466A; S467L; G469E; N581S; N581I; D594N; D594G; D594A; D594H; F595L; G596D; G596R и A762E. В некоторых вариантах осуществления мутация MEK представляет собой мутацию MEK1 или MEK2. В некоторых вариантах осуществления мутация MEK1 представляет собой RAF-зависимую мутацию MEK1 (т. е. мутацию MEK1 "класса I"). В некоторых вариантах осуществления мутация MEK1 представляет собой RAF-регулируемую мутацию MEK1 (т. е. мутацию MEK1 "класса II"). В некоторых вариантах осуществления мутация MEK1 класса I выбрана из D67N; P124L; P124S и L177V. В некоторых вариантах осуществления мутация MEK класса II выбрана из ΔE51-Q58; ΔF53-Q58; E203K; L177M; C121S; F53L; K57E; Q56P и K57N. В некоторых вариантах осуществления мутация RAF представляет собой мутацию ARAF или CRAF. В некоторых вариантах осуществления мутация NF1 представляет собой мутацию потери функции NF1. В некоторых вариантах осуществления мутация SOS приводит к измененной функции SOS. В некоторых вариантах осуществления заболевание или состояние представляет собой опухоль. В некоторых вариантах осуществления опухоль выбрана из NSCLC, рака толстой кишки, рака пищевода, рака прямой кишки, JMMML, рака молочной железы, меланомы, шванномы и рака поджелудочной железы. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает обеспечение субъекта ингибитором сигнального пути RAS. В некоторых вариантах осуществления ингибитор пути RAS представляет собой ингибитор MAPK. В некоторых вариантах осуществления ингибитор пути RAS представляет собой ингибитор MEK или ингибитор ERK. В некоторых вариантах осуществления ингибитор пути Ras выбран из одного или нескольких из траметиниба, биниметиниба, селуметиниба, кобиметиниба, LErafAON (NeoPharm), ISIS 5132; вемурафениба, пимасертиба, TAK733, RO4987655 (CH4987655); CI-1040; PD-0325901; CH5126766; MAP855; AZD6244; рефаметиниба (RDEA 119/BAY 86-9766); GDC-0973/XL581; AZD8330 (ARRY-424704/ ARRY-704); RO5126766; ARS-853 и GSK1120212. В некоторых вариантах осуществления ингибитор пути RAS представляет собой абемациклиб или уликсертиниб. В некоторых вариантах осуществления ингибитор SHP2 выбран из: (i) соединения A; (ii) соединения B; (iii) SHP099; (iv) NSC-87877; (v) соединения, являющегося ингибитором SHP2, которое имеет любую из формулы I, формулы II, формулы III, формулы I-V1, формулы I-V2, формулы I-W, формулы I-X, формулы I-Y, формулы I-Z, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы IV-X, формулы IV-Y, формулы IV-Z, формулы VII, формулы VIII, формулы IX и формулы X; (vi) TNO155; (vii) ингибитора SHP2, раскрытого в международной PCT-заявке PCT/US2017/041577 (WO2018013597), включенной в данный

документ посредством ссылки во всей своей полноте; (viii) соединения C; (ix) соединения из таблицы 1, раскрытой в данном документе; (x) соединения из таблицы 2, раскрытой в данном документе; и (xi) их комбинации.

[27] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предусмотрен способ лечения субъекта, у которого имеется заболевание, связанное с мутацией потери функции NF1, который включает обеспечение субъекта ингибитором SHP2. В некоторых вариантах осуществления заболевание или состояние представляет собой опухоль. В некоторых вариантах осуществления опухоль выбрана из NSCLC, рака толстой кишки, рака пищевода, рака прямой кишки, JММL, рака молочной железы, меланомы, шванномы и рака поджелудочной железы. В некоторых вариантах осуществления, заболевание представляет собой опухоль, включающую клетки с мутацией потери функции NF1. В некоторых вариантах осуществления опухоль представляет собой опухоль, являющуюся NSCLC или меланомой. В некоторых вариантах осуществления заболевание выбрано из нейрофиброматоза типа I, нейрофиброматоза типа II, шванноматоза и синдрома Уотсона. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает обеспечение субъекта ингибитором сигнального пути RAS. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает обеспечение субъекта ингибитором сигнального пути RAS. В некоторых вариантах осуществления ингибитор пути RAS представляет собой ингибитор MAPK. В некоторых вариантах осуществления ингибитор пути RAS представляет собой ингибитор MEK или ингибитор ERK. В некоторых вариантах осуществления ингибитор пути Ras выбран из одного или нескольких из траметиниба, биниметиниба, селуметиниба, кобиметиниба, LErafAON (NeoPharm), ISIS 5132; вемурафениба, пимасертиба, TAK733, RO4987655 (CH4987655); CI-1040; PD-0325901; CH5126766; MAP855; AZD6244; рефаметиниба (RDEA 119/BAY 86-9766); GDC-0973/XL581; AZD8330 (ARRY-424704/ARRY-704); RO5126766; ARS-853 и GSK1120212. В некоторых вариантах осуществления ингибитор пути RAS представляет собой абемациклиб, или уликсертиниб, или уликсертиниб. В некоторых вариантах осуществления ингибитор SHP2 выбран из: (i) соединения A; (ii) соединения B; (iii) SHP099; (iv) NSC-87877; (v) соединения, являющегося ингибитором SHP2, которое имеет любую из формулы I, формулы II, формулы III, формулы I-V1, формулы I-V2, формулы I-W, формулы I-X, формулы I-Y, формулы I-Z, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы IV-X, формулы IV-Y, формулы IV-Z, формулы VII, формулы VIII, формулы IX и формулы X; (vi) TNO155; (vii) ингибитора SHP2, раскрытого в международной PCT-заявке PCT/US2017/041577 (WO2018013597), включенной в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте; (viii) соединения C; (ix) соединения из таблицы 1, раскрытой в данном документе; (x) соединения из таблицы 2, раскрытой в данном документе; и (xi) их комбинации.

[28] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предусмотрен способ лечения субъекта, у которого имеется опухоль, включающий: (a) определение того, классифицируется ли биологический образец, полученный от субъекта, как мутантный по KRAS; и (b) введение субъекту ингибитора SHP2, если биологический образец классифицируется как мутантный по KRASG12C, мутантный по KRASG12D, мутантный по KRASG12S или мутантный по KRASG12V. В некоторых вариантах осуществления ингибитор SHP2 выбран из: (i) соединения A; (ii) соединения B; (iii) SHP099; (iv) NSC-87877; (v) соединения, являющегося ингибитором SHP2, которое имеет любую из формулы I, формулы II, формулы III, формулы I-V1, формулы I-V2, формулы I-W, формулы I-X, формулы I-Y, формулы I-Z, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы IV-X, формулы IV-Y, формулы IV-Z, формулы VII, формулы VIII, формулы

IX и формулы X; (vi) TNO155; (vii) ингибитора SHP2, раскрытого в международной РСТ-заявке РСТ/US2017/041577 (WO2018013597), включенной в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте; (viii) соединения C; (ix) соединения из таблицы 1, раскрытой в данном документе; (x) соединения из таблицы 2, раскрытой в
 5 данном документе; и (xi) их комбинации. В некоторых вариантах осуществления опухоль выбрана из NSCLC, рака толстой кишки, рака пищевода, рака прямой кишки, JMML, рака молочной железы, меланомы, шванномы и рака поджелудочной железы.

[29] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предусмотрен способ лечения субъекта, у которого имеется опухоль, включающий: (a) определение
 10 того, классифицируется ли биологический образец, полученный от субъекта, как мутантный по NF1LOF; и (b) введение субъекту ингибитора SHP2, если биологический образец классифицируется как мутантный по NF1LOF. В некоторых вариантах осуществления ингибитор SHP2 выбран из: (i) соединения A; (ii) соединения B; (iii) SHP099; (iv) NSC-87877; (v) соединения, являющегося ингибитором SHP2, которое имеет
 15 любую из формулы I, формулы II, формулы III, формулы I-V1, формулы I-V2, формулы I-W, формулы I-X, формулы I-Y, формулы I-Z, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы IV-X, формулы IV-Y, формулы IV-Z, формулы VII, формулы VIII, формулы IX и формулы X; (vi) TNO155; (vii) ингибитора SHP2, раскрытого в международной РСТ-заявке РСТ/US2017/041577 (WO2018013597), включенной в данный документ
 20 посредством ссылки во всей своей полноте; (viii) соединения C; (ix) соединения из таблицы 1, раскрытой в данном документе; (x) соединения из таблицы 2, раскрытой в данном документе; и (xi) их комбинации. В некоторых вариантах осуществления опухоль выбрана из NSCLC, рака толстой кишки, рака пищевода, рака прямой кишки, JMML, рака молочной железы, меланомы, шванномы и рака поджелудочной железы.

[30] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предусмотрен способ лечения субъекта, у которого имеется опухоль, включающий: (a) определение
 25 того, классифицируется ли биологический образец, полученный от субъекта, как мутантный по BRAF класса 3; и (b) введение субъекту ингибитора SHP2, если биологический образец классифицируется как мутантный по BRAF класса 3. В некоторых вариантах осуществления ингибитор SHP2 выбран из: (i) соединения A; (ii) соединения B; (iii) SHP099; (iv) NSC-87877; (v) соединения, являющегося ингибитором SHP2, которое
 30 имеет любую из формулы I, формулы II, формулы III, формулы I-V1, формулы I-V2, формулы I-W, формулы I-X, формулы I-Y, формулы I-Z, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы IV-X, формулы IV-Y, формулы IV-Z, формулы VII, формулы VIII, формулы IX и формулы X; (vi) TNO155; (vii) ингибитора SHP2, раскрытого в международной РСТ-заявке РСТ/US2017/041577 (WO2018013597), включенной в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте; (viii) соединения C; (ix) соединения
 35 из таблицы 1, раскрытой в данном документе; (x) соединения из таблицы 2, раскрытой в данном документе; и (xi) их комбинации. В некоторых вариантах осуществления опухоль выбрана из NSCLC, рака толстой кишки, рака пищевода, рака прямой кишки, JMML, рака молочной железы, меланомы, шванномы и рака поджелудочной железы.

[31] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предусмотрен способ лечения субъекта, у которого имеется опухоль, включающий: (a) определение
 40 того, классифицируется ли биологический образец, полученный от субъекта, как мутантный по MEK1 класса 1; и (b) введение субъекту ингибитора SHP2 в случае, если биологический образец классифицируется как мутантный по MEK1 класса 1. В некоторых вариантах осуществления ингибитор SHP2 выбран из: (i) соединения A; (ii) соединения B; (iii) SHP099; (iv) NSC-87877; (v) соединения, являющегося ингибитором SHP2, которое

имеет любую из формулы I, формулы II, формулы III, формулы I-V1, формулы I-V2, формулы I-W, формулы I-X, формулы I-Y, формулы I-Z, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы IV-X, формулы IV-Y, формулы IV-Z, формулы VII, формулы VIII, формулы IX и формулы X; (vi) TNO155; (vii) ингибитора SHP2, раскрытого в международной РСТ-заявке РСТ/US2017/041577 (WO2018013597), включенной в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте; (viii) соединения C; (ix) соединения из таблицы 1, раскрытой в данном документе; (x) соединения из таблицы 2, раскрытой в данном документе; и (xi) их комбинации. В некоторых вариантах осуществления опухоль выбрана из NSCLC, рака толстой кишки, рака пищевода, рака прямой кишки, JMMML, рака молочной железы, меланомы, шванномы и рака поджелудочной железы. В некоторых вариантах осуществления мутация MEK1 класса I выбрана из D67N; P124L; P124S и L177V.

[32] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предусмотрен способ лечения субъекта, у которого имеется опухоль, включающий: (a) определение того, классифицируется ли биологический образец, полученный от субъекта, как мутантный по MEK1 класса 2; и (b) введение субъекту ингибитора SHP2 в случае, если биологический образец классифицируется как мутантный по MEK1 класса 2. В некоторых вариантах осуществления ингибитор SHP2 выбран из: (i) соединения A; (ii) соединения B; (iii) SHP099; (iv) NSC-87877; (v) соединения, являющегося ингибитором SHP2, которое имеет любую из формулы I, формулы II, формулы III, формулы I-V1, формулы I-V2, формулы I-W, формулы I-X, формулы I-Y, формулы I-Z, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы IV-X, формулы IV-Y, формулы IV-Z, формулы VII, формулы VIII, формулы IX и формулы X; (vi) TNO155; (vii) ингибитора SHP2, раскрытого в международной РСТ-заявке РСТ/US2017/041577 (WO2018013597), включенной в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте; (viii) соединения C; (ix) соединения из таблицы 1, раскрытой в данном документе; (x) соединения из таблицы 2, раскрытой в данном документе; и (xi) их комбинации. В некоторых вариантах осуществления опухоль выбрана из NSCLC, рака толстой кишки, рака пищевода, рака прямой кишки, JMMML, рака молочной железы, меланомы, шванномы и рака поджелудочной железы. В некоторых вариантах осуществления мутация MEK класса II выбрана из ΔE51-Q58; ΔF53-Q58; E203K; L177M; C121S; F53L; K57E; Q56P и K57N.

[33] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предусмотрен способ лечения или предупреждения лекарственной резистентности у субъекта, которому вводят ингибитор пути RAS, включающий введение субъекту ингибитора SHP2. В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется опухоль, содержащая клетки с мутацией NF1LOF. В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется опухоль, содержащая мутацию KRASG12C, мутацию KRASG12D, мутацию KRASG12A, мутацию KRASG12S или мутацию KRASG12V. В некоторых вариантах осуществления ингибитор пути RAS представляет собой ингибитор MEK. В некоторых вариантах осуществления ингибитор MEK выбран из одного или нескольких из траметиниба (GSK1120212); селуметиниба (AZD6244); кобиметиниба (GDC-0973/XL581); биниметиниба; вемурафениба; пимасертиба; TAK733; RO4987655 (CH4987655); CI-1040; PD-0325901; CH5126766; MAP855; рефаметиниба (RDEA 119/BAY 86-9766); RO5126766; AZD8330 (ARRY-424704/ARRY-704) и GSK1120212. В некоторых вариантах осуществления ингибитор пути RAS представляет собой ингибитор ERK. В некоторых вариантах осуществления ингибитор ERK выбран из любого ингибитора ERK, известного из уровня техники. В некоторых вариантах осуществления ингибитор ERK выбран из LY3214996 и BVD523. В некоторых вариантах осуществления ингибитор SHP2 выбран

из: (i) соединения А; (ii) соединения В; (iii) SHP099; (iv) NSC-87877; (v) соединения, являющегося ингибитором SHP2, которое имеет любую из формулы I, формулы II, формулы III, формулы I-V1, формулы I-V2, формулы I-W, формулы I-X, формулы I-Y, формулы I-Z, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы IV-X, формулы IV-Y, формулы IV-Z, формулы VII, формулы VIII, формулы IX и формулы X; (vi) TNO155; (vii) ингибитора SHP2, раскрытого в международной РСТ-заявке РСТ/US2017/041577 (WO2018013597), включенной в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте; (viii) соединения С; (ix) соединения из таблицы 1, раскрытой в данном документе; (x) соединения из таблицы 2, раскрытой в данном документе; и (xi) их комбинации.

[34] В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает обеспечение субъекта ингибитором сигнального пути RAS. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предусмотрено средство комбинированной терапии, предусматривающее введение субъекту, нуждающемуся в этом, ингибитора пути RAS и ингибитора SHP2. В некоторых вариантах осуществления ингибитор пути RAS представляет собой ингибитор MEK. В некоторых вариантах осуществления ингибитор MEK выбран из одного или нескольких из траметиниба (GSK1120212); селуметиниба (AZD6244); кобиметиниба (GDC-0973/XL581); биниметиниба; вемурафениба; пимасертиба; TAK733; RO4987655 (CH4987655); CI-1040; PD-0325901; CH5126766; MAP855; рефаметиниба (RDEA 119/BAY 86-9766); RO5126766; AZD8330 (ARRY-424704/ARRY-704) и GSK1120212. В некоторых вариантах осуществления ингибитор пути RAS представляет собой абемациклиб, или уликсертиниб, или уликсертиниб. В некоторых вариантах осуществления ингибитор пути RAS представляет собой KRASG12C-специфический ингибитор ARS-853. В некоторых вариантах осуществления ингибитор SHP2 выбран из: (i) соединения А; (ii) соединения В; (iii) SHP099; (iv) NSC-87877; (v) соединения, являющегося ингибитором SHP2, которое имеет любую из формулы I, формулы II, формулы III, формулы I-V1, формулы I-V2, формулы I-W, формулы I-X, формулы I-Y, формулы I-Z, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы IV-X, формулы IV-Y, формулы IV-Z, формулы VII, формулы VIII, формулы IX и формулы X; (vi) TNO155; (vii) ингибитора SHP2, раскрытого в международной РСТ-заявке РСТ/US2017/041577 (WO2018013597), включенной в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте; (viii) соединения С; (ix) соединения из таблицы 1, раскрытой в данном документе; (x) соединения из таблицы 2, раскрытой в данном документе; и (xi) их комбинации.

[35] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая ингибитор пути RAS, ингибитор SHP2, и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей, вспомогательных веществ, разбавителей и/или поверхностно-активных веществ. В некоторых вариантах осуществления ингибитор SHP2 выбран из: (i) соединения А; (ii) соединения В; (iii) SHP099; (iv) NSC-87877; (v) соединения, являющегося ингибитором SHP2, которое имеет любую из формулы I, формулы II, формулы III, формулы I-V1, формулы I-V2, формулы I-W, формулы I-X, формулы I-Y, формулы I-Z, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы IV-X, формулы IV-Y, формулы IV-Z, формулы VII, формулы VIII, формулы IX и формулы X; (vi) TNO155; (vii) ингибитора SHP2, раскрытого в международной РСТ-заявке РСТ/US2017/041577 (WO2018013597), включенной в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте; (viii) соединения С; (ix) соединения из таблицы 1, раскрытой в данном документе; (x) соединения из таблицы 2, раскрытой в данном документе; и (xi) их комбинации. В некоторых вариантах осуществления

ингибитор пути RAS выбран из одного или нескольких из траметиниба (GSK1120212) селуметиниба (AZD6244); кобиметиниба (GDC-0973/XL581), биниметиниба, вемурафениба, пимасертиба, TAK733, RO4987655 (CH4987655); CI-1040; PD-0325901; CH5126766; MAP855; рефаметиниба (RDEA 119/BAY 86-9766); RO5126766, AZD8330 (ARRY-424704/ARRY-704) и GSK1120212. В некоторых вариантах осуществления ингибитор пути RAS представляет собой абемациклиб, или уликсертиниб, или уликсертиниб.

[36] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предусмотрен способ подавления роста или пролиферации клетки, содержащей мутацию пути RAS, где мутация пути RAS делает клетку по меньшей мере частично зависимой от потока сигналинга через SHP2, при этом способ включает приведение клетки в контакт с ингибитором SHP2. Ингибитором SHP2 может быть любой ингибитор SHP2, известный из уровня техники или раскрытый в данном документе. В некоторых вариантах осуществления ингибитор SHP2 выбран из: (i) соединения А; (ii) соединения В; (iii) SHP099; (iv) NSC-87877; (v) соединения, являющегося ингибитором SHP2, которое имеет любую из формулы I, формулы II, формулы III, формулы I-V1, формулы I-V2, формулы I-W, формулы I-X, формулы I-Y, формулы I-Z, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы IV-X, формулы IV-Y, формулы IV-Z, формулы VII, формулы VIII, формулы IX и формулы X; (vi) TNO155; (vii) ингибитора SHP2, раскрытого в международной РСТ-заявке РСТ/US2017/041577 (WO2018013597), включенной в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте; (viii) соединения С; (ix) соединения из таблицы 1, раскрытой в данном документе; (x) соединения из таблицы 2, раскрытой в данном документе; и (xi) их комбинации. В некоторых вариантах осуществления мутация пути RAS выбрана из мутации KRAS, мутации NRAS, мутации HRAS, мутации SOS, мутации BRAF класса 3, мутации MEK1, мутации MEK2, мутации ERK и мутации NF1. В некоторых вариантах осуществления мутация KRAS выбрана из мутации KRASG12A, мутации KRASG12C, мутации KRASG12D, мутации KRASG12F, мутации KRASG12I, мутации KRASG12L, мутации KRASG12R, мутации KRASG12S, мутации KRASG12V и мутации KRASG12Y. В конкретных вариантах осуществления мутация KRAS представляет собой KRASG12C. В конкретных вариантах осуществления мутация KRAS представляет собой KRASG12A. В некоторых вариантах осуществления мутация BRAF класса 3 выбрана из одной или нескольких следующих аминокислотных замен в BRAF человека: D287H; P367R; V459L; G466V; G466E; G466A; S467L; G469E; N581S; N581I; D594N; D594G; D594A; D594H; F595L; G596D; G596R и A762E. В некоторых вариантах осуществления мутация MEK1 выбрана из D67N; P124L; P124S и L177V. В некоторых вариантах осуществления мутация MEK1 выбрана из ΔE51-Q58; ΔF53-Q58; E203K; L177M; C121S; F53L; K57E; Q56P и K57N.

[37] В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает приведение клетки в контакт с ингибитором пути RAS. В некоторых вариантах осуществления ингибитор пути RAS представляет собой ингибитор MAPK. В некоторых вариантах осуществления ингибитор пути RAS представляет собой ингибитор SOS. В некоторых вариантах осуществления ингибитор SOS вводят в клетку, содержащую уровни SOS или характеризующуюся активностью SOS, превышающими нормальные. В некоторых вариантах осуществления ингибитор пути RAS представляет собой ингибитор MEK или ингибитор ERK. В некоторых вариантах осуществления ингибитор пути Ras выбран из одного или нескольких из траметиниба, биниметиниба, селуметиниба, кобиметиниба, LErAfAON (NeoPharm), ISIS 5132; вемурафениба, пимасертиба, TAK733, RO4987655 (CH4987655); CI-1040; PD-0325901; CH5126766; MAP855; AZD6244;

рефаметиниба (RDEA 119/BAY 86-9766); GDC-0973/XL581; AZD8330 (ARRY-424704/ARRY-704); RO5126766; ARS-853; LY3214996; BVD523 и GSK1120212. В некоторых вариантах осуществления ингибитор пути RAS представляет собой абемациклиб или уликсертиниб. .

5 [38] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предусмотрен способ подавления накопления RAS-GTP в клетке, содержащей мутацией пути RAS, где мутация пути RAS делает клетку по меньшей мере частично зависимой от потока

10 сигналинга через SHP2, при этом способ включает приведение клетки в контакт с ингибитором SHP2. Ингибитором SHP2 может быть любой ингибитор SHP2, известный из уровня техники или раскрытый в данном документе. В некоторых вариантах осуществления ингибитор SHP2 выбран из: (i) соединения А; (ii) соединения В; (iii) SHP099; (iv) NSC-87877; (v) соединения, являющегося ингибитором SHP2, которое имеет

15 любую из формулы I, формулы II, формулы III, формулы I-V1, формулы I-V2, формулы I-W, формулы I-X, формулы I-Y, формулы I-Z, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы IV-X, формулы IV-Y, формулы IV-Z, формулы VII, формулы VIII, формулы IX и формулы X; (vi) TNO155; (vii) ингибитора SHP2, раскрытого в международной РСТ-заявке РСТ/US2017/041577 (WO2018013597), включенной в данный документ

20 посредством ссылки во всей своей полноте; (viii) соединения С; (ix) соединения из таблицы 1, раскрытой в данном документе; (x) соединения из таблицы 2, раскрытой в данном документе; и (xi) их комбинации. В некоторых вариантах осуществления мутация пути RAS выбрана из мутации KRAS, мутации NRAS, мутации HRAS, мутации SOS, мутации BRAF класса 3, мутации MEK, мутации ERK и мутации NF1. В некоторых вариантах осуществления мутация пути RAS выбрана из мутации KRAS, мутации NRAS, мутации HRAS, мутации SOS, мутации BRAF класса 3 и мутации NF1. В некоторых

25 вариантах осуществления мутация KRAS выбрана из мутации KRASG12A, мутации KRASG12C, мутации KRASG12D, мутации KRASG12F, мутации KRASG12I, мутации KRASG12L, мутации KRASG12R, мутации KRASG12S, мутации KRASG12V и мутации KRASG12Y. В конкретных вариантах осуществления мутация KRAS представляет собой KRASG12C. В конкретных вариантах осуществления мутация KRAS представляет собой

30 KRASG12A. В некоторых вариантах осуществления мутация BRAF класса 3 выбрана из одной или нескольких следующих аминокислотных замен в BRAF человека: D287H; P367R; V459L; G466V; G466E; G466A; S467L; G469E; N581S; N581I; D594N; D594G; D594A; D594H; F595L; G596D; G596R и A762E. В конкретных вариантах осуществления мутация MEK представляет собой мутацию MEK1 класса I, выбранную из D67N; P124L; P124S

35 и L177V. В некоторых вариантах осуществления мутация MEK представляет собой мутацию MEK1 класса II, выбранную из ΔE51-Q58; ΔF53-Q58; E203K; L177M; C121S; F53L; K57E; Q56P и K57N. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает приведение клетки в контакт с ингибитором пути RAS. В некоторых вариантах осуществления ингибитор пути RAS представляет собой ингибитор MAPK. В некоторых вариантах осуществления ингибитор пути RAS представляет собой ингибитор SOS. В некоторых вариантах осуществления ингибитор SOS вводят в клетку, содержащую

40 уровни SOS или характеризующуюся активностью SOS, превышающими нормальные. В некоторых вариантах осуществления ингибитор пути RAS представляет собой ингибитор MEK или ингибитор ERK. В некоторых вариантах осуществления ингибитор пути Ras выбран из одного или нескольких из траметиниба, биниметиниба, селуметиниба, кобиметиниба, LЕrafAON (NeoPharm), ISIS 5132; вемурафениба, пимасертиба, TAK733, RO4987655 (CH4987655); CI-1040; PD-0325901; CH5126766; MAP855; AZD6244; рефаметиниба (RDEA 119/BAY 86-9766); GDC-0973/XL581; AZD8330 (ARRY-424704/

ARRY-704); RO5126766; ARS-853; LY3214996; BVD523 и GSK1120212. В некоторых вариантах осуществления ингибитор пути RAS представляет собой абемациклиб или уликсертиниб.

[39] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предусмотрен способ подавления роста опухолевой клетки, включающий приведение опухолевой клетки в контакт со средством комбинированной терапии, содержащим ингибитор MEK и ингибитор SHP2. Такое приведение в контакт может осуществляться, например, *in vivo*, в субъекте (например, млекопитающем, предпочтительно человеке). Кроме того, в одном неограничивающем варианте осуществления такой способ, например, может включать приведение опухолевой клетки в контакт со средством комбинированной терапии, содержащим ингибитор SHP2 и ингибитор MEK, выбранный из одного или нескольких из траметиниба (GSK1120212); селуметиниба (AZD6244); кобиметиниба (GDC-0973/XL581), биниметиниба, вемурафениба, пимасертиба, TAK733, RO4987655 (CH4987655); CI-1040; PD-0325901; CH5126766; MAP855; рефаметиниба (RDEA 119/BAY 86-9766); RO5126766, AZD8330 (ARRY-424704/ARRY-704) и GSK1120212. В некоторых вариантах осуществления ингибитор пути RAS представляет собой абемациклиб или уликсертиниб. В некоторых неограничивающих вариантах осуществления опухолевую клетку могут приводить в контакт со средством комбинированной терапии, содержащим ингибитор MEK и ингибитор SHP2, выбранный из: (i) соединения А; (ii) соединения В; (iii) SHP099; (iv) NSC-87877; (v) соединения, являющегося ингибитором SHP2, которое имеет любую из формулы I, формулы II, формулы III, формулы I-V1, формулы I-V2, формулы I-W, формулы I-X, формулы I-Y, формулы I-Z, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы IV-X, формулы IV-Y, формулы IV-Z, формулы VII, формулы VIII, формулы IX и формулы X; (vi) TNO155; (vii) ингибитора SHP2, раскрытого в международной РСТ-заявке РСТ/US2017/041577 (WO2018013597), включенной в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте; (viii) соединения С; (ix) соединения из таблицы 1, раскрытой в данном документе; (x) соединения из таблицы 2, раскрытой в данном документе; и (xi) их комбинации. В некоторых неограничивающих вариантах осуществления опухолевую клетку могут приводить в контакт со средством комбинированной терапии, содержащим соединение В и ингибитор MEK, выбранный из одного или нескольких из траметиниба (GSK1120212); селуметиниба (AZD6244); кобиметиниба (GDC-0973/XL581), биниметиниба, CI-1040; PD-0325901; CH5126766; MAP855; рефаметиниба (RDEA 119/BAY 86-9766); RO5126766, AZD8330 (ARRY-424704/ARRY-704) и GSK1120212. В некоторых неограничивающих вариантах осуществления опухолевую клетку могут приводить в контакт со средством комбинированной терапии, содержащим соединение В и абемациклиб. В некоторых неограничивающих вариантах осуществления опухолевую клетку могут приводить в контакт со средством комбинированной терапии, содержащим траметиниб и ингибитор SHP2, выбранный из: (i) соединения А; (ii) соединения В; (iii) SHP099; (iv) NSC-87877; (v) соединения, являющегося ингибитором SHP2, которое имеет любую из формулы I, формулы II, формулы III, формулы I-V1, формулы I-V2, формулы I-W, формулы I-X, формулы I-Y, формулы I-Z, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы IV-X, формулы IV-Y, формулы IV-Z, формулы VII, формулы VIII, формулы IX и формулы X; (vi) TNO155; (vii) ингибитора SHP2, раскрытого в международной РСТ-заявке РСТ/US2017/041577 (WO2018013597), включенной в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте; (viii) соединения С; (ix) соединения из таблицы 1, раскрытой в данном документе; (x) соединения из таблицы 2, раскрытой в данном документе; и (xi) их комбинации. В некоторых неограничивающих вариантах

осуществления опухолевую клетку могут приводить в контакт со средством
 комбинированной терапии, содержащим траметиниб (GSK1120212) и соединение В. В
 некоторых неограничивающих вариантах осуществления опухолевую клетку могут
 приводить в контакт со средством комбинированной терапии, содержащим траметиниб
 5 (GSK1120212) и соединение А. В некоторых неограничивающих вариантах осуществления
 опухолевую клетку могут приводить в контакт со средством комбинированной терапии,
 содержащим траметиниб (GSK1120212) и SHP099. В некоторых неограничивающих
 вариантах осуществления опухолевую клетку могут приводить в контакт со средством
 комбинированной терапии, содержащим траметиниб (GSK1120212) и NSC-87877. В
 10 некоторых неограничивающих вариантах осуществления опухолевую клетку могут
 приводить в контакт со средством комбинированной терапии, содержащим траметиниб
 (GSK1120212) и соединение, являющееся ингибитором SHP2, которое имеет любую из
 формулы I, формулы II, формулы III, формулы I-V1, формулы I-V2, формулы I-W,
 формулы I-X, формулы I-Y, формулы I-Z, формулы IV, формулы V, формулы VI,
 15 формулы IV-X, формулы IV-Y, формулы IV-Z, формулы VII, формулы VIII, формулы
 IX и формулы X; (vi) TNO155; (vii) ингибитор SHP2, раскрытый в международной РСТ-
 заявке РСТ/US2017/041577 (WO2018013597), включенной в данный документ посредством
 ссылки во всей своей полноте; (viii) соединение С; (ix) соединение из таблицы 1,
 раскрытой в данном документе; (x) соединение из таблицы 2, раскрытой в данном
 20 документе; и (xi) их комбинацию. Во всех таких вариантах осуществления, где в
 настоящем изобретении предусмотрен способ подавления роста опухолевой клетки,
 включающий приведение опухолевой клетки в контакт со средством комбинированной
 терапии, опухолевая клетка может представлять собой клетку, происходящую из
 опухоли, выбранной из опухолей гемопоэтической и лимфоидной системы;
 25 миелопролиферативного синдрома; миелодиспластических синдромов; лейкоза; острого
 миелоидного лейкоза; ювенильного миеломоноцитарного лейкоза; рака пищевода;
 рака молочной железы; рака легкого; рака толстой кишки; рака желудка;
 нейробластомы; рака мочевого пузыря; рака предстательной железы; глиобластомы;
 уротелиальной карциномы; карциномы матки; железистой цистаденокарциномы и
 30 серозной цистаденокарциномы яичника; параганглиомы; феохромоцитомы; рака
 поджелудочной железы; аденокарциномы желудка; аденокарциномы желудка;
 саркомы; рабдомиосаркомы; лимфомы; рака головы и шеи; рака кожи; рака брюшины;
 рака кишечника (тонкого и толстого кишечника); рака щитовидной железы; рака
 эндометрия; рака желчного протока; рака мягких тканей; рака яичника; рака
 35 центральной нервной системы (например, первичной лимфомы ЦНС); желудочного
 рака; рака гипофиза; рака половых путей; рака мочевого тракта; рака слюнной железы;
 рака шейки матки; рака печени; рака глаза; рака надпочечника; рака вегетативного
 ганглия; рака верхних отделов желудочно-кишечного тракта и дыхательных путей;
 рака кости; рака яичка; рака плевры; рака почки; рака полового члена; рака
 40 паращитовидной железы; рака оболочки головного мозга; рака вульвы и меланомы.
 Например, в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предусмотрен
 способ подавления роста опухолевой клетки, включающий приведение опухолевой
 клетки в контакт со средством комбинированной терапии, содержащим ингибитор
 MEK и ингибитор SHP2, таким как средство комбинированной терапии, содержащее
 45 траметиниб (GSK1120212) и соединение В, где опухолевая клетка происходит из опухоли,
 являющейся NSCLC; где приведение в контакт предпочтительно происходит *in vivo* в
 субъекте (например, млекопитающем, предпочтительно человеке). В некоторых
 альтернативных вариантах осуществления способ является таким, как изложено выше,

но опухолевая клетка происходит из опухоли, являющейся раком толстой кишки, а не из опухоли, являющейся NSCLC. В некоторых альтернативных вариантах осуществления способ является таким, как изложено выше, но опухолевая клетка происходит из опухоли, являющейся раком пищевода. В некоторых альтернативных вариантах осуществления способ является таким, как изложено выше, но опухолевая клетка происходит из опухоли, являющейся раком прямой кишки. В некоторых альтернативных вариантах осуществления способ является таким, как изложено выше, но опухолевая клетка происходит из опухоли, являющейся JMML. В некоторых альтернативных вариантах осуществления способ является таким, как изложено выше, но опухолевая клетка происходит из опухоли, являющейся раком молочной железы. В некоторых альтернативных вариантах осуществления способ является таким, как изложено выше, но опухолевая клетка происходит из опухоли, являющейся меланомой. В некоторых альтернативных вариантах осуществления способ является таким, как изложено выше, но опухолевая клетка происходит из опухоли, являющейся шванномой. В некоторых альтернативных вариантах осуществления способ является таким, как изложено выше, но опухолевая клетка происходит из опухоли, являющейся раком поджелудочной железы.

[40] В различных вариантах осуществления приведение опухолевой клетки в контакт со средством комбинированной терапии, содержащим ингибитор MEK и ингибитор SHP2, приводит к подавлению опухолевого роста, которое является большим, чем простое аддитивное действие, с точки зрения степени подавления опухолевого роста, достигаемого за счет приведения опухолевой клетки в контакт с каждым из соответствующих ингибиторов MEK и SHP2 по отдельности.

[41] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предусмотрен способ лечения субъекта, у которого имеется опухоль, который включает обеспечение субъекта ингибитором SHP2 и ингибитором пути RAS. В некоторых вариантах осуществления заболевание или состояние представляет собой опухоль. В некоторых вариантах осуществления опухоль выбрана из NSCLC, рака толстой кишки, рака пищевода, рака прямой кишки, JMML, рака молочной железы, меланомы, шванномы и рака поджелудочной железы. В некоторых вариантах осуществления, заболевание представляет собой опухоль, включающую клетки с мутацией потери функции NF1. В некоторых вариантах осуществления опухоль представляет собой опухоль, являющуюся NSCLC или меланомой. В некоторых вариантах осуществления заболевание выбрано из нейрофиброматоза типа I, нейрофиброматоза типа II, шванноматоза и синдрома Уотсона. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает обеспечение субъекта ингибитором сигнального пути RAS. В некоторых вариантах осуществления ингибитор пути RAS представляет собой ингибитор MAPK. В некоторых вариантах осуществления ингибитор пути RAS представляет собой ингибитор MEK или ингибитор ERK. В некоторых вариантах осуществления ингибитор пути Ras выбран из одного или нескольких из траметиниба, биниметиниба, селуметиниба, кобиметиниба, LErAfAON (NeoPharm), ISIS 5132; вемурафениба, пимасертиба, TAK733, RO4987655 (CH4987655); CI-1040; PD-0325901; CH5126766; MAP855; AZD6244; рефаметиниба (RDEA 119/BAY 86-9766); GDC-0973/XL581; AZD8330 (ARRY-424704/ARRY-704); RO5126766; ARS-853 и GSK1120212. В некоторых вариантах осуществления ингибитор пути RAS представляет собой абемациклиб или уликсертиниб. В некоторых вариантах осуществления ингибитор SHP2 выбран из: (i) соединения А; (ii) соединения В; (iii) SHP099; (iv) NSC-87877; (v) соединения, являющегося ингибитором SHP2, которое имеет любую из формулы I, формулы II, формулы III, формулы I-V1, формулы I-V2, формулы

I-W, формулы I-X, формулы I-Y, формулы I-Z, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы IV-X, формулы IV-Y, формулы IV-Z, формулы VII, формулы VIII, формулы IX и формулы X; (vi) TNO155; (vii) ингибитора SHP2, раскрытого в международной РСТ-заявке РСТ/US2017/041577 (WO2018013597), включенной в данный документ
 5 посредством ссылки во всей своей полноте; (viii) соединения C; (ix) соединения из таблицы 1, раскрытой в данном документе; (x) соединения из таблицы 2, раскрытой в данном документе; и (xi) их комбинации.

[42] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предусмотрен способ лечения субъекта, у которого имеется опухоль, который включает приведение
 10 опухоли в контакт со средством комбинированной терапии, содержащим ингибитор MEK и ингибитор SHP2. Такое приведение в контакт может осуществляться, например, *in vivo*, в субъекте (например, млекопитающем, предпочтительно человеке). Таким образом, специалист в данной области техники поймет, что приведение в контакт может осуществляться путем введения, например, субъекту (такому как млекопитающее,
 15 предпочтительно человек). Таким образом, такой способ может, например, включать приведение опухолевой клетки в контакт со средством комбинированной терапии, содержащим ингибитор SHP2 и ингибитор MEK, выбранный из одного или нескольких из траметиниба (GSK1120212); селуметиниба (AZD6244); кобиметиниба (GDC-0973/
 XL581), биниметиниба, вемурафениба, пимасертиба, TAK733, RO4987655 (CH4987655);
 20 CI-1040; PD-0325901; CH5126766; MAP855; рефаметиниба (RDEA 119/BAY 86-9766); RO5126766, AZD8330 (ARRY-424704/ARRY-704) и GSK1120212. Например, такой способ может включать приведение опухолевой клетки в контакт со средством комбинированной терапии, содержащим ингибитор SHP2 и абемациклиб. В некоторых неограничивающих вариантах осуществления такого способа лечения субъекта, у
 25 которого имеется опухоль, опухолевую клетку могут приводить в контакт со средством комбинированной терапии, содержащим ингибитор MEK и ингибитор SHP2, выбранный из: (i) соединения A; (ii) соединения B; (iii) SHP099; (iv) NSC-87877; (v) соединения, являющегося ингибитором SHP2, которое имеет любую из формулы I, формулы II, формулы III, формулы I-V1, формулы I-V2, формулы I-W, формулы I-X, формулы I-Y,
 30 формулы I-Z, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы IV-X, формулы IV-Y, формулы IV-Z, формулы VII, формулы VIII, формулы IX и формулы X; (vi) TNO155; (vii) ингибитора SHP2, раскрытого в международной РСТ-заявке РСТ/US2017/041577 (WO2018013597), включенной в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте; (viii) соединения C; (ix) соединения из таблицы 1, раскрытой в данном документе; (x) соединения из таблицы 2, раскрытой в данном документе; и (xi) их комбинации. В некоторых неограничивающих вариантах осуществления такого способа лечения субъекта, у которого имеется опухоль, опухолевую клетку могут приводить в контакт со средством комбинированной терапии, содержащим соединение B и ингибитор MEK, выбранный из одного или нескольких из траметиниба (GSK1120212); селуметиниба
 40 (AZD6244); кобиметиниба (GDC-0973/XL581), биниметиниба, вемурафениба, пимасертиба, TAK733, RO4987655 (CH4987655); CI-1040; PD-0325901; CH5126766; MAP855; рефаметиниба (RDEA 119/BAY 86-9766); RO5126766, AZD8330 (ARRY-424704/ARRY-704) и GSK1120212. В некоторых неограничивающих вариантах осуществления такого способа лечения субъекта, у которого имеется опухоль, опухолевую клетку могут приводить в контакт со средством комбинированной терапии, содержащим ингибитор SHP2 (например, соединение B) и абемациклиб. В некоторых неограничивающих вариантах осуществления такого способа лечения субъекта, у которого имеется опухоль, опухолевую клетку могут приводить в контакт со средством комбинированной терапии,

содержащим траметиниб и ингибитор SHP2, выбранный из: (i) соединения А; (ii) соединения В; (iii) SHP099; (iv) NSC-87877; (v) соединения, являющегося ингибитором SHP2, которое имеет любую из формулы I, формулы II, формулы III, формулы I-V1, формулы I-V2, формулы I-W, формулы I-X, формулы I-Y, формулы I-Z, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы IV-X, формулы IV-Y, формулы IV-Z, формулы VII, формулы VIII, формулы IX и формулы X; (vi) TNO155; (vii) ингибитора SHP2, раскрытого в международной РСТ-заявке РСТ/US2017/041577 (WO2018013597), включенной в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте; (viii) соединения С; (ix) соединения из таблицы 1, раскрытой в данном документе; (x) соединения из таблицы 2, раскрытой в данном документе; и (xi) их комбинации. В некоторых неограничивающих вариантах осуществления такого способа лечения субъекта, у которого имеется опухоль, опухолевую клетку могут приводить в контакт со средством комбинированной терапии, содержащим траметиниб (GSK1120212) и соединение В. В некоторых неограничивающих вариантах осуществления такого способа лечения субъекта, у которого имеется опухоль, опухолевую клетку могут приводить в контакт со средством комбинированной терапии, содержащим траметиниб (GSK1120212) и соединение А. В некоторых неограничивающих вариантах осуществления такого способа лечения субъекта, у которого имеется опухоль, опухолевую клетку могут приводить в контакт со средством комбинированной терапии, содержащим траметиниб (GSK1120212) и соединение С. В некоторых неограничивающих вариантах осуществления такого способа лечения субъекта, у которого имеется опухоль, опухолевую клетку могут приводить в контакт со средством комбинированной терапии, содержащим траметиниб (GSK1120212) и SHP099. В некоторых неограничивающих вариантах осуществления такого способа лечения субъекта, у которого имеется опухоль, опухолевую клетку могут приводить в контакт со средством комбинированной терапии, содержащим траметиниб (GSK1120212) и NSC-87877. В некоторых неограничивающих вариантах осуществления такого способа лечения субъекта, у которого имеется опухоль, опухолевую клетку могут приводить в контакт со средством комбинированной терапии, содержащим траметиниб (GSK1120212) и соединение, являющееся ингибитором SHP2, которое имеет любую из формулы I, формулы II, формулы III, формулы I-V1, формулы I-V2, формулы I-W, формулы I-X, формулы I-Y, формулы I-Z, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы IV-X, формулы IV-Y, формулы IV-Z, формулы VII, формулы VIII, формулы IX и формулы X и их комбинации. В некоторых неограничивающих вариантах осуществления такого способа лечения субъекта, у которого имеется опухоль, опухолевую клетку могут приводить в контакт со средством комбинированной терапии, содержащим траметиниб (GSK1120212) и соединение TNO155, являющееся ингибитором SHP2. В некоторых неограничивающих вариантах осуществления такого способа лечения субъекта, у которого имеется опухоль, опухолевую клетку могут приводить в контакт со средством комбинированной терапии, содержащим траметиниб (GSK1120212) и ингибитор SHP2, раскрытый в международной РСТ-заявке РСТ/US2017/041577 (WO2018013597), включенной в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. В некоторых неограничивающих вариантах осуществления такого способа лечения субъекта, у которого имеется опухоль, опухолевую клетку могут приводить в контакт со средством комбинированной терапии, содержащим траметиниб (GSK1120212) и ингибитор SHP2, перечисленный в таблице 1. В некоторых неограничивающих вариантах осуществления такого способа лечения субъекта, у которого имеется опухоль, опухолевую клетку могут приводить в контакт со средством комбинированной терапии, содержащим траметиниб (GSK1120212) и ингибитор SHP2, перечисленный в таблице 2. Во всех таких вариантах осуществления такого способа лечения субъекта, у которого

имеется опухоль, который включает приведение опухолевой клетки в контакт со средством комбинированной терапией, опухолевая клетка может представлять собой клетку, происходящую из опухоли, выбранной из опухолей гемопоэтической и лимфоидной системы; миелопролиферативного синдрома; миелодиспластических синдромов; лейкоза; острого миелоидного лейкоза; ювенильного миеломоноцитарного лейкоза; рака пищевода; рака молочной железы; рака легкого; рака толстой кишки; рака желудка; нейробластомы; рака мочевого пузыря; рака предстательной железы; глиобластомы; уротелиальной карциномы; карциномы матки; железистой цистаденокарциномы и серозной цистаденокарциномы яичника; параганглиомы; феохромоцитомы; рака поджелудочной железы; аденокарциномы желудка; саркомы; рабдомиосаркомы; лимфомы; рака головы и шеи; рака кожи; рака брюшины; рака кишечника (тонкого и толстого кишечника); рака щитовидной железы; рака эндометрия; рака желчного протока; рака мягких тканей; рака яичника; рака центральной нервной системы (например, первичной лимфомы ЦНС); желудочного рака; рака гипофиза; рака половых путей; рака мочевого тракта; рака слюнной железы; рака шейки матки; рака печени; рака глаза; рака надпочечника; рака вегетативного ганглия; рака верхних отделов желудочно-кишечного тракта и дыхательных путей; рака кости; рака яичка; рака плевры; рака почки; рака полового члена; рака паращитовидной железы; рака оболочки головного мозга; рака вульвы и меланомы. Например, в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предусмотрен способ лечения субъекта, у которого имеется опухоль, включающий приведение опухолевой клетки в контакт со средством комбинированной терапии, содержащим ингибитор MEK и ингибитор SHP2, таким как средство комбинированной терапии, содержащее траметиниб (GSK1120212) и соединение В, где опухолевая клетка происходит из опухоли, являющейся NSCLC; где приведение в контакт предпочтительно происходит *in vivo* в субъекте (например, млекопитающем, предпочтительно человеке). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предусмотрен способ лечения субъекта, у которого имеется опухоль, включающий приведение опухолевой клетки в контакт со средством комбинированной терапии, содержащим ингибитор MEK и ингибитор SHP2, таким как средство комбинированной терапии, содержащее траметиниб (GSK1120212) и соединение С, или средство комбинированной терапии, содержащее траметиниб и соединение, выбранное из соединений, перечисленных в таблице 1 и таблице 2, где опухолевая клетка происходит из опухоли, являющейся NSCLC; где приведение в контакт предпочтительно происходит *in vivo* в субъекте (например, млекопитающем, предпочтительно человеке). В некоторых альтернативных вариантах осуществления способ является таким, как изложено выше, но опухолевая клетка происходит из опухоли, являющейся раком толстой кишки, а не из опухоли, являющейся NSCLC. В некоторых альтернативных вариантах осуществления способ является таким, как изложено выше, но опухолевая клетка происходит из опухоли, являющейся раком пищевода. В некоторых альтернативных вариантах осуществления способ является таким, как изложено выше, но опухолевая клетка происходит из опухоли, являющейся раком прямой кишки. В некоторых альтернативных вариантах осуществления способ является таким, как изложено выше, но опухолевая клетка происходит из опухоли, являющейся JMML. В некоторых альтернативных вариантах осуществления способ является таким, как изложено выше, но опухолевая клетка происходит из опухоли, являющейся раком молочной железы. В некоторых альтернативных вариантах осуществления способ является таким, как изложено выше, но опухолевая клетка происходит из опухоли, являющейся меланомой. В некоторых

альтернативных вариантах осуществления способ является таким, как изложено выше, но опухолевая клетка происходит из опухоли, являющейся шванномой. В некоторых альтернативных вариантах осуществления способ является таким, как изложено выше, но опухолевая клетка происходит из опухоли, являющейся раком поджелудочной железы.

[43] В различных вариантах осуществления способ лечения субъекта, у которого имеется опухоль, включающий приведение опухолевой клетки в контакт со средством комбинированной терапии, содержащим ингибитор MEK и ингибитор SHP2, приводит к синергетическому подавлению опухолевого роста. "Синергетическое подавление опухолевого роста" означает подавление опухолевого роста, которое является большим, чем простое аддитивное действие, с точки зрения степени подавления опухолевого роста, достигаемого за счет приведения опухолевой клетки в контакт с каждым из соответствующих ингибиторов по отдельности. Например, в некоторых вариантах осуществления лечение субъекта, у которого имеется опухоль, с помощью средства комбинированной терапии, содержащего траметиниб (GSK1120212) и соединение В, приводит к синергетическому подавлению опухолевого роста, т. е. подавлению опухолевого роста, которое является большим, чем простое аддитивное действие, с точки зрения степени ингибирования опухолевого роста, достигаемого за счет приведения опухолевой клетки в контакт с каждым из соответствующих ингибиторов, траметиниба (GSK1120212) и соединения В, по отдельности. В некоторых вариантах осуществления лечение субъекта, у которого имеется опухоль, с помощью средства комбинированной терапии, содержащего траметиниб (GSK1120212) и ингибитор SHP2, выбранный из: (i) соединения А; (ii) соединения В; (iii) SHP099; (iv) NSC-87877; (v) соединения, являющегося ингибитором SHP2, которое имеет любую из формулы I, формулы II, формулы III, формулы I-V1, формулы I-V2, формулы I-W, формулы I-X, формулы I-Y, формулы I-Z, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы IV-X, формулы IV-Y, формулы IV-Z, формулы VII, формулы VIII, формулы IX и формулы X; (vi) TNO155; (vii) ингибитора SHP2, раскрытого в международной РСТ-заявке РСТ/US2017/041577 (WO2018013597), включенной в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте; (viii) соединения С; (ix) соединения из таблицы 1, раскрытой в данном документе; (x) соединения из таблицы 2, раскрытой в данном документе; и (xi) их комбинации, приводит к синергетическому подавлению опухолевого роста.

[44] В некоторых вариантах осуществления лечение субъекта, у которого имеется опухоль, с помощью средства комбинированной терапии, содержащего ингибитор SHP2 и ингибитор MEK, выбранный из одного или нескольких из траметиниба (GSK1120212); селуметиниба (AZD6244); кобиметиниба (GDC-0973/XL581), биниметиниба, вемурафениба, пимасертиба, TAK733, RO4987655 (CH4987655); CI-1040; PD-0325901; CH5126766; MAP855; рефаметиниба (RDEA 119/BAY 86-9766); RO5126766, AZD8330 (ARRY-424704/ARRY-704) и GSK1120212, приводит к синергетическому подавлению опухолевого роста.

[45] В некоторых вариантах осуществления лечение субъекта, у которого имеется опухоль, с помощью средства комбинированной терапии, содержащего: (а) ингибитор MEK, выбранный из одного или нескольких из траметиниба (GSK1120212); селуметиниба (AZD6244); кобиметиниба (GDC-0973/XL581), биниметиниба, вемурафениба, пимасертиба, TAK733, RO4987655 (CH4987655); CI-1040; PD-0325901; CH5126766; MAP855; рефаметиниба (RDEA 119/BAY 86-9766); RO5126766, AZD8330 (ARRY-424704/ARRY-704) и GSK1120212; и (b) ингибитор SHP2, выбранный из: (i) соединения А; (ii) соединения В; (iii) SHP099; (iv) NSC-87877; (v) соединения, являющегося ингибитором SHP2, которое

имеет любую из формулы I, формулы II, формулы III, формулы I-V1, формулы I-V2, формулы I-W, формулы I-X, формулы I-Y, формулы I-Z, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы IV-X, формулы IV-Y, формулы IV-Z, формулы VII, формулы VIII, формулы IX и формулы X; (vi) TNO155; (vii) ингибитора SHP2, раскрытого в международной РСТ-заявке РСТ/US2017/041577 (WO2018013597), включенной в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте; (viii) соединения С; (ix) соединения из таблицы 1, раскрытой в данном документе; (x) соединения из таблицы 2, раскрытой в данном документе; и (xi) их комбинации, приводит к синергетическому подавлению опухолевого роста.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[46] На фигуре 1 представлено схематическое изображение пути сигналинга с участием рецепторных тирозинкиназ (RTK). На ФИГ. 1А показан сигналинг от связывания лиганда RTK до активации ERK и последующее ингибирование активности RTK по типу обратной связи. На ФИГ. 1В показано, что SHP2 модулирует GTP-загрузку RAS за счет неизвестного механизма, который, согласно гипотезе авторов настоящего изобретения, инициирует активность GEF-белка SOS1.

[47] На фигуре 2 показана ингибирующая активность (значения IC50) соединения В (соединение В), являющегося аллостерическим ингибитором SHP2, в отношении жизнеспособности клеток (как измерено с применением CTG) из панели мутантных по KRASG12C клеточных линий и H441 (KRASG12V), выращиваемых в 3D-культуре.

[48] На фигуре 3 показано, что соединение В (соединение В) (аллостерический ингибитор SHP2) и ARS-853 (ковалентный KRASG12C-селективный ингибитор) вызывали зависимое от концентрации снижение клеточных уровней p-ERK1/2 в линиях клеток NSCLC с KRASG12C. На ФИГ. 3А показано снижение уровней pERK1/2 в клетках H358. На ФИГ. 3В показано снижение уровней pERK1/2 в клетках H1792. На ФИГ. 3С показано снижение уровней pERK1/2 в клетках CALU-1.

[49] На фигуре 4 показано, что соединение А (соединение А), являющееся аллостерическим ингибитором SHP2, ингибирует активацию RAS и приводит к зависимому от концентрации снижению клеточных уровней p-ERK1/2 и клеточного роста (в 3D-культуре) у клеток H358 с KRASG12C in vitro. На ФИГ. 4А показаны результаты вестерн-блоттинга, демонстрирующие, что соединение А (соединение А) уменьшает содержание RAS-GTP. На ФИГ. 4В показано, что соединение А (соединение А) снижает уровни p-ERK1/2. На ФИГ. 4С показано, что соединение А (соединение А) подавляет рост клеток H358 с KRASG12C.

[50] На фигура 5 показано, что соединение А (соединение А), являющееся аллостерическим ингибитором SHP2, ингибирует активацию Ras и приводит к зависимому от концентрации снижению клеточных уровней p-ERK1/2 и клеточного роста у клеток H1838 с NF1LOF in vitro. На ФИГ. 5А показано, что соединение А (соединение А) уменьшает содержание RAS-GTP. На ФИГ. 5В показано, что соединение А (соединение А) снижает p-ERK1/2. На ФИГ. 5С показано, что соединение А (соединение А) подавляет клеток H1838 с NF1LOF.

[51] На фигуре 6 показано дозозависимое подавление роста опухолевых клеток на модели с ксенотрансплантатом NSCLC H358 у самок SCID-мышей CB.17 после перорального введения соединения А (соединение А).

[52] На фигуре 7 показано дозозависимое подавление роста опухолевых клеток на модели с ксенотрансплантатом NSCLC H358 у самок бестимусных "голых" мышей после перорального введения соединения В (соединение В), являющегося аллостерическим ингибитором SHP2 (**p<0,01 ANOVA с множественными сравнениями)

[53] На фигуре 8 показано дозозависимое подавление роста опухолевых клеток на модели с ксенотрансплантатом рака поджелудочной железы MiaPaca-2 у самок бестимусных "голых" мышей после перорального введения соединения В (соединение В), являющегося аллостерическим ингибитором SHP2 (* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ ANOVA с

множественными сравнениями).

[54] На фигуре 9 показано, что ингибирование MEK под действием селуметиниба вызывало гиперактивацию p-RTK, запускаемую по типу обратной связи, в клеточной линии MDA-MB-231 (KRASG13D), а под действием соединения А (соединение А) этого не происходило.

[55] На фигуре 10 показано, что ингибирование MEK под действием траметиниба в NCI-H1838 (NF1LOF) вызывало накопление RAS-GTP, запускаемое по принципу обратной связи, а соединение А (соединение А) приводило к супрессии данного эффекта.

[56] На фигуре 11 показано, что соединением В (соединение В), являющееся аллостерическим ингибитором SHP2, приводило к супрессии накопления RAS-GTP, происходящего в результате ингибирования MEK под действием траметиниба в клетках H358 (KRASG12C) и A549 (KRASG12S). На ФИГ. 11А показан эффект ингибирования MEK на накопление RAS-GTP через 6 часов и 24 часов в клетках H358 (KRASG12C) с ингибированием SHP2 под действием соединения В или без него. На ФИГ. 11В показан эффект ингибирования MEK на накопление RAS-GTP через 6 часов и 24 часов в клетках H358 (KRASG12C) в присутствии KRASG12C-специфического ингибитора ARS-853 или без него. На ФИГ. 11С показан эффект ингибирования MEK на накопление RAS-GTP через 6 часов и 24 часов в клетках A549 (KRASG12S) с ингибированием SHP2 под действием соединения В или без него. На ФИГ. 11D показан эффект ингибирования MEK на накопление RAS-GTP через 6 часов и 24 часов в клетках A549 (KRASG12S) в присутствии KRASG12C-специфического ингибитора ARS-853 или без него.

[57] На фигуре 12 показано фосфорилирование Туг-542 и Туг-580, измеренное в ответ на действие обоих EGF и PDGF в разных клеточных линиях. На ФИГ. 12А показано фосфорилирование Туг в эмбриональных фибробластах мыши (MEF). На ФИГ. 12В показано фосфорилирование Туг в клетках H358. На ФИГ. 12С показано фосфорилирование Туг в клетках HEK 293 (С). "Соед. В" обозначает соединение В.

[58] На фигуре 13 показано, что ингибирование SHP2 приводит к супрессии роста и сигналинга RAS/MAPK в линиях раковых клеток с мутациями BRAF класса III. На ФИГ. 13А показан эффект соединения В (соединение В) на пролиферацию клеточных линий, мутантных по BRAF класса I (A375, BRAFV600E) и класса II (NCI-H1755, BRAFG469A), в 3D-культуре. На ФИГ. 13В показан эффект соединения В (соединение В) на уровни RAS-GTP в клетках A375 с мутациями класса I и NCI-H1755 с мутациями класса II, выращиваемых в 2D-культуре. На ФИГ. 13С показан эффект соединения В (соединение В) на уровни p-ERK в клетках A375 с мутациями класса I и NCI-H1755 с мутациями класса II, выращиваемыми в 2D-культуре. На ФИГ. 13D показан эффект соединения В (соединение В) на пролиферацию клеток двух клеточных линий, мутантных по BRAF класса III (Cal-12T, BRAFG466V/+; NCI-H1666, BRAFG466V/+), в 3D-культуре. На ФИГ. 13E показан эффект соединения В (соединение В) на уровни RAS-GTP в клетках Cal-12T с мутациями класса III. На ФИГ. 13F показан эффект соединения В (соединение В) на уровни p-ERK в клетках Cal-12T и NCI-H1666 с мутациями класса III.

[59] На фигуре 14 показано, что эффекты при ингибировании SHP2, приводящие к активации RAS, осуществляются через SOS1. На ФИГ. 14А показан корреляционный анализ клеточных эффектов при генетическом нокдауне молекул сигналинга в пути RTK/RAS в Project DRIVE. Нокдаун PTPN11 (SHP2) наиболее тесно коррелировал с

SOS1 (коэффициент корреляции 0,51) и GRB2 (коэффициент корреляции 0,4), что позволяет предположить, что все они являются элементами основного модуля регулирования RAS. На ФИГ. 14В показан эффект соединения В (соединение В) на клеточную p-ERK в НЕК293, экспрессирующих SOS-WT (дикого типа) или SOS-F, SOS-1 с мутацией, которая нацеливает белок SOS конститутивно в плазматическую мембрану. На ФИГ. 14С показано, что экспрессия SOS-F в клетках НЕК293 приводит к EGF-независимому сигналингу с участием pERK.

[60] На фигуре 15 показана активность каспаз 3/7 в клетках NCI-H358, выращиваемых в виде сфероидов на ULA-планшетах. Культуру сфероидов обрабатывали соединением В (соединение В) или стауроспорином в качестве положительного контроля и анализировали в отношении активности каспаз 3/7 через 22 ч.

[61] На фигуре 16 показано синергетическое подавление роста опухолевых клеток посредством комбинированного воздействия *in vitro* на клеточные линии немелкоклеточного рака легких человека CALU-1 и NCI-H358 с помощью различных концентраций соединения В (соединение В) в комбинации с траметинибом. На ФИГ. 16А показан нормализованный процент подавления относительно контроля со средой-носителем в опухолевых клетках NSCLC H358, выращиваемых в виде сфероидов (3D-культура) и обрабатываемых в течение пяти дней с помощью возрастающих количеств соединения В (соединение В) и траметиниба. На ФИГ. 16В показана аппроксимация к модели аддитивности Лево данных по нормализованному подавлению роста из ФИГ. 16А. На ФИГ. 16С показан нормализованный процент подавления относительно контроля со средой-носителем в опухолевых клетках NSCLC CALU-1, выращиваемых в виде сфероидов (3D-культура) и обрабатываемых в течение пяти дней с помощью возрастающих количеств соединения В (соединение В) и траметиниба. На ФИГ. 16D показана аппроксимация к модели аддитивности Лево данных по нормализованному подавлению роста из ФИГ. 16С. На каждой из фигур ФИГ. 16В и ФИГ. 16D числа в положительном диапазоне (обозначенные синим) указывают на синергию.

[62] На фигуре 17 показана *in vivo* эффективность подавления опухолевого роста при повторном ежедневном введении доз соединения В (соединение В) из расчета 10 и 30 мг/кг РО (подавление опухолевого роста, TGI=54, 79% соответственно) отдельно и в комбинации с траметинибом из расчета 1 мг/кг (TGI=79%) на модели NCI-H358 немелкоклеточного рака легкого человека.

[63] На фигуре 18 показан эффект соединения В (соединение В) отдельно и в комбинации с траметинибом на массу тела у "голых" мышей, несущих опухоль NCI-H358. Следует отметить, что у одного животного в группе, получавшей соединение В (соединение В) 30 мг/кг+траметиниб (темно-зеленый), масса тела в день 30 уменьшилась на >20%, и его исключили из исследования.

[64] На фигуре 19 показано, что ингибирование SHP2 приводит к супрессии роста и сигналинга RAS/MAPK, запускаемых мутацией NF1LOF в линиях раковых клеток. На ФИГ. 19А и ФИГ. 19В показан эффект соединения В на пролиферацию клеток с мутацией потери функции NF1 в 3D-культуре. Через один день после посева клетки обрабатывали соединением В и жизнеспособность клеток измеряли в день 7 с применением CTG. На ФИГ. 19В приведен список геометрических средних значений IC50 для подавления пролиферации под действием соединением В, а также мутационных статус NF1 в оцениваемых линиях раковых клеток. На ФИГ. 19С и ФИГ. 19D показаны клетки NCI-H1838 и MeWo с NF1 LOF, выращиваемые в 2D-культуре и инкубируемые с возрастающими концентрациями соединения В в течение одного часа. Получали клеточные лизаты и определяли уровни RAS-GTP (b) и pERK (c). Уровни RAS-GTP в

клетках NCI-H1838 и MeWo снижались зависимым от концентрации образом под действием соединения В. Геометрические средние значения IC50 для уменьшения содержания pERK составляли 29 нМ в клетках NCI-H1838 и 24 нМ в клетках MeWo (данные представляют ≥ 3 независимых наблюдений, причем каждое выполнено в дух

5 повторностях; на фигуре показано среднее $\pm$ S.D. для pERK и среднее $\pm$ S.E.M. для RAS-GTP).

[65] На фигуре 20 показано, что ингибирование SHP2 приводит к супрессии роста и сигналинга RAS/MAPK, запускаемых мутацией NF1LOF в линиях раковых клеток. На ФИГ. 20А и ФИГ. 20В показан эффект соединения В (Соед. В) на пролиферацию клеток с мутацией потери функции NF1 в 3D-культуре. Через один день после посева клетки обрабатывали соединением В и жизнеспособность клеток измеряли в день 7 с применением CTG. На ФИГ. 20В приведен список геометрических средних значений IC50 для подавления пролиферации под действием соединением В, а также мутационных статус NF1 в оцениваемых линиях раковых клеток. На ФИГ. 20С и ФИГ. 20D показаны

10 клетки NCI-H1838 и MeWo с NF1 LOF, выращиваемые в 2D-культуре и инкубируемые с возрастающими концентрациями соединения В в течение одного часа. Получали клеточные лизаты и определяли уровни RAS-GTP (b) и pERK (c). Уровни RAS-GTP в клетках NCI-H1838 и MeWo снижались зависимым от концентрации образом под действием соединения В. Геометрические средние значения IC50 для уменьшения

20 содержания pERK составляли 29 нМ в клетках NCI-H1838 и 24 нМ в клетках MeWo (данные представляют ≥ 3 независимых наблюдений, причем каждое выполнено в дух повторностях; на фигуре показано среднее $\pm$ S.D. для pERK и среднее $\pm$ S.E.M. для RAS-GTP).

[66] На фигуре 21 показана эффективность повторного ежедневного введения дозы соединения С ("Соед. С"), являющегося ингибитором SHP2, из расчета 10 мг/кг РО при совместном введении ингибитора пути Ras или без него на модели немелкоклеточного рака легкого человека H358 с KRasG12C. На ФИГ. 21А показана эффективность соединения С и траметиниба (ингибитора MEK) по отдельности или в комбинации, а на ФИГ. 21В показаны процентные изменения массы тела у этих мышей; на ФИГ. 21С

30 показана эффективность соединения С и кобиметиниба (ингибитор MEK) по отдельности или в комбинации, а на ФИГ. 21D показаны процентные изменения массы тела у этих мышей; на ФИГ. 21Е представлена эффективность соединения С и уликсертиниба (ингибитора ERK1/2) по отдельности или в комбинации, а на ФИГ. 21F показаны процентные изменения массы тела у таких мышей. Для всех групп контроль представляет собой среду-носитель отдельно.

[67] На фигуре 22 показана эффективность повторного ежедневного введения дозы соединения С ("Соед. С"), являющегося ингибитором SHP2, из расчета 30 мг/кг РО с совместным введением абемациклиба (ингибитор CDK) или без него из расчета 50 мг/кг на модели с ксенотрансплантатом карциномы поджелудочной железы человека MIA-Pa-Ca-2. На ФИГ. 22А показана эффективность соединения С и абемациклиба по

40 отдельности или в комбинации, а на ФИГ. 22В показаны процентные изменения массы тела у этих мышей.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[68] Подробности настоящего изобретения изложены в прилагаемом описании ниже. Хотя при применении настоящего изобретения на практике или его тестировании можно применять способы и материалы, аналогичные или эквивалентные тем, которые описаны в данном документе, теперь описаны иллюстративные способы и материалы. Другие признаки, объекты и преимущества настоящего изобретения будут очевидны из описания

и из формулы изобретения. В описании изобретения и прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа также включают формы множественного числа, если контекста четко не предписывает иное. Если не определено иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют такое же значение, которое
 5 обычно понятно среднему специалисту в области техники, к которой принадлежит настоящее изобретение. Все патенты и публикации, упомянутые в данном описании изобретения, включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Общие методы

[69] При осуществление настоящего изобретения на практике, если не указано иное,
 10 будут использоваться традиционные методики культивирования клеток, молекулярной биологии (включая рекомбинантные методики), микробиологии, клеточной биологии, биохимии и иммунологии, которые находятся в пределах компетенции специалистов в данной области техники. Такие методики подробно объясняются в специальной литературе, такой как Molecular Cloning: A Laboratory Manual, третье издание (Sambrook
 15 et al., 2001) Cold Spring Harbor Press; Oligonucleotide Synthesis (P. Herdewijn, ed., 2004); Animal Cell Culture (R. I. Freshney), ed., 1987); Methods in Enzymology (Academic Press, Inc.); Handbook of Experimental Immunology (D. M. Weir & C. C. Blackwell, eds.); Gene Transfer Vectors for Mammalian Cells (J. M. Miller & M. P. Calos, eds., 1987); Current Protocols in Molecular Biology (F. M. Ausubel et al., eds., 1987); PCR: The Polymerase Chain Reaction,
 20 (Mullis et al., eds., 1994); Current Protocols in Immunology (J. E. Coligan et al., eds., 1991); Short Protocols in Molecular Biology (Wiley and Sons, 1999); Manual of Clinical Laboratory Immunology (B. Detrick, N. R. Rose, and J. D. Folds eds., 2006); Immunochemical Protocols (J. Pound, ed., 2003); Lab Manual in Biochemistry: Immunology and Biotechnology (A. Nigam and A. Ayyagari, eds. 2007); Immunology Methods Manual: The Comprehensive Sourcebook of
 25 Techniques (Ivan Lefkovits, ed., 1996); Using Antibodies: A Laboratory Manual (E. Harlow and D. Lane, eds., 1988) и другие источники.

Определения

[70] Если не определено иное, все технические и научные термины, применяемые в
 30 данном документе, имеют такое же значение, которое обычно понятно средним специалистам в области техники, к которой принадлежит настоящее изобретение. Хотя при применении настоящего изобретения на практике или его тестировании можно применять любые способы и материалы, аналогичные или эквивалентные тем, которые описаны в данном документе, описаны предпочтительные способы и материалы. Для целей настоящего изобретения следующие термины определены ниже.

35 [71] Применяемые в данном изобретении формы единственного числа относятся к одному или нескольким (т. е. по меньшей мере к одному) грамматическим объектам. Например, "элемент" означает один элемент или более одного элемента.

[72] Термин "и/или" используется в данном раскрытии для обозначения либо "и", либо "или", если не указано иное.

40 [73] На всем протяжении описания изобретения, если контекст не требует иного, слова "содержать", "содержит" и "содержащий" будут пониматься как подразумевающие включение указанной стадии, или элемента, или группы стадий или элементов, но не исключение каких-либо иных стадии, или элемента, или группы стадий или элементов. Под "состоящий из" подразумевается включающий все то и ограниченный всем тем,
 45 что следует за фразой "состоящий из". Таким образом, фраза "состоящий из" указывает на то, что перечисленные элементы являются необходимыми и обязательными, и что не могут присутствовать никакие другие элементы. Под "фактически состоящий из" подразумевается включение любых элементов, перечисленных после данной фразы, и

ограничение прочими элементами, которые не мешают или способствуют активности или действию, указанным в настоящем изобретении для перечисленных элементов. Таким образом, фраза "фактически состоящий из" указывает на то, что перечисленные элементы являются необходимыми или обязательными, но что прочие элементы являются необязательными и могут присутствовать или могут не присутствовать в зависимости от того, оказывают ли они существенное влияние на активность или действие перечисленных элементов или нет.

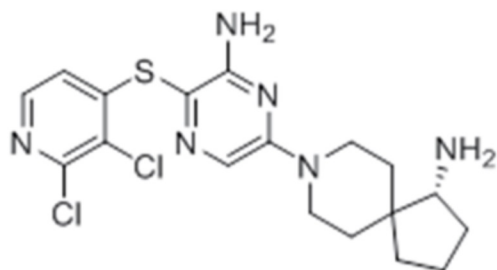
[74] Термин "например" используется в данном документе для обозначения "к примеру" и подразумевает включение указанной стадии, или элемента, или группы стадий или элементов, но не исключение каких-либо иных стадии, или элемента, или группы стадий или элементов.

[75] Под "необязательный" или "необязательно" подразумевается, что описанное далее событие или обстоятельство может возникнуть или может не возникнуть, и что описание включает случаи, когда событие или обстоятельство возникает, и случаи, в которых этого не происходит. Например, "необязательно замещенный арил" охватывает как "арил", так и "замещенный арил", определяемые в данном документе. Касательно любой группы, содержащей один или несколько заместителей, средним специалистам в данной области техники будет понятно, что не предполагается, что в такие группы будет вводиться какое-либо замещение или паттерны замещения, которые являются стерически неосуществимыми, невозможными с точки зрения синтеза и/или неустойчивыми по своей природе.

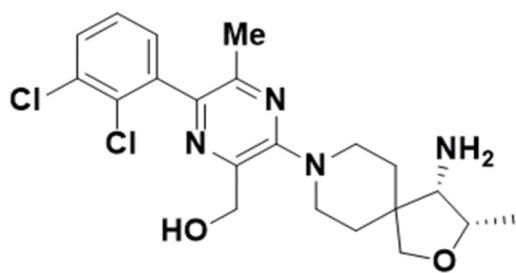
[76] Используемый в данном документе термин "вводить", "осуществлять введение" или "введение" относятся либо к непосредственному введению субъекту раскрытого соединения, или фармацевтически приемлемой соли раскрытого соединения, или композиции, либо к введению субъекту пролекарственного производного или аналога соединения, или фармацевтически приемлемой соли соединения, или композиции, которые могут образовать в организме субъекта эквивалентное количество активного соединения.

[77] Используемый в настоящем изобретении термин "носитель" охватывает вспомогательные вещества и разбавители и означает материал, композицию или среду-носитель, такие как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, вспомогательное вещество, растворитель или материал для инкапсулирования, принимающие участие в переносе или транспортировке фармацевтического средства из одного органа или части тела в другой орган или часть тела субъекта.

[78] Термины "соединение А" и "Соед. А" используются в данном документе взаимозаменяемо для обозначения соединения, являющегося ингибитором SHP2, которое имеет следующую структуру:



[79] Термины "соединение В" и "Соед. В" используются в данном документе взаимозаменяемо для обозначения соединения, являющегося ингибитором SHP2, которое имеет следующую структуру:



[80] Термины "соединение С" и "Соед. С" используются в данном документе взаимозаменяемо для обозначения соединения, являющегося аллостерическим ингибитором SHP2, со структурой, аналогичной таковой у соединений А и В. Соединение С раскрыто в РСТ/US2017/041577 (WO 2018/013597), включенной в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

[81] Термин SHP099 относится к ингибитору SHP2, имеющему следующую структуру:

[82] Термины "мутация BRAF класса III"; "мутация BRAF класса 3"; "мутация BRAF 3-го класса"; "мутация BRAF III класса"; "мутация BRAF класса 3" и "мутация BRAF класса III" используются в данном документе взаимозаменяемо для обозначения мутации BRAF, приводящую к "мертвой киназе" или киназе со сниженной активностью (по сравнению с BRAF дикого типа), включая без ограничения любую из мутаций BRAF класса 3, раскрытых в Yao, Z. et al., Nature, 2017 Aug 10; 548(7666):234-238 или Nieto, P et al., Nature. 2017 Aug 10; 548(7666):239-243, каждый из которых включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. Мутации BRAF класса 3 включают без ограничения следующие аминокислотные замены в гене BRAF человека: D287H; P367R; V459L; G466V; G466E; G466A; S467L; G469E; N581S; N581I; D594N; D594G; D594A; D594H; F595L; G596D; G596R и A762E.

[83] Термины "мутация MEK1 класса I" или "мутация MEK1 класса 1" используются в данном документе для обозначения мутации MEK1, которая обуславливает зависимость киназы MEK1 от фосфорилирования S218 и S222 под действием RAF и ее гиперактивацию в результате этого. В некоторых вариантах осуществления мутации MEK1 класса I включают без ограничения любую из мутаций MEK1 класса I, раскрытых в Gao Y., et al., Cancer Discov. 2018 May; 8(5):648-661, включенной в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. Например, в некоторых вариантах осуществления термин "мутация MEK1 класса I" включает без ограничения следующие аминокислотные замены в MEK1 человека: D67N; P124L; P124S и L177V.

[84] Термины "мутация MEK1 класса II" и "мутация MEK1 класса 2" используются в данном документе для обозначения мутации MEK1, которая обуславливает некоторый уровень базальной, RAF-независимой активности киназы MEK1, но дальнейшая активация происходит под действием RAF. В некоторых вариантах осуществления мутации MEK1 класса II включают без ограничения любую из мутаций MEK1 класса II, раскрытых в Gao Y., et al., Cancer Discov. 2018 May; 8(5):648-661, включенной в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. Например, в некоторых вариантах

осуществления термин "мутация MEK1 класса II" включает без ограничения следующие аминокислотные замены в MEK1 человека: ΔE51-Q58; ΔF53-Q58; E203K; L177M; C121S; F53L; K57E; Q56P и K57N.

[85] Термин "комбинированная терапия" относится к способу лечения, включающему введение субъекту по меньшей мере двух терапевтических средств, необязательно в виде одной или нескольких фармацевтических композиций. Например, комбинированная терапия может включать введение одной фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере два терапевтических средства и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей, вспомогательных веществ, разбавителей и/или поверхностно-активных веществ. Комбинированная терапия может включать введение двух или более фармацевтических композиций, при этом каждая композиция содержит одно или несколько терапевтических средств и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей, вспомогательных веществ, разбавителей и/или поверхностно-активных веществ. В различных вариантах осуществления по меньшей мере одно из терапевтических средств представляет собой ингибитор SHP2. Необязательно два средства могут вводиться одновременно (в виде одной или в виде отдельных композиций) или последовательно (в виде отдельных композиций). Терапевтические средства могут вводиться в эффективном количестве. Терапевтическое средство может вводиться в терапевтически эффективном количестве. В некоторых вариантах осуществления эффективное количество одного или нескольких терапевтических средств может быть более низким при их применении в средстве комбинированной терапии, чем терапевтическое количество того же терапевтического средства при его применении в качестве средства монотерапии, например, вследствие аддитивного или синергетического эффекта объединения двух или более терапевтических средств.

[86] Упоминание "определения" применительно к раскрытым в данном документе способам "определения" того, будет ли субъект, имеющий заболевание или нарушение (например, опухоль), восприимчивым к ингибированию SHP2, и применительно к "определению" того, классифицируется ли образец (например, опухоль) как принадлежащий к определенному подтипу (например, подтипу NF1LOF или KRASG12C), включает как эмпирическое определение (например, посредством экспериментального способа, известного из уровня техники или раскрытого в данном документе), так и просто ссылку на документацию, содержащую информацию, подходящую для такого определения. Например, в некоторых вариантах осуществления "определение" может включать анализ медицинской или другой документации субъекта, при этом в документации указано, что у субъекта имеется опухоль, содержащая клетку с мутацией KRASG12C. В некоторых вариантах осуществления "определение" может включать анализ медицинской или другой документации субъекта, при этом в документации указано, что у субъекта имеется опухоль, содержащая клетку с мутацией NF1LOF. В некоторых вариантах осуществления "определение" может включать анализ медицинской или другой документации субъекта, при этом в документации указано, что у субъекта имеется опухоль, содержащая клетку с мутацией KRASG12D, KRASG12S или KRASG12V. В некоторых вариантах осуществления "определение" может включать экспериментальное тестирование образца (например, образца ткани, содержащего одну или несколько клеток, таких как опухолевая клетка) от субъекта, имеющего заболевание или нарушение (например, опухоль) или с подозрением на наличие заболевания или нарушения, которое поддается лечению с помощью ингибитора SHP2, для определения того, содержит ли образец индикатор того, что клетка может быть чувствительной к ингибированию SHP2. В некоторых таких вариантах осуществления индикатор того,

что клетка могла бы быть чувствительной к ингибированию SHP2, включает наличие мутации NF1LOF, мутации RAS, мутации NRAS, мутации HRAS, мутации KRAS, мутации KRAS с заменой аминокислоты в положении 12, мутации KRASG12A, мутации KRASG12C, мутации KRASG12D, мутации KRASG12F, мутации KRASG12I, мутации KRASG12L, мутации KRASG12R, мутации KRASG12S, мутации KRASG12V, мутации KRASG12Y, мутации BRAF класса III или комбинации двух или более таких мутаций. Подходящие способы экспериментального определения наличия таких мутаций раскрыты в данном документе и известны из уровня техники (например, Domagala et al., Pol J Pathol 2012; 3: 145-164, включенная в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте).

[87] Термин "нарушение" используется в данном документе для обозначения заболевания, состояния или болезни и используется взаимозаменяемо с этими терминами, если не указано иное.

[88] "Эффективное количество", когда используется в связи с соединением, представляет собой количество, эффективное для лечения или предотвращения заболевания или нарушения у субъекта, как описано в данном документе.

[89] Термин "ингибитор" означает соединение, которое не позволяет биомолекуле (например, белку, нуклеиновой кислоте) завершить или инициировать реакцию.

Ингибитор может ингибировать реакцию конкурентным, неконкурентным или отличным от конкурентного путем. Иллюстративные ингибиторы включают без ограничения нуклеиновые кислоты, ДНК, РНК, shRNA, siRNA, белки, белковые миметики, пептиды, пептидомиметики, антитела, малые молекулы, химические вещества, аналоги, которые имитируют сайт связывания фермента, рецептора или другого белка, например, который вовлечен в передачу сигнала, терапевтические средства, фармацевтические композиции, лекарственные средства и комбинации вышеперечисленного. В некоторых вариантах осуществления ингибитор может представлять собой молекулы нуклеиновой кислоты, включая без ограничения siRNA, которые снижают содержание функционального белка в клетке. Соответственно, соединения, о которых говорится, что они "способны ингибировать" конкретный белок, например SHP2, содержат любой такой ингибитор.

[90] Термин "монотерапия" относится к способу лечения, включающему введение субъекту одного терапевтического средства, необязательно в виде фармацевтической композиции. Например, монотерапия может предусматривать введение фармацевтической композиции, содержащей терапевтическое средство и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей, вспомогательных веществ, разбавителей и/или поверхностно-активных веществ. Терапевтическое средство может вводиться в эффективном количестве. Терапевтическое средство может вводиться в терапевтически эффективном количестве.

[91] Используемый в данном документе термин "мутация" указывает на любую модификацию нуклеиновой кислоты и/или полипептида, которая приводит к изменению нуклеиновой кислоты или полипептида. Термин "мутация" может включать, например, точковые мутации, делеции или вставки одного или нескольких остатков в полинуклеотиде, которые включают изменения, возникающие в пределах белок-кодирующей области, а также изменения в областях за пределами белок-кодирующей последовательности, как, например, без ограничения в регуляторной или промоторной последовательностях, а также амплификации и/или хромосомные разрывы или транслокации.

[92] Термины "потеря функции NF1" и "NF1LOF" используются в данном документе взаимозаменяемо для обозначения любой мутации, которая делает фермент NF1

каталитически неактивным или которая приводит к незначительной продукции транскрипта или белка NF1 или ее отсутствию. Как известно, более 2600 различных мутаций NF1 являются наследственными, и более 80% всех конститутивных мутаций NF1 являются инактивирующими (т. е. мутациями NF1LOF) (Philpott et al., Human Genomics

5 (2017) 11:13, включенная в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте).

[93] "Пациент" или "субъект" представляет собой млекопитающее, например, человека, мышь, крысу, морскую свинку, собаку, кота, лошадь, корову, свинью или отличного от человека примата, такого как обезьяна, шимпанзе, бабуин или макак-резус.

[94] Термин "предотвращать" или "предотвращение" по отношению к субъекту 10 относится к препятствованию поражения субъекта заболеванием или нарушением. Предотвращение включает профилактическое лечение. Например, предотвращение может включать введение субъекту соединения, раскрытого в данном документе, до поражения субъекта заболеванием, и введение будет препятствовать поражению субъекта заболеванием.

15 [95] Термин "обеспечение субъекта" терапевтическим средством, например, ингибитором SHP2, включает введение такого средства.

[96] Термины "путь RAS" и "путь RAS/MAPK" используются в данном документе 20 взаимозаменяемо для обозначения каскада передачи сигнала вниз от различных рецепторов факторов роста на клеточной поверхности, при этом активация RAS (и его различных изоформ и аллелотипов) является центральным событием, запускающим различные клеточные эффекторные события, которые определяют пролиферацию, активацию, дифференцировку, мобилизацию и другие функциональные свойства клетки. SHP2 доставляет положительные сигналы от рецепторов факторов роста в цикл активации/деактивации RAS, который модулируется под действием факторов обмена 25 гуаниновых нуклеотидов (GEF, таких как SOS1), которые загружают GTP на RAS с образованием функционально активного GTP-связанного RAS, а также GTPаза-ускоряющих белков (GAP, таких как NF1), которые облегчают прекращение сигналов за счет превращения GTP в GDP. GTP-связанный RAS, образуемый в данном цикле, доставляет необходимые положительные сигналы к серии серин/треониновых киназ, 30 включая RAF- и MAP-киназы, от которых исходят дополнительные сигналы для осуществления различных клеточных эффекторных функций.

[97] Термины "мутация пути RAS" и "активирующая мутация пути RAS/MAPK" 35 используются в данном документе взаимозаменяемо для обозначения мутации в гене, кодирующем белок, непосредственно вовлеченный в процессы в пути сигналинга RAS/MAPK и/или регулирующего (или положительно, или отрицательно) данный путь сигналинга, что делает путь активным, где такая мутация может повышать, изменять или снижать уровень активности указанного белка. Такие белки включают без ограничения Ras, Raf, NF1, SOS и специфические изоформы или соответствующие им аллелотипы.

40 [98] Термин "опухоль, связанная с RTK" относится к опухоли, содержащей клетку с одной или несколькими онкогенными мутациями RTK, или к белку, который является частью комплекса сигналинга с участием RTK, который вызывает высокие уровни сигналинга с участием RTK. Некоторые такие клетки можно рассматривать как "зависимые" от RTK, и ингибирование сигналинга с участием RTK приводит к 45 одновременной супрессии нижележащих путей, что зачастую приводит к клеточному росту, остановке клеточного цикла и гибели клетки. Опухоли, связанные с RTK, включают без ограничения виды немелкоклеточного рака легкого (NSCLC) с мутациями в EGFR или ALK.

[99] Термин "SHP2" означает "фосфатаза, содержащая Src-гомологичный домен-2", также известная как SH-PTP2, SH-PTP3, Src, PTP1D, PTP2C, SAP-2 или PTPN11.

[100] Термины "ингибитор SHP2" и "ингибитор SHP2" используются взаимозаменяемо.

[101] Термин "SOS" (например, "мутация SOS") относится к генам SOS, которые, как известно из уровня техники, включают белки фактора обмена гуаниновых нуклеотидов RAS, которые активируются под действием рецепторных тирозинкиназ для стимуляции GTP-загрузки RAS и сигналинга. Термин SOS включает все гомологи SOS, которые стимулируют обмен Ras-связанного GDP на GTP. В конкретных вариантах осуществления SOS относится конкретно к "гомологу 1 сына sevenless" ("SOS1").

[102] Упоминание "подтипа" клетки (например, подтип NF1LOF, подтип KRASG12C, подтип KRASG12S, подтип KRASG12D, подтип KRASG12V) означает, что клетка содержит генную мутацию, кодирующую изменение в белке указанного типа. Например, клетка, классифицированная как клетка "подтипа NF1LOF", содержит мутацию, которая приводит к потере функции NF1; клетка, классифицированная как клетка "подтипа KRASG12C", содержит по меньшей мере один аллель KRAS, который кодирует аминокислотную замену цистеина на глицин в положении 12 (G12C); и, аналогичным образом, другие клетки конкретного подтипа (например, подтипов KRASG12D, KRASG12S и KRASG12V) содержат по меньшей мере один аллель с указанной мутацией (например, мутацией KRASG12D, мутацией KRASG12S или мутацией KRASG12V соответственно). Если не отмечено иное, все положения аминокислотных замен, на которые ссылаются в данном документе (такие как, например, "G12C" в KRASG12C) соответствуют заменам в версии указанного белка у человека, т. е. KRASG12C относится к замене G→C в положении 12 KRAS человека.

[103] "Терапевтическое средство" представляет собой любое вещество, например, соединение или композицию, способное лечить заболевание или нарушение. В некоторых вариантах осуществления терапевтические средства, которые применимы в связи с настоящим изобретением, включают без ограничения ингибиторы SHP2, ингибиторы ALK, ингибиторы MEK, ингибиторы RTK (TKI) и противораковые химиотерапевтические препараты. Множество таких ингибиторов известны из уровня техники и раскрыты в данном документе.

[104] Термины "терапевтически эффективное количество", "терапевтическая доза", "профилактически эффективное количество" или "диагностически эффективное количество" означают количество лекарственного средства, например, ингибитора SHP2, необходимое для того, чтобы после его введения вызвать требуемый биологический ответ.

[105] Термин "лечение" или "осуществление лечения" с точки зрения субъекта относится к улучшению по меньшей мере одного симптома, патологии или маркера заболевания или нарушения у субъекта, либо непосредственно, либо за счет усиления эффекта другого лечения. Лечение включает излечение, улучшение или по меньшей мере частичное облегчение нарушения, и может включать даже минимальные изменения или улучшения одного или нескольких измеримых маркеров заболевания или состояния, которое подвергается лечению. "Лечение" или "осуществление лечения" не обязательно указывает на полное устранение или излечение заболевания или состояния или симптомов, ассоциированных с ним. Субъектом, получающим данное лечение, является любой субъект, нуждающийся в этом. Иллюстративные маркеры клинического улучшения будут очевидны специалистам в данной области техники.

Обзор

[106] Настоящее изобретение *inter alia* относится к композициям, способам и наборам

для лечения или предотвращения заболевания или нарушения (например, рака) с помощью ингибитора SHP2 отдельно или в комбинации с другим подходящим терапевтическим средством.

[107] SHP2 представляет собой важную эффекторную молекулу сигналинга для целого ряда рецепторных тирозинкиназ (RTK), включая рецепторы фактора роста тромбоцитов (PDGFR), фактора роста фибробластов (FGFR) и эпидермального фактора роста (EGFR). SHP2 также представляет собой важную молекулу сигналинга, которая регулирует активацию пути митоген-активируемых протеинкиназ (MAP), который может приводить к трансформации клетки, предпосылке к развитию рака. Например, SHP2 вовлечена в сигналинг через сигнальные пути Ras-митоген-активируемой протеинкиназы, JAK-STAT и/или путь фосфоинозитол-3-киназы-АКТ. SHP2 опосредует активацию MAP-киназ Erk1 и Erk2 (Erk1/2, Erk) под действием рецепторных тирозинкиназ, таких как ErbB1, ErbB2 и c-Met, за счет модулирования активации RAS.

[108] SHP2 имеет два N-концевые Src-гомологических домена типа 2 (N-SH2 и C-SH2), каталитический домен (PTP) и C-концевой хвост. Два SH2-домена контролируют внутриклеточную локализацию и функциональное регулирование SHP2. Молекула существует в неактивной конформации, ингибирующей свою собственную активность за счет связывающей сети, включающей остатки как N-SH2-, так и PTP-доменов. В ответ на стимуляцию фактором роста SHP2 связывается с аппаратом RTK-сигналинга, и это индуцирует конформационное изменение, которое приводит к активации SHP2.

[109] Была установлена ассоциация активирующих мутаций SHP2 с патологиями развития, такими как синдром Нунан и синдром LEOPARD, и они также могут быть обнаружены при многих типах рака человека, включая большинство опухолей, связанных с RTK, лейкоз, рак легкого и молочной железы, карциному желудка, анапластическую крупноклеточную лимфому, глиобластому и нейробластому.

[110] Кроме того, SHP2 играет роль в передаче сигналов, исходящих от молекул иммунных контрольных точек, включая без ограничения белок-1 запрограммированной клеточной гибели (PD-1) и белок-4, ассоциированный с цитотоксическими Т-лимфоцитами (CTLA-4). В данном контексте ингибирование функций SHP2 может стимулировать активацию иммунных клеток, молекулы контрольных точек, в том числе противоопухолевые иммунные ответы.

[111] Ранее было раскрыто, что как нокдаун экспрессии SHP2 с применением технологии RNAi, так и ингибирование SHP2 с помощью аллостерического низкомолекулярного ингибитора препятствуют сигналингу от различных RTK, вовлеченных в запуск роста раковых клеток. Однако, в данной работе также был сделан вывод о том, что такие подходы могли быть неэффективными при блокировке сигналинга, обуславливающего рост, в клетках, в которых рост запускается мутациями в белках, которые действуют ниже RTK, такими как содержащие активирующие мутации в белках Ras или Raf (Chen, Ying-Nan P. 148 Nature Vol 535 7 July 2016 на стр. 151).

[112] Соответственно, в некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к неожиданному обнаружению того, что, вопреки сведениям из предшествующего уровня техники, определенные субпопуляции клеток, несущих определенные онкогенные мутации пути RAS (например, мутации KRASG12C), являются чувствительными к ингибированию SHP2, и на них можно эффективно воздействовать с помощью ингибиторов SHP2 (см., например, пример 1). Например, в настоящем изобретении продемонстрировано, что определенные субпопуляции раковых клеток, несущих определенные мутации KRAS (например, мутации KRASG12C) или мутации NF1LOF, являются чувствительными к ингибированию SHP2, и что ингибирование SHP2

является эффективным средством для предотвращения и замедления возникновения резистентности опухоли к различным терапевтическим средствам, включая средства противораковой терапии (например, ингибиторы MAPK), и эффективным средством для повторной сенсibilизации опухоли, которая является резистентной к средству противораковой терапии (например, ингибитору MAPK), в отношении такого ингибитора, в частности, в контексте мутаций пути Ras. Аналогичным образом в настоящем изобретении продемонстрировано, что некоторые субпопуляции раковых клеток, несущих определенные мутации гена BRAF (например, мутации BRAF класса 3) или мутации гена MEK (например, мутации MEK1 класса 1), являются чувствительными к ингибированию SHP2 и что ингибирование SHP2 является эффективным средством для предотвращения и замедления возникновения резистентности опухоли к различным терапевтическим средствам, включая средства противораковой терапии (например, ингибиторы MAPK, ингибиторы MEK, ингибиторы Erk и т. д.), и является эффективным способом для повторной сенсibilизации опухоли, которая является резистентной к средству противораковой терапии (например, ингибитору MAPK), в отношении такого ингибитора, в частности, в контексте мутаций пути Ras.

[113] Наблюдение того, что ингибитор SHP2 может подавлять некоторые, но не все, мутантные по KRAS клетки, может зависеть от особенностей нуклеотидного цикла, обеспечиваемого конкретной мутацией KRAS, и ее соответствующей зависимости от входящих факторов передачи сигнала для поддержания высоких уровней активного GTP-связанного состояния. Действительно, Patricelli и соавторы продемонстрировали, что KRASG12C не является конститутивно и полностью активным белком, а скорее нуклеотидное состояние KRASG12C находится в состоянии динамического изменения, которое может модулироваться под действием факторов сигналинга выше по сигнальному пути (Patricelli et al., Cancer Discov. 2016 Mar;6(3):316-29, включенная в данный документ посредством ссылки в полном объеме). Аналогичным образом, в клетках, которые характеризуются мутацией потери функции активирующего GTPазу белка (GAP), например, NF1LOF, наблюдается сдвиг в направлении активного GTP-связанного состояния RAS, которое запускает передачу сигнала к RAS-эффекторам и чрезмерную зависимость от роста. В таких клетках RAS дикого типа подвергается нуклеотидному циклу, что, как и в случае KRASG12C, делает его чувствительным к входящей информации от вышележащего сигналинга для поддержания высокоактивного состояния. В настоящем изобретении чувствительность линий с KRASG12C и NF1LOF к аллостерическому ингибитору SHP2 отражает модуляцию таких вышележащих факторов, и, следовательно, состояние нуклеотидов в мутантном RAS/RAS WT под действием ингибитора.

[114] Таким образом, в настоящем изобретении предусмотрены, по меньшей мере частично, композиции, способы и наборы для идентификации, оценки и/или лечения восприимчивого к лечению заболевания или состояния (например, рака или опухоли, таких как, например, онкоген-ассоциированные рак или опухоль), которые включают ингибитор SHP2 отдельно или в комбинации с другим противораковым терапевтическим средством (например, ингибитором пути MAP-киназы).

[115] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предусмотрен способ стратификации пациента на основании наличия или отсутствия мутации пути RAS или на основании конкретного подтипа такой мутации. Используемая в данном документе "стратификация пациента" означает классификацию одного или нескольких пациентов как имеющих заболевание или нарушение (например, рак), которое с большой

вероятностью поддается лечению с применением ингибитора SHP2 или с малой вероятностью поддается такому лечению. Стратификация пациента может предусматривать классификацию пациента как имеющего опухоль, которая является чувствительной к лечению с помощью ингибитора SHP2. Стратификация пациента может основываться на наличии или отсутствии опухоли, содержащей одну или более клеток, содержащих мутацию пути RAS, которая делает мутированный белок зависимым от потока сигналинга через SHP2. Используемый в данном документе термин "по меньшей мере частично зависимым от потока сигналинга через SHP2", в случае применения в связи с мутацией, например мутацией пути RAS, относится к мутации, которая делает функцию мутировавшего белка восприимчивой к модуляции под действием SHP2 и эффектам его ингибиторов. Мутация пути RAS может встречаться в одном или нескольких белках, выбранных из KRAS, NRAS, HRAS, ARAF, BRAF, CRAF, SOS, MEK (например, MEK1) и NF1. Мутация пути RAS может встречаться в одном или нескольких белках, выбранных из KRAS, NRAS, HRAS, BRAF, SOS и NF1. В конкретных вариантах осуществления мутация в KRAS, NRAS, HRAS, BRAF, SOS, MEK (например, MEK1) или NF1 делает мутированный белок чувствительным к входящей информации от вышележащего сигналинга для поддержания высокоактивного состояния. Для входящей информации от вышележащего сигналинга может требоваться SHP2. Используемый в данном документе термин "чувствительный к входящей информации от вышележащего сигналинга для поддержания высокоактивного состояния" означает, что для поддержания активного состояния белка (например, GTP-RAS) требуется входящая информация от вышележащего сигналинга (например, сигналинг через SHP2), и модуляция такой входящей информации (например, за счет ингибирования SHP2) приводит к изменению активного состояния белка (например, как показано в данном документе, ингибирование SHP2 приводит к снижению уровней RAS-GTP (ФИГ. 4-5); таким образом, RAS является чувствительным к входящей информации от вышележащего сигналинга для поддержания высокоактивного состояния). Такие мутации могут включать без ограничения одну или несколько из следующих мутаций: KRASG12A; KRASG12C; KRASG12D; KRASG12S; KRASG12V; мутацию NF1LOF; мутацию NF1LOF; мутацию BRAF класса 3; мутацию MEK1 класса 1; мутацию MEK1 класса 2 и мутации в SOS. Такие мутации могут включать без ограничения одну или несколько из следующих мутаций: KRASG12A; KRASG12C; KRASG12D; KRASG12S; KRASG12V; мутацию NF1LOF; мутацию NF1LOF; мутацию BRAF класса 3 и мутации в SOS.

[116] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предусмотрен способ стратификации субъекта, включающий: (а) определение того, содержит ли клетка от субъекта мутацию пути RAS, выбранную из группы, состоящей из KRASG12A; KRASG12C; KRASG12D; KRASG12S; KRASG12V; мутации NF1LOF; мутации BRAF класса 3; мутации MEK 1 класса 1; мутации MEK1 класса 2 и мутации/амплификации SOS; (b) введение субъекту ингибитора SHP2; (c) необязательно введение субъекту дополнительного терапевтического средства (например, противоракового терапевтического средства).

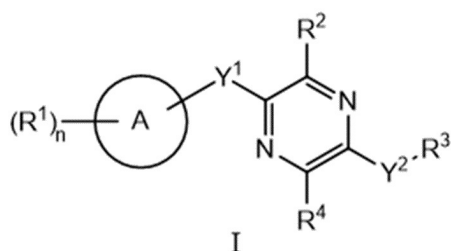
[117] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предусмотрен способ стратификации субъекта, включающий: (а) определение того, содержит ли клетка от субъекта мутацию пути RAS, выбранную из группы, состоящей из KRASG12A; KRASG12C; KRASG12D; KRASG12S; KRASG12V; мутации NF1LOF; мутации BRAF класса 3 и мутации/амплификации SOS; (b) введение субъекту ингибитора SHP2; (c) необязательно введение субъекту дополнительного терапевтического средства (например, противоракового терапевтического средства).

[118] Любое заболевание или состояние, ассоциированное с мутацией пути RAS, может быть установлено, оценено и/или подвергнуто лечению в соответствии с настоящим изобретением. В конкретных вариантах осуществления мутация пути RAS делает мутированный белок зависимым от потока сигналинга через SHP2. Несколько таких заболеваний или состояний, содержащих мутации пути RAS, известны из уровня техники. Например, в определенных вариантах осуществления настоящего изобретения предусмотрены способы лечения заболевания или состояния, выбранных без ограничения из синдрома Нунан (например, синдрома Нунан, обусловленного механизмом, отличным от мутации SHP2), синдрома LEOPARD (например, синдрома LEOPARD, обусловленного механизмом, отличным от мутации SHP2); опухолей кроветворной и лимфоидной системы, включая миелопролиферативные синдромы, миелодиспластические синдромы и лейкоз, например, острый миелоидный лейкоз и виды ювенильного миеломоноцитарного лейкоза; рака пищевода; рака молочной железы; рака легкого; рака толстой кишки; рака желудка, нейробластомы, рака мочевого пузыря, рака предстательной железы; глиобластомы; уротелиальной карциномы, рака матки, железистой цистаденокарциномы и серозной цистаденокарциномы яичника, параганглиомы, феохромоцитомы, рака поджелудочной железы, адренокортикальной карциномы, аденокарциномы желудка, саркомы, рабдомиосаркомы, лимфомы, рака головы и шеи, рака кожи, рака брюшины, рака кишечника (тонкого и толстого кишечника), рака щитовидной железы, рака эндометрия, рака желчного протока, рака мягких тканей, рака яичников, рака центральной нервной системы (например, первичной лимфомы ЦНС), желудочного рака, рака гипофиза, рака половых путей, рака мочевого тракта, рака слюнной железы, рака шейки матки, рака печени, рака глаз, рака надпочечника, рака вегетативного ганглия, рака верхних отделов желудочно-кишечного тракта и дыхательных путей, рака кости, рака яичка, рака плевры, рака почки, рака полового члена, рака паращитовидной железы, рака оболочки головного мозга, рака вульвы и меланомы, которые включают способ, раскрытый в данном документе, такой как, например, предусматривающий средство монотерапии или средство комбинированной терапии, раскрытые в данном документе.

[119] В различных вариантах осуществления способы лечения таких заболеваний или нарушений предусматривают введение субъекту эффективного количества ингибитора SHP2 или композиции (например, фармацевтической композиции), содержащей ингибитор SHP2. Любое соединение или вещество, способное к ингибированию SHP2, можно использовать применительно к настоящему изобретению для ингибирования SHP2. Неограничивающие примеры таких ингибиторов SHP2 известны из уровня техники и раскрыты в данном документе. Например, в композициях и способах описанных в данном документе, могут использоваться один или несколько ингибиторов SHP2, выбранных без ограничения из любого ингибитора SHP2, раскрытого в Chen, Ying-Nan P et al., 148 Nature Vol 535 7 July 2016, включенной в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте, включая SHP099, раскрытый в ней. В композициях и способах, описанных в данном документе, могут использоваться один или несколько ингибиторов SHP2, выбранных без ограничения из любого ингибитора SHP2, раскрытого в РСТ-заявке РСТ/US2017/041577 (WO2018013597), которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. В композициях и способах, описанных в данном документе, могут использоваться один или несколько ингибиторов SHP2, выбранных без ограничения из любого ингибитора SHP2, раскрытого в РСТ-заявках РСТ/IB2015/050343 (WO2015107493); РСТ/IB2015/050344 (WO2015107494); РСТ/IB2015/050345 (WO201507495); РСТ/IB2016/053548 (WO2016/203404); РСТ/IB2016/

053549 (WO2016203405); PCT/IB2016/053550 (WO2016203406); PCT/US2010/045817 (WO2011022440); PCT/US2017/021784 (WO2017156397), и PCT/US2016/060787 (WO2017079723); и PCT/CN2017/087471 (WO 2017211303), каждая из которых включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. В композициях и способах, описанных в данном документе, могут использоваться один или несколько ингибиторов SHP2, выбранных без ограничения из любого ингибитора SHP2, раскрытого в Chen L, et al., Mol Pharmacol. 2006 Aug; 70(2):562-70, включенной в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте, включая NSC-87877, раскрытый в ней. В композициях и способах, описанных в данном документе, может использоваться TNO155, описанный под идентификатором исследования в ClinicalTrials.gov: NCT03114319, доступного по ссылке: clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03114319, включенной в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. В композициях и способах, описанных в данном документе, могут использоваться один или несколько ингибиторов SHP2, выбранных без ограничения из соединения А, раскрытого в данном документе; соединения В, раскрытого в данном документе; соединения С, раскрытого в данном документе; соединения, являющегося ингибитором SHP2, которое имеет формулу I, формулу II, формулу III, формулу I-V1, формулу I-V2, формулу I-W, формулу I-X, формулу I-Y, формулу I-Z, формулу IV, формулу V, формулу VI, формулу IV-X, формулу IV-Y, формулу IV-Z, формулу VII, формулу VIII, формулу IX и формулу X, раскрытого в данном документе; соединения из таблицы 1, раскрытой в данном документе; и соединения из таблицы 2, раскрытой в данном документе.

[120] Один аспект настоящего изобретения относится к соединениям формулы I,



и их фармацевтически приемлемым солям, пролекарствам, сольватам, гидратам, таутомерам или изомерам, где:

А представляет собой 5-12-членный моноциклический или полициклический циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

Y^1 представляет собой -S- или прямую связь;

Y^2 представляет собой $-NR^a$ -, $-(CR^a)_m$ -, $-C(O)$ -, $-C(R^a)_2NH$ -, $-(CR^a)_mO$ -, $-C(O)N(R^a)$ -, $-N(R^a)C(O)$ -, $-S(O)_2N(R^a)$ -, $-N(R^a)S(O)_2$ -, $-N(R^a)C(O)N(R^a)$ -, $-N(R^a)C(S)N(R^a)$ -, $-C(O)O$ -, $-OC(O)$ -, $-OC(O)N(R^a)$ -, $-N(R^a)C(O)O$ -, $-C(O)N(R^a)O$ -, $-N(R^a)C(S)$ -, $-C(S)N(R^a)$ - или $-OC(O)O$ -; при этом связь по левую сторону Y^2 , как изображено, представляет собой связь с пиразиновым кольцом, а связь по правую сторону фрагмента Y^2 представляет собой связь с R^3 ;

R^1 независимо в каждом случае представляет собой -H, -D, $-C_1$ - C_6 алкил, $-C_2$ - C_6 алкенил, $-C_4$ - C_8 циклоалкенил, $-C_2$ - C_6 алкинил, $-C_3$ - C_8 циклоалкил, -OH, галоген, $-NO_2$, -CN, $-NR^5R^6$,

-SR⁵, -S(O)₂NR⁵R⁶, -S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)₂R⁶, -S(O)NR⁵R⁶, -S(O)R⁵,
 -NR⁵S(O)NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)R⁶, -C(O)R⁵ или -CO₂R⁵, при этом каждый алкил, алкенил,
 циклоалкенил, алкинил или циклоалкил необязательно замещен одним или несколькими
 5 из -OH, галогена, -NO₂, оксо, -CN, -R⁵, -OR⁵, -NR⁵R⁶, -SR⁵, -S(O)₂NR⁵R⁶, -S(O)₂R⁵, -NR⁵S
 (O)₂NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)₂R⁶,

-S(O)NR⁵R⁶, -S(O)R⁵, -NR⁵S(O)NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)R⁶, гетероцикла, арила или гетероарила;

10 R² независимо представляет собой -OR^b, -CN, -C₁-C₆алкил, -C₂-C₆алкенил,
 -C₄-C₈циклоалкенил,

-C₂-C₆алкинил, -C₃-C₈циклоалкил, арил, гетероциклил, содержащий 1-5 гетероатомов,
 выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O, или гетероарил, содержащий 1-5
 15 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O; при этом каждый алкил,
 алкенил, циклоалкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил
 необязательно замещен одним или несколькими из -OH, галогена, -NO₂, оксо, -CN, -R⁵,
 -OR⁵, -NR⁵R⁶, -SR⁵, -S(O)₂NR⁵R⁶, -S(O)₂R⁵,

20 -NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)₂R⁶, -S(O)NR⁵R⁶, -S(O)R⁵, -NR⁵S(O)NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)R⁶,
 гетероцикла, арила или гетероарила; и при этом гетероциклил или гетероарил не
 присоединен посредством атома азота;

R^a независимо в каждом случае представляет собой -H, -D, -OH, -C₃-C₈циклоалкил
 25 или -C₁-C₆алкил, при этом каждый алкил или циклоалкил необязательно замещен одним
 или несколькими -NH₂, причем 2 R^a вместе с атомом углерода, к которому они оба
 присоединены, могут объединяться с образованием 3-8-членного циклоалкила;

R^b независимо в каждом случае представляет собой -H, -D, -C₁-C₆алкил,
 30 -C₃-C₈циклоалкил, -C₂-C₆алкенил или гетероциклил, содержащий 1-5 гетероатомов,
 выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O; при этом каждый алкил, циклоалкил,
 алкенил или гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими из -OH,
 галогена, -NO₂, оксо, -CN, -R⁵, -OR⁵, -NR⁵R⁶, -SR⁵, -S(O)₂NR⁵R⁶,

35 -S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)₂R⁶, -S(O)NR⁵R⁶, -S(O)R⁵, -NR⁵S(O)NR⁵R⁶,
 -NR⁵S(O)R⁶, гетероцикла, арила или гетероарила;

R³ независимо представляет собой -C₁-C₆алкил или 3-12-членный моноциклический
 или полициклический гетероцикл, при этом каждый алкил или гетероцикл необязательно
 40 замещен одним или несколькими из -C₁-C₆алкила, -OH или -NH₂; или

R³ может объединяться с R^a с образованием 3-12-членного моноциклического или
 полициклического гетероцикла или 5-12-членного спирогетероцикла, при этом каждый
 гетероцикл или спирогетероцикл необязательно замещен одним или несколькими из
 45 -C₁-C₆алкила, -OH или -NH₂;

R⁴ независимо представляет собой -H, -D или -C₁-C₆алкил, при этом каждый алкил
 необязательно замещен одним или несколькими из -OH, -NH₂, галогена или оксо; или

R^a и R^4 вместе с атомом или атомами, к которым они присоединены, могут объединяться с образованием моноциклического или полициклического C_3 - C_{12} циклоалкила или моноциклического или полициклического 3-12-членного гетероцикла, при этом циклоалкил или гетероцикл необязательно замещен оксо;

R^5 и R^6 независимо в каждом случае представляют собой -H, -D, - C_1 - C_6 алкил, - C_2 - C_6 алкенил,

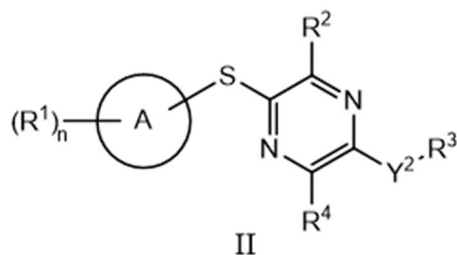
- C_4 - C_8 циклоалкенил, - C_2 - C_6 алкинил, - C_3 - C_8 циклоалкил, моноциклический или полициклический 3-12-членный гетероцикл, -OR⁷, -SR⁷, галоген, -NR⁷R⁸, -NO₂ или -CN;

R^7 и R^8 независимо в каждом случае представляют собой -H, -D, - C_1 - C_6 алкил, - C_2 - C_6 алкенил, - C_4 - C_8 циклоалкенил, - C_2 - C_6 алкинил, - C_3 - C_8 циклоалкил или моноциклический или полициклический 3-12-членный гетероцикл, при этом каждый алкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, циклоалкил или гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими из -OH, -SH, -NH₂, -NO₂ или -CN;

m независимо в каждом случае составляет 1, 2, 3, 4, 5 или 6; и

n независимо в каждом случае составляет 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10.

[121] Другой аспект настоящего изобретения относится к соединениям формулы II,



и их фармацевтически приемлемым солям, пролекарствам, сольватам, гидратам, таутомерам или изомерам, где:

A представляет собой 5-12-членный моноциклический или полициклический циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

Y² представляет собой -NR^a-, -(CR^a)_m-, -C(O)-, -C(R^a)₂NH-, -(CR^a)_mO-, -C(O)N(R^a)-, -N(R^a)C(O)-, -S(O)₂N(R^a)-, -N(R^a)S(O)₂-, -N(R^a)C(O)N(R^a)-, -N(R^a)C(S)N(R^a)-, -C(O)O-,

-OC(O)-, -OC(O)N(R^a)-, -N(R^a)C(O)O-, -C(O)N(R^a)O-, -N(R^a)C(S)-, -C(S)N(R^a)- или

-OC(O)O-; при этом связь по левую сторону Y², как изображено, представляет собой связь с пиримидиновым кольцом, а связь по правую сторону фрагмента Y² представляет собой связь с R³;

R¹ независимо в каждом случае представляет собой -H, -D, - C_1 - C_6 алкил, - C_2 - C_6 алкенил, - C_4 - C_8 циклоалкенил, - C_2 - C_6 алкинил, - C_3 - C_8 циклоалкил, -OH, галоген, -NO₂, -CN, -NR⁵R⁶,

-SR⁵, -S(O)₂NR⁵R⁶, -S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)₂R⁶, -S(O)NR⁵R⁶, -S(O)R⁵,

-NR⁵S(O)NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)R⁶, -C(O)R⁵ или -CO₂R⁵, при этом каждый алкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил или циклоалкил необязательно замещен одним или несколькими из -OH, галогена, -NO₂, оксо, -CN, -R⁵, -OR⁵, -NR⁵R⁶, -SR⁵, -S(O)₂NR⁵R⁶, -S(O)₂R⁵, -NR⁵S

$(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$,

$-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, гетероцикла, арила или гетероарила;

R^2 независимо представляет собой $-OR^b$, $-CN$, $-C_1-C_6$ алкил, $-C_2-C_6$ алкенил,

$-C_4-C_8$ циклоалкенил,

$-C_2-C_6$ алкинил, $-C_3-C_8$ циклоалкил, арил, гетероциклил, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O, или гетероарил, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O; при этом каждый алкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил

необязательно замещен одним или несколькими из $-OH$, галогена, $-NO_2$, оксо, $-CN$, $-R^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$,

$-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$,

гетероцикла, арила или гетероарила; и при этом гетероциклил или гетероарил не присоединен посредством атома азота;

R^a независимо в каждом случае представляет собой $-H$, $-D$, $-OH$, $-C_3-C_8$ циклоалкил или $-C_1-C_6$ алкил, при этом каждый алкил или циклоалкил необязательно замещен одним или несколькими $-NH_2$, причем 2 R^a вместе с атомом углерода, к которому они оба

присоединены, могут объединяться с образованием 3-8-членного циклоалкила;

R^b независимо в каждом случае представляет собой $-H$, $-D$, $-C_1-C_6$ алкил, $-C_3-C_8$ циклоалкил,

$-C_2-C_6$ алкенил или гетероциклил, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O; при этом каждый алкил, циклоалкил, алкенил или гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими из $-OH$, галогена, $-NO_2$, оксо, $-CN$, $-R^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$,

$-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$,

$-NR^5S(O)R^6$, гетероцикла, арила или гетероарила;

R^3 независимо представляет собой $-C_1-C_6$ алкил или 3-12-членный моноциклический или полициклический гетероцикл, при этом каждый алкил или гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими из $-C_1-C_6$ алкила, $-OH$ или $-NH_2$; или

R^3 может объединяться с R^a с образованием 3-12-членного моноциклического или полициклического гетероцикла или 5-12-членного спирогетероцикла, при этом каждый гетероцикл или спирогетероцикл необязательно замещен одним или несколькими из $-C_1-C_6$ алкила, $-OH$ или $-NH_2$;

R^4 независимо представляет собой $-H$, $-D$ или $-C_1-C_6$ алкил, при этом каждый алкил необязательно замещен одним или несколькими из $-OH$, $-NH_2$, галогена или оксо; или

R^a и R^4 вместе с атомом или атомами, к которым они присоединены, могут объединяться с образованием моноциклического или полициклического C_3-C_{12} циклоалкила или моноциклического или полициклического 3-12-членного гетероцикла, при этом циклоалкил или гетероцикл необязательно замещен оксо;

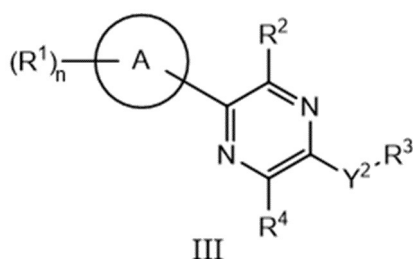
R^5 и R^6 независимо в каждом случае представляют собой -H, -D, -C₁-C₆алкил, -C₂-C₆алкенил, -C₄-C₈циклоалкенил, -C₂-C₆алкинил, -C₃-C₈циклоалкил, моноциклический или полициклический 3-12-членный гетероцикл, -OR⁷, -SR⁷, галоген, -NR⁷R⁸, -NO₂ или -CN;

R^7 и R^8 независимо в каждом случае представляют собой -H, -D, -C₁-C₆алкил, -C₂-C₆алкенил, -C₄-C₈циклоалкенил, -C₂-C₆алкинил, -C₃-C₈циклоалкил или моноциклический или полициклический 3-12-членный гетероцикл, при этом каждый алкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, циклоалкил или гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими из -OH, -SH, -NH₂, -NO₂ или -CN;

m независимо в каждом случае составляет 1, 2, 3, 4, 5 или 6; и

n независимо в каждом случае составляет 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10.

[122] Другой аспект настоящего изобретения относится к соединениям формулы III,



и их фармацевтически приемлемым солям, пролекарствам, сольватам, гидратам, таутомерам или изомерам, где:

A представляет собой 5-12-членный моноциклический или полициклический циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

Y^2 представляет собой -NR^a-, -(CR^a)_m-, -C(O)-, -C(R^a)₂NH-, -(CR^a)_mO-, -C(O)N(R^a)-, -N(R^a)C(O)-, -S(O)₂N(R^a)-, -N(R^a)S(O)₂-, -N(R^a)C(O)N(R^a)-, -N(R^a)C(S)N(R^a)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -OC(O)N(R^a)-, -N(R^a)C(O)O-, -C(O)N(R^a)O-, -N(R^a)C(S)-, -C(S)N(R^a)- или -OC(O)O-; при этом связь по левую сторону Y^2 , как изображено, представляет собой связь с пиразиновым кольцом, а связь по правую сторону фрагмента Y^2 представляет собой связь с R³;

R^1 независимо в каждом случае представляет собой -H, -D, -C₁-C₆алкил, -C₂-C₆алкенил, -C₄-C₈циклоалкенил, -C₂-C₆алкинил, -C₃-C₈циклоалкил, -OH, галоген, -NO₂, -CN, -NR⁵R⁶,

-SR⁵, -S(O)₂NR⁵R⁶, -S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)₂R⁶, -S(O)NR⁵R⁶, -S(O)R⁵, -NR⁵S(O)NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)R⁶, -C(O)R⁵ или -CO₂R⁵, при этом каждый алкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил или циклоалкил необязательно замещен одним или несколькими из -OH, галогена, -NO₂, оксо, -CN, -R⁵, -OR⁵, -NR⁵R⁶, -SR⁵, -S(O)₂NR⁵R⁶, -S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)₂R⁶,

-S(O)NR⁵R⁶, -S(O)R⁵, -NR⁵S(O)NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)R⁶, гетероцикла, арила или гетероарила;

R^2 независимо представляет собой $-OR^b$, $-CN$, $-C_1-C_6$ алкил, $-C_2-C_6$ алкенил, $-C_4-C_8$ циклоалкенил,

$-C_2-C_6$ алкинил, $-C_3-C_8$ циклоалкил, арил, гетероциклил, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O, или гетероарил, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O; при этом каждый алкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещен одним или несколькими из $-OH$, галогена, $-NO_2$, оксо, $-CN$, $-R^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$,

$-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, гетероцикла, арила или гетероарила; и при этом гетероциклил или гетероарил не присоединен посредством атома азота;

R^a независимо в каждом случае представляет собой $-H$, $-D$, $-OH$, $-C_3-C_8$ циклоалкил или $-C_1-C_6$ алкил, при этом каждый алкил или циклоалкил необязательно замещен одним или несколькими $-NH_2$, причем 2 R^a вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, могут объединяться с образованием 3-8-членного циклоалкила;

R^b независимо в каждом случае представляет собой $-H$, $-D$, $-C_1-C_6$ алкил, $-C_3-C_8$ циклоалкил,

$-C_2-C_6$ алкенил или гетероциклил, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O; при этом каждый алкил, циклоалкил, алкенил или гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими из $-OH$, галогена, $-NO_2$, оксо, $-CN$, $-R^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$,

$-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, гетероцикла, арила или гетероарила;

R^3 независимо представляет собой $-C_1-C_6$ алкил или 3-12-членный моноциклический или полициклический гетероцикл, при этом каждый алкил или гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими из $-C_1-C_6$ алкила, $-OH$ или $-NH_2$; или

R^3 может объединяться с R^a с образованием 3-12-членного моноциклического или полициклического гетероцикла или 5-12-членного спирогетероцикла, при этом каждый гетероцикл или спирогетероцикл необязательно замещен одним или несколькими из $-C_1-C_6$ алкила, $-OH$ или $-NH_2$;

R^4 независимо представляет собой $-H$, $-D$ или $-C_1-C_6$ алкил, при этом каждый алкил необязательно замещен одним или несколькими из $-OH$, $-NH_2$, галогена или оксо; или

R^a и R^4 вместе с атомом или атомами, к которым они присоединены, могут объединяться с образованием моноциклического или полициклического C_3-C_{12} циклоалкила или моноциклического или полициклического 3-12-членного гетероцикла, при этом циклоалкил или гетероцикл необязательно замещен оксо;

R^5 и R^6 независимо в каждом случае представляют собой $-H$, $-D$, $-C_1-C_6$ алкил, $-C_2-C_6$ алкенил, $-C_4-C_8$ циклоалкенил, $-C_2-C_6$ алкинил, $-C_3-C_8$ циклоалкил,

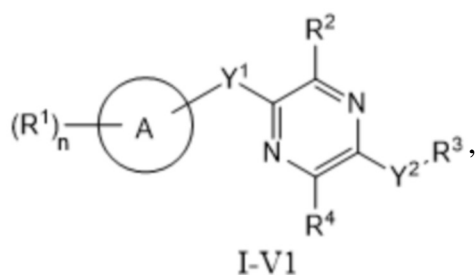
моноциклический или полициклический 3-12-членный гетероцикл, $-OR^7$, $-SR^7$, галоген, $-NR^7R^8$, $-NO_2$ или $-CN$;

R^7 и R^8 независимо в каждом случае представляют собой $-H$, $-D$, $-C_1-C_6$ алкил, $-C_2-C_6$ алкенил, $-C_4-C_8$ циклоалкенил, $-C_2-C_6$ алкинил, $-C_3-C_8$ циклоалкил или моноциклический или полициклический 3-12-членный гетероцикл, при этом каждый алкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, циклоалкил или гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими из $-OH$, $-SH$, $-NH_2$, $-NO_2$ или $-CN$;

m независимо в каждом случае составляет 1, 2, 3, 4, 5 или 6; и

n независимо в каждом случае составляет 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10.

[123] Один аспект настоящего изобретения относится к соединениям формулы I-V1,



и их фармацевтически приемлемым солям, пролекарствам, сольватам, гидратам, таутомерам или изомерам, где:

A представляет собой циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил, при этом циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил являются 5-12-членными моноциклическими или 5-12-членными полициклическими;

Y^1 представляет собой $-S-$, прямую связь, $-NH-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2-NH-$, $-C(=CH_2)-$, $-CH-$ или $-S(O)-$;

Y^2 представляет собой $-NR^a-$, при этом связь по левую сторону Y^2 , как изображено, представляет собой связь с пиримидиновым кольцом, а связь по правую сторону фрагмента Y^2 , как изображено, представляет собой связь с R^3 ;

R^a и R^4 вместе с атомом или атомами, к которым они присоединены, объединяются с образованием моноциклического или полициклического C_3-C_{12} циклоалкила или моноциклического или полициклического 3-12-членного гетероцикла, при этом циклоалкил или гетероцикл необязательно замещен оксо; при этом гетероцикл необязательно содержит $-S(O)_2-$ в гетероцикле;

R^1 независимо в каждом случае представляет собой $-H$, $-D$, $-C_1-C_6$ алкил, $-C_2-C_6$ алкенил, $-C_4-C_8$ циклоалкенил, $-C_2-C_6$ алкинил, $-C_3-C_8$ циклоалкил, $-OH$, $-OR^6$, галоген, $-NO_2$, $-CN$,

$-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, $-C(O)R^5$, $-CO_2R^5$, $-C(O)NR^5R^6$, $-NR^5C(O)R^6$,

моноциклический или полициклический гетероцикл, спирогетероцикл, гетероарил или оксо, при этом каждый алкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, циклоалкил, гетероцикл, спирогетероцикл или гетероарил необязательно замещен одним или несколькими из $-OH$, галогена, $-NO_2$, оксо, $=O$, $-CN$, $-R^5$, $-OR^5$,

$-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{SR}^5$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$,
 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{R}^6$, гетероцикла, арила или гетероарила;

R^2 независимо представляет собой $-\text{NH}_2$, $-\text{OR}^b$, $-\text{CN}$, $-\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $-\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенил,
 $-\text{C}_4\text{-C}_8$ циклоалкенил,

$-\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинил, галоген, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкил, арил, гетероциклил, содержащий
 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O, или гетероарил,
 содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O; при
 этом каждый алкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил
 или гетероарил необязательно замещен одним или несколькими из $-\text{OH}$, галогена, $-\text{NO}_2$,
 оксо, $-\text{CN}$, $-\text{R}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{SR}^5$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$,

$-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$,

$-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{R}^6$, гетероцикла, арила или гетероарила; и при этом гетероциклил или
 гетероарил не присоединен посредством атома азота;

R^b независимо в каждом случае представляет собой $-\text{H}$, $-\text{D}$, $-\text{OH}$, $-\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил,
 $-\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкил,

$-\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенил, $-(\text{CH}_2)_n$ -арил, гетероциклил, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных
 из группы, состоящей из N, S, P и O, или гетероарил, содержащий 1-5 гетероатомов,
 выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O; где каждый алкил, циклоалкил, алкенил,
 гетероцикл, гетероарил или $-(\text{CH}_2)_n$ -арил необязательно замещен одним или несколькими
 из $-\text{OH}$, галогена, $-\text{NO}_2$, оксо, $-\text{CN}$, $-\text{R}^5$,

$-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{SR}^5$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$,
 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})\text{R}^6$, гетероцикла, арила,
 гетероарила, $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$, $-\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$ или $-\text{CH}_2\text{F}$;

R^3 независимо представляет собой $-\text{H}$, $-\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, 3-12-членный моноциклический
 или полициклический гетероцикл, 5-12-членный спирогетероцикл, $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкил или
 $-(\text{CH}_2)_n\text{-R}^b$, при этом каждый алкил, спирогетероцикл, гетероцикл или циклоалкил
 необязательно замещен одним или несколькими из $-\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OR}^b$,
 $-\text{NHR}^b$, $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$, гетероциклила или спирогетероциклила;

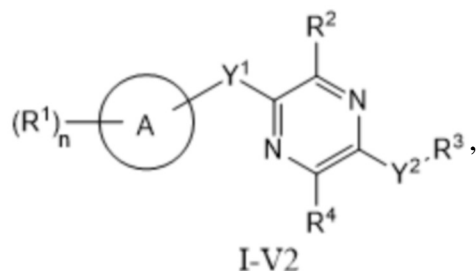
R^5 и R^6 независимо в каждом случае представляют собой $-\text{H}$, $-\text{D}$, $-\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил,
 $-\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенил, $-\text{C}_4\text{-C}_8$ циклоалкенил, $-\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинил, $-\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкил,
 моноциклический или полициклический 3-12-членный гетероцикл, $-\text{OR}^7$, $-\text{SR}^7$, галоген,
 $-\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CF}_3$ или $-\text{CN}$;

R^7 и R^8 независимо в каждом случае представляют собой $-\text{H}$, $-\text{D}$, $-\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил,
 $-\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенил, $-\text{C}_4\text{-C}_8$ циклоалкенил, $-\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинил, $-\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкил, $-\text{OR}^b$ или
 моноциклический или полициклический 3-12-членный гетероцикл, при этом каждый
 алкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, циклоалкил или гетероцикл необязательно

замещен одним или несколькими из -OH, -SH, -NH₂, -NO₂ или -CN; и

n независимо в каждом случае составляет 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10.

[124] Один аспект настоящего изобретения относится к соединениям формулы I-V2,



и их фармацевтически приемлемым солям, пролекарствам, сольватам, гидратам, таутомерам и изомерам, где:

A представляет собой циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил, при этом циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил являются 5-12-членными моноциклическими или 5-12-членными полициклическими;

Y¹ представляет собой -S-, прямую связь, -NH-, -S(O)₂-, -S(O)₂-NH-, -C(=CH₂)-, -CH- или -S(O)-;

Y² представляет собой -NR^a-, при этом связь по левую сторону Y², как изображено, представляет собой связь с пиразиновым кольцом, а связь по правую сторону фрагмента Y², как изображено, представляет собой связь с R³;

R³ объединяется с R^a с образованием 3-12-членного полициклического гетероцикла или 5-12-членного спирогетероцикла, при этом каждый гетероцикл или спирогетероцикл необязательно замещен одним или несколькими из -C₁-C₆алкила, галогена, -OH, -OR^b, -NH₂, -NHR^b, гетероарила, гетероциклила,

-(CH₂)_nNH₂, -(CH₂)_nOH, -COOR^b, -CONHR^b, -CONH(CH₂)_nCOOR^b,

-NHCOOR^b, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F или =O;

R¹ независимо в каждом случае представляет собой -H, -D, -C₁-C₆алкил, -C₂-C₆алкенил, -C₄-C₈циклоалкенил, -C₂-C₆алкинил, -C₃-C₈циклоалкил, -OH, -OR⁶, галоген, -NO₂, -CN,

-NR⁵R⁶, -SR⁵, -S(O)₂NR⁵R⁶, -S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)₂R⁶, -S(O)NR⁵R⁶,

-S(O)R⁵, -NR⁵S(O)NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)R⁶, -C(O)R⁵, -CO₂R⁵, -C(O)NR⁵R⁶, -NR⁵C(O)R⁶,

моноциклический или полициклический гетероциклил, спирогетероциклил, гетероарил или оксо, при этом каждый алкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, спирогетероциклил или гетероарил необязательно замещен одним или несколькими из -OH, галогена, -NO₂, оксо, =O, -CN, -R⁵, -OR⁵,

-NR⁵R⁶, -SR⁵, -S(O)₂NR⁵R⁶, -S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)₂R⁶, -S(O)NR⁵R⁶,

-S(O)R⁵, -NR⁵S(O)NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)R⁶, гетероцикла, арила или гетероарила;

R² независимо представляет собой -NH₂, -OR^b, -CN, -C₁-C₆алкил, -C₂-C₆алкенил, -C₄-C₈циклоалкенил,

-C₂-C₆алкинил, галоген, -C(O)OR^b, -C₃-C₈циклоалкил, арил, гетероциклил, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O, или гетероарил, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O; при этом каждый алкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещен одним или несколькими из -OH, галогена, -NO₂, оксо, -CN, -R⁵, -OR⁵, -NR⁵R⁶, -SR⁵, -S(O)₂NR⁵R⁶,

-S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)₂R⁶, -S(O)NR⁵R⁶, -S(O)R⁵, -NR⁵S(O)NR⁵R⁶,

-NR⁵S(O)R⁶, гетероцикла, арила или гетероарила; и при этом гетероциклил или гетероарил не присоединен посредством атома азота;

R^b независимо в каждом случае представляет собой -H, -D, -OH, -C₁-C₆алкил, -C₃-C₈циклоалкил,

-C₂-C₆алкенил, -(CH₂)_n-арил, гетероциклил, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O, или гетероарил, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O; где каждый алкил, циклоалкил, алкенил, гетероцикл, гетероарил или -(CH₂)_n-арил необязательно замещен одним или несколькими из -OH, галогена, -NO₂, оксо, -CN, -R⁵,

-OR⁵, -NR⁵R⁶, -SR⁵, -S(O)₂NR⁵R⁶, -S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)₂R⁶, -S(O)NR⁵R⁶, -S(O)R⁵, -NR⁵S(O)NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)R⁶, -C(O)NR⁵R⁶, -NR⁵C(O)R⁶, гетероцикла, арила, гетероарила, -(CH₂)_nOH, -C₁-C₆алкила, -CF₃, -CHF₂ или -CH₂F;

R⁴ независимо представляет собой -H, -D, -C₁-C₆алкил, -C₁-C₆галогеналкил, -C₁-C₆гидроксиалкил,

-CF₂OH, -CHFOH, -NH-NHR⁵, -NH-OR⁵, -O-NR⁵R⁶, -NHR⁵, -OR⁵, -NHC(O)R⁵,

-NHC(O)NHR⁵, -NHS(O)₂R⁵, -NHS(O)₂NHR⁵, -S(O)₂OH, -C(O)OR⁵, -NH(CH₂)_nOH,

-C(O)NH(CH₂)_nOH, -C(O)NH(CH₂)_nR^b, -C(O)R^b, -NH₂, -OH, -CN, -C(O)NR⁵R⁶,

-S(O)₂NR⁵R⁶, C₃-C₈циклоалкил, арил, гетероциклил, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O, или гетероарил, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O, при этом каждый алкил, циклоалкил или гетероциклил необязательно замещен одним или несколькими из -OH, -NH₂, -OR^b, галогена или оксо; при этом каждый арил или гетероарил необязательно замещен одним или несколькими из -OH, -NH₂ или галогена;

R⁵ и R⁶ независимо в каждом случае представляют собой -H, -D, -C₁-C₆алкил, -C₂-C₆алкенил, -C₄-C₈циклоалкенил, -C₂-C₆алкинил, -C₃-C₈циклоалкил,

моноклический или полициклический 3-12-членный гетероцикл, -OR⁷, -SR⁷, галоген, -NR⁷R⁸, -NO₂, -CF₃ или -CN;

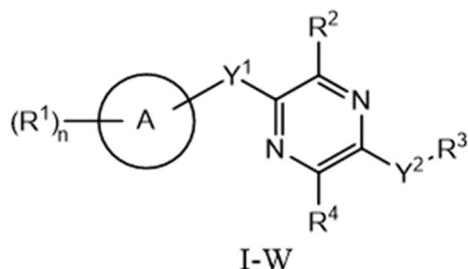
R⁷ и R⁸ независимо в каждом случае представляют собой -H, -D, -C₁-C₆алкил,

-C₂-C₆алкенил, -C₄-C₈циклоалкенил, -C₂-C₆алкинил, -C₃-C₈циклоалкил, -OR^b или моноклический или полициклический 3-12-членный гетероцикл, при этом каждый

алкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, циклоалкил или гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими из -OH, -SH, -NH₂, -NO₂ или -CN; и

n независимо в каждом случае составляет 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10.

[125] Один аспект настоящего изобретения относится к соединениям формулы I-W,



и их фармацевтически приемлемым солям, пролекарствам, сольватам, гидратам, таутомерам и изомерам, где:

A представляет собой циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил, при этом циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил являются 5-12-членными моноциклическими или 5-12-членными полициклическими;

Y¹ представляет собой -S-, прямую связь, -NH-, -S(O)₂-, -S(O)₂-NH-, -C(=CH₂)-, -CH- или -S(O)-;

Y² представляет собой -NR^a-, -(CR^a)_m-, -C(O)-, -C(R^a)₂NH-, -(CR^a)_mO-, -C(O)N(R^a)-, -N(R^a)C(O)-, -S(O)₂N(R^a)-, -N(R^a)S(O)₂-, -N(R^a)C(O)N(R^a)-, -N(R^a)C(S)N(R^a)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -OC(O)N(R^a)-, -N(R^a)C(O)O-, -C(O)N(R^a)O-, -N(R^a)C(S)-, -C(S)N(R^a)- или

-OC(O)O-; при этом связь по левую сторону Y², как изображено, представляет собой связь с пиримидиновым кольцом, а связь по правую сторону фрагмента Y², как изображено, представляет собой связь с R³;

R¹ независимо в каждом случае представляет собой -H, -D, -C₁-C₆алкил, -C₂-C₆алкенил, -C₄-C₈циклоалкенил, -C₂-C₆алкинил, -C₃-C₈циклоалкил, -OH, -OR⁶, галоген, -NO₂, -CN,

-NR⁵R⁶, -SR⁵, -S(O)₂NR⁵R⁶, -S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)₂R⁶, -S(O)NR⁵R⁶, -S(O)R⁵, -NR⁵S(O)NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)R⁶, -C(O)R⁵, -CO₂R⁵, -C(O)NR⁵R⁶, -NR⁵C(O)R⁶,

моноциклический или полициклический гетероцикл, спирогетероцикл, гетероарил или оксо, при этом каждый алкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, циклоалкил, гетероцикл, спирогетероцикл или гетероарил необязательно замещен одним или несколькими из -OH, галогена, -NO₂, оксо, =O, -CN, -R⁵, -OR⁵,

-NR⁵R⁶, -SR⁵, -S(O)₂NR⁵R⁶, -S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)₂R⁶, -S(O)NR⁵R⁶, -S(O)R⁵, -NR⁵S(O)NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)R⁶, гетероцикла, арила или гетероарила;

R² независимо представляет собой -OR^b, -CN, -C₁-C₆алкил, -C₂-C₆алкенил, -C₄-C₈циклоалкенил,

-C₂-C₆алкинил, галоген, -C(O)OR^b, -C₃-C₈циклоалкил, арил, гетероцикл, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O, или гетероарил,

содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O; при этом каждый алкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещен одним или несколькими из -OH, галогена, -NO₂,

оксо, -CN, -R⁵, -OR⁵, -NR⁵R⁶, -SR⁵, -S(O)₂NR⁵R⁶,

-S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)₂R⁶, -S(O)NR⁵R⁶, -S(O)R⁵, -NR⁵S(O)NR⁵R⁶,

-NR⁵S(O)R⁶, гетероцикла, арила или гетероарила; и при этом гетероциклил или гетероарил не присоединен посредством атома азота;

R^a независимо в каждом случае представляет собой -H, -D, -OH, -C₃-C₈циклоалкил, -C₁-C₆алкил, 3-12-членный гетероциклил или -(CH₂)_n-арил, при этом каждый алкил или

циклоалкил необязательно замещен одним или несколькими -NH₂, или при этом 2 R^a вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, могут объединяться с образованием 3-8-членного циклоалкила;

R^b независимо в каждом случае представляет собой -H, -D, -OH, -C₁-C₆алкил, -C₃-C₈циклоалкил,

-C₂-C₆алкенил, -(CH₂)_n-арил, гетероциклил, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O, или гетероарил, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O; где каждый алкил, циклоалкил, алкенил, гетероцикл, гетероарил или -(CH₂)_n-арил необязательно замещен одним или несколькими из -OH, галогена, -NO₂, оксо, -CN, -R⁵,

-OR⁵, -NR⁵R⁶, -SR⁵, -S(O)₂NR⁵R⁶, -S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)₂R⁶, -S(O)NR⁵R⁶, -S(O)R⁵, -NR⁵S(O)NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)R⁶, -C(O)NR⁵R⁶, -NR⁵C(O)R⁶, гетероцикла, арила, гетероарила, -(CH₂)_nOH, -C₁-C₆алкила, -CF₃, -CHF₂ или -CH₂F;

R³ независимо представляет собой -H, -C₁-C₆алкил, 3-12-членный моноциклический или полициклический гетероцикл, 5-12-членный спирогетероцикл, C₃-C₈циклоалкил или -(CH₂)_n-R^b, при этом каждый алкил, спирогетероцикл, гетероцикл или циклоалкил необязательно замещен одним или несколькими из -C₁-C₆алкила, -OH, -NH₂, -OR^b,

-NHR^b, -(CH₂)_nOH, гетероциклила или спирогетероциклила; или

R³ может объединяться с R^a с образованием 3-12-членного моноциклического или полициклического гетероцикла или 5-12-членного спирогетероцикла, при этом каждый гетероцикл или спирогетероцикл необязательно замещен одним или несколькими из

-C₁-C₆алкила, галогена, -OH, -OR^b,

-NH₂, -NHR^b, гетероарила, гетероциклила, -(CH₂)_nNH₂, -(CH₂)_nOH, -COOR^b, -CONHR^b, -CONH(CH₂)_nCOOR^b, -NHCOOR^b, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F или =O;

R⁴ независимо представляет собой -H, -D, -C₁-C₆алкил, -C₁-C₆галогеналкил, -C₁-C₆гидроксиалкил,

-CF₂OH, -CHFOH, -NH-NHR⁵, -NH-OR⁵, -O-NR⁵R⁶, -NHR⁵, -OR⁵, -NHC(O)R⁵,

$-\text{NHC(O)NHR}^5$, $-\text{NHS(O)}_2\text{R}^5$, $-\text{NHS(O)}_2\text{NHR}^5$, $-\text{S(O)}_2\text{OH}$, $-\text{C(O)OR}^5$, $-\text{NH(CH}_2)_n\text{OH}$,
 $-\text{C(O)NH(CH}_2)_n\text{OH}$, $-\text{C(O)NH(CH}_2)_n\text{R}^b$, $-\text{C(O)R}^b$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{C(O)NR}^5\text{R}^6$,

$-\text{S(O)}_2\text{NR}^5\text{R}^6$, C_3 - C_8 циклоалкил, арил, гетероцикл, содержащий 1-5 гетероатомов,
 выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O, или гетероарил, содержащий 1-5
 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O, при этом каждый алкил,
 циклоалкил или гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими из $-\text{OH}$,
 $-\text{NH}_2$, $-\text{OR}^b$, галогена или оксо; при этом каждый арил или гетероарил необязательно
 замещен одним или несколькими из $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$ или галогена; или

R^a и R^4 вместе с атомом или атомами, к которым они присоединены, могут
 объединяться с образованием моноциклического или полициклического
 C_3 - C_{12} циклоалкила или моноциклического или полициклического 3-12-членного
 гетероцикла, при этом циклоалкил или гетероцикл необязательно замещен оксо; при
 этом гетероцикл необязательно содержит $-\text{S(O)}_2-$ в гетероцикле;

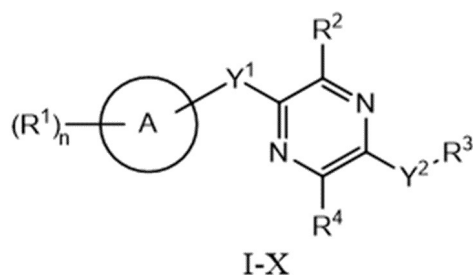
R^5 и R^6 независимо в каждом случае представляют собой $-\text{H}$, $-\text{D}$, $-\text{C}_1$ - C_6 алкил,
 $-\text{C}_2$ - C_6 алкенил, $-\text{C}_4$ - C_8 циклоалкенил, $-\text{C}_2$ - C_6 алкинил, $-\text{C}_3$ - C_8 циклоалкил,
 моноциклический или полициклический 3-12-членный гетероцикл, $-\text{OR}^7$, $-\text{SR}^7$, галоген,
 $-\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CF}_3$ или $-\text{CN}$;

R^7 и R^8 независимо в каждом случае представляют собой $-\text{H}$, $-\text{D}$, $-\text{C}_1$ - C_6 алкил,
 $-\text{C}_2$ - C_6 алкенил, $-\text{C}_4$ - C_8 циклоалкенил, $-\text{C}_2$ - C_6 алкинил, $-\text{C}_3$ - C_8 циклоалкил, $-\text{OR}^b$ или
 моноциклический или полициклический 3-12-членный гетероцикл, при этом каждый
 алкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, циклоалкил или гетероцикл необязательно
 замещен одним или несколькими из $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$ или $-\text{CN}$;

m независимо в каждом случае составляет 1, 2, 3, 4, 5 или 6; и

n независимо в каждом случае составляет 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10.

[126] Один аспект настоящего изобретения относится к соединениям формулы I-X,



и их фармацевтически приемлемым солям, пролекарствам, сольватам, гидратам,
 таутомерам или изомерам, где:

A представляет собой 5-12-членный моноциклический или полициклический
 циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

Y^1 представляет собой $-\text{S}-$ или прямую связь;

Y^2 представляет собой $-\text{NR}^a$ -, $-(\text{CR}^a)_m$ -, $-\text{C(O)}-$, $-\text{C(R}^a)_2\text{NH}-$, $-(\text{CR}^a)_m\text{O}-$, $-\text{C(O)N(R}^a)-$,
 $-\text{N(R}^a)\text{C(O)}-$, $-\text{S(O)}_2\text{N(R}^a)-$, $-\text{N(R}^a)\text{S(O)}_2-$, $-\text{N(R}^a)\text{C(O)N(R}^a)-$, $-\text{N(R}^a)\text{C(S)N(R}^a)-$, $-\text{C(O)O}-$,

-OC(O)-, -OC(O)N(R^a)-, -N(R^a)C(O)O-, -C(O)N(R^a)O-, -N(R^a)C(S)-, -C(S)N(R^a)- или

-OC(O)O-; при этом связь по левую сторону Y², как изображено, представляет собой связь с пиразиновым кольцом, а связь по правую сторону фрагмента Y², как изображено, представляет собой связь с R³;

R¹ независимо в каждом случае представляет собой -H, -D, -C₁-C₆алкил, -C₂-C₆алкенил, -C₄-C₈циклоалкенил, -C₂-C₆алкинил, -C₃-C₈циклоалкил, -OH, галоген, -NO₂, -CN, -NR⁵R⁶,

-SR⁵, -S(O)₂NR⁵R⁶, -S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)₂R⁶, -S(O)NR⁵R⁶, -S(O)R⁵, -NR⁵S(O)NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)R⁶, -C(O)R⁵ или -CO₂R⁵, при этом каждый алкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил или циклоалкил необязательно замещен одним или несколькими из -OH, галогена, -NO₂, оксо, -CN, -R⁵, -OR⁵, -NR⁵R⁶, -SR⁵, -S(O)₂NR⁵R⁶, -S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)₂R⁶,

-S(O)NR⁵R⁶, -S(O)R⁵, -NR⁵S(O)NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)R⁶, гетероцикла, арила или гетероарила;

R² независимо представляет собой -OR^b, -CN, -C₁-C₆алкил, -C₂-C₆алкенил, -C₄-C₈циклоалкенил,

-C₂-C₆алкинил, -C₃-C₈циклоалкил, арил, гетероциклил, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O, или гетероарил, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O; при этом каждый алкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещен одним или несколькими из -OH, галогена, -NO₂, оксо, -CN, -R⁵, -OR⁵, -NR⁵R⁶, -SR⁵, -S(O)₂NR⁵R⁶, -S(O)₂R⁵,

-NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)₂R⁶, -S(O)NR⁵R⁶, -S(O)R⁵, -NR⁵S(O)NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)R⁶, гетероцикла, арила или гетероарила; и при этом гетероциклил или гетероарил не присоединен посредством атома азота;

R^a независимо в каждом случае представляет собой -H, -D, -OH, -C₃-C₈циклоалкил или -C₁-C₆алкил, при этом каждый алкил или циклоалкил необязательно замещен одним или несколькими -NH₂, причем 2 R^a вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, могут объединяться с образованием 3-8-членного циклоалкила;

R^b независимо в каждом случае представляет собой -H, -D, -C₁-C₆алкил, -C₃-C₈циклоалкил, -C₂-C₆алкенил или гетероциклил, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O; при этом каждый алкил, циклоалкил, алкенил или гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими из -OH, галогена, -NO₂, оксо, -CN, -R⁵, -OR⁵, -NR⁵R⁶, -SR⁵, -S(O)₂NR⁵R⁶,

-S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)₂R⁶, -S(O)NR⁵R⁶, -S(O)R⁵, -NR⁵S(O)NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)R⁶, гетероцикла, арила или гетероарила;

R³ независимо представляет собой -H, -C₁-C₆алкил или 3-12-членный моноциклический или полициклический гетероцикл, где каждый алкил или гетероцикл необязательно

замещен одним или несколькими из $-C_1-C_6$ алкила, $-OH$ или $-NH_2$; или

R^3 может объединяться с R^a с образованием 3-12-членного моноциклического или полициклического гетероцикла или 5-12-членного спирогетероцикла, при этом каждый гетероцикл или спирогетероцикл необязательно замещен одним или несколькими из $-C_1-C_6$ алкила, $-OH$ или $-NH_2$;

R^4 независимо представляет собой $-H$, $-D$, $-C_1-C_6$ алкил, $-NH-NHR^5$, $-NH-OR^5$, $-O-NR^5R^6$, $-NHR^5$,

$-OR^5$, $-NHC(O)R^5$, $-NHC(O)NHR^5$, $-NHS(O)_2R^5$, $-NHS(O)_2NHR^5$, $-S(O)_2OH$, $-C(O)OR^5$,

$-C(O)NR^5R^6$, $-S(O)_2NR^5R^6$, C_3-C_8 циклоалкил, арил, гетероцикл, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N , S , P и O , или гетероарил, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N , S , P и O , при этом каждый алкил, циклоалкил или гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими из $-OH$, $-NH_2$, галогена или оксо; при этом каждый арил или гетероарил необязательно замещен одним или несколькими из $-OH$, $-NH_2$ или галогена; или

R^a и R^4 вместе с атомом или атомами, к которым они присоединены, могут объединяться с образованием моноциклического или полициклического C_3-C_{12} циклоалкила или моноциклического или полициклического 3-12-членного гетероцикла, при этом циклоалкил или гетероцикл необязательно замещен оксо; при этом гетероцикл необязательно содержит $-S(O)_2-$ в гетероцикле;

R^5 и R^6 независимо в каждом случае представляют собой $-H$, $-D$, $-C_1-C_6$ алкил, $-C_2-C_6$ алкенил, $-C_4-C_8$ циклоалкенил, $-C_2-C_6$ алкинил, $-C_3-C_8$ циклоалкил,

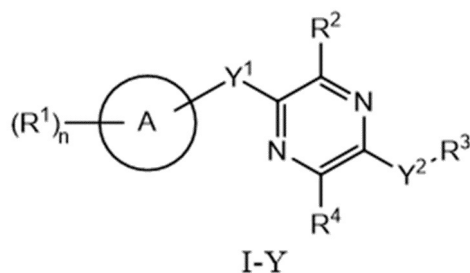
моноциклический или полициклический 3-12-членный гетероцикл, $-OR^7$, $-SR^7$, галоген, $-NR^7R^8$, $-NO_2$ или $-CN$;

R^7 и R^8 независимо в каждом случае представляют собой $-H$, $-D$, $-C_1-C_6$ алкил, $-C_2-C_6$ алкенил, $-C_4-C_8$ циклоалкенил, $-C_2-C_6$ алкинил, $-C_3-C_8$ циклоалкил или моноциклический или полициклический 3-12-членный гетероцикл, при этом каждый алкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, циклоалкил или гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими из $-OH$, $-SH$, $-NH_2$, $-NO_2$ или $-CN$;

m независимо в каждом случае составляет 1, 2, 3, 4, 5 или 6; и

n независимо в каждом случае составляет 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10.

[127] Один аспект настоящего изобретения относится к соединениям формулы I-Y,



и их фармацевтически приемлемым солям, пролекарствам, сольватам, гидратам, таутомерам или изомерам, где:

A представляет собой 5-12-членный моноциклический или полициклический

циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

Y^1 представляет собой -S- или прямую связь;

Y^2 представляет собой $-NR^a$ -, $-(CR^a)_m$ -, $-C(O)$ -, $-C(R^a)_2NH$ -, $-(CR^a)_mO$ -, $-C(O)N(R^a)$ -,

5 $-N(R^a)C(O)$ -, $-S(O)_2N(R^a)$ -, $-N(R^a)S(O)_2$ -, $-N(R^a)C(O)N(R^a)$ -, $-N(R^a)C(S)N(R^a)$ -, $-C(O)O$ -,
 $-OC(O)$ -, $-OC(O)N(R^a)$ -, $-N(R^a)C(O)O$ -, $-C(O)N(R^a)O$ -, $-N(R^a)C(S)$ -, $-C(S)N(R^a)$ - или

10 $-OC(O)O$ -; при этом связь по левую сторону Y^2 , как изображено, представляет собой
связь с пиразиновым кольцом, а связь по правую сторону фрагмента Y^2 , как изображено,
представляет собой связь с R^3 ;

R^1 независимо в каждом случае представляет собой -H, -D, $-C_1$ - C_6 алкил, $-C_2$ - C_6 алкенил,
 $-C_4$ - C_8 циклоалкенил, $-C_2$ - C_6 алкинил, $-C_3$ - C_8 циклоалкил, -OH, галоген, $-NO_2$, -CN,

15 $-NR^5R^6$,

$-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$,

20 $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, $-C(O)R^5$ или $-CO_2R^5$, при этом каждый алкил, алкенил,
циклоалкенил, алкинил или циклоалкил необязательно замещен одним или несколькими
из -OH, галогена, $-NO_2$, оксо, -CN, $-R^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S$
 $(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$,

$-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, гетероцикла, арила или гетероарила;

25 R^2 независимо представляет собой $-OR^b$, -CN, $-C_1$ - C_6 алкил, $-C_2$ - C_6 алкенил,
 $-C_4$ - C_8 циклоалкенил,

30 $-C_2$ - C_6 алкинил, $-C_3$ - C_8 циклоалкил, арил, гетероциклил, содержащий 1-5 гетероатомов,
выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O, или гетероарил, содержащий 1-5
гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O; при этом каждый алкил,
алкенил, циклоалкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил
необязательно замещен одним или несколькими из -OH, галогена, $-NO_2$, оксо, -CN, $-R^5$,
 $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$,

35 $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$,
гетероцикла, арила или гетероарила; и при этом гетероциклил или гетероарил не
присоединен посредством атома азота;

40 R^a независимо в каждом случае представляет собой -H, -D, -OH, $-C_3$ - C_8 циклоалкил
или $-C_1$ - C_6 алкил, при этом каждый алкил или циклоалкил необязательно замещен одним
или несколькими $-NH_2$, причем 2 R^a вместе с атомом углерода, к которому они оба
присоединены, могут объединяться с образованием 3-8-членного циклоалкила;

45 R^b независимо в каждом случае представляет собой -H, -D, $-C_1$ - C_6 алкил,
 $-C_3$ - C_8 циклоалкил,

$-C_2$ - C_6 алкенил или гетероциклил, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из
группы, состоящей из N, S, P и O; при этом каждый алкил, циклоалкил, алкенил или
гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими из -OH, галогена, $-NO_2$,

оксо, $-\text{CN}$, $-\text{R}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{SR}^5$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$,

$-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$,

$-\text{NR}^5\text{S}(\text{O})\text{R}^6$, гетероцикла, арила, гетероарила, $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$, $-\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$ или $-\text{CH}_2\text{F}$;

R^3 независимо представляет собой $-\text{H}$, $-\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, 3-12-членный моноциклический или полициклический гетероцикл, $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкил или $-(\text{CH}_2)_n\text{-R}^b$, где каждый алкил, гетероцикл или циклоалкил необязательно замещен одним или несколькими из $-\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OR}^b$, $-\text{NHR}^b$, $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$, гетероциклила или спирогетероциклила; или

R^3 может быть объединен с R^a с образованием 3-12-членного моноциклического или полициклического гетероцикла или 5-12-членного спирогетероцикла, при этом каждый гетероцикл или спирогетероцикл необязательно замещен одним или несколькими из $-\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, гетероарила, гетероциклила, $-(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$, $-\text{COOR}^b$, $-\text{CONHR}^b$, $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_n\text{COOR}^b$, $-\text{NHCOOR}^b$, $-\text{CF}_3$,

$-\text{CHF}_2$ или $-\text{CH}_2\text{F}$;

R^4 независимо представляет собой $-\text{H}$, $-\text{D}$, $-\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $-\text{NH-NHR}^5$, $-\text{NH-OR}^5$, $-\text{O-NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NHR}^5$,

$-\text{OR}^5$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^5$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^5$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NHR}^5$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$,

$-\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{R}^b$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$,

$-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкил, арил, гетероциклил, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O, или гетероарил, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O, при этом каждый алкил, циклоалкил или гетероциклил необязательно замещен одним или несколькими из $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, галогена или оксо; при этом каждый арил или гетероарил необязательно замещен одним или несколькими из $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$ или галогена; или

R^a и R^4 вместе с атомом или атомами, к которым они присоединены, могут объединяться с образованием моноциклического или полициклического $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ циклоалкила или моноциклического или полициклического 3-12-членного гетероцикла, при этом циклоалкил или гетероцикл необязательно замещен оксо; при этом гетероцикл необязательно содержит $-\text{S}(\text{O})_2\text{-}$ в гетероцикле;

R^5 и R^6 независимо в каждом случае представляют собой $-\text{H}$, $-\text{D}$, $-\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $-\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенил, $-\text{C}_4\text{-C}_8$ циклоалкенил, $-\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинил, $-\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкил, моноциклический или полициклический 3-12-членный гетероцикл, $-\text{OR}^7$, $-\text{SR}^7$, галоген, $-\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NO}_2$ или $-\text{CN}$;

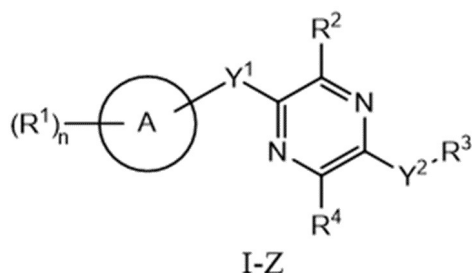
R^7 и R^8 независимо в каждом случае представляют собой $-\text{H}$, $-\text{D}$, $-\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $-\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенил, $-\text{C}_4\text{-C}_8$ циклоалкенил, $-\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинил, $-\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкил или моноциклический или полициклический 3-12-членный гетероцикл, при этом каждый

алкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, циклоалкил или гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими из -OH, -SH, -NH₂, -NO₂ или -CN;

m независимо в каждом случае составляет 1, 2, 3, 4, 5 или 6; и

n независимо в каждом случае составляет 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10.

[128] Один аспект настоящего изобретения относится к соединениям формулы I-Z,



и их фармацевтически приемлемым солям, пролекарствам, сольватам, гидратам, таутомерам или изомерам, где:

A представляет собой 5-12-членный моноциклический или полициклический циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

Y¹ представляет собой -S-, прямую связь, -NH-, -S(O)₂-, -S(O)₂-NH-, -C(=CH₂)-, -CH- или -S(O)-;

Y² представляет собой -NR^a-, -(CR^a)_m-, -C(R^a)₂NH-, -(CR^a)_mO-, -C(O)N(R^a)-, -N(R^a)C(O)-, -S(O)₂N(R^a)-, -N(R^a)S(O)₂-, -N(R^a)C(O)N(R^a)-, -N(R^a)C(S)N(R^a)-, -OC(O)N(R^a)-, -N(R^a)C(O)O-, -C(O)N(R^a)O-, -N(R^a)C(S)- или -C(S)N(R^a)-; при этом связь по левую сторону Y², как изображено, представляет собой связь с пиразиновым кольцом, а связь по правую сторону фрагмента Y², как изображено, представляет собой связь с R³;

R¹ независимо в каждом случае представляет собой -H, -D, -C₁-C₆алкил, -C₂-C₆алкенил, -C₄-C₈циклоалкенил, -C₂-C₆алкинил, -C₃-C₈циклоалкил, -OH, галоген, -NO₂, -CN, -NR⁵R⁶,

-SR⁵, -S(O)₂NR⁵R⁶, -S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)₂R⁶, -S(O)NR⁵R⁶, -S(O)R⁵, -NR⁵S(O)NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)R⁶, -C(O)R⁵ или -CO₂R⁵, при этом каждый алкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил или циклоалкил необязательно замещен одним или несколькими из -OH, галогена, -NO₂, оксо, -CN, -R⁵, -OR⁵, -NR⁵R⁶, -SR⁵, -S(O)₂NR⁵R⁶, -S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)₂R⁶,

-S(O)NR⁵R⁶, -S(O)R⁵, -NR⁵S(O)NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)R⁶, гетероцикла, арила или гетероарила;

R² независимо представляет собой -OR^b, -NH₂, -CN, -C₁-C₆алкил, -C₂-C₆алкенил, -C₄-C₈циклоалкенил,

-C₂-C₆алкинил, галоген, -C(O)OR^b, -C₃-C₈циклоалкил, арил, гетероциклил, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O, или гетероарил, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O; при этом каждый алкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил

или гетероарил необязательно замещен одним или несколькими из -ОН, галогена, -NO₂, оксо, -CN, -R⁵, -OR⁵, -NR⁵R⁶, -SR⁵, -S(O)₂NR⁵R⁶,

-S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)₂R⁶, -S(O)NR⁵R⁶, -S(O)R⁵, -NR⁵S(O)NR⁵R⁶,

-NR⁵S(O)R⁶, гетероцикла, арила или гетероарила; и при этом гетероциклил или гетероарил не присоединен посредством атома азота;

R^a независимо в каждом случае представляет собой -ОН, -C₃-C₈циклоалкил или -C₁-C₆алкил, при этом каждый алкил или циклоалкил необязательно замещен одним или несколькими -NH₂, при этом 2 R^a вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, могут объединяться с образованием 3-8-членного циклоалкила;

R^b независимо в каждом случае представляет собой -H, -D, -C₁-C₆алкил, -C₃-C₈циклоалкил,

-C₂-C₆алкенил или гетероциклил, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O; при этом каждый алкил, циклоалкил, алкенил или гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими из -ОН, галогена, -NO₂, оксо, -CN, -R⁵, -OR⁵, -NR⁵R⁶, -SR⁵, -S(O)₂NR⁵R⁶,

-S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)₂R⁶, -S(O)NR⁵R⁶, -S(O)R⁵, -NR⁵S(O)NR⁵R⁶,

-NR⁵S(O)R⁶, гетероцикла, арила, гетероарила, -(CH₂)_nОН, -C₁-C₆алкила, -CF₃, -CHF₂ или -CH₂F;

R³ независимо представляет собой -H, -C₁-C₆алкил, 3-12-членный моноциклический или полициклический гетероцикл, C₃-C₈циклоалкил или -(CH₂)_n-R^b, где каждый алкил, гетероцикл или циклоалкил необязательно замещен одним или несколькими из -C₁-C₆алкила, -ОН, -NH₂, -OR^b, -NHR^b, -(CH₂)_nОН, гетероциклила или спирогетероциклила; или

R³ может быть объединен с R^a с образованием 3-12-членного моноциклического или полициклического гетероцикла или 5-12-членного спирогетероцикла, где каждый гетероцикл или спирогетероцикл необязательно замещен одним или несколькими из -C₁-C₆алкила, -ОН, -NH₂, гетероарила, гетероциклила, -(CH₂)_nNH₂, -COOR^b, -CONHR^b, -CONH(CH₂)_nCOOR^b, -NHCOOR^b, -CF₃, -CHF₂ или -CH₂F;

R⁴ независимо представляет собой -C₁-C₆алкил, -NH-NHR⁵, -NH-OR⁵, -O-NR⁵R⁶, -NHR⁵,

-OR⁵, -NHC(O)R⁵, -NHC(O)NHR⁵, -NHS(O)₂R⁵, -NHS(O)₂NHR⁵, -S(O)₂ОН, -C(O)OR⁵,

-NH(CH₂)_nОН, -C(O)NH(CH₂)_nОН, -C(O)NH(CH₂)_nR^b, -C(O)R^b, -NH₂, -ОН, -C(O)NR⁵R⁶, -S(O)₂NR⁵R⁶, C₃-C₈циклоалкил, арил, гетероциклил, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O, или гетероарил, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P и O, при этом каждый алкил,

циклоалкил или гетероциклил необязательно замещен одним или несколькими из -ОН, -NH₂, галогена или оксо; при этом каждый арил или гетероарил необязательно замещен одним или несколькими из -ОН, -NH₂ или галогена;

R^a и R⁴ вместе с атомом или атомами, к которым они присоединены, объединяются с образованием моноциклического или полициклического C₃-C₁₂циклоалкила или моноциклического или полициклического 3-12-членного гетероцикла, при этом циклоалкил или гетероцикл необязательно замещен оксо; при этом гетероцикл необязательно содержит -S(O)₂- в гетероцикле;

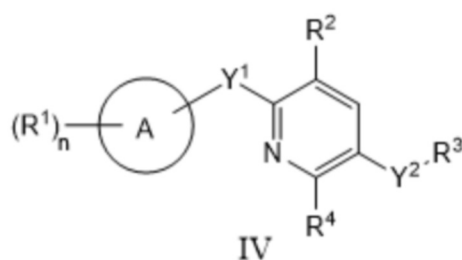
R⁵ и R⁶ независимо в каждом случае представляют собой -H, -D, -C₁-C₆алкил, -C₂-C₆алкенил, -C₄-C₈циклоалкенил, -C₂-C₆алкинил, -C₃-C₈циклоалкил, моноциклический или полициклический 3-12-членный гетероцикл, -OR⁷, -SR⁷, галоген, -NR⁷R⁸, -NO₂ или -CN;

R⁷ и R⁸ независимо в каждом случае представляют собой -H, -D, -C₁-C₆алкил, -C₂-C₆алкенил, -C₄-C₈циклоалкенил, -C₂-C₆алкинил, -C₃-C₈циклоалкил или моноциклический или полициклический 3-12-членный гетероцикл, при этом каждый алкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, циклоалкил или гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими из -ОН, -SH, -NH₂, -NO₂ или -CN;

m независимо в каждом случае составляет 1, 2, 3, 4, 5 или 6; и

n независимо в каждом случае составляет 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10.

[129] Один аспект настоящего изобретения относится к соединениям формулы IV:



и их фармацевтически приемлемым солям, пролекарствам, сольватам, гидратам, таутомерам или изомерам, где:

A выбран из группы, состоящей из 5-12-членного моноциклического или полициклического циклоалкила, гетероциклоалкила, арила или гетероарила;

Y¹ представляет собой -S- или прямую связь;

Y² выбран из группы, состоящей из: -NR^a-, -(CR^a)_m-, -C(O)-, -C(R^a)₂NH-, -(CR^a)_mO-, -C(O)N(R^a)-, -N(R^a)C(O)-, -S(O)₂N(R^a)-, -N(R^a)S(O)₂-, -N(R^a)C(O)N(R^a)-, -N(R^a)C(S)N(R^a)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -OC(O)N(R^a)-, -N(R^a)C(O)O-, -C(O)N(R^a)O-, -N(R^a)C(S)-, -C(S)N(R^a)- и -OC(O)O-; при этом связь по левую сторону Y², как изображено, представляет собой связь с пиридиновым кольцом, а связь по правую сторону фрагмента Y² представляет собой связь с R³;

R¹ независимо в каждом случае представляет собой -H, -D, -C₁-C₆алкил, -C₂-C₆алкенил, -C₄-C₈циклоалкенил, -C₂-C₆алкинил, -C₃-C₈циклоалкил, -ОН, галоген, -NO₂, -CN, -NR⁵R⁶,

-SR⁵,

-S(O)₂NR⁵R⁶, -S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)₂R⁶, -S(O)NR⁵R⁶, -S(O)R⁵,

-NR⁵S(O)NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)R⁶, -C(O)R⁵ или -CO₂R⁵, при этом каждый алкил, алкенил,
 5 циклоалкенил, алкинил или циклоалкил необязательно замещен одним или несколькими
 из -OH, галогена, -NO₂, оксо, -CN, -R⁵, -OR⁵, -NR⁵R⁶, -SR⁵, -S(O)₂NR⁵R⁶, -S(O)₂R⁵, -NR⁵S
 (O)₂NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)₂R⁶,

-S(O)NR⁵R⁶, -S(O)R⁵, -NR⁵S(O)NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)R⁶, гетероцикла, арила или гетероарила;

R² независимо представляет собой -OR^b, -CN, -C₁-C₆алкил, -C₂-C₆алкенил,

-C₄-C₈циклоалкенил,

-C₂-C₆алкинил, -C₃-C₈циклоалкил, арил, гетероциклил, содержащий 1-5 гетероатомов,

15 выбранных из группы, состоящей из N, S, P или O, или гетероарил, содержащий 1-5
 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P или O; при этом каждый
 алкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил
 необязательно замещен одним или несколькими из -OH, галогена, -NO₂, оксо, -CN, -R⁵,

20 -OR⁵, -NR⁵R⁶, -SR⁵, -S(O)₂NR⁵R⁶, -S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)₂R⁶, -S(O)NR⁵R⁶,

-S(O)R⁵, -NR⁵S(O)NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)R⁶, гетероцикла, арила или гетероарила; и при этом
 гетероциклил или гетероарил не присоединен посредством атома азота;

R^a независимо в каждом случае выбран из группы, состоящей из -H, -D,

25 -OH, -C₃-C₈циклоалкила и -C₁-C₆алкила, при этом каждый алкил или циклоалкил

необязательно замещен одним или несколькими -NH₂, где 2 R^a вместе с атомом углерода,
 к которому они оба присоединены, могут объединяться с образованием 3-8-членного
 циклоалкила;

30 R^b независимо представляет собой -H, -D, -C₁-C₆алкил, -C₁-C₆циклоалкил,

-C₂-C₆алкенил или гетероциклил, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из группы,
 состоящей из N, S, P или O; при этом каждый алкил, циклоалкил, алкенил или гетероцикл
 необязательно замещен одним или несколькими из -OH, галогена, -NO₂, оксо, -CN, -R⁵,

35 -OR⁵, -NR⁵R⁶, -SR⁵, -S(O)₂NR⁵R⁶, -S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)₂R⁶, -S(O)NR⁵R⁶,

-S(O)R⁵, -NR⁵S(O)NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)R⁶, гетероцикла, арила или гетероарила;

R³ независимо в каждом случае выбран из группы, состоящей из -C₁-C₆алкила или

3-12-членного моноциклического или полициклического гетероцикла, при этом каждый
 40 алкил или гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими из -C₁-C₆алкила,
 -OH или -NH₂; или

R³ может объединяться с R^a с образованием 3-12-членного моноциклического или
 полициклического гетероцикла или 5-12-членного спирогетероцикла, при этом каждый
 45 гетероцикл или спирогетероцикл необязательно замещен -C₁-C₆алкилом, -OH или -NH₂;

R⁴ независимо в каждом случае представляет собой -H, -D или -C₁-C₆алкил, при этом
 каждый алкил необязательно замещен одним или несколькими из -OH, -NH₂, галогена

или оксо; или

R^a и R^4 вместе с атомом или атомами, к которым они присоединены, могут объединяться с образованием моноциклического или полициклического C_3 - C_{12} циклоалкила или моноциклического или полициклического 3-12-членного гетероцикла, при этом циклоалкил или гетероцикл необязательно замещен оксо;

R^5 и R^6 независимо в каждом случае выбраны из группы, состоящей из -H, -D, $-C_1$ - C_6 алкила, $-C_2$ - C_6 алкенила, $-C_4$ - C_8 циклоалкенила, $-C_2$ - C_6 алкинила, $-C_3$ - C_8 циклоалкила, моноциклического или полициклического 3-12-членного гетероцикла, $-OR^7$, $-SR^7$, галогена, $-NR^7R^8$, $-NO_2$ и $-CN$;

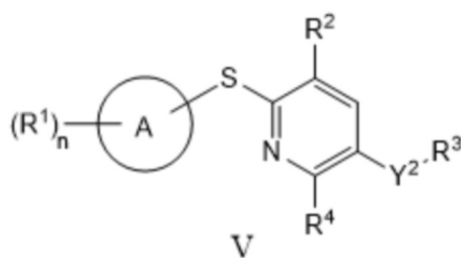
R^7 и R^8 независимо в каждом случае представляют собой -H, -D, $-C_1$ - C_6 алкил, $-C_2$ - C_6 алкенил,

$-C_4$ - C_8 циклоалкенил, $-C_2$ - C_6 алкинил, $-C_3$ - C_8 циклоалкил, моноциклический или полициклический 3-12-членный гетероцикл, при этом каждый алкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, циклоалкил или гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими из -OH, -SH, $-NH_2$, $-NO_2$ или $-CN$;

m независимо составляет 1, 2, 3, 4, 5 или 6; и

n независимо составляет 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10.

[130] Другой аспект настоящего изобретения относится к соединениям формулы V:



и их фармацевтически приемлемым солям, пролекарствам, сольватам, гидратам, таутомерам или изомерам, где:

A выбран из группы, состоящей из 5-12-членного моноциклического или полициклического циклоалкила, гетероциклоалкила, арила или гетероарила;

Y^2 выбран из группы, состоящей из: $-NR^a$ -, $-(CR^a)_m$ -, $-C(O)$ -, $-C(R^a)_2NH$ -,

$-(CR^a)_mO$ -, $-C(O)N(R^a)$ -, $-N(R^a)C(O)$ -, $-S(O)_2N(R^a)$ -, $-N(R^a)S(O)_2$ -, $-N(R^a)C(O)N(R^a)$ -,

$-N(R^a)C(S)N(R^a)$ -, $-C(O)O$ -, $-OC(O)$ -, $-OC(O)N(R^a)$ -, $-N(R^a)C(O)O$ -, $-C(O)N(R^a)O$ -,

$-N(R^a)C(S)$ -, $-C(S)N(R^a)$ - и $-OC(O)O$ -; при этом связь по левую сторону Y^2 , как изображено, представляет собой связь с пиридиновым кольцом, а связь по правую сторону фрагмента Y^2 представляет собой связь с R^3 ;

R^1 независимо в каждом случае представляет собой -H, -D, $-C_1$ - C_6 алкил, $-C_2$ - C_6 алкенил, $-C_4$ - C_8 циклоалкенил, $-C_2$ - C_6 алкинил, $-C_3$ - C_8 циклоалкил, -OH, галоген, $-NO_2$, $-CN$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$,

$-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$,

$-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, $-C(O)R^5$ или $-CO_2R^5$, при этом каждый алкил, алкенил,

циклоалкенил, алкинил или циклоалкил необязательно замещен одним или несколькими из -OH, галогена, -NO₂, оксо, -CN, -R⁵, -OR⁵, -NR⁵R⁶, -SR⁵, -S(O)₂NR⁵R⁶, -S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)₂R⁶,

⁵ -S(O)NR⁵R⁶, -S(O)R⁵, -NR⁵S(O)NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)R⁶, гетероцикла, арила или гетероарила;

R² независимо представляет собой -OR^b, -CN, -C₁-C₆алкил, -C₂-C₆алкенил, -C₄-C₈циклоалкенил,

¹⁰ -C₂-C₆алкинил, -C₃-C₈циклоалкил, арил, гетероциклил, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P или O, или гетероарил, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P или O; при этом каждый алкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещен одним или несколькими из -OH, галогена, -NO₂, оксо, -CN, -R⁵,
¹⁵ -OR⁵, -NR⁵R⁶, -SR⁵, -S(O)₂NR⁵R⁶, -S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)₂R⁶, -S(O)NR⁵R⁶, -S(O)R⁵, -NR⁵S(O)NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)R⁶, гетероцикла, арила или гетероарила; и при этом гетероциклил или гетероарил не присоединен посредством атома азота;

R^a независимо в каждом случае выбран из группы, состоящей из -H, -D,
²⁰ -OH, -C₃-C₈циклоалкила и -C₁-C₆алкила, при этом каждый алкил или циклоалкил необязательно замещен одним или несколькими -NH₂, где 2 R^a вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, могут объединяться с образованием 3-8-членного циклоалкила;

²⁵ R^b независимо представляет собой -H, -D, -C₁-C₆алкил, -C₁-C₆циклоалкил, -C₂-C₆алкенил или гетероциклил, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P или O; при этом каждый алкил, циклоалкил, алкенил или гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими из -OH, галогена, -NO₂, оксо, -CN, -R⁵,
³⁰ -OR⁵, -NR⁵R⁶, -SR⁵, -S(O)₂NR⁵R⁶, -S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)₂R⁶, -S(O)NR⁵R⁶, -S(O)R⁵, -NR⁵S(O)NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)R⁶, гетероцикла, арила или гетероарила;

R³ независимо в каждом случае выбран из группы, состоящей из -C₁-C₆алкила или
³⁵ 3-12-членного моноциклического или полициклического гетероцикла, при этом каждый алкил или гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими из -C₁-C₆алкила, -OH или -NH₂; или

R³ может объединяться с R^a с образованием 3-12-членного моноциклического или полициклического гетероцикла или 5-12-членного спирогетероцикла, при этом каждый гетероцикл или спирогетероцикл необязательно замещен -C₁-C₆алкилом, -OH или -NH₂;
⁴⁰

R⁴ независимо в каждом случае представляет собой -H, -D или -C₁-C₆алкил, при этом каждый алкил необязательно замещен одним или несколькими из -OH, -NH₂, галогена или оксо; или
⁴⁵

R^a и R⁴ вместе с атомом или атомами, к которым они присоединены, могут объединяться с образованием моноциклического или полициклического C₃-C₁₂циклоалкила или моноциклического или полициклического 3-12-членного

гетероцикла, при этом циклоалкил или гетероцикл необязательно замещен оксо;

R^5 и R^6 независимо в каждом случае выбраны из группы, состоящей из -H, -D, -C₁-C₆алкила, -C₂-C₆алкенила, -C₄-C₈циклоалкенила, -C₂-C₆алкинила, -C₃-C₈циклоалкила, моноциклического или полициклического 3-12-членного гетероцикла, -OR⁷, -SR⁷, галогена, -NR⁷R⁸, -NO₂ и -CN;

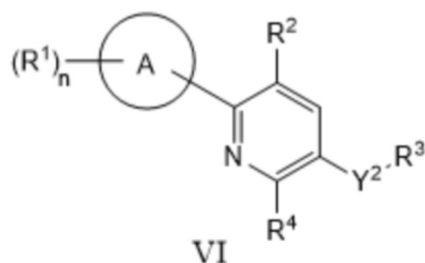
R^7 и R^8 независимо в каждом случае представляют собой -H, -D, -C₁-C₆алкил, -C₂-C₆алкенил,

-C₄-C₈циклоалкенил, -C₂-C₆алкинил, -C₃-C₈циклоалкил, моноциклический или полициклический 3-12-членный гетероцикл, при этом каждый алкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, циклоалкил или гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими из -OH, -SH, -NH₂, -NO₂ или -CN;

m независимо составляет 1, 2, 3, 4, 5 или 6; и

n независимо составляет 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10.

[131] Другой аспект настоящего изобретения относится к соединениям формулы VI:



и их фармацевтически приемлемым солям, пролекарствам, сольватам, гидратам, таутомерам или изомерам, где:

A выбран из группы, состоящей из 5-12-членного моноциклического или полициклического циклоалкила, гетероциклоалкила, арила или гетероарила;

Y² выбран из группы, состоящей из: -NR^a-, -(CR^a₂)_m-, -C(O)-, -C(R^a)₂NH-,

-(CR^a₂)_mO-, -C(O)N(R^a)-, -N(R^a)C(O)-, -S(O)₂N(R^a)-, -N(R^a)S(O)₂-, -N(R^a)C(O)N(R^a)-, -N(R^a)C(S)N(R^a)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -OC(O)N(R^a)-, -N(R^a)C(O)O-, -C(O)N(R^a)O-,

-N(R^a)C(S)-, -C(S)N(R^a)- и -OC(O)O-; при этом связь по левую сторону Y², как изображено, представляет собой связь с пиридиновым кольцом, а связь по правую сторону фрагмента Y² представляет собой связь с R³;

R¹ независимо в каждом случае представляет собой -H, -D, -C₁-C₆алкил, -C₂-C₆алкенил, -C₄-C₈циклоалкенил, -C₂-C₆алкинил, -C₃-C₈циклоалкил, -OH, галоген, -NO₂, -CN, -NR⁵R⁶, -SR⁵,

-S(O)₂NR⁵R⁶, -S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)₂R⁶, -S(O)NR⁵R⁶, -S(O)R⁵,

-NR⁵S(O)NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)R⁶, -C(O)R⁵ или -CO₂R⁵, при этом каждый алкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил или циклоалкил необязательно замещен одним или несколькими из -OH, галогена, -NO₂, оксо, -CN, -R⁵, -OR⁵, -NR⁵R⁶, -SR⁵, -S(O)₂NR⁵R⁶, -S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)₂R⁶,

$-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, гетероцикла, арила или гетероарила;

R^2 независимо представляет собой $-OR^b$, $-CN$, $-C_1-C_6$ алкил, $-C_2-C_6$ алкенил,

$-C_4-C_8$ циклоалкенил,

5 $-C_2-C_6$ алкинил, $-C_3-C_8$ циклоалкил, арил, гетероциклил, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P или O, или гетероарил, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P или O; при этом каждый алкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил
10 necessarily замещен одним или несколькими из $-OH$, галогена, $-NO_2$, оксо, $-CN$, $-R^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, гетероцикла, арила или гетероарила; и при этом гетероциклил или гетероарил не присоединен посредством атома азота;

15 R^a независимо в каждом случае выбран из группы, состоящей из $-H$, $-D$, $-OH$, $-C_3-C_8$ циклоалкила и $-C_1-C_6$ алкила, при этом каждый алкил или циклоалкил necessarily замещен одним или несколькими $-NH_2$, где 2 R^a вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, могут объединяться с образованием 3-8-членного
20 циклоалкила;

R^b независимо представляет собой $-H$, $-D$, $-C_1-C_6$ алкил, $-C_1-C_6$ циклоалкил, $-C_2-C_6$ алкенил или гетероциклил, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P или O; при этом каждый алкил, циклоалкил, алкенил или гетероцикл
25 necessarily замещен одним или несколькими из $-OH$, галогена, $-NO_2$, оксо, $-CN$, $-R^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, гетероцикла, арила или гетероарила;

30 R^3 независимо в каждом случае выбран из группы, состоящей из $-C_1-C_6$ алкила или 3-12-членного моноциклического или полициклического гетероцикла, при этом каждый алкил или гетероцикл necessarily замещен одним или несколькими из $-C_1-C_6$ алкила, $-OH$ или $-NH_2$; или

35 R^3 может объединяться с R^a с образованием 3-12-членного моноциклического или полициклического гетероцикла или 5-12-членного спирогетероцикла, при этом каждый гетероцикл или спирогетероцикл necessarily замещен $-C_1-C_6$ алкилом, $-OH$ или $-NH_2$;

40 R^4 независимо в каждом случае представляет собой $-H$, $-D$ или $-C_1-C_6$ алкил, при этом каждый алкил necessarily замещен одним или несколькими из $-OH$, $-NH_2$, галогена или оксо; или

R^a и R^4 вместе с атомом или атомами, к которым они присоединены, могут объединяться с образованием моноциклического или полициклического C_3-C_{12} циклоалкила или моноциклического или полициклического 3-12-членного
45 гетероцикла, при этом циклоалкил или гетероцикл necessarily замещен оксо;

R^5 и R^6 независимо в каждом случае выбраны из группы, состоящей из $-H$, $-D$, $-C_1-C_6$ алкила, $-C_2-C_6$ алкенила, $-C_4-C_8$ циклоалкенила, $-C_2-C_6$ алкинила, $-C_3-C_8$ циклоалкила,

моноциклического или полициклического 3-12-членного гетероцикла, $-OR^7$, $-SR^7$, галогена, $-NR^7R^8$, $-NO_2$ и $-CN$;

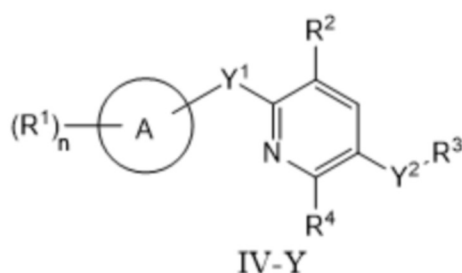
R^7 и R^8 независимо в каждом случае представляют собой $-H$, $-D$, $-C_1-C_6$ алкил, $-C_2-C_6$ алкенил,

$-C_4-C_8$ циклоалкенил, $-C_2-C_6$ алкинил, $-C_3-C_8$ циклоалкил, моноциклический или полициклический 3-12-членный гетероцикл, при этом каждый алкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, циклоалкил или гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими из $-OH$, $-SH$, $-NH_2$, $-NO_2$ или $-CN$;

m независимо составляет 1, 2, 3, 4, 5 или 6; и

n независимо составляет 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10.

[132] Один аспект настоящего изобретения относится к соединениям формулы IV-Y:



или их фармацевтически приемлемой соли, пролекарству, сольвату, гидрату, таутомеру или изомеру, где:

A выбран из группы, состоящей из 5-12-членного моноциклического или полициклического циклоалкила, гетероциклоалкила, арила или гетероарила;

Y^1 представляет собой $-S-$ или прямую связь;

Y^2 выбран из группы, состоящей из: $-NR^a-$, $-(CR^a)_m-$, $-C(O)-$, $-C(R^a)_2NH-$,

$-(CR^a)_mO-$, $-C(O)N(R^a)-$, $-N(R^a)C(O)-$, $-S(O)_2N(R^a)-$, $-N(R^a)S(O)_2-$, $-N(R^a)C(O)N(R^a)-$,

$-N(R^a)C(S)N(R^a)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-OC(O)N(R^a)-$, $-N(R^a)C(O)O-$, $-C(O)N(R^a)O-$,

$-N(R^a)C(S)-$, $-C(S)N(R^a)-$ и $-OC(O)O-$; при этом связь по левую сторону Y^2 , как изображено, представляет собой связь с пиридиновым кольцом, а связь по правую

сторону фрагмента Y^2 , как изображено, представляет собой связь с R^3 ;

R^1 независимо в каждом случае представляет собой $-H$, $-D$, $-C_1-C_6$ алкил, $-C_2-C_6$ алкенил, $-C_4-C_8$ циклоалкенил, $-C_2-C_6$ алкинил, $-C_3-C_8$ циклоалкил, $-OH$, галоген, $-NO_2$, $-CN$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$,

$-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$,

$-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, $-C(O)R^5$ или $-CO_2R^5$, при этом каждый алкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил или циклоалкил необязательно замещен одним или несколькими

из $-OH$, галогена, $-NO_2$, оксо, $-CN$, $-R^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$,

$-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, гетероцикла, арила или гетероарила;

R^2 независимо представляет собой $-OR^b$, $-CN$, $-C_1-C_6$ алкил, $-C_2-C_6$ алкенил, $-C_4-C_8$ циклоалкенил,

$-C_2-C_6$ алкинил, $-C_3-C_8$ циклоалкил, арил, гетероциклил, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P или O, или гетероарил, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P или O; при этом каждый алкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещен одним или несколькими из $-OH$, галогена, $-NO_2$, оксо, $-R^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, гетероцикла, арила или гетероарила; и при этом гетероциклил или гетероарил не присоединен посредством атома азота;

R^a независимо в каждом случае выбран из группы, состоящей из $-H$, $-D$, $-OH$, $-C_3-C_8$ циклоалкила и $-C_1-C_6$ алкила, при этом каждый алкил или циклоалкил необязательно замещен одним или несколькими $-NH_2$, где 2 R^a вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, могут объединяться с образованием 3-8-членного циклоалкила;

R^b независимо представляет собой $-H$, $-D$, $-C_1-C_6$ алкил, $-C_1-C_6$ циклоалкил, $-C_2-C_6$ алкенил или гетероциклил, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P или O; при этом каждый алкил, циклоалкил, алкенил или гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими из $-OH$, галогена, $-NO_2$, оксо, $-R^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, гетероцикла, арила, гетероарила, $-(CH_2)_nOH$, $-C_1-C_6$ алкила, CF_3 , CHF_2 или CH_2F ;

R^3 независимо в каждом случае выбран из группы, состоящей из $-H$, $-C_1-C_6$ алкила, 3-12-членного моноциклического или полициклического гетероцикла, C_3-C_8 циклоалкила или

$-(CH_2)_n-R^b$, при этом каждый алкил, гетероцикл или циклоалкил необязательно замещен одним или несколькими из $-C_1-C_6$ алкила, $-OH$, $-NH_2$, $-OR^a$, $-NHR^a$, $-(CH_2)_nOH$, гетероциклила или спирогетероциклила; или

R^3 может объединяться с R^a с образованием 3-12-членного моноциклического или полициклического гетероцикла или 5-12-членного спирогетероцикла, при этом каждый гетероцикл или спирогетероцикл необязательно замещен $-C_1-C_6$ алкилом, $-OH$, $-NH_2$, гетероарилом, гетероциклилом, $-(CH_2)_nNH_2$,

$-COOR^a$, $-CONHR^b$, $-CONH(CH_2)_nCOOR^a$, $-NHCOOR^a$, $-CF_3$, CHF_2 или CH_2F ;

R^4 независимо в каждом случае представляет собой $-H$, $-D$, $-C_1-C_6$ алкил, $-NH-NHR^5$, $-NH-OR^5$,

$-O-NR^5R^6$, $-NHR^5$, $-OR^5$, $-NHC(O)R^5$, $-NHC(O)NHR^5$, $-NHS(O)_2R^5$, $-NHS(O)_2NHR^5$, $-S(O)_2OH$, $-C(O)OR^5$, $-NH(CH_2)_nOH$, $-C(O)NH(CH_2)_nOH$, $-C(O)NH(CH_2)_nR^b$, $-C(O)R^b$, NH_2 ,

-OH, -CN,

-C(O)NR⁵R⁶, -S(O)₂NR⁵R⁶, C₃-C₈циклоалкил, арил, гетероциклил, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P или O, гетероарил, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P или O, при этом каждый алкил, циклоалкил или гетероциклил необязательно замещен одним или несколькими из -OH, -NH₂, галогена или оксо; при этом каждый арил или гетероарил необязательно замещен одним или несколькими из -OH, -NH₂ или галогена; или

R^a и R⁴ вместе с атомом или атомами, к которым они присоединены, могут объединяться с образованием моноциклического или полициклического C₃-C₁₂циклоалкила или моноциклического или полициклического 3-12-членного гетероцикла, при этом циклоалкил или гетероцикл необязательно замещен оксо; при этом гетероцикл необязательно содержит -S(O)₂- в гетероцикле;

R⁵ и R⁶ независимо в каждом случае выбраны из группы, состоящей из -H, -D, -C₁-C₆алкила, -C₂-C₆алкенила, -C₄-C₈циклоалкенила, -C₂-C₆алкинила, -C₃-C₈циклоалкила, моноциклического или полициклического 3-12-членного гетероцикла, -OR⁷, -SR⁷, галогена, -NR⁷R⁸, -NO₂ и -CN;

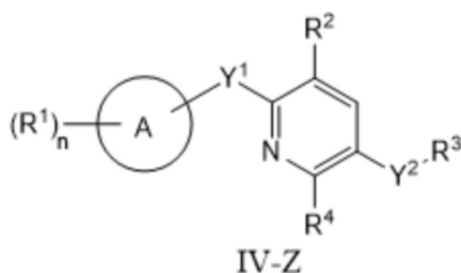
R⁷ и R⁸ независимо в каждом случае представляют собой -H, -D, -C₁-C₆алкил, -C₂-C₆алкенил,

-C₄-C₈циклоалкенил, -C₂-C₆алкинил, -C₃-C₈циклоалкил, моноциклический или полициклический 3-12-членный гетероцикл, при этом каждый алкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, циклоалкил или гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими из -OH, -SH, -NH₂, -NO₂ или -CN;

m независимо составляет 1, 2, 3, 4, 5 или 6; и

n независимо составляет 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10.

[133] Один аспект настоящего изобретения относится к соединениям формулы IV-Z:



или их фармацевтически приемлемой соли, пролекарству, сольвату, гидрату, таутомеру или изомеру, где:

A выбран из группы, состоящей из 5-12-членного моноциклического или полициклического циклоалкила, гетероциклоалкила, арила или гетероарила;

Y¹ представляет собой -S-, прямую связь, -NH-, -S(O)₂-, -S(O)₂-NH-, -C(=CH₂)-, -CH- или -S(O)-;

Y² выбран из группы, состоящей из: -NR^a-, -(CR^a)_m-, -C(O)-, -C(R^a)₂NH-,

-(CR^a)_mO-, -C(O)N(R^a)-, -N(R^a)C(O)-, -S(O)₂N(R^a)-, -N(R^a)S(O)₂-, -N(R^a)C(O)N(R^a)-,

-N(R^a)C(S)N(R^a)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -OC(O)N(R^a)-, -N(R^a)C(O)O-, -C(O)N(R^a)O-,
 -N(R^a)C(S)-, -C(S)N(R^a)- и -OC(O)O-; при этом связь по левую сторону Y², как
 изображено, представляет собой связь с пиридиновым кольцом, а связь по правую
 5 сторону фрагмента Y², как изображено, представляет собой связь с R³;

R¹ независимо в каждом случае представляет собой -H, -D, -C₁-C₆алкил, -C₂-C₆алкенил,
 -C₄-C₈циклоалкенил, -C₂-C₆алкинил, -C₃-C₈циклоалкил, -OH, галоген, -NO₂, -CN,
 -NR⁵R⁶,

10 -SR⁵, -S(O)₂NR⁵R⁶, -S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)₂R⁶, -S(O)NR⁵R⁶, -S(O)R⁵,
 -NR⁵S(O)NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)R⁶, -C(O)R⁵ или -CO₂R⁵, при этом каждый алкил, алкенил,
 циклоалкенил, алкинил или циклоалкил необязательно замещен одним или несколькими
 15 из -OH, галогена, -NO₂, оксо, -CN, -R⁵, -OR⁵, -NR⁵R⁶, -SR⁵, -S(O)₂NR⁵R⁶, -S(O)₂R⁵, -NR⁵S
 (O)₂NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)₂R⁶,

-S(O)NR⁵R⁶, -S(O)R⁵, -NR⁵S(O)NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)R⁶, гетероцикла, арила или гетероарила;

R² независимо представляет собой -OR^b, -CN, -C₁-C₆алкил, -C₂-C₆алкенил,
 20 -C₄-C₈циклоалкенил,

-C₂-C₆алкинил, -NH₂, галоген, -C(O)OR^a, -C₃-C₈циклоалкил, арил, гетероциклил,
 содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P или O, или
 гетероарил, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S,
 25 P или O; при этом каждый алкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, циклоалкил,
 гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещен одним или несколькими из
 -OH, галогена, -NO₂, оксо, -CN, -R⁵, -OR⁵, -NR⁵R⁶, -SR⁵, -S(O)₂NR⁵R⁶, -S(O)₂R⁵, -NR⁵S
 (O)₂NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)₂R⁶, -S(O)NR⁵R⁶, -S(O)R⁵, -NR⁵S(O)NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)R⁶, гетероцикла,
 30 арила или гетероарила; и при этом гетероциклил или гетероарил не присоединен
 посредством атома азота;

R^a независимо в каждом случае выбран из группы, состоящей из -H, -D,
 -OH, -C₃-C₈циклоалкила и -C₁-C₆алкила, при этом каждый алкил или циклоалкил

35 необязательно замещен одним или несколькими -NH₂, где 2 R^a вместе с атомом углерода,
 к которому они оба присоединены, могут объединяться с образованием 3-8-членного
 циклоалкила;

R^b независимо представляет собой -H, -D, -C₁-C₆алкил, -C₁-C₆циклоалкил,
 40 -C₂-C₆алкенил или гетероциклил, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из группы,
 состоящей из N, S, P или O; при этом каждый алкил, циклоалкил, алкенил или гетероцикл
 необязательно замещен одним или несколькими из -OH, галогена, -NO₂, оксо, -CN, -R⁵,
 -OR⁵, -NR⁵R⁶, -SR⁵, -S(O)₂NR⁵R⁶, -S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)₂R⁶, -S(O)NR⁵R⁶,
 45 -S(O)R⁵, -NR⁵S(O)NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)R⁶, гетероцикла, арила, гетероарила, -(CH₂)_nOH,
 -C₁-C₆алкила, CF₃, CHF₂ или CH₂F;

R³ независимо в каждом случае выбран из группы, состоящей из -H,

-C₁-C₆алкила, 3-12-членного моноциклического или полициклического гетероцикла, C₃-C₈циклоалкила или

-(CH₂)_n-R^b, при этом каждый алкил, гетероцикл или циклоалкил необязательно

замещен одним или несколькими из -C₁-C₆алкила, -OH, -NH₂, -OR^a, -NHR^a, -(CH₂)_nOH, гетероциклила или спирогетероциклила; или

R³ может объединяться с R^a с образованием 3-12-членного моноциклического или полициклического гетероцикла или 5-12-членного спирогетероцикла, при этом каждый гетероцикл или спирогетероцикл необязательно замещен -C₁-C₆алкилом, -OH, -NH₂, гетероариллом, гетероциклилом, -(CH₂)_nNH₂,

-COOR^a, -CONHR^b, -CONH(CH₂)_nCOOR^a, -NHCOOR^a, -CF₃, CHF₂ или CH₂F;

R⁴ независимо в каждом случае представляет собой -H, -D, -C₁-C₆алкил, -NH-NHR⁵, -NH-OR⁵,

-O-NR⁵R⁶, -NHR⁵, -OR⁵, -NHC(O)R⁵, -NHC(O)NHR⁵, -NHS(O)₂R⁵, -NHS(O)₂NHR⁵, -S(O)₂OH, -C(O)OR⁵, -NH(CH₂)_nOH, -C(O)NH(CH₂)_nOH, -C(O)NH(CH₂)_nR^b, -C(O)R^b, NH₂, -OH, -CN,

-C(O)NR⁵R⁶, -S(O)₂NR⁵R⁶, C₃-C₈циклоалкил, арил, гетероциклил, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P или O, гетероарил, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P или O, при этом каждый алкил, циклоалкил или гетероциклил необязательно замещен одним или несколькими из -OH, -NH₂, галогена или оксо; при этом каждый арил или гетероарил необязательно замещен одним или несколькими из -OH, -NH₂ или галогена; или

R^a и R⁴ вместе с атомом или атомами, к которым они присоединены, могут объединяться с образованием моноциклического или полициклического C₃-C₁₂циклоалкила или моноциклического или полициклического 3-12-членного гетероцикла, при этом циклоалкил или гетероцикл необязательно замещен оксо; при этом гетероцикл необязательно содержит -S(O)₂- в гетероцикле;

R⁵ и R⁶ независимо в каждом случае выбраны из группы, состоящей из -H, -D, -C₁-C₆алкила, -C₂-C₆алкенила, -C₄-C₈циклоалкенила, -C₂-C₆алкинила, -C₃-C₈циклоалкила, моноциклического или полициклического 3-12-членного гетероцикла, -OR⁷, -SR⁷, галогена, -NR⁷R⁸, -NO₂ и -CN;

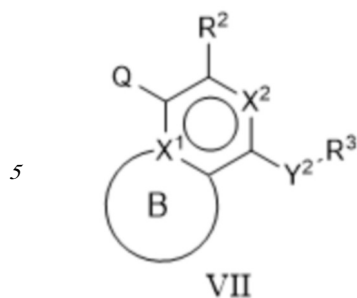
R⁷ и R⁸ независимо в каждом случае представляют собой -H, -D, -C₁-C₆алкил, -C₂-C₆алкенил,

-C₄-C₈циклоалкенил, -C₂-C₆алкинил, -C₃-C₈циклоалкил, моноциклический или полициклический 3-12-членный гетероцикл, при этом каждый алкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, циклоалкил или гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими из -OH, -SH, -NH₂, -NO₂ или -CN;

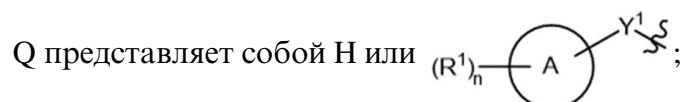
m независимо составляет 1, 2, 3, 4, 5 или 6; и

n независимо составляет 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10.

[134] Один аспект настоящего изобретения относится к соединениям формулы VII:



и их фармацевтически приемлемым солям, пролекарствам, сольватам, гидратам, таутомерам или изомерам, где:



A выбран из группы, состоящей из 5-12-членного моноциклического или полициклического циклоалкила, гетероциклоалкила, арила или гетероарила;

R¹ независимо в каждом случае представляет собой -H, -D, -C₁-C₆алкил, -C₂-C₆алкенил, -C₄-C₈циклоалкенил, -C₂-C₆алкинил, -C₃-C₈циклоалкил, -OH, галоген, -NO₂, -CN, -NR⁵R⁶, -SR⁵, -S(O)₂NR⁵R⁶, -S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)₂R⁶, -S(O)NR⁵R⁶, -S(O)R⁵, -NR⁵S(O)NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)R⁶, -C(O)R⁵ или -CO₂R⁵, при этом каждый алкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил или циклоалкил необязательно замещен одним или несколькими из -OH, галогена, -NO₂, оксо, -CN, -R⁵, -OR⁵, -NR⁵R⁶, -SR⁵, -S(O)₂NR⁵R⁶, -S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)₂R⁶,

-S(O)NR⁵R⁶, -S(O)R⁵, -NR⁵S(O)NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)R⁶, гетероцикла, арила или гетероарила; Y¹ представляет собой -S-, прямую связь, -NH-, -S(O)₂-, -S(O)₂-NH-, -C(=CH₂)-, -CH- или -S(O)-;

X¹ представляет собой N или C;

X² представляет собой N или CH;

B, включая атомы в точках присоединения, представляет собой моноциклический или полициклический 5-12-членный гетероцикл или моноциклический или полициклический 5-12-членный гетероарил;

R² независимо представляет собой H, -ORᵇ, -NR⁵R⁶, -CN, -C₁-C₆алкил, -C₂-C₆алкенил, -C₄-C₈циклоалкенил, -C₂-C₆алкинил, -NH₂, галоген, -C(O)ORᵃ, -C₃-C₈циклоалкил, гетероциклил, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P или O, или гетероарил, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P или O; при этом каждый алкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил или гетероарил необязательно замещен одним или несколькими из -OH, галогена, -NO₂, оксо, -CN, -R⁵, -OR⁵, -NR⁵R⁶, -SR⁵, -S(O)₂NR⁵R⁶, -S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)₂R⁶, -S(O)NR⁵R⁶, -S(O)R⁵, -NR⁵S(O)NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)R⁶, гетероцикла, арила или гетероарила; и при этом гетероциклил или

гетероарил не присоединен посредством атома азота;

Y^2 выбран из группы, состоящей из: $-NR^a$ -, $-(CR^a_2)_m$ -, $-C(O)$ -, $-C(R^a)_2NH$ -,

$-(CR^a_2)_mO$ -, $-C(O)N(R^a)$ -, $-N(R^a)C(O)$ -, $-S(O)_2N(R^a)$ -, $-N(R^a)S(O)_2$ -, $-N(R^a)C(O)N(R^a)$ -,

$-N(R^a)C(S)N(R^a)$ -, $-C(O)O$ -, $-OC(O)$ -, $-OC(O)N(R^a)$ -, $-N(R^a)C(O)O$ -, $-C(O)N(R^a)O$ -,

$-N(R^a)C(S)$ -, $-C(S)N(R^a)$ - и $-OC(O)O$ -; при этом связь по левую сторону Y^2 , как изображено, представляет собой связь с кольцом, а связь по правую сторону фрагмента Y^2 , как изображено, представляет собой связь с R^3 ;

R^a независимо в каждом случае выбран из группы, состоящей из -H, -D,

-OH, $-C_3$ - C_8 циклоалкила и $-C_1$ - C_6 алкила, при этом каждый алкил или циклоалкил

необязательно замещен одним или несколькими $-NH_2$, где 2 R^a вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, могут объединяться с образованием 3-8-членного циклоалкила;

R^b независимо представляет собой -H, -D, $-C_1$ - C_6 алкил, $-C_1$ - C_6 циклоалкил,

$-C_2$ - C_6 алкенил или гетероциклил, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P или O; при этом каждый алкил, циклоалкил, алкенил или гетероцикл

необязательно замещен одним или несколькими из -OH, галогена, $-NO_2$, оксо, $-CN$, $-R^5$,

$-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$,

$-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, гетероцикла, арила, гетероарила, $-(CH_2)_nOH$,

$-C_1$ - C_6 алкила, CF_3 , CHF_2 или CH_2F ;

R^3 независимо в каждом случае выбран из группы, состоящей из -H,

$-C_1$ - C_6 алкила, 3-12-членного моноциклического или полициклического гетероцикла, C_3 - C_8 циклоалкила или

$-(CH_2)_n-R^b$, при этом каждый алкил, гетероцикл или циклоалкил необязательно

замещен одним или несколькими из $-C_1$ - C_6 алкила, -OH, $-NH_2$, $-OR^a$, $-NHR^a$, $-(CH_2)_nOH$, гетероциклила или спирогетероциклила; или

R^3 может объединяться с R^a с образованием 3-12-членного моноциклического или полициклического гетероцикла или 5-12-членного спирогетероцикла, при этом каждый гетероцикл или спирогетероцикл необязательно замещен $-C_1$ - C_6 алкилом, -OH, $-NH_2$, гетероарилом, гетероциклилом, $-(CH_2)_nNH_2$,

$-COOR^a$, $-CONHR^b$, $-CONH(CH_2)_nCOOR^a$, $-NHCOOR^a$, $-CF_3$, CHF_2 или CH_2F ;

R^5 и R^6 независимо в каждом случае выбраны из группы, состоящей из -H, -D, $-C_1$ - C_6 алкила, $-C_2$ - C_6 алкенила, $-C_4$ - C_8 циклоалкенила, $-C_2$ - C_6 алкинила, $-C_3$ - C_8 циклоалкила, моноциклического или полициклического 3-12-членного гетероцикла, $-OR^7$, $-SR^7$, галогена, $-NR^7R^8$, $-NO_2$ и $-CN$;

R^7 и R^8 независимо в каждом случае представляют собой -H, -D, $-C_1$ - C_6 алкил,

$-C_2$ - C_6 алкенил,

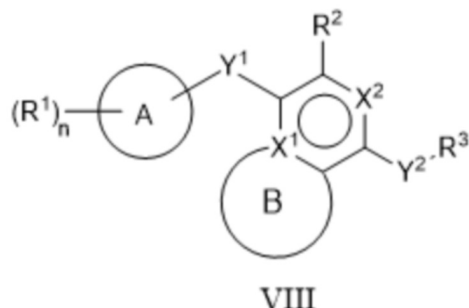
$-C_4$ - C_8 циклоалкенил, $-C_2$ - C_6 алкинил, $-C_3$ - C_8 циклоалкил, моноциклический или

полициклический 3-12-членный гетероцикл, при этом каждый алкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, циклоалкил или гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими из -OH, -SH, -NH₂, -NO₂ или -CN;

m независимо составляет 1, 2, 3, 4, 5 или 6; и

n независимо составляет 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10.

[135] Другой аспект настоящего изобретения относится к соединениям формулы VIII:



и их фармацевтически приемлемым солям, пролекарствам, сольватам, гидратам, таутомерам или изомерам, где:

A выбран из группы, состоящей из 5-12-членного моноциклического или полициклического циклоалкила, гетероциклоалкила, арила или гетероарила;

R¹ независимо в каждом случае представляет собой -H, -D, -C₁-C₆алкил, -C₂-C₆алкенил, -C₄-C₈циклоалкенил, -C₂-C₆алкинил, -C₃-C₈циклоалкил, -OH, галоген, -NO₂, -CN, -NR⁵R⁶,

-SR⁵, -S(O)₂NR⁵R⁶, -S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)₂R⁶, -S(O)NR⁵R⁶, -S(O)R⁵, -NR⁵S(O)NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)R⁶, -C(O)R⁵ или -CO₂R⁵, при этом каждый алкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил или циклоалкил необязательно замещен одним или несколькими из -OH, галогена, -NO₂, оксо, -CN, -R⁵, -OR⁵, -NR⁵R⁶, -SR⁵, -S(O)₂NR⁵R⁶, -S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)₂R⁶,

-S(O)NR⁵R⁶, -S(O)R⁵, -NR⁵S(O)NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)R⁶, гетероцикла, арила или гетероарила;

Y¹ представляет собой -S-, прямую связь, -NH-, -S(O)₂-, -S(O)₂-NH-, -C(=CH₂)-, -CH- или -S(O)-;

X¹ представляет собой N или C;

X² представляет собой N или CH;

B, включая атомы в точках присоединения, представляет собой моноциклический или полициклический 5-12-членный гетероцикл или моноциклический или полициклический 5-12-членный гетероарил;

R² независимо представляет собой H, -OR^b, -NR⁵R⁶, -CN, -C₁-C₆алкил, -C₂-C₆алкенил, -C₄-C₈циклоалкенил, -C₂-C₆алкинил, -NH₂, галоген, -C(O)OR^a, -C₃-C₈циклоалкил,

гетероцикл, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P или O, или гетероарил, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P или O; при этом каждый алкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, циклоалкил, гетероцикл или гетероарил необязательно замещен одним или

несколькими из -OH, галогена, -NO₂, оксо, -CN, -R⁵, -OR⁵, -NR⁵R⁶, -SR⁵, -S(O)₂NR⁵R⁶,
 -S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)₂R⁶, -S(O)NR⁵R⁶, -S(O)R⁵, -NR⁵S(O)NR⁵R⁶,
 -NR⁵S(O)R⁶, гетероцикла, арила или гетероарила; и при этом гетероциклил или
 гетероарил не присоединен посредством атома азота;

Y² выбран из группы, состоящей из: -NR^a-, -(CR^a)_m-, -C(O)-, -C(R^a)₂NH-,
 -(CR^a)_mO-, -C(O)N(R^a)-, -N(R^a)C(O)-, -S(O)₂N(R^a)-, -N(R^a)S(O)₂-, -N(R^a)C(O)N(R^a)-,
 -N(R^a)C(S)N(R^a)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -OC(O)N(R^a)-, -N(R^a)C(O)O-, -C(O)N(R^a)O-,
 -N(R^a)C(S)-, -C(S)N(R^a)- и -OC(O)O-; при этом связь по левую сторону Y², как
 изображено, представляет собой связь с кольцом, а связь по правую сторону фрагмента
 Y², как изображено, представляет собой связь с R³;

R^a независимо в каждом случае выбран из группы, состоящей из -H, -D,
 -OH, -C₃-C₈циклоалкила и -C₁-C₆алкила, при этом каждый алкил или циклоалкил
 необязательно замещен одним или несколькими -NH₂, где 2 R^a вместе с атомом углерода,
 к которому они оба присоединены, могут объединяться с образованием 3-8-членного
 циклоалкила;

R^b независимо представляет собой -H, -D, -C₁-C₆алкил, -C₁-C₆циклоалкил,
 -C₂-C₆алкенил или гетероциклил, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из группы,
 состоящей из N, S, P или O; при этом каждый алкил, циклоалкил, алкенил или гетероцикл
 необязательно замещен одним или несколькими из -OH, галогена, -NO₂, оксо, -CN, -R⁵,
 -OR⁵, -NR⁵R⁶, -SR⁵, -S(O)₂NR⁵R⁶, -S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)₂R⁶, -S(O)NR⁵R⁶,
 -S(O)R⁵, -NR⁵S(O)NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)R⁶, гетероцикла, арила, гетероарила, -(CH₂)_nOH,
 -C₁-C₆алкила, CF₃, CHF₂ или CH₂F;

R³ независимо в каждом случае выбран из группы, состоящей из -H,
 -C₁-C₆алкила, 3-12-членного моноциклического или полициклического гетероцикла,
 C₃-C₈циклоалкила или

-(CH₂)_n-R^b, при этом каждый алкил, гетероцикл или циклоалкил необязательно
 замещен одним или несколькими из -C₁-C₆алкила, -OH, -NH₂, -OR^a, -NHR^a, -(CH₂)_nOH,
 гетероциклила или спирогетероциклила; или

R³ может объединяться с R^a с образованием 3-12-членного моноциклического или
 полициклического гетероцикла или 5-12-членного спирогетероцикла, при этом каждый
 гетероцикл или спирогетероцикл необязательно замещен -C₁-C₆алкилом, -OH, -NH₂,
 гетероариллом, гетероциклилом, -(CH₂)_nNH₂,

-COOR^a, -CONHR^b, -CONH(CH₂)_nCOOR^a, -NHCOOR^a, -CF₃, CHF₂ или CH₂F;

R⁵ и R⁶ независимо в каждом случае выбраны из группы, состоящей из -H, -D,
 -C₁-C₆алкила, -C₂-C₆алкенила, -C₄-C₈циклоалкенила, -C₂-C₆алкинила, -C₃-C₈циклоалкила,
 моноциклического или полициклического 3-12-членного гетероцикла, -OR⁷, -SR⁷,

галогена, $-\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NO}_2$ и $-\text{CN}$;

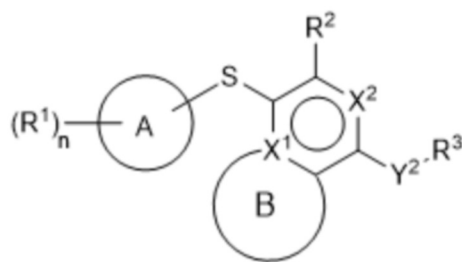
R^7 и R^8 независимо в каждом случае представляют собой $-\text{H}$, $-\text{D}$, $-\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $-\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенил,

$-\text{C}_4\text{-C}_8$ циклоалкенил, $-\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинил, $-\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкил, моноциклический или полициклический 3-12-членный гетероцикл, при этом каждый алкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, циклоалкил или гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими из $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$ или $-\text{CN}$;

m независимо составляет 1, 2, 3, 4, 5 или 6; и

n независимо составляет 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10.

[136] Другой аспект настоящего изобретения относится к соединениям формулы IX:



IX

и их фармацевтически приемлемым солям, пролекарствам, сольватам, гидратам, таутомерам или изомерам, где:

A выбран из группы, состоящей из 5-12-членного моноциклического или полициклического циклоалкила, гетероциклоалкила, арила или гетероарила;

R^1 независимо в каждом случае представляет собой $-\text{H}$, $-\text{D}$, $-\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $-\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенил, $-\text{C}_4\text{-C}_8$ циклоалкенил, $-\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинил, $-\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкил, $-\text{OH}$, галоген, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$,

$-\text{SR}^5$, $-\text{S(O)}_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^5$, $-\text{NR}^5\text{S(O)}_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^5\text{S(O)}_2\text{R}^6$, $-\text{S(O)}\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{S(O)}\text{R}^5$, $-\text{NR}^5\text{S(O)}\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^5\text{S(O)}\text{R}^6$, $-\text{C(O)}\text{R}^5$ или $-\text{CO}_2\text{R}^5$, при этом каждый алкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил или циклоалкил необязательно замещен одним или несколькими из $-\text{OH}$, галогена, $-\text{NO}_2$, оксо, $-\text{CN}$, $-\text{R}^5$, $-\text{OR}^5$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{SR}^5$, $-\text{S(O)}_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^5$, $-\text{NR}^5\text{S(O)}_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^5\text{S(O)}_2\text{R}^6$,

$-\text{S(O)}\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{S(O)}\text{R}^5$, $-\text{NR}^5\text{S(O)}\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^5\text{S(O)}\text{R}^6$, гетероцикла, арила или гетероарила;

X^1 представляет собой N или C;

X^2 представляет собой N или CH;

B, включая атомы в точках присоединения, представляет собой моноциклический или полициклический 5-12-членный гетероцикл или моноциклический или полициклический 5-12-членный гетероарил;

R^2 независимо представляет собой H, $-\text{OR}^b$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{CN}$, $-\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, $-\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенил,

$-\text{C}_4\text{-C}_8$ циклоалкенил, $-\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинил, $-\text{NH}_2$, галоген, $-\text{C(O)}\text{OR}^a$, $-\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкил, гетероцикл, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P или O, или гетероарил, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из группы,

состоящей из N, S, P или O; при этом каждый алкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил необязательно замещен одним или несколькими из -OH, галогена, -NO₂, оксо, -CN, -R⁵, -OR⁵, -NR⁵R⁶, -SR⁵,

5 -S(O)₂NR⁵R⁶, -S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)₂R⁶, -S(O)NR⁵R⁶, -S(O)R⁵,

-NR⁵S(O)NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)R⁶, гетероцикла, арила или гетероарила; и при этом гетероциклил или гетероарил не присоединен посредством атома азота;

Y² выбран из группы, состоящей из: -NR^a-, -(CR^a₂)_m-, -C(O)-, -C(R^a)₂NH-,

10 -(CR^a₂)_mO-, -C(O)N(R^a)-, -N(R^a)C(O)-, -S(O)₂N(R^a)-, -N(R^a)S(O)₂-, -N(R^a)C(O)N(R^a)-,

-N(R^a)C(S)N(R^a)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -OC(O)N(R^a)-, -N(R^a)C(O)O-, -C(O)N(R^a)O-,

-N(R^a)C(S)-, -C(S)N(R^a)- и -OC(O)O-; при этом связь по левую сторону Y², как изображено, представляет собой связь с кольцом, а связь по правую сторону фрагмента Y², как изображено, представляет собой связь с R³;

R^a независимо в каждом случае выбран из группы, состоящей из -H, -D,

-OH, -C₃-C₈циклоалкила и -C₁-C₆алкила, при этом каждый алкил или циклоалкил

20 необязательно замещен одним или несколькими -NH₂, где 2 R^a вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, могут объединяться с образованием 3-8-членного циклоалкила;

R^b независимо представляет собой -H, -D, -C₁-C₆алкил, -C₁-C₆циклоалкил,

25 -C₂-C₆алкенил или гетероциклил, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, P или O; при этом каждый алкил, циклоалкил, алкенил или гетероцикл

необязательно замещен одним или несколькими из -OH, галогена, -NO₂, оксо, -CN, -R⁵,

-OR⁵, -NR⁵R⁶, -SR⁵, -S(O)₂NR⁵R⁶, -S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)₂R⁶, -S(O)NR⁵R⁶,

30 -S(O)R⁵, -NR⁵S(O)NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)R⁶, гетероцикла, арила, гетероарила, -(CH₂)_nOH,

-C₁-C₆алкила, CF₃, CHF₂ или CH₂F;

R³ независимо в каждом случае выбран из группы, состоящей из -H,

-C₁-C₆алкила, 3-12-членного моноциклического или полициклического гетероцикла,

35 C₃-C₈циклоалкила или

-(CH₂)_n-R^b, при этом каждый алкил, гетероцикл или циклоалкил необязательно

замещен одним или несколькими из -C₁-C₆алкила, -OH, -NH₂, -OR^a, -NHR^a, -(CH₂)_nOH, гетероциклила или спирогетероциклила; или

40 R³ может объединяться с R^a с образованием 3-12-членного моноциклического или полициклического гетероцикла или 5-12-членного спирогетероцикла, при этом каждый гетероцикл или спирогетероцикл необязательно замещен -C₁-C₆алкилом, -OH, -NH₂, гетероариллом, гетероциклилом, -(CH₂)_nNH₂,

45 -COOR^a, -CONHR^b, -CONH(CH₂)_nCOOR^a, -NHCOOR^a, -CF₃, CHF₂ или CH₂F;

R⁵ и R⁶ независимо в каждом случае выбраны из группы, состоящей из -H, -D, -C₁-C₆алкила, -C₂-C₆алкенила, -C₄-C₈циклоалкенила, -C₂-C₆алкинила, -C₃-C₈циклоалкила,

моноциклического или полициклического 3-12-членного гетероцикла, $-OR^7$, $-SR^7$, галогена, $-NR^7R^8$, $-NO_2$ и $-CN$;

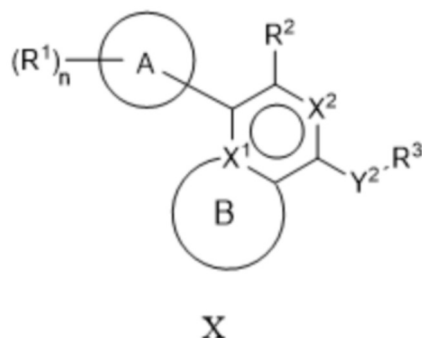
R^7 и R^8 независимо в каждом случае представляют собой $-H$, $-D$, $-C_1$ - C_6 алкил, $-C_2$ - C_6 алкенил,

$-C_4$ - C_8 циклоалкенил, $-C_2$ - C_6 алкинил, $-C_3$ - C_8 циклоалкил, моноциклический или полициклический 3-12-членный гетероцикл, при этом каждый алкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, циклоалкил или гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими из $-OH$, $-SH$, $-NH_2$, $-NO_2$ или $-CN$;

m независимо составляет 1, 2, 3, 4, 5 или 6; и

n независимо составляет 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10.

[137] Другой аспект настоящего изобретения относится к соединениям формулы X:



и их фармацевтически приемлемым солям, пролекарствам, сольватам, гидратам, таутомерам или изомерам, где:

A выбран из группы, состоящей из 5-12-членного моноциклического или полициклического циклоалкила, гетероциклоалкила, арила или гетероарила;

R^1 независимо в каждом случае представляет собой $-H$, $-D$, $-C_1$ - C_6 алкил, $-C_2$ - C_6 алкенил, $-C_4$ - C_8 циклоалкенил, $-C_2$ - C_6 алкинил, $-C_3$ - C_8 циклоалкил, $-OH$, галоген, $-NO_2$, $-CN$,

$-NR^5R^6$,

$-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$, $-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$,

$-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, $-C(O)R^5$ или $-CO_2R^5$, при этом каждый алкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил или циклоалкил необязательно замещен одним или несколькими из $-OH$, галогена, $-NO_2$, оксо, $-CN$, $-R^5$, $-OR^5$, $-NR^5R^6$, $-SR^5$, $-S(O)_2NR^5R^6$, $-S(O)_2R^5$, $-NR^5S(O)_2NR^5R^6$, $-NR^5S(O)_2R^6$,

$-S(O)NR^5R^6$, $-S(O)R^5$, $-NR^5S(O)NR^5R^6$, $-NR^5S(O)R^6$, гетероцикла, арила или гетероарила;

X^1 представляет собой N или C;

X^2 представляет собой N или CH;

B, включая атомы в точках присоединения, представляет собой моноциклический или полициклический 5-12-членный гетероцикл или моноциклический или полициклический 5-12-членный гетероарил;

R^2 независимо представляет собой H, $-OR^b$, $-NR^5R^6$, $-CN$, $-C_1$ - C_6 алкил, $-C_2$ - C_6 алкенил,

$-C_4$ - C_8 циклоалкенил, $-C_2$ - C_6 алкинил, $-NH_2$, галоген, $-C(O)OR^a$, $-C_3$ - C_8 циклоалкил, гетероцикл, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N,

S, Р или О, или гетероарил, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, Р или О; при этом каждый алкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил или гетероарил необязательно замещен одним или

несколькими из -ОН, галогена, -NO₂, оксо, -CN, -R⁵, -OR⁵, -NR⁵R⁶, -SR⁵, -S(O)₂NR⁵R⁶,
 -S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)₂R⁶, -S(O)NR⁵R⁶, -S(O)R⁵, -NR⁵S(O)NR⁵R⁶,

-NR⁵S(O)R⁶, гетероцикла, арила или гетероарила; и при этом гетероциклил или гетероарил не присоединен посредством атома азота;

Y² выбран из группы, состоящей из: -NR^a-, -(CR^a₂)_m-, -C(O)-, -C(R^a)₂NH-,

-(CR^a₂)_mO-, -C(O)N(R^a)-, -N(R^a)C(O)-, -S(O)₂N(R^a)-, -N(R^a)S(O)₂-, -N(R^a)C(O)N(R^a)-,

-N(R^a)C(S)N(R^a)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -OC(O)N(R^a)-, -N(R^a)C(O)O-, -C(O)N(R^a)O-,

-N(R^a)C(S)-, -C(S)N(R^a)- и -OC(O)O-; при этом связь по левую сторону Y², как

изображено, представляет собой связь с кольцом, а связь по правую сторону фрагмента Y², как изображено, представляет собой связь с R³;

R^a независимо в каждом случае выбран из группы, состоящей из -H, -D,

-ОН, -C₃-C₈циклоалкила и -C₁-C₆алкила, при этом каждый алкил или циклоалкил

необязательно замещен одним или несколькими -NH₂, где 2 R^a вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, могут объединяться с образованием 3-8-членного циклоалкила;

R^b независимо представляет собой -H, -D, -C₁-C₆алкил, -C₁-C₆циклоалкил,

-C₂-C₆алкенил или гетероциклил, содержащий 1-5 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, S, Р или О; при этом каждый алкил, циклоалкил, алкенил или гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими из -ОН, галогена, -NO₂, оксо, -CN, -R⁵,

-OR⁵, -NR⁵R⁶, -SR⁵, -S(O)₂NR⁵R⁶, -S(O)₂R⁵, -NR⁵S(O)₂NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)₂R⁶, -S(O)NR⁵R⁶,

-S(O)R⁵, -NR⁵S(O)NR⁵R⁶, -NR⁵S(O)R⁶, гетероцикла, арила, гетероарила, -(CH₂)_nОН,

-C₁-C₆алкила, CF₃, CHF₂ или CH₂F;

R³ независимо в каждом случае выбран из группы, состоящей из -H, -C₁-C₆алкила,

3-12-членного моноциклического или полициклического гетероцикла, C₃-C₈циклоалкила или -(CH₂)_n-R^b, при этом каждый алкил, гетероцикл или циклоалкил необязательно

замещен одним или несколькими из -C₁-C₆алкила, -ОН, -NH₂, -OR^a, -NHR^a, -(CH₂)_nОН, гетероциклила или спирогетероциклила; или

R³ может объединяться с R^a с образованием 3-12-членного моноциклического или полициклического гетероцикла или 5-12-членного спирогетероцикла, при этом каждый гетероцикл или спирогетероцикл необязательно замещен -C₁-C₆алкилом, -ОН, -NH₂, гетероариллом, гетероциклилом, -(CH₂)_nNH₂,

-COOR^a, -CONHR^b, -CONH(CH₂)_nCOOR^a, -NHCOOR^a, -CF₃, CHF₂ или CH₂F;

R⁵ и R⁶ независимо в каждом случае выбраны из группы, состоящей из -H, -D, -C₁-C₆алкила, -C₂-C₆алкенила, -C₄-C₈циклоалкенила, -C₂-C₆алкинила, -C₃-C₈циклоалкила,

моноциклического или полициклического 3-12-членного гетероцикла, $-OR^7$, $-SR^7$, галогена, $-NR^7R^8$, $-NO_2$ и $-CN$;

R^7 и R^8 независимо в каждом случае представляют собой $-H$, $-D$, $-C_1-C_6$ алкил, $-C_2-C_6$ алкенил,

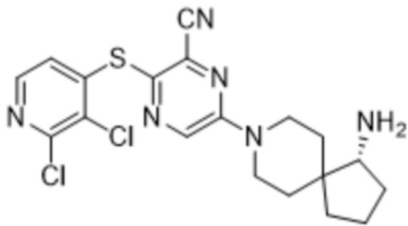
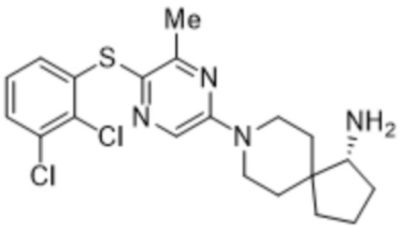
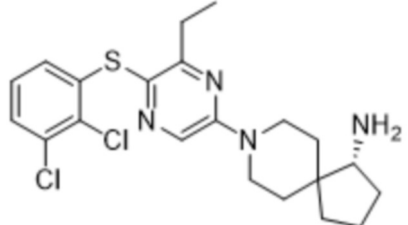
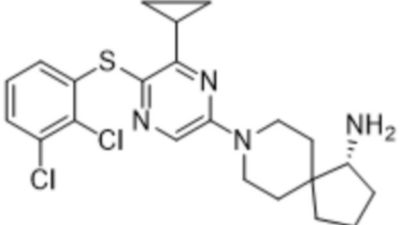
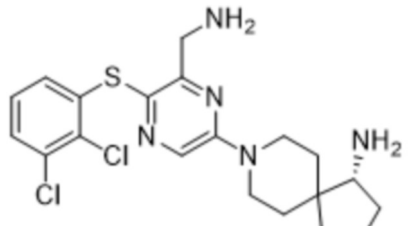
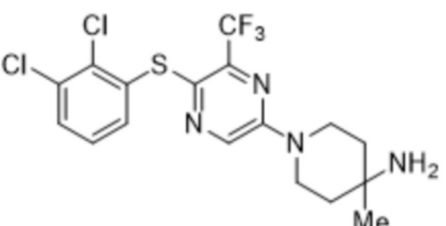
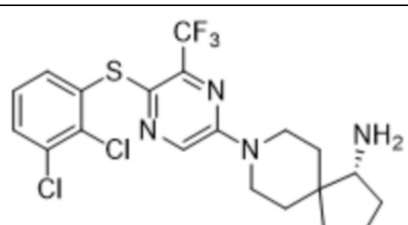
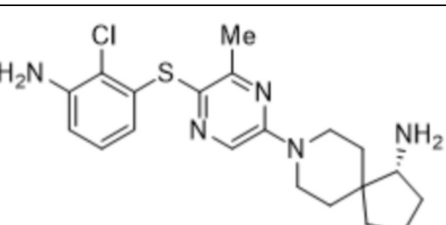
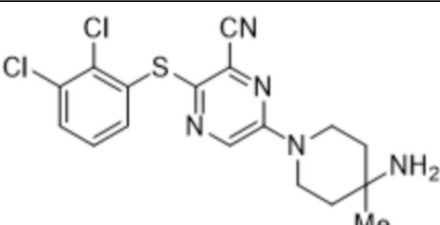
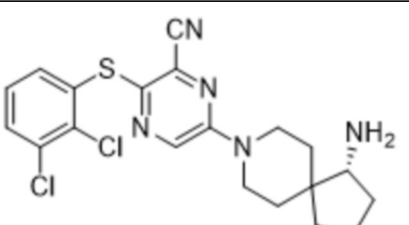
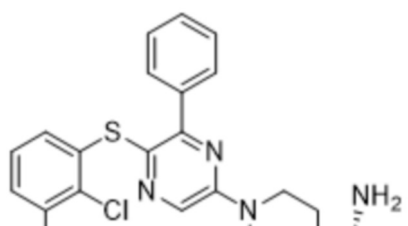
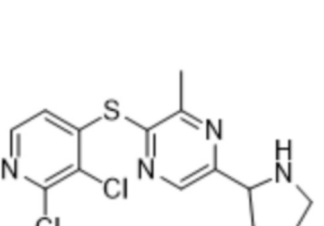
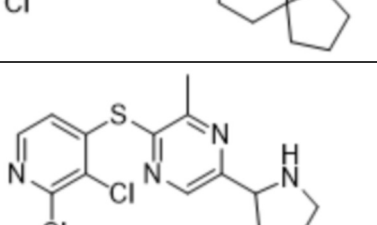
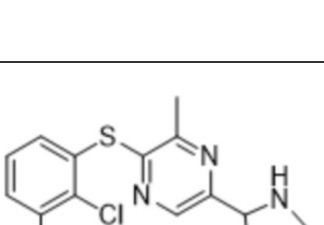
$-C_4-C_8$ циклоалкенил, $-C_2-C_6$ алкинил, $-C_3-C_8$ циклоалкил, моноциклический или полициклический 3-12-членный гетероцикл, при этом каждый алкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, циклоалкил или гетероцикл необязательно замещен одним или

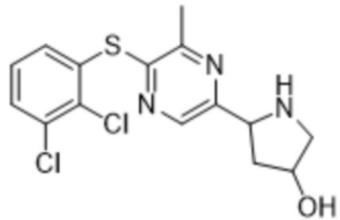
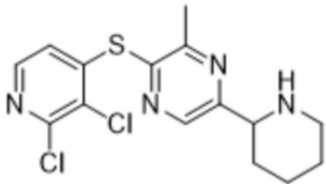
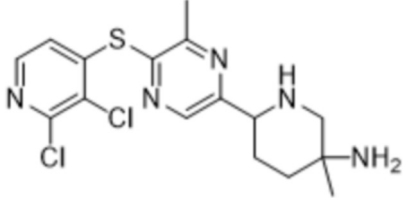
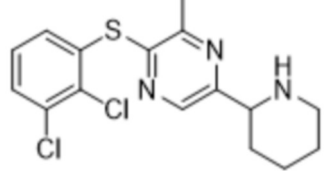
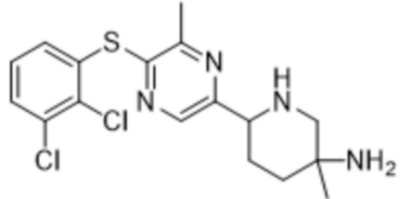
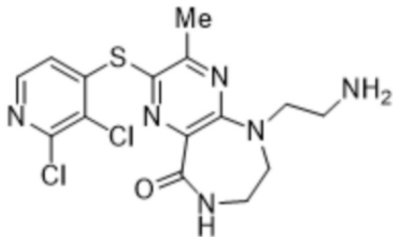
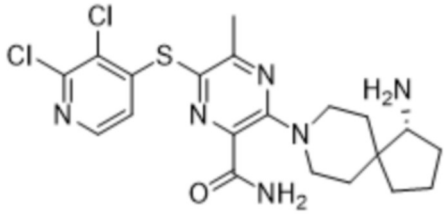
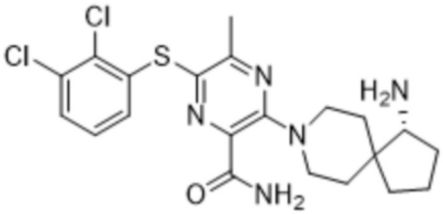
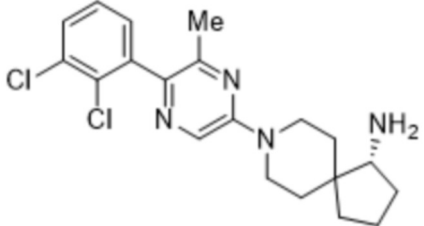
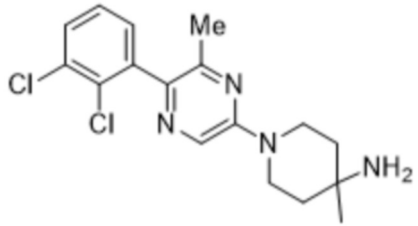
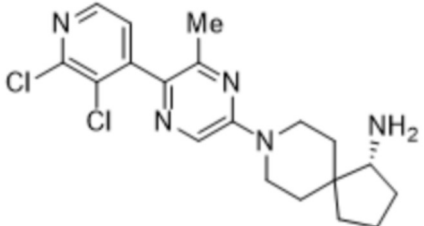
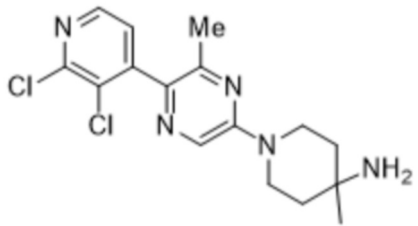
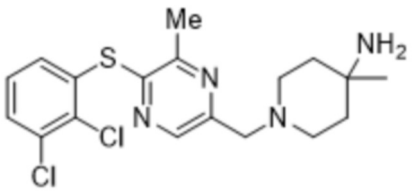
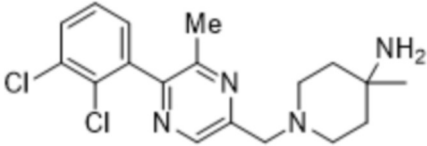
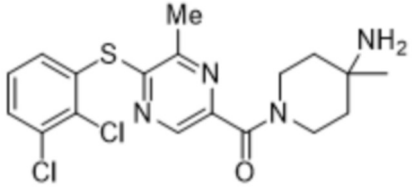
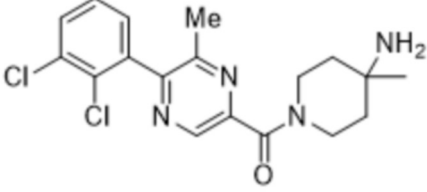
m независимо составляет 1, 2, 3, 4, 5 или 6; и

n независимо составляет 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10.

[138] Другой аспект настоящего описания относится к соединениям из таблицы 1 и их фармацевтически приемлемым солям, пролекарствам, сольватам, гидратам, таутомерам или изомерам.

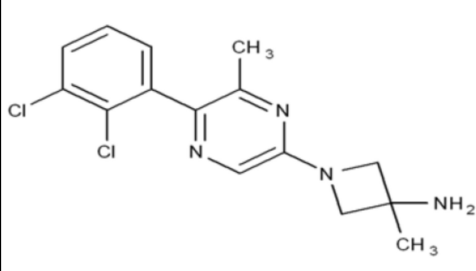
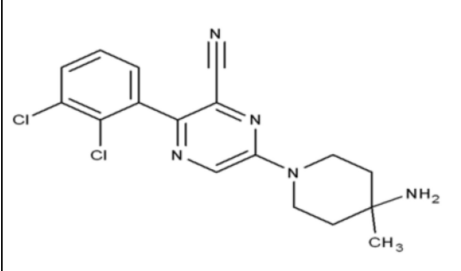
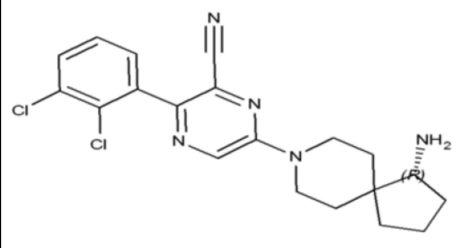
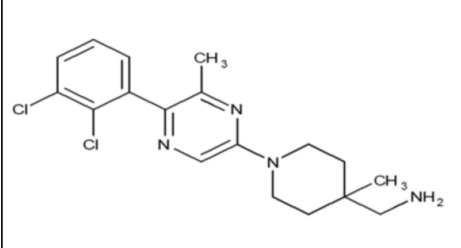
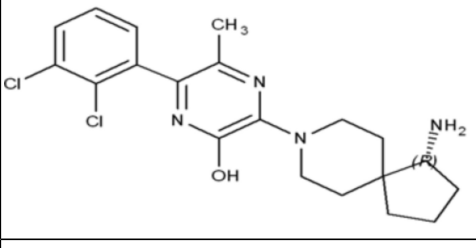
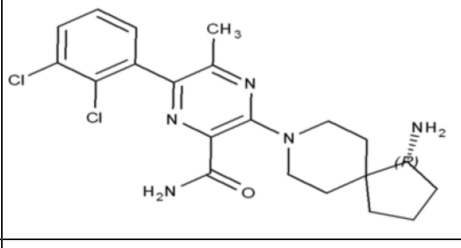
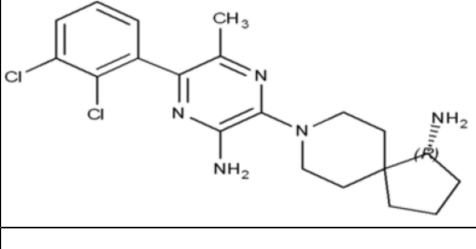
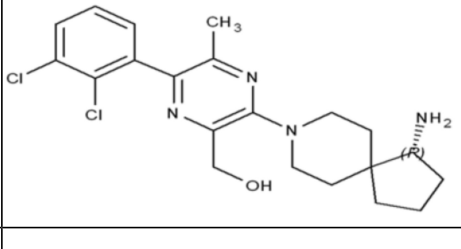
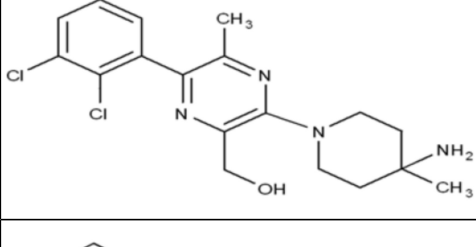
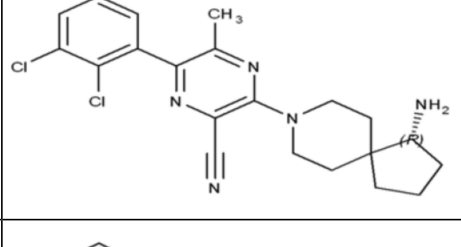
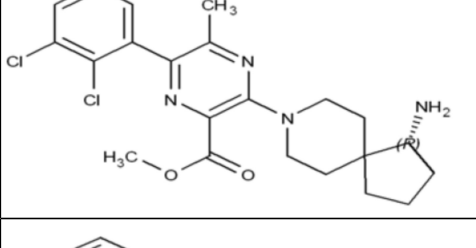
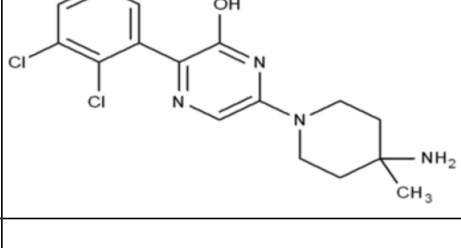
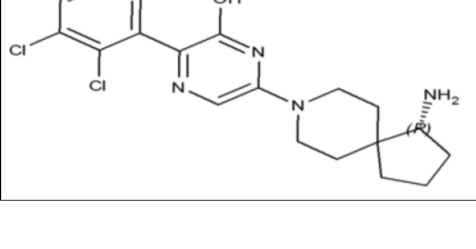
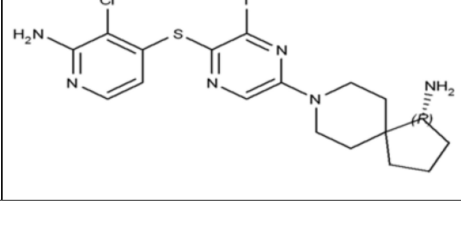
Таблица 1			
№ соед.	Структура	№ соед.	Структура
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	

9		10	
11		12	
13		14	
15		16	
17		18	
19		20	
21		22	

23		24	
25		26	
27		28	
29		30	
31		32	
33		34	
35		36	
37		38	

39		40	
41			
A-1		A-2	
A-3		A-4	
A-5		A-6	
A-7		A-8	
A-9		A-10	

5	A-11		A-12	
10	A-13		A-14	
15	A-15		A-16	
20	A-17		A-18	
25	A-19		A-20	
30	A-21		A-22	
35	A-23		A-24	
40				
45				

5	A-25		A-26	
10	A-27		A-28	
15	A-29		A-30	
20	A-31		A-32	
25	A-33		A-34	
30	A-35		A-36	
35	A-37		A-38	
40	A-38			
45				

5	A-39		A-40	
10	A-41		A-42	
15	A-43		A-44	
20	A-45		A-46	
25	A-47		A-48	
30	A-49		A-50	
35	A-51		A-52	
40	A-51		A-52	
45	A-51		A-52	

5	A-53		A-54	
10	A-55		A-56	
15	A-57		A-58	
20	A-59		A-60	
25	A-61		A-62	
30	A-63		A-64	
35	A-65		A-66	
40				

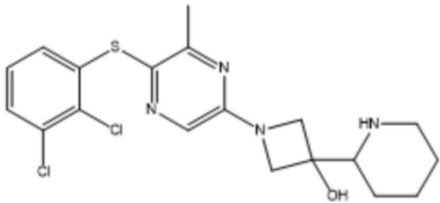
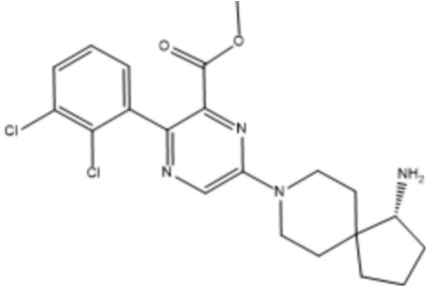
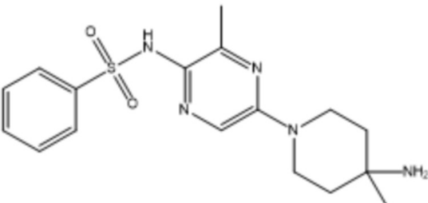
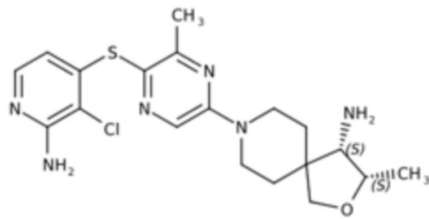
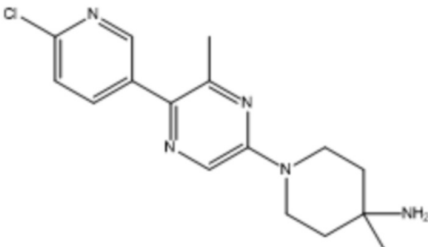
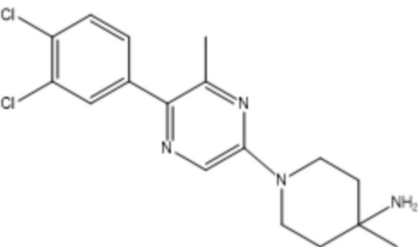
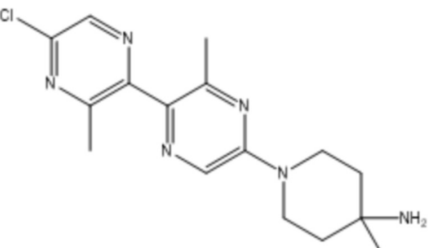
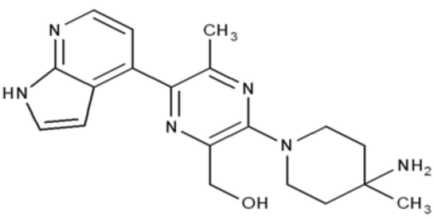
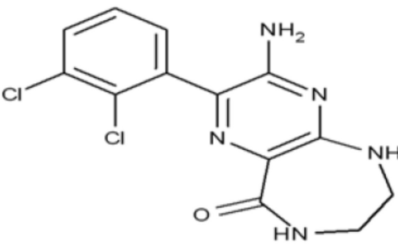
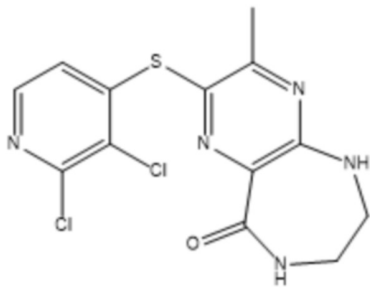
5	A-67		A-68	
10	A-69		A-70	
15	A-71		A-72	
20	A-73		A-74	
25	A-75		A-76	
30	A-77		A-78	
35	A-79		A-80	
40				
45				

5	A-81		A-82	
10	A-83		A-84	
15	A-85		A-86	
20	A-87		A-88	
25	A-89		A-90	
30	A-91		A-92	
35				
40				
45				

5	A-93		A-94	
10	A-95		A-96	
15	A-97		A-98	
20	A-99		A-100	
25	A-101		A-102	
30	A-103		A-104	
35				
40				

5	A-105		A-106	
10	A-107		A-108	
15	A-109		A-110	
20	A-111		A-112	
25	A-113		A-114	
30	A-115		A-116	
35	A-113		A-114	
40	A-115		A-116	

5	A-117		A-118	
10	A-119		A-120	
15	A-121		A-122	
20	A-123		A-124	
25	A-125		A-126	
30	A-127		A-128	
35	A-129		A-130	
40	A-129		A-130	
45	A-129		A-130	

5	A-131		A-132	
10	A-133		A-134	
15	A-135		A-136	
20	A-137		A-138	
25	A-139		A-140	

5	A-141			
10	A-142		A-143	
15	A-144		A-145	
20	A-146		A-147	
25	A-148		A-149	
30	A-150		A-151	
35	A-152		A-153	
40	A-152			
45	A-152			

5	A-154		A-155	
10	A-156		A-157	
15	A-158		A-159	
20	A-160		A-161	
25	A-162		A-163	
30	A-164		A-165	
35	A-166		A-167	
40				
45				

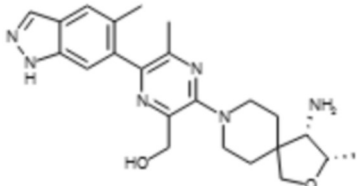
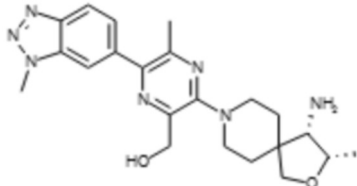
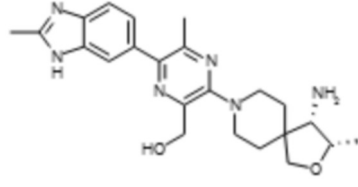
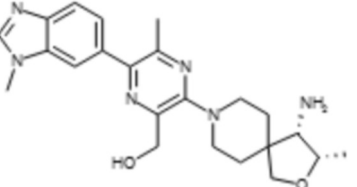
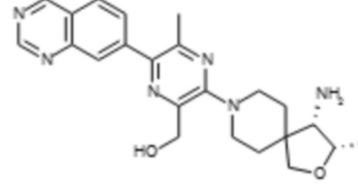
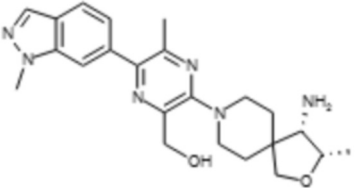
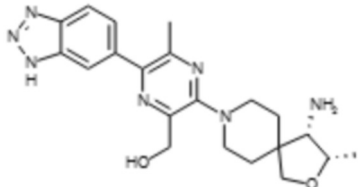
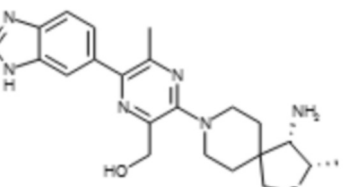
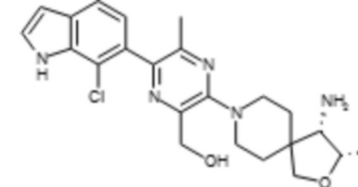
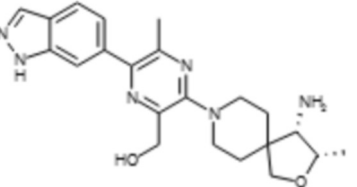
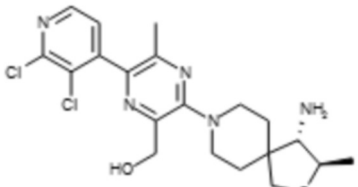
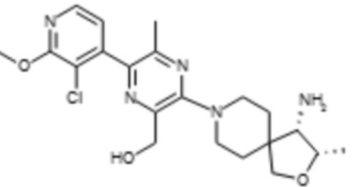
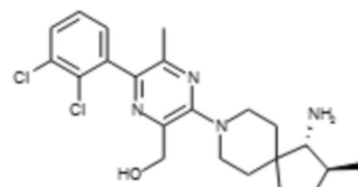
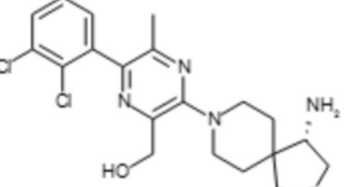
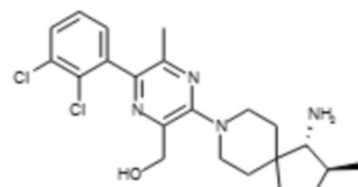
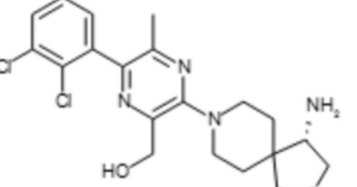
5	A-168		A-169	
10	A-170		A-171	
15	A-172		A-173	
20	A-174		A-175	
25	A-176		A-177	
30	A-178		A-179	
35	A-179		A-180	
40	A-180		A-181	
45	A-181		A-182	

5	A-182		A-183	
10	A-184		A-185	
15	A-186		A-187	
20	A-188		A-189	
25	A-190		A-191	
30	A-192		A-193	
35	A-194		A-195	
40	A-192		A-193	
45	A-194		A-195	

5	A-196		A-197	
10	A-198		A-199	
15	A-200		A-201	
20	A-202		A-203	
25	A-204		A-205	
30	A-206		A-207	
35	A-208		A-209	
40	A-209			
45				

5	A-210		A-211	
10	A-212		A-213	
15	A-214		A-215	
20	A-216		A-217	
25	A-218		A-219	
30	A-220		A-221	
35	A-222		A-223	
40	A-224		A-225	
45	A-224		A-225	

5	A-226		A-227	
10	A-228		A-229	
15	A-230		A-231	
20	A-232		A-233	
25	A-234		A-235	
30	A-236		A-237	
35	A-238		A-239	
40	A-239			
45				

5	A-240		A-241	
10	A-242		A-243	
15	A-244		A-245	
20	A-246		A-247	
25	A-248		A-249	
30	A-250		A-251	
35	A-252		A-253	
40	A-252		A-253	
45				

5	A-254		A-255	
10	A-256		A-257	
15	A-258		A-259	
20	A-260		A-261	
25	A-262		A-263	
30	A-264		A-265	
35	A-266		A-267	
40	A-266		A-267	
45	A-266		A-267	

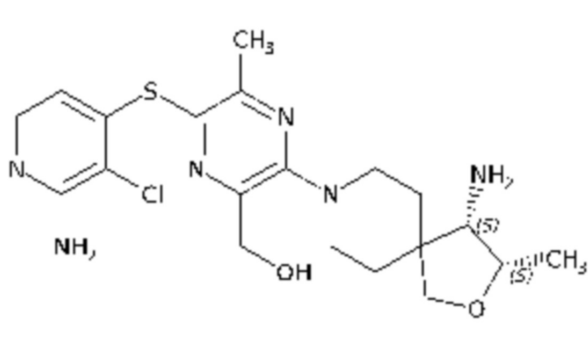
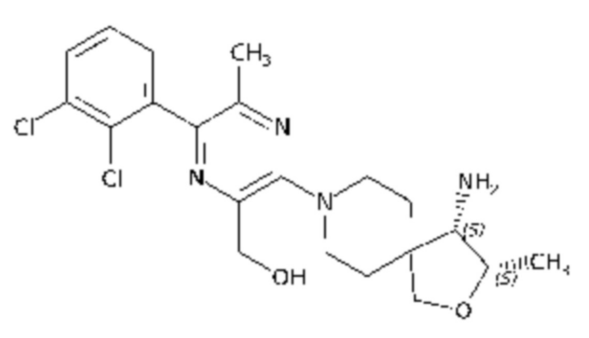
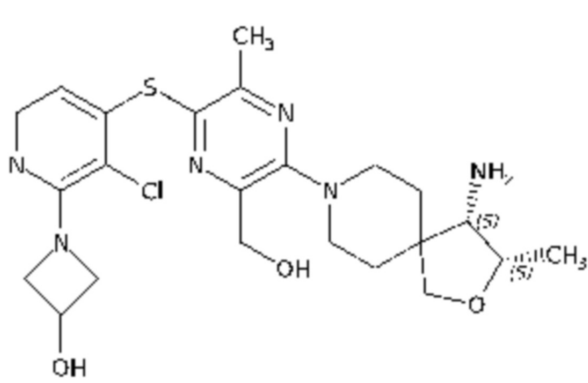
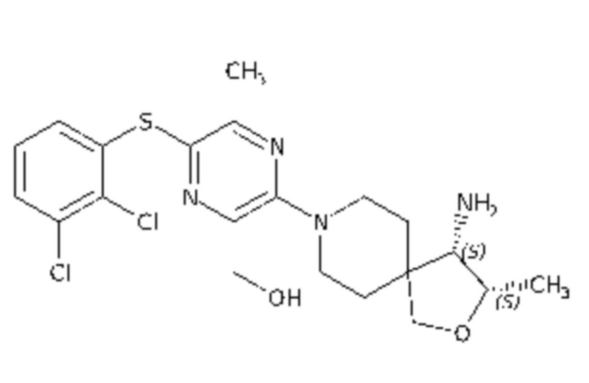
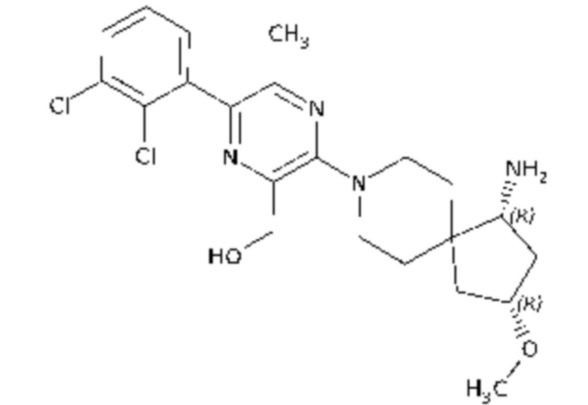
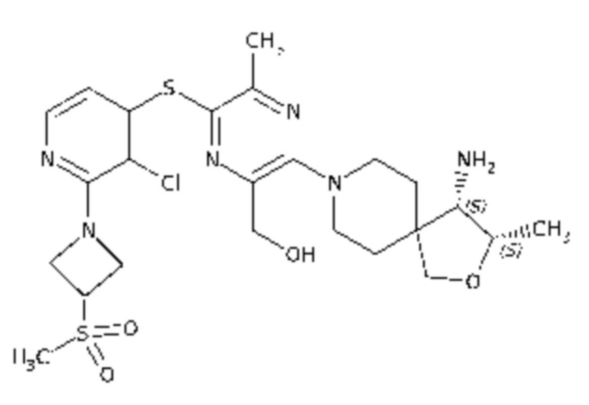
5	A-268		A-269	
10	A-270		A-271	
15	A-272		A-273	
20	A-274		A-275	
25	A-276		A-277	
30	A-278		A-279	
35	A-280		A-281	
40	A-280		A-281	

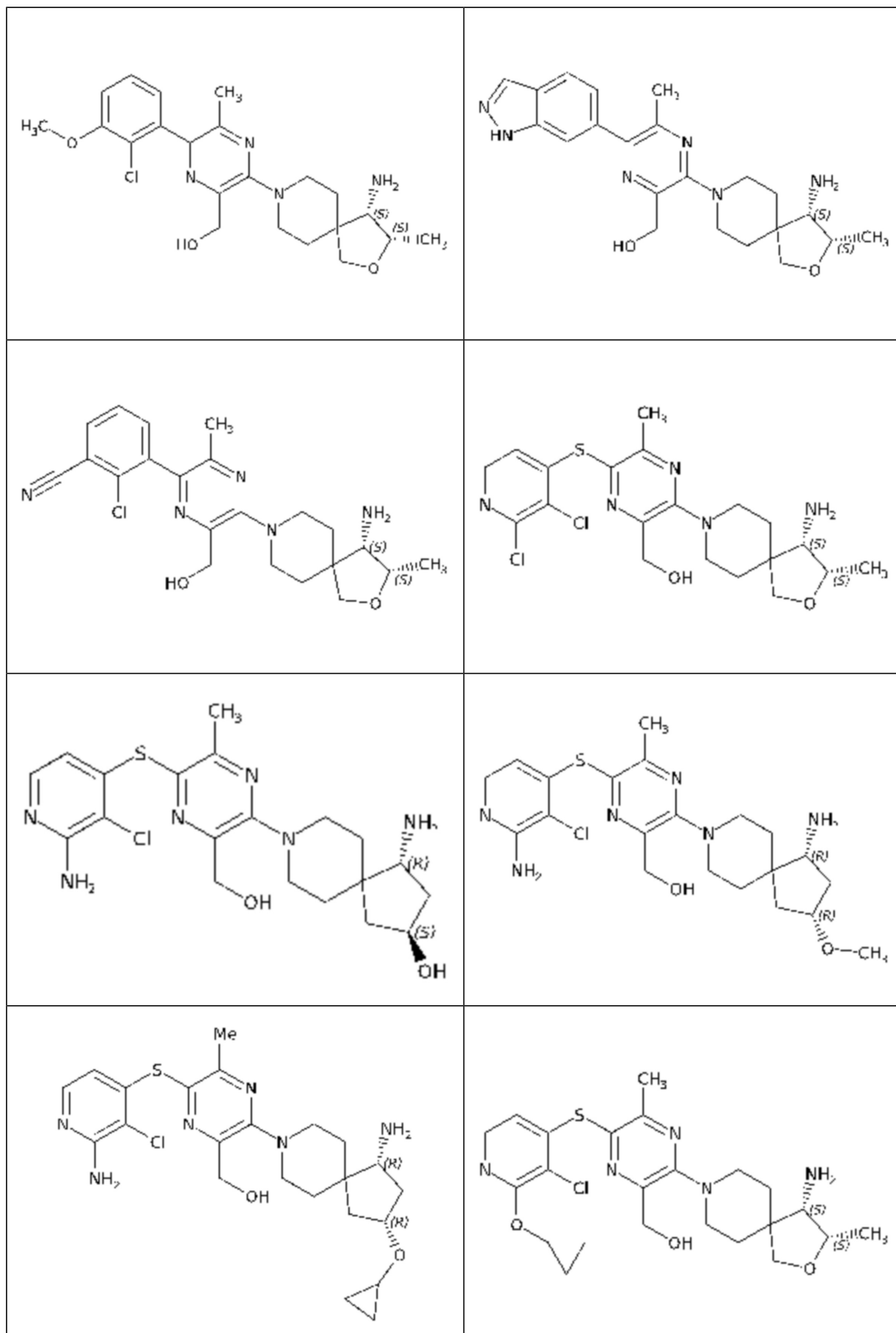
5	A-282		A-283	
10	A-284		A-285	
15	A-286		A-287	
20	A-288		A-289	
25	A-290		A-291	
30	A-292		A-293	
35	A-294		A-295	
40	A-294		A-295	
45	A-294		A-295	

5	A-296		A-297	
10	A-298		A-299	
15	A-300		A-301	
20	A-302		A-303	
25	A-304		A-305	
30	A-306		A-307	
35	A-308			
40				
45				

Другой аспект настоящего описания относится к соединениям из таблицы 2 и их фармацевтически приемлемым солям, пролекарствам, сольватам, гидратам, таутомерам

или изомерам.

Таблица 2	
Структура	Структура
	
	
	



[139] Термин "арил" относится к циклическим, ароматическим углеводородным группам, которые имеют 1-2 ароматических кольца, включая моноциклическую или

бициклическую группы, такие как фенил, бифенил или нафтил. Если группа содержит два ароматических кольца (бициклическая и т. д.), то ароматические кольца арильной группы могут быть соединенными в одной точке (например, бифенил) или конденсированными (например, нафтил). Арильная группа необязательно может быть
 5 замещена одним или несколькими заместителями, например, 1-5 заместителями, в любой точке присоединения. Иллюстративные заместители включают без ограничения -Н, -галоген, -О-С1-Сбалкил, -С1-Сбалкил, -ОС2-Сбалкенил, -ОС2-Сбалкинил, -С2-Сбалкенил, -С2-Сбалкинил, -ОН, -ОР(О)(ОН)₂, -ОС(О)С1-Сбалкил, -С(О)С1-Сбалкил, -ОС(О)ОС1-Сбалкил, -NH₂, -NH(С1-Сбалкил), -N(С1-Сбалкил)₂, -S(О)₂-С1-Сбалкил, -S(О)NHC1-Сбалкил и -S(О)N(С1-Сбалкил)₂. Заместители сами по себе необязательно могут быть
 10 замещенными.

[140] Если конкретно не определено иное, "гетероарил" означает одновалентный или многовалентный моноциклический ароматический радикал или полициклический ароматический радикал с 5-24 атомами в кольце, содержащий один или несколько
 15 гетероатомов в кольце, выбранных из N, S, Р и О, при этом остальные атомы в кольце представляют собой С. Гетероарил, как определено в данном документе, также означает бициклическую гетероароматическую группу, при этом гетероатом выбран из N, S, Р и О. Ароматический радикал необязательно является замещенным независимо одним или несколькими заместителями, описанными в данном документе. Примеры включают
 20 без ограничения фурил, тиенил, пирролил, пиридил, пиразолил, пиримидинил, имидазолил, изоксазолил, оксазолил, оксадиазолил, пиразинил, индолил, тиофен-2-ил, хинолил, бензопиранил, изотиазолил, тиазолил, тиадиазолил, бензо[d]имидазолил, тиено[3,2-*b*]тиофен, триазолил, триазинил, имидазо[1,2-*b*]пиразолил, фуро[2,3-*c*]пиридинил, имидазо[1,2-*a*]пиридинил, индазолил, 1-метил-1Н-индазолил, пирроло[2,3-*c*]пиридинил, пирроло[3,2-*c*]пиридинил, пиразоло[3,4-*c*]пиридинил, тиено[3,2-*c*]пиридинил, тиено[2,3-*c*]пиридинил, тиено[2,3-*b*]пиридинил, бензотиазолил, индолил, индолинил, индолинонил, дигидробензотиофенил, дигидробензофуранил, бензофуран, хроманил, тioxроманил, тетрагидрохинолинил, дигидробензотиазин, дигидробензоксанил, хинолинил, изохинолинил, 1,6-нафтиридинил, бензо[де]
 30 изохинолинил, пиридо[4,3-*b*][1,6]нафтиридинил, тиено[2,3-*b*]пиразинил, хиназолинил, тетразоло[1,5-*a*]пиридинил, [1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридинил, изоиндолил, изоиндолин-1-он, индолин-2-он, пирроло[2,3-*b*]пиридинил, пирроло[3,4-*b*]пиридинил, пирроло[3,2-*b*]пиридинил, имидазо[5,4-*b*]пиридинил, пирроло[1,2-*a*]пиримидинил, тетрагидропиррол [1,2-*a*]пиримидинил, 3,4-дигидро-2Н-1λ2-пирроло[2,1-*b*]пиримидин, дибензо[*b*, *d*]тиофен, пиридин-2-он, фуро[3,2-*c*]пиридинил, фуро[2,3-*c*]пиридинил, 1Н-пиридо[3,4-*b*][1,4]тиазинил, 2-метилбензо[*d*]оксазолил, 1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-*a*]пиримидил, 2,3-дигидробензофуранил, бензооксазолил, бензоизоксазолил, бензо[*d*]изоксазолил, бензо[*d*]оксазолил, фуро[2,3-*b*]пиридинил, бензотиофенил, 1,5-нафтиридинил, фуро[3,2-*b*]пиридинил, [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридинил, бензо[1,2,3]триазолил, 1-метил-1Н-бензо
 40 [d][1,2,3]триазолил, имидазо[1,2-*a*]пиримидинил, [1,2,4]триазоло[4,3-*b*]пиридазинил, хиноксалинил, бензо[с][1,2,5]тиадиазолил, бензо[с][1,2,5]оксадиазолил, 1,3-дигидро-2Н-бензо[*d*]имидазол-2-он, 3,4-дигидро-2Н-пиразоло[1,5-*b*][1,2]оксазинил, 3,4-дигидро-2Н-бензо[*b*][1,4]оксазинил, 4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиридинил, тиазоло[5,4-*d*]тиазолил, имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазолил, тиено[2,3-*b*]пирролил, 3Н-индолил, бензо
 45 [d][1,3]диоксолил, пиразоло[1,5-*a*]пиридинил и их производные.

[141] "Алкил" относится к насыщенному углеводороду с прямой или разветвленной цепью. С1-Сбалкильные группы содержат 1-6 атомов углерода. Примеры С1-Сбалкильной группы включают без ограничения метил, этил, пропил, бутил, пентил,

изопропил, изобутил, втор-бутил и трет-бутил, изопентил и неопентил.

[142] Термин "алкенил" означает алифатическую углеводородную группу, содержащую двойную углерод-углеродную связь и имеющую от приблизительно 2 до приблизительно 6 атомов углерода в цепи, при этом она может быть прямой или разветвленной. Определенные алкенильные группы имеют от 2 до приблизительно 4 атомов углерода в цепи. "Разветвленная" означает, что к линейной алкенильной цепи присоединены одна или несколько низших алкильных групп, таких как метил, этил или пропил. Иллюстративные алкенильные группы включают этенил, пропенил, н-бутенил и изо-бутенил. C2-Сбалкенильная группа представляет собой алкенильную группу, содержащую от 2 до 6 атомов углерода.

[143] Термин "алкинил" означает алифатическую углеводородную группу, содержащую тройную углерод-углеродную связь и имеющую от приблизительно 2 до приблизительно 6 атомов углерода в цепи, при этом она может быть прямой или разветвленной. Определенные алкинильные группы имеют от 2 до приблизительно 4 атомов углерода в цепи. "Разветвленная" означает, что к линейной алкинильной цепи присоединены одна или несколько низших алкильных групп, таких как метил, этил или пропил. Иллюстративные алкинильные группы включают этинил, пропинил, н-бутинил, 2-бутинил, 3-метилбутинил и н-пентинил. C2-Сбалкинильная группа представляет собой алкинильную группу, содержащую от 2 до 6 атомов углерода.

[144] Термин "циклоалкил" означает моноциклические или полициклические насыщенные углеродные кольца, содержащие 3-18 атомов углерода. Примеры циклоалкильных групп включают без ограничений циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептан, циклооктан, норборанил, норборенил, бицикло[2.2.2]октанил или бицикло[2.2.2]октенил. C3-С8циклоалкил представляет собой циклоалкильную группу, содержащую от 3 до 8 атомов углерода. Циклоалкильная группа может быть конденсированной (например, декалин) или содержать внутренний мостик (например, норборнан).

[145] Термин "циклоалкенил" означает моноциклические, неароматические, ненасыщенные углеродные кольца, содержащие 4-18 атомов углерода. Примеры циклоалкенильных групп включают без ограничения циклопентенил, циклогексенил, циклогептенил, циклооктенил и норборенил. C4-С8циклоалкенил представляет собой циклоалкенильную группу, содержащую от 4 до 8 атомов углерода.

[146] В некоторых вариантах осуществления термины "гетероцикл", или "гетероциклоалкил", или "гетероцикл" относятся к моноциклическим или полициклическим 3-24-членным кольцам, содержащим атомы углерода и гетероатомы, выбранные из кислорода, фосфора, азота и серы, и при этом у атомов углерода или гетероатомов в кольце отсутствуют общие делокализованные π -электроны (ароматичность). Гетероциклильные кольца включают без ограничения оксетанил, азетидинил, тетрагидрофуранил, пирролидинил, оксазолинил, оксазолидинил, тиазолинил, тиазолидинил, пиранил, тиопиранил, тетрагидропиранил, диоксалинил, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, тиоморфолинил-S-оксид, тиоморфолинил-S-диоксид, пиперазинил, азепинил, оксепинил, диазепинил, тропанил и гомотропанил. Гетероциклильное или гетероциклоалкильное кольцо также может быть конденсированным или содержать внутренний мостик, например, может представлять собой бициклическое кольцо.

[147] В некоторых вариантах осуществления "гетероцикл", или "гетероциклоалкил", или "гетероцикл" представляет собой насыщенное, частично насыщенное или ненасыщенное моно- или бициклическое кольцо, содержащее 3-24 атома, из которых

по меньшей мере один атом выбран из азота, серы или кислорода, которое, если не указано иное, может быть связанным по атому углерода или азота, при этом группа -CH₂- необязательно может быть заменена на -C(O)-, или атом серы в кольце необязательно может быть окислен с образованием S-оксидов. "Гетероцикл" может представлять собой насыщенное, частично насыщенное или ненасыщенное, моно- или бициклическое кольцо, содержащее 5 или 6 атомов, из которых по меньшей мере один атом выбран из азота, серы или кислорода, которое, если не указано иное, может быть связанным по атому углерода или азота, при этом группа -CH₂- может быть необязательно заменена на -C(O)-, или атом серы в кольце может быть необязательно окисленным с образованием S-оксида(-ов). Неограничивающие примеры и подходящие значения термина "гетероцикл" представляют собой тиазолидинил, пирролидинил, пирролинил, 2-пирролидонил, 2,5-диоксопирролидинил, 2-бензоксазолинонил, 1,1-диоксотетрагидротиенил, 2,4-диоксоимидазолидинил, 2-оксо-1,3,4-(4-триазолинил), 2-оксазолидинонил, 5,6-дигидроурацилил, 1,3-бензодиоксолил, 1,2,4-оксадиазолил, 2-азабицикло[2.2.1]гептил, 4-тиазолидонил, морфолино, 2-оксотетрагидрофуранил, тетрагидрофуранил, 2,3-дигидробензофуранил, бензотиенил, тетрагидропиранил, пиперидил, 1-оксо-1,3-дигидроизоиндолил, пиперазинил, тиоморфолино, 1,1-диоксотииоморфолино, тетрагидропиранил, 1,3-диоксоланил, гомопиперазинил, тиенил, изоксазолил, имидазолил, пирролил, тиадиазолил, изотиазолил, 1,2,4-триазолил, 1,3,4-триазолил, пиранил, индолил, пиримидил, тиазолил, пиразинил, пиридазинил, пиридил, 4-пиридонил, хинолил и 1-изохинолонил.

[148] Используемый в данном документе термин "галоген" или "галогенид" означает группу фтора, хлора, брома или йода.

[149] Термин "карбонил" относится к функциональной группе, содержащей атом углерода, соединенный с атомом кислорода посредством двойной связи. В данном документе она может сокращенно называться "оксо", C(O) или C=O.

[150] "Спироцикл" или "спироциклический" означает бициклические кольцевые системы на основе атомов углерода, в которых оба кольца соединены через один атом. Кольца могут быть разными по размеру и природе или идентичными по размеру и природе. Примеры включают спиропентан, спирогексан, спирогептан, спирооктан, спирононан или спиродекан. Одно или оба кольца в спироцикле могут быть конденсированы с другим карбоциклическим, гетероциклическим, ароматическим или гетероароматическим кольцом. Один или несколько атомов углерода в спироцикле могут быть замещены гетероатомом (например, O, N, S или P). C5-C12спироцикл представляет собой спироцикл, содержащий от 5 до 12 атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления C5-C12спироцикл представляет собой спироцикл, содержащий от 5 до 12 атомов углерода. Один или несколько атомов углерода могут быть замещены гетероатомом.

[151] Подразумевается, что термин "спироциклический гетероцикл", "спирогетероцикл" или "спирогетероцикл" означает спироцикл, в котором по меньшей мере одно из колец представляет собой гетероцикл (например, по меньшей мере одно из колец представляет собой фуранил, морфолинил или пиперадинил). Спироциклический гетероцикл может содержать от 5 до 12 атомов, по меньшей мере один из которых представляет собой гетероатом, выбранный из N, O, S и P. В некоторых вариантах осуществления спироциклический гетероцикл может содержать от 5 до 12 атомов, по меньшей мере один из которых представляет собой гетероатом, выбранный из N, O, S и P.

[152] Термин "таутомеры" относится к группе соединений, которые имеют одинаковое

число и тип атомов, но различаются по конфигурации связей и находятся в равновесии друг с другом. "Таутомер" является отдельным представителем данной группы соединений. Как правило, изображен отдельный таутомер, но следует понимать, что данная отдельная структура предназначена для обозначения всех возможных таутомеров, которые могут существовать. Примеры включают кето-енольную таутомерию. Если изображен кетон, следует понимать, что частью настоящего изобретения являются как енольная, так и кетонная формы.

[153] Ингибитор SHP2 можно вводить отдельно в качестве средства монотерапии или в комбинации с одним или несколькими другими терапевтическими средствами (например, ингибитором пути MAP-киназы или противораковым терапевтическим средством) в качестве средства комбинированной терапии. Ингибитор SHP2 можно вводить в виде фармацевтической композиции. Ингибитор SHP2 можно вводить до, после или одновременно с одним или несколькими другими терапевтическими средствами (например, ингибитором пути MAP-киназы или противораковым терапевтическим средством). При одновременном введении с одним или несколькими другими терапевтическими средствами такое введение может быть совместным (например, в одной композиции) или может осуществляться за счет двух или более отдельных композиций, необязательно за счет одного и того же или различных путей введения (например, локального, системного, перорального, внутривенного и т. д.).

[154] Ингибитор SHP2 можно вводить в комбинации с одним или несколькими ингибиторами MEK в качестве средства комбинированной терапии. Ингибитор SHP2 можно вводить в виде фармацевтической композиции в комбинации с одним или несколькими ингибиторами MEK в качестве средства комбинированной терапии. Ингибитор SHP2 можно вводить до, после и/или одновременно с одним или несколькими ингибиторами MEK. При одновременном введении с одним или несколькими ингибиторами MEK такое введение может быть совместным (например, в одной композиции) или может осуществляться за счет двух или более отдельных композиций, необязательно за счет одного и того же или различных путей введения (например, локального, системного, перорального, внутривенного и т. д.).

[155] В некоторых вариантах осуществления ингибитор SHP2 вводят субъекту в качестве средства монотерапии для лечения опухоли. Опухоль может содержать активирующую мутацию пути RAS. В различных вариантах осуществления активирующая мутация пути RAS делает клетки зависимыми от SHP2 (например, для повторной загрузки GTP в RAS).

[156] В определенных вариантах осуществления ингибитор SHP2 вводят субъекту в качестве средства монотерапии для лечения опухоли, содержащей клетку, которая содержит мутацию NF1LOF. NF1 представляет собой GAP-белок, который модулирует активацию RAS путем содействия гидролизу GTP из GTP, содержащегося в активном RAS-GTP, за счет чего RAS инактивируется. RAS подвергается циклическим переходам из GDP-связанного "выключенного" в GTP-связанное "включенное" состояние. Мутация потери функции в NF1 снижает гидролиз GTP под действием RAS и сдвигает равновесие в направлении активированной RAS, что приводит к злокачественному росту/пролиферации и, вероятно, зависимости от онкогена. Мутации NF1 часто встречаются при NSCLC (например, 8,3% по данным исследовательской сети Атлас генома рака "Comprehensive molecular profiling of lung adenocarcinoma." Nature 511, 533-550 (2014)), и более 80% всех конститутивных мутаций NF1 представляют собой NF1LOF (Philpott, 2017), в то же время доступные средства таргетной терапии для лечения опухолей подтипа NF1LOF отсутствуют. Как показано в данном документе, ингибирование SHP2

в клетках NF1LOF приводило к зависимой от дозы супрессии сигналинга p-ERK и пролиферации (пример 1, ФИГ. 6A и 6B).

[157] В определенных вариантах осуществления ингибитор SHP2 вводят субъекту в качестве средства монотерапии для лечения опухоли, содержащей клетку, которая содержит мутацию в гене RAS. В определенных вариантах осуществления мутация гена RAS делает путь RAS зависимым от потока сигналинга через SHP2. Мутация пути RAS может представлять собой мутацию KRAS, NRAS или HRAS. Онкогенные мутации RAS, такие как мутации KRAS, сдвигают равновесие RAS в сторону GTP-связанного "включенного" состояния, запуская сигналинг к эффекторам RAS и зависимость от онкогена. Используемая в данном документе "зависимость от онкогена" относится к явлению, при котором устойчивая пролиферация и/или выживание опухолевой клетки проявляют явную зависимость от одного онкогенного пути или белка, несмотря на ее множественные генетические изменения. При обработке панелей клеточных линий с мутациями KRAS определенные мутации идентифицировали в качестве биомаркеров восприимчивости роста к ингибированию SHP2 (пример 1, таблица 3). В определенных вариантах осуществления ингибитор SHP2 вводят субъекту в качестве средства монотерапии для лечения опухоли, содержащей клетку, которая содержит мутацию KRASG12C. В определенных вариантах осуществления ингибитор SHP2 вводят субъекту в качестве средства монотерапии для лечения опухоли, содержащей клетку, которая содержит мутацию KRASG12A; KRASG12D, KRASG12S или KRASG12V.

[158] В определенных вариантах осуществления ингибитор SHP2 вводят субъекту в качестве средства монотерапии для лечения опухоли, содержащей клетку, которая содержит мутацию гена RAF. Мутация гена RAF может делать путь RAS зависимым от потока сигналинга через SHP2. В определенных вариантах осуществления мутация представляет собой мутацию BRAF класса III. В некоторых вариантах осуществления мутация BRAF класса III может быть выбрана из группы, состоящей из D287H; P367R; V459L; G466V; G466E; G466A; S467L; G469E; N581S; N581I; D594N; D594G; D594A; D594H; F595L; G596D; G596R и A762E. В определенных вариантах осуществления мутация представляет собой мутацию ARAF или CRAF.

[159] В определенных вариантах осуществления ингибитор SHP2 вводят субъекту в качестве средства монотерапии для лечения опухоли, содержащей клетку, которая содержит мутацию гена MEK. Мутация гена MEK может делать путь RAS зависимым от потока сигналинга через SHP2. В определенных вариантах осуществления мутация гена MEK представляет собой мутацию MEK1 класса I. В некоторых вариантах осуществления мутация MEK1 класса I может быть выбрана из группы, состоящей из D67N; P124L; P124S и L177V. В определенных вариантах осуществления мутация гена MEK представляет собой мутацию MEK1 класса II. В некоторых вариантах осуществления мутация MEK1 класса II может быть выбрана из группы, состоящей из ΔE51-Q58; ΔF53-Q58; E203K; L177M; C121S; F53L; K57E; Q56P и K57N.

[160] В определенных вариантах осуществления ингибитор SHP2 вводят субъекту в комбинации с одним или несколькими другими терапевтическими средствами (например, ингибитором пути MAP-киназы) в качестве средства комбинированной терапии для лечения опухоли, содержащей клетку, которая содержит мутацию пути RAS, которая делает мутированный белок зависимым от потока сигналинга через SHP2. Мутация может предусматривать одну или несколько из мутации NF1LOF; мутации RAS/RAF; мутации KRAS; мутации KRAS, выбранной из мутации KRASG12A; мутации KRASG12C; мутации KRASG12D; мутации KRASG12S; мутации KRASG12V; мутации BRAF класса III; мутации BRAF, выбранной из D287H; P367R; V459L; G466V; G466E; G466A; S467L;

G469E; N581S; N581I; D594N; D594G; D594A; D594H; F595L; G596D; G596R и A762E; мутации MEK1 класса I; мутации MEK1, выбранной из D67N; P124L; P124S и L177V; мутации MEK1 класса II и мутации MEK1, выбранной из ΔE51-Q58; ΔF53-Q58; E203K; L177M; C121S; F53L; K57E; Q56P и K57N. Мутация может предусматривать одну или

5 несколько из мутаций ARAF или CRAF. Комбинированная терапия может предусматривать введение ингибитора SHP2 и любого другого противоракового терапевтического средства, известного из уровня техники или раскрытого в данном документе. Например, ингибитор SHP2 можно вводить субъекту в комбинации с

10 противораковым средством, например, выбранным без ограничения из ингибиторов митоза, таких как таксан, алкалоид барвинка, паклитаксел, доцетаксел, винкристин, винбластин, винорелбин или винфлунин, и других противораковых средств, например, цисплатина, 5-фторурацила или 5-фтор-2-4(1H,3H)-пиримидиндиона (5FU), флутамида, гемцитабина, ингибитора иммунных контрольных точек (например, антитела-

15 ингибитора иммунных контрольных точек), такого как, например, антитело к PD-1, такое как, например, пембролизумаб (или "Keytruda", Merck), ниволумаб (или "Opdivo", BMS), PDR001 (NVS), REGN2810 (Sanofi/Regeneron), антитело к PD-L1, такое как, например, авелумаб (или "MSB0010718C", или "Bavencio", PFE & Merck Kga), дурвалумаб (или "Imfinzi", или "MEDI-4736", Medimmune & Celgene), атезолизумаб (или "Tecentriq", или "MPDL-3280A", Genentech & Roche), пидилизумаб (или "CT-001", Medivation - Now

20 Pfizer), JNJ-63723283 (JNJ), BGB-A317 (BeiGene & Celgene), или ингибитор иммунных контрольных точек, раскрытый в Preusser, M. et al. (2015) Nat. Rev. Neurol. (включенной в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте), включая без ограничения ипилимумаб, тремелиумаб, ниволумаб, пембролизумаб, пидилизумаб, AMP224, AMP514/MEDI0680, BMS936559, MEDI4736, MPDL3280A, MSB0010718C, BMS986016,

25 IMP321, лирилумаб, IPH2101, 1-7F9 и KW-6002; ингибитор RTK, ингибитор EGFR, ингибитор ALK, ингибитор пути PI3K/AKT, ингибитор пути MAP-киназы и ингибитор MEK. Ингибитор RTK (TKI) может ингибировать, например, одну или несколько RTK, выбранных из рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), рецептора фактора роста тромбоцитов (PDGFR), erbB2, erbB4, рецептора фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR), тирозинкиназы с иммуноглобулиноподобным доменом и доменом,

30 гомологичным эпидермальному фактору роста (TIE-2), рецептора инсулиноподобного фактора роста-I (IGFI), колониестимулирующего фактора макрофагов (cfms), BTK, ckit, смет, рецепторов фактора роста фибробластов (FGF), рецепторов Trk (TrkA, TrkB и TrkC), эфриновых рецепторов (eph), рецепторов фактора роста гепатоцитов (HGFR),

35 протоонкогена RET и ALK. TKI может включать без ограничения один или несколько TKI, описанных в Cancers (Basel). 2015 Sep; 7(3): 1758-1784, включенной в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. TKI может включать без ограничения ингибитор EGFR или ингибитор Alk. TKI может включать без ограничения трастузумаб (герцептин); цетуксимаб (эрбитукс); панитумумаб (вектибикс); гефитиниб

40 (иресса); эрлотиниб (тарцева); лапатиниб (тикерб); афатиниб; сорафениб (нексавар); сунитиниб (сутент); бевацизумаб (авастин); соратиниб; пазопаниб; нилотиниб; бриваниб (BMS-540215); CHIR-258 (TKI-258); SGX523 и иматиниб (гливек). Другие TKI, которые могут применяться в соответствии с настоящим изобретением в комбинации с ингибитором SHP2, могут включать без ограничения средства на основе ингибиторов

45 рецепторов факторов роста, описанные в Kath, John C., Exp. Opin. Ther. Patents (2000) 10 (6):803-818; Shawver et al DDT Vol 2, No. 2 February 1997; и Lofts, F. J. et al, "Growth factor receptors as targets", New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy, ed. Workman, Paul and Kerr, David, CRC press 1994, London, включенных в данный документ посредством ссылки

во всей своей полноте. Средство комбинированной терапии может содержать ингибитор SHP2 в комбинации с ингибитором пути PI3K/АКТ ("ингибитор PI3K/АКТ"), известным из уровня техники или раскрытым в данном документе. Ингибитор PI3K/АКТ может включать без ограничения один или несколько ингибиторов PI3K/АКТ, описанных в Cancers (Basel). 2015 Sep; 7(3): 1758-1784, включенной в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. Например, ингибитор PI3K/АКТ может быть выбран из одного или нескольких из NVP-BEZ235; BGT226; XL765/SAR245409; SF1126; GDC-0980; PI-103; PF-04691502; PKI-587; GSK2126458. Ингибитор ALK может включать без ограничения церитиниб, ТАЕ-684 (также называемый в данном документе "NVP-ТАЕ694"), PF02341066 (также называемый в данном документе "кризотиниб" или "1066"), алектиниб; бригаиниб; энтректиниб; энзартиниб (Х-396); лорлатиниб; ASP3026; CEP-37440; 4SC-203; TL-398; PLB1003; TSR-011; СТ-707; TPX-0005 и AP26113. Дополнительные примеры ингибиторов ALK-киназы описаны в примерах 3-39 из WO 2005016894, включенной в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. Ингибитор SHP2 можно вводить до, после или одновременно с одним или несколькими из таких противораковых средств. В некоторых вариантах осуществления такие комбинации могут обеспечивать значительные преимущества, включая аддитивную или синергетическую активность при терапии.

[161] В некоторых конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения предусмотрен способ лечения заболевания или нарушения, например, рака, с помощью средства комбинированной терапии, содержащего ингибитор SHP2, известный из уровня техники или раскрытый в данном документе, в комбинации с ингибитором пути MAP-киназы (МАРК) (или "ингибитором МАРК"), известным из уровня техники или раскрытым в данном документе. Ингибитор МАРК может представлять собой ингибитор МЕК. Ингибиторы МАРК для применения в способах, раскрытых в данном документе, могут включать без ограничения один или несколько ингибиторов МАРК, описанных в Cancers (Basel). 2015 Sep; 7(3): 1758-1784, включенной в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. Например, ингибитор МАРК может быть выбран из одного или нескольких из траметиниба, биниметиниба, селуметиниба, кобиметиниба, LErafAON (NeoPharm), ISIS 5132; вемурафениба, пимасертиба, TAK733, RO4987655 (CH4987655); CI-1040; PD-0325901; CH5126766; MAP855; AZD6244; рефаметиниба (RDEA 119/BAY 86-9766); GDC-0973/XL581; AZD8330 (ARRY-424704/ARRY-704); RO5126766 (Roche, описанный в PLoS One. 2014 Nov 25;9(11), включенной в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте); и GSK1120212 (или "JTP-74057", описанный в Clin Cancer Res. 2011 Mar 1;17(5):989-1000, включенной в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте). Ингибитор SHP2 можно вводить до, после или одновременно с одним или несколькими из таких ингибиторов МАРК. В некоторых вариантах осуществления такие комбинации могут обеспечивать значительные преимущества, включая аддитивную или синергетическую активность при терапии.

[162] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предусмотрен способ лечения заболевания или нарушения, например, рака, с помощью средства комбинированной терапии, содержащего ингибитор SHP2, известный из уровня техники или раскрытый в данном документе, в комбинации с ингибитором белка RAS (или "ингибитором RAS"), известным из уровня техники или раскрытым в данном документе. Ингибитор RAS может ингибировать KRAS, NRAS или HRAS. Ингибитор RAS может подавлять конкретную мутацию KRAS, NRAS или HRAS. Ингибитор RAS может представлять собой KRASG12C-специфический ингибитор. Например, ингибитор RAS может представлять собой ARS-853 (Patricelli et al., 2016), который селективно

связывается с цистеиновым остатком KRASG12C в GDP-связанном состоянии.

[163] В настоящем изобретении также продемонстрировано неожиданное открытие того, что ингибирование SHP2 не приводит к активации сигналинга в пути RAS, запускаемой по типу обратной связи (ФИГ. 9), даже несмотря на то, что ингибирование SHP2 действительно приводит к уменьшению фосфорилирования ERK (ФИГ. 5B) и, следовательно, могло бы индуцировать такую активацию по типу обратной связи тем же образом, что и ингибирование MEK (ФИГ. 10). Кроме того, ингибирование SHP2 противодействует активации RAS, индуцированной ингибитором MEK (ФИГ. 11). Таким образом, в отличие от ингибиторов MAPK, которые могут индуцировать резистентность, ингибиторы SHP2 не вызывают гиперактивацию RAS, и они могут ослаблять гиперактивацию RAS в ответ на воздействие ингибитора MEK, что может вносить вклад в лекарственную резистентность к ингибитору MEK.

[164] Соответственно, в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предусмотрен способ предотвращения или замедления возникновения резистентности в клетке (например, опухолевой клетке) к терапевтическому средству (например, противораковому средству), которое нацеливается на переносчик сигнала пути RAS, причем способ предусматривает введение терапевтического средства в комбинации с ингибитором SHP2. Ингибитор SHP2 можно вводить до, после или одновременно с терапевтическим средством. В конкретных вариантах осуществления терапевтическое средство представляет собой ингибитор MAPK (например, ингибитор MEK). Ингибиторы MEK индуцируют активацию RAS по типу обратной связи, что, как показано в данном документе, может блокироваться ингибитором SHP2. Введение может осуществляться *in vivo*, например, субъекту (такому как млекопитающее, предпочтительно человеку). Таким образом, способ предотвращения или замедления возникновения резистентности в клетке (например, опухолевой клетке) к терапевтическому средству (например, противораковому средству), которое нацеливается на переносчик сигнала пути RAS, может включать введение ингибитора SHP2 и ингибитора MEK, выбранного из одного или нескольких из траметиниба (GSK1120212); селуметиниба (AZD6244); кобиметиниба (GDC-0973/XL581), биниметиниба, вемурафениба, пимасертиба, TAK733, RO4987655 (CH4987655); CI-1040; PD-0325901; CH5126766; MAP855; рефаметиниба (RDEA 119/BAY 86-9766); RO5126766, AZD8330 (ARRY-424704/ARRY-704) и GSK1120212. В некоторых вариантах осуществления ингибитор пути RAS представляет собой абемациклиб или уликсертиниб. Способ предотвращения или замедления возникновения устойчивости в клетке (например, опухолевой клетке) к терапевтическому средству (например, противораковому средству), которое нацеливается на переносчик сигнала пути RAS, может включать введение ингибитора MEK и ингибитора SHP2, выбранного из: (i) соединения А; (ii) соединения В; (iii) SHP099; (iv) NSC-87877; (v) соединения, являющегося ингибитором SHP2, которое имеет любую из формулы I, формулы II, формулы III, формулы I-V1, формулы I-V2, формулы I-W, формулы I-X, формулы I-Y, формулы I-Z, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы IV-X, формулы IV-Y, формулы IV-Z, формулы VII, формулы VIII, формулы IX и формулы X; (vi) TNO155; (vii) ингибитора SHP2, раскрытого в международной РСТ-заявке РСТ/US2017/041577 (WO2018013597), включенной в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте; (viii) соединения С; (ix) соединения из таблицы 1, раскрытой в данном документе; (x) соединения из таблицы 2, раскрытой в данном документе; и (xi) их комбинации. Способ предотвращения или замедления возникновения резистентности в клетке (например, опухолевой клетке) к терапевтическому средству (например, противораковому средству), которое нацеливается на переносчик сигнала пути RAS, может включать введение

соединения В и ингибитора MEK, выбранного из одного или нескольких из траметиниба (GSK1120212); селуметиниба (AZD6244); кобиметиниба (GDC-0973/XL581), биниметиниба, вемурафениба, пимасертиба, TAK733, RO4987655 (CH4987655); CI-1040; PD-0325901; CH5126766; MAP855; рефаметиниба (RDEA 119/BAY 86-9766); RO5126766, AZD8330 (ARRY-424704/ARRY-704) и GSK1120212. В некоторых вариантах осуществления ингибитор пути RAS представляет собой абемациклиб или уликсертиниб. Способ предотвращения или замедления возникновения резистентности в клетке (например, опухолевой клетке) к терапевтическому средству (например, противораковому средству), которое нацеливается на переносчик сигнала пути RAS, может включать введение траметиниба и ингибитора SHP2, выбранного из: (i) соединения А; (ii) соединения В; (iii) SHP099; (iv) NSC-87877; (v) соединения, являющегося ингибитором SHP2, которое имеет любую из формулы I, формулы II, формулы III, формулы I-V1, формулы I-V2, формулы I-W, формулы I-X, формулы I-Y, формулы I-Z, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы IV-X, формулы IV-Y, формулы IV-Z, формулы VII, формулы VIII, формулы IX и формулы X; (vi) TNO155; (vii) ингибитора SHP2, раскрытого в международной РСТ-заявке РСТ/US2017/041577 (WO2018013597), включенной в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте; (viii) соединения С; (ix) соединения из таблицы 1, раскрытой в данном документе; (x) соединения из таблицы 2, раскрытой в данном документе; и (xi) их комбинации. Способ предотвращения или замедления возникновения резистентности в клетке (например, опухолевой клетке) к терапевтическому средству (например, противораковому средству), которое нацеливается на передатчик сигнала пути RAS, может включать введение траметиниба (GSK1120212) и соединения В. Способ предотвращения или замедления возникновения резистентности в клетке (например, опухолевой клетке) к терапевтическому средству (например, противораковому средству), которое нацеливается на передатчик сигнала пути RAS, может включать введение траметиниба (GSK1120212) и соединения А. Способ предотвращения или замедления возникновения резистентности в клетке (например, опухолевой клетке) к терапевтическому средству (например, противораковому средству), которое нацеливается на передатчик сигнала пути RAS, может включать введение траметиниба (GSK1120212) и соединения С. Способ предотвращения или замедления возникновения резистентности в клетке (например, опухолевой клетке) к терапевтическому средству (например, противораковому средству), которое нацеливается на переносчик сигнала пути RAS, может включать введение траметиниба (GSK1120212) и соединения, выбранного из таблицы 1. Способ предотвращения или замедления возникновения резистентности в клетке (например, опухолевой клетке) к терапевтическому средству (например, противораковому средству), которое нацеливается на переносчик сигнала пути RAS, может включать введение траметиниба (GSK1120212) и соединения, выбранного из таблицы 2. Способ предотвращения или замедления возникновения резистентности в клетке (например, опухолевой клетке) к терапевтическому средству (например, противораковому средству), которое нацеливается на переносчик сигнала пути RAS, может включать введение траметиниба (GSK1120212) и SHP099. Способ предотвращения или замедления возникновения резистентности в клетке (например, опухолевой клетке) к терапевтическому средству (например, противораковому средству), которое нацеливается на переносчик сигнала пути RAS, может включать введение траметиниба (GSK1120212) и NSC-87877. Способ предотвращения или замедления возникновения резистентности в клетке (например, опухолевой клетке) к терапевтическому средству (например, противораковому средству), которое нацеливается на переносчик сигнала пути RAS, может включать введение

траметиниба (GSK1120212) и соединения, являющегося ингибитором SHP2, которое имеет любую из формулы I, формулы II, формулы III, формулы I-V1, формулы I-V2, формулы I-W, формулы I-X, формулы I-Y, формулы I-Z, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы IV-X, формулы IV-Y, формулы IV-Z, формулы VII, формулы VIII, формулы IX и формулы X; (vi) TNO155 и (vii) ингибитора SHP2, раскрытого в международной РСТ-заявке РСТ/US2017/041577 (WO2018013597), включенной в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте; (viii) соединения C; (ix) соединения из таблицы 1, раскрытой в данном документе; (x) соединения из таблицы 2, раскрытой в данном документе; и (xi) их комбинации.

[165] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предусмотрен способ повторной сенсibilизации опухоли, которая является резистентной к терапевтическому средству, нацеливающемуся на переносчик сигнала пути RAS, при этом способ включает введение ингибитора SHP2. В конкретных вариантах осуществления терапевтическое средство представляет собой ингибитор MAPK (например, ингибитор MEK или ингибитор ERK). Подходящие ингибиторы MAPK, известные из уровня техники, раскрыты в данном документе и включают без ограничения ингибиторы MEK, один или несколько ингибиторов MAPK, описанных в Cancers (Basel). 2015 Sep; 7(3): 1758-1784, включенной в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте, один или несколько из траметиниба, биниметиниба, селуметиниба, кобиметиниба, LErafAON (NeoPharm), ISIS 5132; вемурафениба, пимасертиба, TAK733, RO4987655 (CH4987655); CI-1040; PD-0325901; CH5126766; MAP855; AZD6244; рефаметиниба (RDEA 119/BAY 86-9766); GDC-0973/XL581; AZD8330 (ARRY-424704/ARRY-704); RO5126766 (Roche, описанный в PLoS One. 2014 Nov 25;9(11), включенной в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте) и GSK1120212 (или "JTP-74057", описанный в Clin Cancer Res. 2011 Mar 1;17(5):989-1000, включенной в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте).

[166] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предусмотрен способ обработки клеток (например, раковых клеток) с помощью ингибитора SHP2, где клетки приобрели зависимость от SHP2 в результате обработки терапевтическим средством (например, ингибитором MAPK). Терапевтическое средство может представлять собой ингибитор MAPK, выбранный из ингибитора MEK и ингибитора ERK. Терапевтическое средство может индуцировать сверхактивацию пути RAS посредством ослабления природного механизма обратной связи в пути RAS, при этом сверхактивированный путь RAS зависит от сигналинга SHP2 (например, для иницирования повторной загрузки GTP в RAS). Введение ингибитора SHP2 в комбинации с терапевтическим средством (например, ингибитором MAPK) может предотвращать такую сверхактивацию пути RAS за счет терапевтического средства. Такие клетки могут, но не обязательно, содержать мутацию пути RAS, которая делает клетки зависимыми от SHP2 (например, для повторной загрузки GTP в RAS). Обработка с помощью ингибитора SHP2 в комбинации с ингибитором MAPK (например, ингибитором MEK или ERK) может предотвращать активацию пути RAS по типу обратной связи, индуцированную ингибитором MAPK.

[167] В настоящем изобретении также предусмотрены способы определения того, имеется ли у субъекта опухоль, которая будет восприимчивой к ингибированию SHP2. Способ может включать определение того, классифицируется ли опухоль как относящаяся к подтипу NF1LOF, и введение субъекту ингибитора SHP2 в случае, если опухоль классифицируется как относящаяся к подтипу NF1LOF. В некоторых вариантах осуществления определение может включать эмпирическое определение, например,

путем проведения экспериментов. Такие способы определения подтипа опухоли известны из уровня техники и могут включать генотипирование, измерение уровней белка NF1, определение размера NF1 (например, любым подходящим способом, таким как вестерн-блоттинг, масс-спектрометрия, эксклюзионная хроматография) или измерение с

5 помощью функционального анализа, такого как анализ накопления RAS-GTP.

[168] В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрен способ определения, будет ли субъект, у которого имеется рак, восприимчивым к ингибированию SHP2, при этом способ включает определение того, классифицируется ли рак как относящийся к подтипу KRASG12C, и введение субъекту ингибитора SHP2,

10 если биологический образец классифицируется как относящийся к подтипу KRASG12C. Способы определения подтипов KRAS, известные из уровня техники и подходящие для применения в соответствии с настоящим изобретением, включают без ограничения прямое секвенирование, секвенирование нового поколения и использование высокочувствительного диагностического анализа (с CE-маркировкой IVD), например,

15 описанного в Domagala, et al., Pol J Pathol 3: 145-164 (2012), включенной в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте, включая TheraScreen PCR; AmoyDx; PNAclamp; RealQuality; EntroGen; LightMix; StripAssay; Hybcell plexA; Devyser; Surveyor; Cobas и TheraScreen Pyro.

[169] В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрен способ

20 определения, будет ли субъект, у которого имеется рак, восприимчивым к ингибированию SHP2, при этом способ включает определение того, классифицируется ли рак как относящийся к подтипу KRASG12D, и введение субъекту ингибитора SHP2, если биологический образец классифицируется как относящийся к подтипу KRASG12D.

[170] В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрен способ

25 определения, будет ли субъект, у которого имеется рак, восприимчивым к ингибированию SHP2, при этом способ включает определение того, классифицируется ли рак как относящийся к подтипу KRASG12S, и введение субъекту ингибитора SHP2, если биологический образец классифицируется как относящийся к подтипу KRASG12S.

[171] В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрен способ

30 определения, будет ли субъект, у которого имеется рак, восприимчивым к ингибированию SHP2, при этом способ включает определение того, классифицируется ли рак как относящийся к подтипу KRASG12V, и введение субъекту ингибитора SHP2, если биологический образец классифицируется как относящийся к подтипу KRASG12V.

[172] В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрены

35 способы определения того, является ли лечение, предусматривающее ингибитор SHP2, оптимальным для введения пациенту, страдающему от заболевания или нарушения, связанного с SHP2. В некоторых аспектах заболевание или нарушение представляет собой рак. В некоторых аспектах определение того, должен ли пациент получать лечение, предусматривающее ингибитор SHP2, включает установление того, классифицируется

40 ли рак как относящийся к подтипу NF1LOF, и, если это так, определение, что пациент должен получать лечение ингибитором SHP2. В некоторых аспектах определение того, должен ли пациент получать лечение, предусматривающее ингибитор SHP2, включает установление того, классифицируется ли рак как относящийся к подтипу KRASG12C, и, если это так, определение, что пациент должен получать лечение ингибитором SHP2.

45 В некоторых аспектах определение того, должен ли пациент получать лечение, предусматривающее ингибитор SHP2, включает установление того, классифицируется ли рак как относящийся к подтипу KRASG12A, и, если это так, определение, что пациент должен получать лечение ингибитором SHP2. В некоторых аспектах определение того,

должен ли пациент получать лечение, предусматривающее ингибитор SHP2, включает установление того, классифицируется ли рак как относящийся к подтипу KRASG12S, и, если это так, определение, что пациент должен получать лечение ингибитором SHP2. В некоторых аспектах определение того, должен ли пациент получать лечение,

5 предусматривающее ингибитор SHP2, включает установление того, классифицируется ли рак как относящийся к подтипу KRASG12V, и, если это так, определение, что пациент должен получать лечение ингибитором SHP2. Соответственно, в настоящем изобретении также предусмотрены способы лечения такого пациента, относящегося к подтипу NF1LOF, KRASG12A, подтипу KRASG12C, подтипу KRASG12V и/или подтипу KRASG12S,
10 с помощью ингибитора SHP2.

[173] Как будет понятно среднему специалисту в данной области техники, в различных вариантах осуществления все терапевтические средства, раскрытые в данном документе, т. е. специфические ингибиторы TKI, ингибиторы MEK, ингибиторы ALK, ингибиторы SHP2, ингибиторы EGFR и т. д., можно применять в любом одном или нескольких
15 вариантах осуществления, раскрытых в данном документе, в которых требуется такой ингибитор в широком смысле. Таким образом, например, вариант осуществления, предусматривающий лечение с помощью, например, "ингибитора SHP2" в широком смысле или "ингибитора TKI" в широком смысле, может предусматривать лечение с помощью любого одного или нескольких ингибиторов SHP2 или ингибиторов TKI,
20 соответственно, которые раскрыты в данном документе (если контекст не требует иного).

[174] Введение раскрытых композиций и соединений (например, ингибиторов SHP2 и/или других терапевтических средств) может выполняться с применением любого пути введения терапевтических средств. Такие пути включают системное или локальное
25 введение, такое как пероральный, назальный, парентеральный, трансдермальный, подкожный, вагинальный, трансбуккальный, ректальный или местный пути введения.

[175] В зависимости от предполагаемого пути введения раскрытые соединения или фармацевтические композиции могут находиться в виде твердой, полужидкой или жидкой лекарственной формы, такой как, например, инъекционные препараты, таблетки,
30 суппозитории, пилюли, капсулы с замедленным высвобождением, настойки, тинктуры, эмульсии, сиропы, порошки, жидкости, суспензии или т. п., иногда в виде единиц дозирования и в соответствии с традиционной фармацевтической практикой.

Аналогично, их можно также вводить в виде формы для внутривенного (как болюсного, так и инфузионного), внутривентриального, подкожного или внутримышечного введения,
35 и все применяемые формы хорошо известны специалистам в области фармацевтики. Фармацевтические композиции, подходящие для доставки ингибитора SHP2 (отдельно или, например, в комбинации с другим терапевтическим средством в соответствии с настоящим изобретением) и способы их получения будут очевидны для специалистов в данной области техники. Такие композиции и способы их получения можно найти,
40 например, в Remington's Pharmaceutical Sciences, 19th Edition (Mack Publishing Company, 1995), включенном в данный документ во всей своей полноте.

[176] Иллюстративные фармацевтические композиции представляют собой таблетки и желатиновые капсулы, содержащие ингибитор SHP2 отдельно или в комбинации с другим терапевтическим средством в соответствии с настоящим изобретением и
45 фармацевтически приемлемый носитель, такой как: а) разбавитель, например, очищенная вода, триглицеридные масла, такие как гидрогенизованное или частично гидрогенизованное растительное масло или их смеси, кукурузное масло, оливковое масло, подсолнечное масло, сафлоровое масло, виды рыбьего жира, такие как EPA или

ДНА, или их сложные эфиры, или триглицериды, или их смеси, омега-3 жирные кислоты или их производные, лактоза, декстроза, сахароза, маннит, сорбит, целлюлоза, натрий, сахарин, глюкоза и/или глицин; б) смазывающее средство, например, диоксид кремния, тальк, стеариновая кислота, ее магниевая или кальциевая соль, олеат натрия, стеарат натрия, стеарат магния, бензоат натрия, ацетат натрия, хлорид натрия и/или полиэтиленгликоль; также в случае таблеток: с) связующее, например, алюмосиликат магния, крахмальная паста, желатин, трагакант, метилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза натрия, карбонат магния, природные сахара, такие как глюкоза или бета-лактоза, сахаристые вещества из кукурузы, природные и синтетические камеди, такие как аравийская камедь, трагакант или альгинат натрия, воски и/или поливинилпирролидон, при необходимости: d) разрыхлитель, например, виды крахмала, агар, метилцеллюлоза, бентонит, ксантановая камедь, альгиновая кислота или ее натриевая соль или шипучие смеси; e) абсорбент, краситель, вкусоароматическое вещество и подсластитель; f) эмульгатор или диспергирующее средство, такое как Tween 80, лабразол, HPMC, DOSS, капроил 909, лабрафак, лабрафил, пецеол, транскутол, капмул MCM, капмул PG-12, каптекс 355, гелуцир, витамин E TGPS или другой приемлемый эмульгатор, и/или g) средство, усиливающее абсорбцию соединения, такое как циклодекстрин, гидроксипропил-циклодекстрин, PEG400, PEG200.

[177] Жидкие, в частности инъекционные, композиции можно получать, например, путем растворения, диспергирования и т. д. Например, ингибитор SHP2 (отдельно или в комбинации с другим терапевтическим средством в соответствии с настоящим изобретением) растворяют или смешивают с фармацевтически приемлемым растворителем, таким как, например, вода, солевой раствор, водный раствор декстрозы, глицерин, этанол и т. п., с образованием таким образом инъекционного изотонического раствора или суспензии. Белки, такие как альбумин, частицы хиломикрона или сывороточные белки, можно применять для солюбилизации ингибитора SHP2 (отдельно или в комбинации с другим терапевтическим средством в соответствии с настоящим изобретением).

[178] Ингибитор SHP2 отдельно или в комбинации с другим терапевтическим средством в соответствии с настоящим изобретением также может быть составлен в виде суппозитория, который может быть получен из эмульсий или суспензий жирных кислот с применением полиалкиленгликолей, таких как пропиленгликоль, в качестве носителя.

[179] Ингибитор SHP2 также можно вводить в форме систем липосомной доставки, таких как малые однослойные везикулы, большие однослойные везикулы и многослойные везикулы, или отдельно, или в комбинации с другим терапевтическим средством в соответствии с настоящим изобретением. Липосомы могут быть образованы из целого ряда фосфолипидов, содержащих холестерин, стеариламин или фосфатидилхолины. В некоторых вариантах осуществления пленку из липидных компонентов гидратируют с помощью водного раствора лекарственного средства с образованием липидного слоя, инкапсулирующего лекарственное средство, как описано, например, в патенте США № 5262564, содержание которого включено в данный документ посредством ссылки.

[180] Ингибиторов SHP2 также можно доставлять за счет применения моноклональных антител в качестве индивидуальных носителей, к которыми присоединены раскрытые соединения. Ингибиторы SHP2 также можно присоединять к растворимым полимерам, применяемым в качестве способных к нацеливанию носителей лекарственного средства. Такие полимеры могут включать

поливинилпирролидон, пирановый сополимер, полигидроксипропилметакриламидфенол, полигидроксиэтиласпанамидафенол или полиэтиленоксидполилизин, замещенный остатками пальмитиновой кислоты. Кроме того, ингибитор SHP2 можно присоединять к классу биоразлагаемых полимеров, применимых для достижения контролируемого высвобождения лекарственного средства, таких как полимолочная кислота, полиэпсилон-капролактон, полигидроксимасляная кислота, сложные полиортоэфир, полиацетали, полидигидропираны, полицианоакрилаты и сшитые или амфипатические блок-сополимеры гидрогелей. В одном варианте осуществления раскрытые соединения нековалентно связаны с полимером, например, полимером на основе многоосновной карбоновой кислоты или полиакрилатом.

[181] Парентеральное инъекционное введение обычно применяют для подкожных, внутримышечных или внутривенных инъекций и инфузий. Инъекционные препараты можно получать в традиционных формах, либо в виде жидких растворов или суспензий, либо в виде твердых форм, подходящих для растворения в жидкости перед осуществлением инъекции.

[182] Другой аспект настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции, содержащей ингибитор SHP2 (отдельно или в комбинации с другим терапевтическим средством в соответствии с настоящим изобретением) и фармацевтически приемлемый носитель. Фармацевтически приемлемый носитель может дополнительно включать вспомогательное вещество, разбавитель или поверхностно-активное вещество.

[183] Таким образом, в настоящем изобретении предусмотрены композиции (например, фармацевтические композиции), содержащие один или несколько ингибиторов SHP2, для применения в способе, раскрытом в данном документе, например, нацеленное на SHP2 средство монотерапии. Такие композиции могут содержать ингибитор SHP2 и, например, один или несколько носителей, вспомогательных веществ, разбавителей и/или поверхностно-активных веществ.

[184] В настоящем изобретении предусмотрены композиции (например, фармацевтические композиции), содержащие один или несколько ингибиторов SHP2 и одно или несколько дополнительных терапевтических средств для применения в способе, раскрытом в данном документе, например, нацеленного на SHP2 средства комбинированной терапии. Такие композиции могут содержать ингибитор SHP2, дополнительное терапевтическое средство (например, TKI, ингибитор пути MAPK, ингибитор EGFR, ингибитор ALK, ингибитор MEK) и, например, один или несколько носителей, вспомогательных веществ, разбавителей и/или поверхностно-активных веществ.

[185] В настоящем изобретении предусмотрены композиции (например, фармацевтические композиции), содержащие один или несколько ингибиторов SHP2 и один или несколько ингибиторов MEK, для применения в способе, раскрытом в данном документе, например, нацеленного на SHP2 средства комбинированной терапии. Такие композиции могут содержать ингибитор SHP2, ингибитор MEK и, например, один или несколько носителей, вспомогательных веществ, разбавителей и/или поверхностно-активных веществ. Такие композиции могут фактически состоять из ингибитора SHP2, ингибитора MEK и, например, одного или нескольких носителей, вспомогательных веществ, разбавителей и/или поверхностно-активных веществ. Такие композиции могут состоять из ингибитора SHP2, ингибитора MEK и, например, одного или нескольких носителей, вспомогательных веществ, разбавителей и/или поверхностно-активных веществ. Например, один неограничивающий пример композиции по настоящему

описанию может содержать, фактически состоять из или состоять из: (a) ингибитора SHP2; (b) ингибитора МЕК, выбранного из одного или нескольких из траметиниба (GSK1120212); селуметиниба (AZD6244); кобиметиниба (GDC-0973/XL581), биниметиниба, вемурафениба, пимасертиба, TAK733, RO4987655 (CH4987655); CI-1040; PD-0325901; 5 CH5126766; MAP855; рефаметиниба (RDEA 119/BAY 86-9766); RO5126766, AZD8330 (ARRY-424704/ARRY-704) и GSK1120212; и (c) одного или нескольких носителей, вспомогательных веществ, разбавителей и/или поверхностно-активных веществ. Другой неограничивающий пример композиции по настоящему изобретению может содержать, фактически состоять из или состоять из: (a) ингибитора МЕК; (b) ингибитора SHP2, 10 выбранного из: (i) соединения А; (ii) соединения В; (iii) SHP099; (iv) NSC-87877; (v) соединения, являющегося ингибитором SHP2, которое имеет любую из формулы I, формулы II, формулы III, формулы I-V1, формулы I-V2, формулы I-W, формулы I-X, формулы I-Y, формулы I-Z, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы IV-X, формулы IV-Y, формулы IV-Z, формулы VII, формулы VIII, формулы IX и формулы X; 15 (vi) TNO155; (vii) ингибитора SHP2, раскрытого в международной РСТ-заявке РСТ/US2017/041577 (WO2018013597), включенной в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте; (viii) соединения С; (ix) соединения из таблицы 1, раскрытой в данном документе; (x) соединения из таблицы 2, раскрытой в данном документе; и (xi) их комбинации; и (c) одного или нескольких носителей, вспомогательных веществ, 20 разбавителей и/или поверхностно-активных веществ.

[186] Другой неограничивающий пример композиции по настоящему изобретению может содержать, фактически состоять из или состоять из: (a) соединения В; (b) ингибитора МЕК, выбранного из одного или нескольких из траметиниба (GSK1120212); селуметиниба (AZD6244); кобиметиниба (GDC-0973/XL581), биниметиниба, 25 вемурафениба, пимасертиба, TAK733, RO4987655 (CH4987655); CI-1040; PD-0325901; CH5126766; MAP855; рефаметиниба (RDEA 119/BAY 86-9766); RO5126766, AZD8330 (ARRY-424704/ARRY-704) и GSK1120212; и (c) одного или нескольких носителей, вспомогательных веществ, разбавителей и/или поверхностно-активных веществ. Другой неограничивающий пример композиции по настоящему изобретению может содержать, фактически состоять из или состоять из: (a) траметиниба; (b) ингибитора SHP2, 30 выбранного из: (i) соединения А; (ii) соединения В; (iii) SHP099; (iv) NSC-87877; (v) соединения, являющегося ингибитором SHP2, которое имеет любую из формулы I, формулы II, формулы III, формулы I-V1, формулы I-V2, формулы I-W, формулы I-X, формулы I-Y, формулы I-Z, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы IV-X, 35 формулы IV-Y, формулы IV-Z, формулы VII, формулы VIII, формулы IX и формулы X; (vi) TNO155; (vii) ингибитора SHP2, раскрытого в международной РСТ-заявке РСТ/US2017/041577 (WO2018013597), включенной в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте; (viii) соединения С; (ix) соединения из таблицы 1, раскрытой в данном документе; (x) соединения из таблицы 2, раскрытой в данном документе; и (xi) 40 их комбинации; и (c) одного или нескольких носителей, вспомогательных веществ, разбавителей и/или поверхностно-активных веществ.

[187] Другой неограничивающий пример композиции по настоящему изобретению может содержать, фактически состоять из или состоять из: (a) соединения В; (b) траметиниба (GSK1120212) и (c) одного или нескольких носителей, вспомогательных 45 веществ, разбавителей и/или поверхностно-активных веществ.

[188] Другой неограничивающий пример композиции по настоящему изобретению может содержать, фактически состоять из или состоять из: (a) соединения А; (b) траметиниба (GSK1120212) и (c) одного или нескольких носителей, вспомогательных

веществ, разбавителей и/или поверхностно-активных веществ.

[189] Другой неограничивающий пример композиции по настоящему изобретению может содержать, фактически состоять из или состоять из: (a) соединения С; (b) траметиниба (GSK1120212) и (c) одного или нескольких носителей, вспомогательных

веществ, разбавителей и/или поверхностно-активных веществ.

[190] Другой неограничивающий пример композиции по настоящему изобретению может содержать, фактически состоять из или состоять из: (a) соединения, выбранного из соединений из таблицы 1; (b) траметиниба (GSK1120212) и (c) одного или нескольких носителей, вспомогательных веществ, разбавителей и/или поверхностно-активных

веществ.

[191] Другой неограничивающий пример композиции по настоящему изобретению может содержать, фактически состоять из или состоять из: (a) соединения, выбранного из соединений из таблицы 2; (b) траметиниба (GSK1120212) и (c) одного или нескольких носителей, вспомогательных веществ, разбавителей и/или поверхностно-активных

веществ.

[192] Другой неограничивающий пример композиции по настоящему изобретению может содержать, фактически состоять из или состоять из: (a) SHP099; (b) траметиниба (GSK1120212) и (c) одного или нескольких носителей, вспомогательных веществ, разбавителей и/или поверхностно-активных веществ.

[193] Другой неограничивающий пример композиции по настоящему изобретению может содержать, фактически состоять из или состоять из: (a) траметиниба (GSK1120212); (b) соединения, являющегося ингибитором SHP2, которое имеет любую из формулы I, формулы II, формулы III, формулы I-V1, формулы I-V2, формулы I-W, формулы I-X, формулы I-Y, формулы I-Z, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы IV-X, формулы IV-Y, формулы IV-Z, формулы VII, формулы VIII, формулы IX и формулы X, и (c) одного или нескольких носителей, вспомогательных веществ, разбавителей и/или поверхностно-активных веществ.

[194] Композиции можно получать в соответствии с традиционными способами смешивания, гранулирования или нанесения покрытия, соответственно, и фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут содержать от приблизительно 0,1% до приблизительно 99%, от приблизительно 5% до приблизительно 90% или от приблизительно 1% до приблизительно 20% раскрытого соединения по весу или объему.

[195] Схему приема с применением раскрытого соединения выбирают с учетом целого ряда факторов, включая тип, вид, возраст, массу, пол и состояние здоровья пациента; тяжесть состояния, подлежащего лечению; путь введения; функциональное состояние почек или печени пациента и конкретное раскрытое соединение, которое используется. Врач или ветеринар, являющийся средним специалистом в данной области техники, сможет легко определить и назначить эффективное количество лекарственного средства, требуемое для предотвращения, противодействия или остановки прогрессирования состояния.

[196] Эффективные величины дозы ингибитора SHP2, когда его применяют для получения указанных эффектов, находятся в диапазоне от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 5000 мг, в необходимом количестве для лечения состояния. Композиции для применения *in vivo* или *in vitro* могут содержать приблизительно 0,5, 5, 20, 50, 75, 100, 150, 250, 500, 750, 1000, 1250, 2500, 3500 или 5000 мг раскрытого соединения или его количество может находиться в диапазоне от одного значения до другого значения в списке доз. В одном варианте осуществления композиции находятся в форме таблетки,

которую можно делить по риску.

[197] Эффективные величины дозы ингибитора ALK, когда его применяют для получения указанных эффектов, находятся в диапазоне от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 5000 мг, в необходимом количестве для лечения состояния. Композиции для применения *in vivo* или *in vitro* могут содержать приблизительно 0,5, 5, 20, 50, 75, 100, 150, 250, 500, 750, 1000, 1250, 2500, 3500 или 5000 мг раскрытого соединения или его количество может находиться в диапазоне от одного значения до другого значения в списке доз. В одном варианте осуществления композиции находятся в форме таблетки, которую можно делить по риску.

[198] Эффективные величины дозы ингибитора EGFR, когда его применяют для получения указанных эффектов, находятся в диапазоне от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 5000 мг, в необходимом количестве для лечения состояния. Композиции для применения *in vivo* или *in vitro* могут содержать приблизительно 0,5, 5, 20, 50, 75, 100, 150, 250, 500, 750, 1000, 1250, 2500, 3500 или 5000 мг раскрытого соединения или его количество может находиться в диапазоне от одного значения до другого значения в списке доз. В одном варианте осуществления композиции находятся в форме таблетки, которую можно делить по риску.

[199] Эффективные величины дозы ингибитора MEK, когда его применяют для получения указанных эффектов, находятся в диапазоне от приблизительно 0,05 мг до приблизительно 5000 мг, в необходимом количестве для лечения состояния. Композиции для применения *in vivo* или *in vitro* могут содержать приблизительно 0,05, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 2, 5, 20, 50, 75, 100, 150, 250, 500, 750, 1000, 1250, 2500, 3500 или 5000 мг раскрытого соединения или его количество может находиться в диапазоне от одного значения до другого значения в списке доз. В одном варианте осуществления композиции находятся в форме таблетки, которую можно делить по риску.

[200] В настоящем изобретении также предусмотрены наборы для лечения заболевания или нарушения с помощью ингибитора SHP2, одного или нескольких носителей, вспомогательных веществ, разбавителей и/или поверхностно-активных веществ, и средства для определения того, вероятно ли, что образец, полученный от субъекта (например, образец опухоли), является чувствительным к нацеленному на SHP2 лечению. В некоторых вариантах осуществления способ определения включает средства для определения того, содержит ли образец мутацию NF1LOF, мутацию KRASG12C, мутацию KRASG12D, мутацию KRASG12S и/или мутацию KRASG12V. Такие средства предусматривают без ограничения прямое секвенирование и использование высокочувствительного диагностического анализа (с CE-маркировкой IVD), например, описанного в Domagala, et al., Pol J Pathol 3: 145-164 (2012), включенной в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте, включая TheraScreen PCR; AmoyDx; PNAClamp; RealQuality; EntroGen; LightMix; StripAssay; Hybcell plexA; Devyser; Surveyor; Cobas и TheraScreen Pyro.

[201] Все патенты США, публикации заявок на патенты США, заявки на патенты США, РСТ-заявки на патенты, публикации РСТ-заявок на патентов, зарубежные патенты, зарубежные заявки на патенты и непатентные публикации, упомянутые в данном описании патента или перечисленные в любом информационном листе заявки, включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. Из вышеизложенного будет понятно, что, хотя с иллюстративной целью в данном документе были описаны конкретные варианты осуществления настоящего изобретения, различные модификации можно выполнять без отклонения от сущности и объема настоящего изобретения.

Иллюстративные варианты осуществления

[202] Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения представляют собой вариант осуществления I, представленный ниже.

[203] Вариант осуществления I-1. Способ лечения субъекта, у которого имеется заболевание или нарушение, включающие клетку, содержащую мутацию, кодирующую вариант KRASG12C, который включает обеспечение субъекта ингибитором SHP2.

[204] Вариант осуществления I-1a. Ингибитор SHP2 для применения в способе лечения заболевания или нарушения, включающих клетку, содержащую мутацию, кодирующую вариант KRASG12C.

[205] Вариант осуществления I-1b. Применение ингибитора SHP2 для изготовления лекарственного препарата для лечения заболевания или нарушения, включающих клетку, содержащую мутацию, кодирующую вариант KRASG12C.

[206] Вариант осуществления I-2. Способ лечения субъекта, у которого имеется заболевание или нарушение, включающие клетку с мутацией, кодирующей вариант NF1 с потерей функции (NF1LOF), который включает обеспечение субъекта ингибитором SHP2.

[207] Вариант осуществления I-2a. Ингибитор SHP2 для применения в способе лечения заболевания или нарушения, включающих клетку с мутацией, кодирующей вариант NF1 с потерей функции (NF1LOF).

[208] Вариант осуществления I-2b. Применение ингибитора SHP2 для изготовления лекарственного препарата для лечения заболевания или нарушения, включающих клетку с мутацией, кодирующей вариант NF1 с потерей функции (NF1LOF).

[209] Вариант осуществления I-3. Способ лечения субъекта, у которого имеется заболевание или нарушение, связанные с мутацией пути RAS в клетке субъекта, которая делает клетку по меньшей мере частично зависимой от потока сигналинга через SHP2, который включает обеспечение субъекта ингибитором SHP2.

[210] Вариант осуществления I-3a. Ингибитор SHP2 для применения в способе лечения заболевания или нарушения, связанных с мутацией пути RAS в клетке субъекта, которая делает клетку по меньшей мере частично зависимой от потока сигналинга через SHP2.

[211] Вариант осуществления I-3b. Применение ингибитора SHP2 для изготовления лекарственного препарата для лечения заболевания или нарушения, связанных с мутацией пути RAS в клетке субъекта, которая делает клетку по меньшей мере частично зависимой от потока сигналинга через SHP2.

[212] Вариант осуществления I-4. Способ согласно варианту осуществления I-3, где мутация пути RAS представляет собой мутацию RAS, выбранную из мутации KRAS, мутации NRAS, мутации SOS, мутации BRAF класса III, мутации MEK1 класса I, мутации MEK1 класса II и мутации NF1.

[213] Вариант осуществления I-5. Способ согласно варианту осуществления I-4, где мутация KRAS выбрана из мутации KRASG12A, мутации KRASG12C, мутации KRASG12D, мутации KRASG12F, мутации KRASG12I, мутации KRASG12L, мутации KRASG12R, мутации KRASG12S, мутации KRASG12V и мутации KRASG12Y.

[214] Вариант осуществления I-6. Способ согласно варианту осуществления I-4, где мутация KRAS представляет собой KRASG12C.

[215] Вариант осуществления I-7. Способ согласно варианту осуществления I-4, где мутация KRAS представляет собой KRASG12A.

[216] Вариант осуществления I-8. Способ согласно варианту осуществления I-4, где мутация BRAF класса III выбрана из одной или нескольких следующих аминокислотных замен в BRAF человека: D287H; P367R; V459L; G466V; G466E; G466A; S467L; G469E;

N581S; N581I; D594N; D594G; D594A; D594H; F595L; G596D; G596R и A762E.

[217] Вариант осуществления I-9. Способ согласно варианту осуществления I-4, где мутация NF1 представляет собой мутацию потери функции.

5 [218] Вариант осуществления I-10. Способ согласно варианту осуществления I-4, где мутация MEK1 класса I выбрана из одной или нескольких следующих аминокислотных замен в MEK1 человека: D67N; P124L; P124S и L177V.

10 [219] Вариант осуществления I-11. Способ согласно варианту осуществления I-4, где мутация MEK1 класса II выбрана из одной или нескольких следующих аминокислотных замен в MEK1 человека: ΔE51-Q58; ΔF53-Q58; E203K; L177M; C121S; F53L; K57E; Q56P и K57N.

[220] Вариант осуществления I-12. Способ согласно любому из вариантов осуществления I-1 - I-11, дополнительно включающий обеспечение субъекта ингибитором пути RAS.

15 [221] Вариант осуществления I-13. Способ согласно варианту осуществления I-12, где ингибитор пути RAS представляет собой ингибитор MAPK.

[222] Вариант осуществления I-14. Способ согласно варианту осуществления I-13, где ингибитор пути RAS представляет собой ингибитор MEK или ингибитор ERK.

20 [223] Вариант осуществления I-15. Способ согласно варианту осуществления I-12, где ингибитор пути Ras выбран из одного или нескольких из траметиниба, биниметиниба, селуметиниба, кобиметиниба, LErafAON (NeoPharm), ISIS 5132; вемурафениба, пимасертиба, TAK733, RO4987655 (CH4987655); CI-1040; PD-0325901; CH5126766; MAP855; AZD6244; рефаметиниба (RDEA 119/BAY 86-9766); GDC-0973/XL581; AZD8330 (ARRY-424704/ARRY-704); RO5126766; ARS-853; LY3214996; BVD523; GSK1120212; уликсертиниба и абемациклиба.

25 [224] Вариант осуществления I-16. Способ согласно любому из вариантов осуществления I-1 - I-15, где заболевание или состояние представляет собой опухоль.

30 [225] Вариант осуществления I-17. Способ согласно варианту осуществления I-16, где опухоль выбрана из NSCLC, рака толстой кишки, рака пищевода, рака прямой кишки, JMML, рака молочной железы, меланомы, шванномы и рака поджелудочной железы.

[226] Вариант осуществления I-18. Способ лечения субъекта, у которого имеется заболевание, связанное с мутацией потери функции NF1, который включает обеспечение субъекта ингибитором SHP2.

35 [227] Вариант осуществления I-18a. Ингибитор SHP2 для применения в способе лечения заболевания, связанного с мутацией потери функции NF1.

[228] Вариант осуществления I-18b. Применение ингибитора SHP2 для изготовления лекарственного препарата для лечения заболевания, связанного с мутацией потери функции NF1.

40 [229] Вариант осуществления I-19. Способ согласно варианту осуществления I-18, где заболевание представляет собой опухоль, включающую клетки с мутацией потери функции NF1.

[230] Вариант осуществления I-20. Способ согласно варианту осуществления I-19, где опухоль представляет собой опухоль, являющуюся NSCLC или меланомой.

45 [231] Вариант осуществления I-21. Способ согласно варианту осуществления I-18, где заболевание выбрано из нейрофиброматоза типа I, нейрофиброматоза типа II, шванноматоза и синдрома Уотсона.

[232] Вариант осуществления I-22. Способ согласно любому из вариантов осуществления I-18 - I-21, дополнительно включающий обеспечение субъекта

ингибитором пути RAS.

[233] Вариант осуществления I-23. Способ согласно варианту осуществления I-22, где ингибитор пути RAS выбран из одного или нескольких из траметиниба, биниметиниба, селуметиниба, кобиметиниба, LErafAON (NeoPharm), ISIS 5132; вемурафениба, пимасертиба, TAK733, RO4987655 (CH4987655); CI-1040; PD-0325901; CH5126766; MAP855; AZD6244; рефаметиниба (RDEA 119/BAY 86-9766); GDC-0973/XL581; AZD8330 (ARRY-424704/ARRY-704); RO5126766; ARS-853; LY3214996; BVD523; GSK1120212; уликсертиниба и абемациклиба.

[234] Вариант осуществления I-24. Способ лечения субъекта, у которого имеется опухоль, включающий:

(а) определение того, классифицируется ли биологический образец, полученный от субъекта, как мутантный по KRAS; и

(b) введение субъекту ингибитора SHP2, если биологический образец классифицируется как мутантный по KRASG12C, мутантный по KRASG12D, мутантный по KRASG12S или мутантный по KRASG12V.

[235] Вариант осуществления I-24a. Ингибитор SHP2 для применения в способе лечения субъекта, у которого имеется опухоль, где опухоль включает мутацию KRASG12C, мутацию KRASG12D, мутацию KRASG12S или мутацию KRASG12V.

[236] Вариант осуществления I-24b. Способ отбора субъекта, у которого имеется опухоль, для проведения лечения,

где способ включает *in vitro* определение того, классифицируется ли биологический образец, полученный от субъекта, как мутантный по KRAS; и

где субъекта отбирают для проведения лечения, если биологический образец классифицируется как мутантный по KRASG12C, мутантный по KRASG12D, мутантный по KRASG12S или мутантный по KRASG12V.

[237] Вариант осуществления I-24c. Ингибитор SHP2 для применения в способе лечения опухоли, где способ включает:

(а) определение того, классифицируется ли биологический образец, полученный от субъекта, как мутантный по KRAS; и

(b) введение субъекту ингибитора SHP2, если биологический образец классифицируется как мутантный по KRASG12C, мутантный по KRASG12D, мутантный по KRASG12S или мутантный по KRASG12V.

[238] Вариант осуществления I-25. Способ лечения субъекта, у которого имеется опухоль, включающий:

(а) определение того, классифицируется ли биологический образец, полученный от субъекта, как мутантный по NF1LOF; и

(b) введение субъекту ингибитора SHP2, если биологический образец классифицируется как мутантный по NF1LOF.

[239] Вариант осуществления I-25a. Ингибитор SHP2 для применения в способе лечения субъекта, у которого имеется опухоль, где опухоль включает мутацию NF1LOF.

[240] Вариант осуществления I-25b. Способ отбора субъекта, у которого имеется опухоль, для проведения лечения,

где способ включает *in vitro* определение того, классифицируется ли биологический образец, полученный от субъекта, как мутантный по NF1LOF; и

где субъекта отбирают для проведения лечения, если биологический образец классифицируется как мутантный по NF1LOF.

[241] Вариант осуществления I-25c. Ингибитор SHP2 для применения в способе лечения опухоли, где способ включает:

(a) определение того, классифицируется ли биологический образец, полученный от субъекта, как мутантный по NF1LOF; и

(b) введение субъекту ингибитора SHP2, если биологический образец классифицируется как мутантный по NF1LOF.

5 [242] Вариант осуществления I-26. Способ лечения субъекта, у которого имеется опухоль, включающий:

(a) определение того, классифицируется ли биологический образец, полученный от субъекта, как мутантный по BRAF класса 3; и

10 (b) введение субъекту ингибитора SHP2, если биологический образец классифицируется как мутантный по BRAF класса 3.

[243] Вариант осуществления I-26a. Ингибитор SHP2 для применения в способе лечения субъекта, у которого имеется опухоль, где опухоль включает мутацию BRAF класса 3.

15 [244] Вариант осуществления I-26b. Способ отбора субъекта, у которого имеется опухоль, для проведения лечения,

где способ включает *in vitro* определение того, классифицируется ли биологический образец, полученный от субъекта, как мутантный по BRAF класса 3; и

где субъекта отбирают для лечения, если биологический образец классифицируется как мутантный по BRAF класса 3.

20 [245] Вариант осуществления I-26c. Ингибитор SHP2 для применения в способе лечения опухоли, где способ включает:

(a) определение того, классифицируется ли биологический образец, полученный от субъекта, как мутантный по BRAF класса 3; и

25 (b) введение субъекту ингибитора SHP2, если биологический образец классифицируется как мутантный по BRAF класса 3.

[246] Вариант осуществления I-27. Способ лечения субъекта, у которого имеется опухоль, включающий:

(a) определение того, классифицируется ли биологический образец, полученный от субъекта, как мутантный по MEK1 класса I; и

30 (b) введение субъекту ингибитора SHP2, если биологический образец классифицируется как мутантный по MEK1 класса I.

[247] Вариант осуществления I-27a. Ингибитор SHP2 для применения в способе лечения субъекта, у которого имеется опухоль, где опухоль включает мутацию MEK1 класса I.

35 [248] Вариант осуществления I-27b. Способ отбора субъекта, у которого имеется опухоль, для проведения лечения,

где способ включает *in vitro* определение того, классифицируется ли биологический образец, полученный от субъекта, как мутантный по MEK1 класса I; и

40 где субъекта отбирают для проведения лечения, если биологический образец классифицируется как мутантный по MEK1 класса I.

[249] Вариант осуществления I-27c. Ингибитор SHP2 для применения в способе лечения опухоли, где способ включает:

(a) определение того, классифицируется ли биологический образец, полученный от субъекта, как мутантный по MEK1 класса I; и

45 (b) введение субъекту ингибитора SHP2, если биологический образец классифицируется как мутантный по MEK1 класса I.

[250] Вариант осуществления I-28. Способ лечения субъекта, у которого имеется опухоль, включающий:

(а) определение того, классифицируется ли биологический образец, полученный от субъекта, как мутантный по MEK1 класса II; и

(b) введение субъекту ингибитора SHP2, если биологический образец классифицируется как мутантный по MEK1 класса II.

5 [251] Вариант осуществления I-28a. Ингибитор SHP2 для применения в способе лечения субъекта, у которого имеется опухоль, где опухоль включает мутацию MEK1 класса II.

[252] Вариант осуществления I-28b. Способ отбора субъекта, у которого имеется опухоль, для проведения лечения,

10 где способ включает *in vitro* определение того, классифицируется ли биологический образец, полученный от субъекта, как мутантный по MEK1 класса II; и

где субъекта отбирают для проведения лечения, если биологический образец классифицируется как мутантный по MEK1 класса II.

[253] Вариант осуществления I-28c. Ингибитор SHP2 для применения в способе
15 лечения опухоли, где способ включает:

(а) определение того, классифицируется ли биологический образец, полученный от субъекта, как мутантный по MEK1 класса II; и

(b) введение субъекту ингибитора SHP2, если биологический образец классифицируется как мутантный по MEK1 класса II.

20 [254] Вариант осуществления I-29. Способ лечения или предупреждения лекарственной резистентности у субъекта, которому вводят ингибитор пути RAS, включающий введение субъекту ингибитора SHP2.

[255] Вариант осуществления I-29a. Ингибитор SHP2 для применения в способе
25 лечения или предупреждения лекарственной резистентности у субъекта, которому вводят ингибитор пути RAS.

[256] Вариант осуществления I-29b. Применение ингибитора SHP2 для изготовления лекарственного препарата для лечения или предупреждения лекарственной резистентности у субъекта, которому вводят ингибитор пути RAS.

[257] Вариант осуществления I-30. Способ согласно варианту осуществления I-29,
30 где у субъекта имеется опухоль, содержащая клетки с мутацией NF1^{LOF}.

[258] Вариант осуществления I-31. Способ согласно варианту осуществления I-29 или I-30, где у субъекта имеется опухоль, содержащая мутацию KRAS^{G12C}, мутацию KRAS^{G12D}, мутацию KRAS^{G12A}, мутацию KRAS^{G12S} или мутацию KRAS^{G12V}.

35 [259] Вариант осуществления I-32. Способ согласно любому из вариантов осуществления I-29 - I-31, где ингибитор пути RAS представляет собой ингибитор MEK.

[260] Вариант осуществления I-33. Способ согласно варианту осуществления I-32, где ингибитор MEK выбран из одного или нескольких из траметиниба (GSK1120212), селуметиниба (AZD6244), кобиметиниба (GDC-0973/XL581), биниметиниба, вемурафениба, пимасертиба, TAK733, RO4987655 (CH4987655), вемурафениба, пимасертиба, TAK733, RO4987655 (CH4987655); CI-1040; PD-0325901, рефаметиниба (RDEA 119/BAY 86-9766), RO5126766, AZD8330 (ARRY-424704/ARRY-704), CH5126766, MAP855 и GSK1120212.
40

[261] Вариант осуществления I-34. Способ согласно любому из вариантов осуществления I-29 - I-31, где ингибитор пути RAS представляет собой ингибитор ERK.
45

[262] Вариант осуществления I-35. Способ согласно варианту осуществления I-34, где ингибитор ERK выбран из любого ингибитора ERK, известного из уровня техники; LY3214996; уликсертиниба и BVD523.

[263] Вариант осуществления I-36. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где ингибитор SHP2 выбран из: (i) соединения А; (ii) соединения В; (iii) SHP099; (iv) NSC-87877; (v) соединения, являющегося ингибитором SHP2, которое имеет любую из формулы I, формулы II, формулы III, формулы I-V1, формулы I-V2, формулы I-W, формулы I-X, формулы I-Y, формулы I-Z, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы IV-X, формулы IV-Y, формулы IV-Z, формулы VII, формулы VIII, формулы IX и формулы X; (vi) TNO155; (vii) ингибитора SHP2, раскрытого в международной РСТ-заявке РСТ/US2017/041577 (WO2018013597), включенной в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте; (viii) соединения С; (ix) соединения из таблицы 1, раскрытой в данном документе; (x) соединения из таблицы 2, раскрытой в данном документе; и (xi) их комбинации.

[264] Вариант осуществления I-37. Средство комбинированной терапии, содержащее ингибитор пути RAS и ингибитор SHP2.

[265] Вариант осуществления I-38. Средство комбинированной терапии согласно варианту осуществления I-37, где ингибитор пути RAS представляет собой ингибитор MEK.

[266] Вариант осуществления I-39. Средство комбинированной терапии согласно варианту осуществления I-38, где ингибитор MEK выбран из одного или нескольких из траметиниба (GSK1120212), селуметиниба (AZD6244), кобиметиниба (GDC-0973/XL581), биниметиниба, вемурафениба, пимасертиба, TAK733, RO4987655 (CH4987655), CI-1040; PD-0325901, рефаметиниба (RDEA 119/BAY 86-9766), RO5126766, AZD8330 (ARRY-424704/ARRY-704), CH5126766, MAP855 и GSK1120212.

[267] Вариант осуществления I-40. Средство комбинированной терапии согласно варианту осуществления I-37, где ингибитор пути RAS представляет собой KRASG12C-специфический ингибитор ARS-853.

[268] Вариант осуществления I-41. Средство комбинированной терапии согласно любому из вариантов осуществления I-37 - I-40, где ингибитор SHP2 выбран из: (i) соединения А; (ii) соединения В; (iii) SHP099; (iv) NSC-87877; (v) соединения, являющегося ингибитором SHP2, которое имеет любую из формулы I, формулы II, формулы III, формулы I-V1, формулы I-V2, формулы I-W, формулы I-X, формулы I-Y, формулы I-Z, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы IV-X, формулы IV-Y, формулы IV-Z, формулы VII, формулы VIII, формулы IX и формулы X; (vi) TNO155; (vii) ингибитора SHP2, раскрытого в международной РСТ-заявке РСТ/US2017/041577 (WO2018013597), включенной в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте; (viii) соединения С; (ix) соединения из таблицы 1, раскрытой в данном документе; (x) соединения из таблицы 2, раскрытой в данном документе; и (xi) их комбинации.

[269] Вариант осуществления I-42. Средство комбинированной терапии согласно любому из вариантов осуществления I-37 - I-41 для применения в лечении опухоли.

[270] Вариант осуществления I-43. Средство комбинированной терапии согласно варианту осуществления I-42, где опухоль выбрана из опухолей гемопоэтической и лимфоидной системы; миелопролиферативного синдрома; миелодиспластических синдромов; лейкоза; острого миелоидного лейкоза; ювенильного миеломоноцитарного лейкоза; рака пищевода; рака молочной железы; рака легкого; рака толстой кишки; рака желудка; нейробластомы; рака мочевого пузыря; рака предстательной железы; глиобластомы; уротелиальной карциномы; карциномы матки; железистой цистаденокарциномы и серозной цистаденокарциномы яичника; параганглиомы; феохромоцитомы; рака поджелудочной железы; аденокарциномы желудка; саркомы; рабдомиосаркомы; лимфомы; рака головы и шеи;

рака кожи; рака брюшины; рака кишечника (тонкого и толстого кишечника); рака щитовидной железы; рака эндометрия; рака желчного протока; рака мягких тканей; рака яичника; рака центральной нервной системы (например, первичной лимфомы ЦНС); желудочного рака; рака гипофиза; рака половых путей; рака мочевого тракта; рака слюнной железы; рака шейки матки; рака печени; рака глаза; рака надпочечника; рака вегетативного ганглия; рака верхних отделов желудочно-кишечного тракта и дыхательных путей; рака кости; рака яичка; рака плевры; рака почки; рака полового члена; рака паращитовидной железы; рака оболочки головного мозга; рака вульвы и меланомы.

[271] Вариант осуществления I-44. Фармацевтическая композиция, содержащая ингибитор пути RAS, ингибитор SHP2 и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей, вспомогательных веществ, разбавителей и/или поверхностно-активных веществ.

[272] Вариант осуществления I-45. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления I-44, где ингибитор SHP2 выбран из: (i) соединения А; (ii) соединения В; (iii) SHP099; (iv) NSC-87877; (v) соединения, являющегося ингибитором SHP2, которое имеет любую из формулы I, формулы II, формулы III, формулы I-V1, формулы I-V2, формулы I-W, формулы I-X, формулы I-Y, формулы I-Z, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы IV-X, формулы IV-Y, формулы IV-Z, формулы VII, формулы VIII, формулы IX и формулы X; (vi) TNO155; (vii) ингибитора SHP2, раскрытого в международной РСТ-заявке РСТ/US2017/041577 (WO2018013597), включенной в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте; (viii) соединения С; (ix) соединения из таблицы 1, раскрытой в данном документе; (x) соединения из таблицы 2, раскрытой в данном документе; и (xi) их комбинации.

[273] Вариант осуществления I-46. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления I-44 или I-45, где ингибитор пути RAS выбран из одного или нескольких из траметиниба (GSK1120212) селуметиниба (AZD6244); кобиметиниба (GDC-0973/XL581), биниметиниба, вемурафениба, пимасертиба, TAK733, RO4987655 (CH4987655); CI-1040; PD-0325901; CH5126766; MAP855; рефаметиниба (RDEA 119/BAY 86-9766); RO5126766, AZD8330 (ARRY-424704/ARRY-704); GSK1120212, уликсертиниба или абемациклиба.

[274] Вариант осуществления I-47. Фармацевтическая композиция согласно любому из вариантов осуществления I-44 - I-46 для применения в лечении опухоли.

[275] Вариант осуществления I-48. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления I-47, где опухоль выбрана из опухолей гемопоэтической и лимфоидной системы; миелопролиферативного синдрома; миелодиспластических синдромов; лейкоза; острого миелоидного лейкоза; ювенильного миеломоноцитарного лейкоза; рака пищевода; рака молочной железы; рака легкого; рака толстой кишки; рака желудка; нейробластомы; рака мочевого пузыря; рака предстательной железы; глиобластомы; уротелиальной карциномы; карциномы матки; железистой цистаденокарциномы и серозной цистаденокарциномы яичника; параганглиомы; феохромоцитомы; рака поджелудочной железы; аденокарциномы желудка; саркомы; рабдомиосаркомы; лимфомы; рака головы и шеи; рака кожи; рака брюшины; рака кишечника (тонкого и толстого кишечника); рака щитовидной железы; рака эндометрия; рака желчного протока; рака мягких тканей; рака яичника; рака центральной нервной системы (например, первичной лимфомы ЦНС); желудочного рака; рака гипофиза; рака половых путей; рака мочевого тракта; рака слюнной железы; рака шейки матки; рака печени; рака глаза; рака надпочечника; рака вегетативного

ганглия; рака верхних отделов желудочно-кишечного тракта и дыхательных путей; рака кости; рака яичка; рака плевры; рака почки; рака полового члена; рака паращитовидной железы; рака оболочки головного мозга; рака вульвы и меланомы.

[276] Вариант осуществления I-49. Способ согласно любому из вариантов осуществления I-16, I-18, I-19, I-24 - I-28 и I-30 - I-36, где опухоль выбрана из опухолей гемопоезической и лимфоидной системы; миелопролиферативного синдрома; миелодиспластических синдромов; лейкоза; острого миелоидного лейкоза; ювенильного миеломоноцитарного лейкоза; рака пищевода; рака молочной железы; рака легкого; рака толстой кишки; рака желудка; нейробластомы; рака мочевого пузыря; рака предстательной железы; глиобластомы; уротелиальной карциномы; карциномы матки; железистой цистаденокарциномы и серозной цистаденокарциномы яичника; параганглиомы; феохромоцитомы; рака поджелудочной железы; адренокортикальной карциномы; аденокарциномы желудка; саркомы; рабдомиосаркомы; лимфомы; рака головы и шеи; рака кожи; рака брюшины; рака кишечника (тонкого и толстого кишечника); рака щитовидной железы; рака эндометрия; рака желчного протока; рака мягких тканей; рака яичника; рака центральной нервной системы (например, первичной лимфомы ЦНС); желудочного рака; рака гипофиза; рака половых путей; рака мочевого тракта; рака слюнной железы; рака шейки матки; рака печени; рака глаза; рака надпочечника; рака вегетативного ганглия; рака верхних отделов желудочно-кишечного тракта и дыхательных путей; рака кости; рака яичка; рака плевры; рака почки; рака полового члена; рака паращитовидной железы; рака оболочки головного мозга; рака вульвы и меланомы.

[277] Вариант осуществления I-50. Способ подавления роста или пролиферации клетки, содержащей мутацию пути RAS, где мутация пути RAS делает клетку по меньшей мере частично зависимой от потока сигналинга через SHP2, при этом способ включает приведение клетки в контакт с ингибитором SHP2.

[278] Вариант осуществления I-50a. Ингибитор SHP2 для применения в способе подавления роста или пролиферации клетки, содержащей мутацию пути RAS, где мутация пути RAS делает клетку по меньшей мере частично зависимой от потока сигналинга через SHP2.

[279] Вариант осуществления I-50b. Применение ингибитора SHP2 для изготовления лекарственного препарата для подавления роста или пролиферации клетки, содержащей мутацию пути RAS, где мутация пути RAS делает клетку по меньшей мере частично зависимой от потока сигналинга через SHP2.

[280] Вариант осуществления I-51. Способ подавления накопления RAS-GTP в клетке, содержащей мутацию пути RAS, где мутация пути RAS делает клетку по меньшей мере частично зависимой от потока сигналинга через SHP2, при этом способ включает приведение клетки в контакт с ингибитором SHP2.

[281] Вариант осуществления I-51a. Ингибитор SHP2 для применения в способе подавления накопления RAS-GTP в клетке, содержащей мутацию пути RAS, где мутация пути RAS делает клетку по меньшей мере частично зависимой от потока сигналинга через SHP2.

[282] Вариант осуществления I-51b. Применение ингибитора SHP2 для изготовления лекарственного препарата для подавления накопления RAS-GTP в клетке, содержащей мутацию пути RAS, где мутация пути RAS делает клетку по меньшей мере частично зависимой от потока сигналинга через SHP2.

[283] Вариант осуществления I-52. Способ уничтожения клетки, содержащей мутацию пути RAS, где мутация пути RAS делает клетку по меньшей мере частично зависимой

от потока сигналинга через SHP2, при этом способ включает приведение клетки в контакт с ингибитором SHP2.

[284] Вариант осуществления I-52a. Ингибитор SHP2 для применения в способе уничтожения клетки, содержащей мутацию пути RAS, где мутация пути RAS делает клетку по меньшей мере частично зависимой от потока сигналинга через SHP2.

[285] Вариант осуществления I-52b. Применение ингибитора SHP2 для изготовления лекарственного препарата для уничтожения клетки, содержащей мутацию пути RAS, где мутация пути RAS делает клетку по меньшей мере частично зависимой от потока сигналинга через SHP2.

[286] Вариант осуществления I-53. Способ согласно любому из вариантов осуществления I-50 - I-52, где ингибитор SHP2 выбран из: (i) соединения А; (ii) соединения В; (iii) SHP099; (iv) NSC-87877; (v) соединения, являющегося ингибитором SHP2, которое имеет любую из формулы I, формулы II, формулы III, формулы I-V1, формулы I-V2, формулы I-W, формулы I-X, формулы I-Y, формулы I-Z, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы IV-X, формулы IV-Y, формулы IV-Z, формулы VII, формулы VIII, формулы IX и формулы X; (vi) TNO155; (vii) ингибитора SHP2, раскрытого в международной РСТ-заявке РСТ/US2017/041577 (WO2018013597), включенной в данный документ посредством ссылки в ее всей полноте; (viii) соединения С; (ix) соединения из таблицы 1, раскрытой в данном документе; (x) соединения из таблицы 2, раскрытой в данном документе; и (xi) их комбинации.

[287] Вариант осуществления I-54. Способ согласно любому из вариантов осуществления I-50 - I-53, где мутация пути RAS выбрана из мутации KRAS, мутации NRAS, мутации HRAS, мутации SOS, мутации BRAF класса III и мутации потери функции NF1.

[288] Вариант осуществления I-55. Способ согласно варианту осуществления I-54, где мутация KRAS выбрана из мутации KRASG12A, мутации KRASG12C, мутации KRASG12D, мутации KRASG12F, мутации KRASG12I, мутации KRASG12L, мутации KRASG12R, мутации KRASG12S, мутации KRASG12V и мутации KRASG12Y.

[289] Вариант осуществления I-56. Способ согласно варианту осуществления I-54, где мутация KRAS представляет собой KRASG12C.

[290] Вариант осуществления I-57. Способ согласно варианту осуществления I-54, где мутация KRAS представляет собой KRASG12A.

[291] Вариант осуществления I-58. Способ согласно варианту осуществления I-54, где мутация BRAF класса 3 выбрана из одной или нескольких следующих аминокислотных замен в BRAF человека: D287H; P367R; V459L; G466V; G466E; G466A; S467L; G469E; N581S; N581I; D594N; D594G; D594A; D594H; F595L; G596D; G596R и A762E.

[292] Вариант осуществления I-59. Способ согласно любому из вариантов осуществления I-50 - I-58, дополнительно включающий приведение клетки в контакт с ингибитором пути RAS.

[293] Вариант осуществления I-60. Способ согласно варианту осуществления I-59, где ингибитор пути RAS представляет собой ингибитор MAPK.

[294] Вариант осуществления I-61. Способ согласно варианту осуществления I-60, где ингибитор пути RAS представляет собой ингибитор MEK или ингибитор ERK.

[295] Вариант осуществления I-62. Способ согласно варианту осуществления I-61, где ингибитор пути Ras выбран из одного или нескольких из траметиниба, биниметиниба, селуметиниба, кобиметиниба, LErafAON (NeoPharm), ISIS 5132; вемурафениба, пимасертиба, TAK733, RO4987655 (CH4987655); CI-1040; PD-0325901; CH5126766; MAP855;

AZD6244; рефаметиниба (RDEA 119/BAY 86-9766); GDC-0973/XL581; AZD8330 (ARRY-424704/ARRY-704); RO5126766; ARS-853; LY3214996; BVD523; GSK1120212; уликсертиниба и абемациклиба.

[296] Вариант осуществления I-63. Способ согласно любому из вариантов осуществления I-1 - I-36, I-49 - I-62, дополнительно включающий приведение клетки в контакт с ингибитором SOS.

[297] Вариант осуществления I-64. Способ согласно варианту осуществления I-63, где ингибитор SOS вводят в клетку, содержащую уровни SOS или характеризующуюся активностью SOS, превышающими нормальные.

[298] Вариант осуществления I-65. Способ согласно варианту осуществления I-16, где опухоль представляет собой опухоль, являющуюся NSCLC.

[299] Вариант осуществления I-66. Способ согласно варианту осуществления I-16, где опухоль представляет собой опухоль, являющуюся раком толстой кишки.

[300] Вариант осуществления I-67. Способ согласно варианту осуществления I-16, где опухоль представляет собой опухоль, являющуюся раком пищевода.

[301] Вариант осуществления I-68. Способ согласно варианту осуществления I-16, где опухоль представляет собой опухоль, являющуюся раком прямой кишки.

[302] Вариант осуществления I-69. Способ согласно варианту осуществления I-16, где опухоль представляет собой опухоль, являющуюся JMMML.

[303] Вариант осуществления I-70. Способ согласно варианту осуществления I-16, где опухоль представляет собой опухоль, являющуюся раком молочной железы.

[304] Вариант осуществления I-71. Способ согласно варианту осуществления I-16, где опухоль представляет собой опухоль, являющуюся меланомой.

[305] Вариант осуществления I-72. Способ согласно варианту осуществления I-16, где опухоль представляет собой опухоль, являющуюся шванномой.

[306] Вариант осуществления I-73. Способ согласно варианту осуществления I-16, где опухоль представляет собой опухоль, являющуюся раком поджелудочной железы.

[307] Вариант осуществления I-74. Способ согласно любому из предыдущих вариантов осуществления, где ингибитор SHP2 выбран из: (i) соединения А; (ii) соединения В; (iii) SHP099; (iv) NSC-87877; (v) соединения, являющегося ингибитором ингибитора SHP2, которое имеет любую из формулы I, формулы II, формулы III, формулы I-V1, формулы I-V2, формулы I-W, формулы I-X, формулы I-Y, формулы I-Z, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы IV-X, формулы IV-Y, формулы IV-Z, формулы VII, формулы VIII, формулы IX и формулы X; (vi) TNO155; (vii) ингибитора SHP2, раскрытого в международной РСТ-заявке РСТ/US2017/041577 (WO2018013597), включенной в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте; (viii) соединения С; (ix) соединения из таблицы 1, раскрытой в данном документе; (x) соединения из таблицы 2, раскрытой в данном документе; и (xi) их комбинации.

[308] Вариант осуществления I-75. Способ подавления роста опухолевой клетки, включающий приведение опухолевой клетки в контакт со средством комбинированной терапии, содержащим ингибитор MEK и ингибитор SHP2.

[309] Вариант осуществления I-75a. Средство комбинированной терапии, содержащее ингибитор MEK и ингибитор SHP2, для применения в способе подавления роста опухолевой клетки.

[310] Вариант осуществления I-75b. Применение средства комбинированной терапии, содержащего ингибитор MEK и ингибитор SHP2, для изготовления лекарственного препарата для подавления роста опухолевой клетки.

[311] Вариант осуществления I-76. Способ согласно варианту осуществления I-75,

где ингибитор MEK выбран из одного или нескольких из траметиниба (GSK1120212), селуметиниба (AZD6244), кобиметиниба (GDC-0973/XL581), биниметиниба, вемурафениба, пимасертиба, TAK733, RO4987655 (CH4987655), CI-1040; PD-0325901, CH5126766, MAP855, рефаметиниба (RDEA 119/BAY 86-9766), RO5126766, AZD8330 (ARRY-424704/ARRY-704) и GSK1120212.

[312] Вариант осуществления I-77. Способ согласно варианту осуществления I-75 или I-76, где ингибитор SHP2 выбран из: (i) соединения А; (ii) соединения В; (iii) SHP099; (iv) NSC-87877; (v) соединения, являющегося ингибитором SHP2, которое имеет любую из формулы I, формулы II, формулы III, формулы I-V1, формулы I-V2, формулы I-W, формулы I-X, формулы I-Y, формулы I-Z, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы IV-X, формулы IV-Y, формулы IV-Z, формулы VII, формулы VIII, формулы IX и формулы X; (vi) TNO155; (vii) ингибитора SHP2, раскрытого в международной РСТ-заявке РСТ/US2017/041577 (WO2018013597), включенной в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте; (viii) соединения С; (ix) соединения из таблицы 1, раскрытой в данном документе; (x) соединения из таблицы 2, раскрытой в данном документе; и (xi) их комбинации.

[313] Вариант осуществления I-78. Способ согласно любому из вариантов осуществления I-75 - I-77, где ингибитор MEK представляет собой траметиниб (GSK1120212).

[314] Вариант осуществления I-79. Способ согласно любому из вариантов осуществления I-75 - I-78, где ингибитор SHP2 представляет собой соединение В.

[315] Вариант осуществления I-80. Способ согласно варианту осуществления I-75, где ингибитор MEK представляет собой траметиниб (GSK1120212), а ингибитор SHP2 представляет собой соединение В.

[316] Вариант осуществления I-81. Способ согласно любому из вариантов осуществления I-75 - I-80, где опухолевая клетка представляет собой клетку, происходящую из опухоли, выбранной из опухолей гемопозитической и лимфоидной системы; миелопролиферативного синдрома; миелодиспластических синдромов; лейкоза; острого миелоидного лейкоза; ювенильного миеломоноцитарного лейкоза; рака пищевода; рака молочной железы; рака легкого; рака толстой кишки; рака желудка; нейробластомы; рака мочевого пузыря; рака предстательной железы; глиобластомы; уротелиальной карциномы; карциномы матки; железистой цистаденокарциномы и серозной цистаденокарциномы яичника; параганглиомы; феохромоцитомы; рака поджелудочной железы; аденокарциномы желудка; саркомы; рабдомиосаркомы; лимфомы; рака головы и шеи; рака кожи; рака брюшины; рака кишечника (тонкого и толстого кишечника); рака щитовидной железы; рака эндометрия; рака желчного протока; рака мягких тканей; рака яичника; рака центральной нервной системы (например, первичной лимфомы ЦНС); желудочного рака; рака гипофиза; рака половых путей; рака мочевого тракта; рака слюнной железы; рака шейки матки; рака печени; рака глаза; рака надпочечника; рака вегетативного ганглия; рака верхних отделов желудочно-кишечного тракта и дыхательных путей; рака кости; рака яичка; рака плевры; рака почки; рака полового члена; рака паращитовидной железы; рака оболочки головного мозга; рака вульвы и меланомы.

[317] Вариант осуществления I-82. Способ согласно любому из вариантов осуществления I-75 - I-80, где опухоль представляет собой опухоль, являющуюся NSCLC.

[318] Вариант осуществления I-83. Способ согласно любому из вариантов осуществления I-75 - I-82, где приведение в контакт происходит *in vivo* в субъекте.

[319] Вариант осуществления I-84. Способ согласно варианту осуществления I-83,

где субъект является человеком.

[320] Вариант осуществления I-85. Способ согласно любому из вариантов осуществления I-75 - I-84, где приведение опухолевой клетки в контакт со средством комбинированной терапии, содержащим ингибитор MEK и ингибитор SHP2, приводит к подавлению опухолевого роста, которое является большим, чем простое аддитивное действие, с точки зрения степени подавления опухолевого роста, достигаемого за счет приведения опухолевой клетки в контакт с каждым из соответствующих ингибиторов MEK и SHP2 по отдельности.

[321] Вариант осуществления I-86. Способ согласно любому из вариантов осуществления I-75 - I-85, где ингибитор MEK и ингибитор SHP2 не приводят в контакт с опухолевой клеткой одновременно.

[322] Вариант осуществления I-87. Способ согласно любому из вариантов осуществления I-75 - I-85, где ингибитор MEK и ингибитор SHP2 приводят в контакт с опухолевой клеткой одновременно.

[323] Вариант осуществления I-88. Способ согласно любому из вариантов осуществления I-85 - I-87, где приведение в контакт осуществляют посредством введения субъекту ингибитора MEK и ингибитора SHP2.

[324] Вариант осуществления I-89. Способ согласно варианту осуществления I-88, где введение ингибитора MEK предшествует введению ингибитора SHP2.

[325] Вариант осуществления I-90. Способ согласно варианту осуществления I-88, где введение ингибитора SHP2 предшествует введению ингибитора MEK.

[326] Вариант осуществления I-91. Способ согласно варианту осуществления I-88, где введение ингибитора SHP2 и введение ингибитора MEK происходит одновременно.

[327] Вариант осуществления I-92. Способ согласно варианту осуществления I-91, где ингибитор SHP2 и ингибитор MEK вводят в виде одной фармацевтической композиции.

[328] Вариант осуществления I-93. Способ согласно варианту осуществления I-91, где ингибитор SHP2 и ингибитор MEK вводят в виде разных фармацевтических композиций.

[329] Вариант осуществления I-94. Способ согласно любому из вариантов осуществления I-75 - I-93, где рост опухолевой клетки подавляется в достаточной степени, чтобы вызвать частичную или полную регрессию опухоли.

[330] Вариант осуществления I-95. Способ подавления роста опухолевой клетки, включающий приведение опухолевой клетки в контакт со средством комбинированной терапии, содержащим траметиниб (GSK1120212) и соединение В.

[331] Вариант осуществления I-95a. Средство комбинированной терапии, содержащее траметиниб (GSK1120212) и соединение В, для применения в способе подавления роста опухолевой клетки.

[332] Вариант осуществления I-95b. Применение средства комбинированной терапии, содержащего траметиниб (GSK1120212) и соединение В, для изготовления лекарственного препарата для подавления роста опухолевой клетки.

[333] Вариант осуществления I-96. Способ согласно варианту осуществления I-95, где опухолевая клетка происходит из опухоли, являющейся NSCLC.

[334] Вариант осуществления I-97. Способ согласно варианту осуществления I-95 или I-96, где приведение в контакт происходит *in vivo* в субъекте.

[335] Вариант осуществления I-98. Способ согласно варианту осуществления I-97, где субъект является человеком.

[336] Вариант осуществления I-99. Способ согласно любому из вариантов

осуществления I-95 - I-98, где приведение опухолевой клетки в контакт со средством комбинированной терапии, содержащим траметиниб (GSK1120212) и соединение В, приводит к подавлению опухолевого роста, которое является большим, чем простое аддитивное действие, с точки зрения степени подавления опухолевого роста,

5 достигаемого за счет приведения опухолевой клетки в контакт с каждым из траметиниба (GSK1120212) и соединения В по отдельности.

[337] Вариант осуществления I-100. Способ согласно любому из вариантов осуществления I-95 - I-99, где рост опухолевой клетки подавляется в достаточной степени, чтобы вызвать частичную или полную регрессию опухоли.

10 [338] Вариант осуществления I-101. Способ лечения субъекта, у которого имеется опухоль, включающий приведение в контакт опухолевой клетки в опухоли у субъекта со средством комбинированной терапии, содержащим ингибитор MEK и ингибитор SHP2.

15 [339] Вариант осуществления I-101a. Средство комбинированной терапии, содержащее ингибитор MEK и ингибитор SHP2, для применения в способе лечения субъекта, у которого имеется опухоль.

[340] Вариант осуществления I-101b. Применение средства комбинированной терапии, содержащего ингибитор MEK и ингибитор SHP2, для изготовления лекарственного препарата для лечения субъекта, у которого имеется опухоль.

20 [341] Вариант осуществления I-102. Способ согласно варианту осуществления I-101, где ингибитор MEK выбран из одного или нескольких из траметиниба (GSK1120212); селуметиниба (AZD6244); кобиметиниба (GDC-0973/XL581); биниметиниба, вемурафениба, пимасертиба, TAK733, RO4987655 (CH4987655), CI-1040; PD-0325901, CH5126766, MAP855, рефаметиниба (RDEA 119/BAY 86-9766), RO5126766, AZD8330
25 (ARRY-424704/ARRY-704) и GSK1120212.

[342] Вариант осуществления I-103. Способ согласно варианту осуществления I-101 или I-102, где ингибитор SHP2 выбран из: (i) соединения А; (ii) соединения В; (iii) SHP099; (iv) NSC-87877; (v) соединения, являющегося ингибитором SHP2, которое имеет любую из формулы I, формулы II, формулы III, формулы I-V1, формулы I-V2, формулы I-W, 30 формулы I-X, формулы I-Y, формулы I-Z, формулы IV, формулы V, формулы VI, формулы IV-X, формулы IV-Y, формулы IV-Z, формулы VII, формулы VIII, формулы IX и формулы X; (vi) TNO155; (vii) ингибитора SHP2, раскрытого в международной РСТ-заявке РСТ/US2017/041577 (WO2018013597), включенной в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте; (viii) соединения С; (ix) соединения из
35 таблицы 1, раскрытой в данном документе; (x) соединения из таблицы 2, раскрытой в данном документе; и (xi) их комбинации.

[343] Вариант осуществления I-104. Способ согласно варианту осуществления I-101, где ингибитор MEK представляет собой траметиниб (GSK1120212).

40 [344] Вариант осуществления I-105. Способ согласно любому из вариантов осуществления I-101 - I-104, где ингибитор SHP2 представляет собой соединение В.

[345] Вариант осуществления I-106. Способ согласно варианту осуществления I-101, где ингибитор MEK представляет собой траметиниб (GSK1120212), а ингибитор SHP2 представляет собой соединение В.

45 [346] Вариант осуществления I-107. Способ согласно любому из вариантов осуществления I-101 - I-106, где опухолевая клетка представляет собой клетку, происходящую из опухоли, выбранной из опухолей гемопоэтической и лимфоидной системы; миелопролиферативного синдрома; миелодиспластических синдромов; лейкоза; острого миелоидного лейкоза; ювенильного миеломоноцитарного лейкоза; рака

пищевода; рака молочной железы; рака легкого; рака толстой кишки; рака желудка; нейробластомы; рака мочевого пузыря; рака предстательной железы; глиобластомы; уротелиальной карциномы; карциномы матки; железистой цистаденокарциномы и серозной цистаденокарциномы яичника; параганглиомы; феохромоцитомы; рака поджелудочной железы; аденокарциномы желудка; саркомы; рабдомиосаркомы; лимфомы; рака головы и шеи; рака кожи; рака брюшины; рака кишечника (тонкого и толстого кишечника); рака щитовидной железы; рака эндометрия; рака желчного протока; рака мягких тканей; рака яичника; рака центральной нервной системы (например, первичной лимфомы ЦНС); желудочного рака; рака гипофиза; рака половых путей; рака мочевого тракта; рака слюнной железы; рака шейки матки; рака печени; рака глаза; рака надпочечника; рака вегетативного ганглия; рака верхних отделов желудочно-кишечного тракта и дыхательных путей; рака кости; рака яичка; рака плевры; рака почки; рака полового члена; рака паращитовидной железы; рака оболочки головного мозга; рака вульвы и меланомы.

[347] Вариант осуществления I-108. Способ согласно любому из вариантов осуществления I-101 - I-107, где опухолевая клетка происходит из опухоли, являющейся NSCLC.

[348] Вариант осуществления I-109. Способ согласно любому из вариантов осуществления I-101 - I-108, где приведение в контакт происходит *in vivo* в субъекте.

[349] Вариант осуществления I-110. Способ согласно варианту осуществления I-109, где субъект является человеком.

[350] Вариант осуществления I-111. Способ согласно любому из вариантов осуществления I-101 - I-110, где приведение опухолевой клетки в контакт со средством комбинированной терапии, содержащим ингибитор MEK и ингибитор SHP2, приводит к подавлению опухолевого роста, которое является большим, чем простое аддитивное действие, с точки зрения степени подавления опухолевого роста, достигаемого за счет приведения опухолевой клетки в контакт с каждым из соответствующих ингибиторов MEK и SHP2 по отдельности.

[351] Вариант осуществления I-112. Способ согласно любому из вариантов осуществления I-101 - I-111, где ингибитор MEK и ингибитор SHP2 не приводят в контакт с опухолевой клеткой одновременно.

[352] Вариант осуществления I-113. Способ согласно любому из вариантов осуществления I-101 - I-111, где ингибитор MEK и ингибитор SHP2 приводят в контакт с опухолевой клеткой одновременно.

[353] Вариант осуществления I-114. Способ согласно любому из вариантов осуществления I-111 - I-113, где приведение в контакт осуществляют посредством введения субъекту ингибитора MEK и ингибитора SHP2.

[354] Вариант осуществления I-115. Способ согласно варианту осуществления I-114, где введение ингибитора MEK предшествует введению ингибитора SHP2.

[355] Вариант осуществления I-116. Способ согласно варианту осуществления I-114, где введение ингибитора SHP2 предшествует введению ингибитора MEK.

[356] Вариант осуществления I-117. Способ согласно варианту осуществления I-114, где введение ингибитора SHP2 и введение ингибитора MEK происходит одновременно.

[357] Вариант осуществления I-118. Способ согласно варианту осуществления I-117, где ингибитор SHP2 и ингибитор MEK вводят в виде одной фармацевтической композиции.

[358] Вариант осуществления I-119. Способ согласно варианту осуществления I-117, где ингибитор SHP2 и ингибитор MEK вводят в виде разных фармацевтических

композиций.

[359] Вариант осуществления I-120. Способ согласно любому из вариантов осуществления I-101 - I-119, где лечение подавляет рост опухолевой клетки.

5 [360] Вариант осуществления I-121. Способ согласно варианту осуществления I-120, где рост опухолевой клетки подавляется в достаточной степени, чтобы вызвать частичную или полную регрессию опухоли.

[361] Вариант осуществления I-122. Способ лечения субъекта, у которого имеется опухоль, включающий приведение опухолевой клетки в опухоль у субъекта в контакт со средством комбинированной терапии, содержащим траметиниб (GSK1120212) и
10 соединение В.

[362] Вариант осуществления I-122a. Средство комбинированной терапии, содержащее траметиниб (GSK1120212) и соединение В, для применения в способе лечения субъекта, у которого имеется опухоль.

15 [363] Вариант осуществления I-122b. Применение средства комбинированной терапии, содержащей траметиниб (GSK1120212) и соединение В, для изготовления лекарственного препарата для лечения субъекта, у которого имеется опухоль.

[364] Вариант осуществления I-123. Способ согласно варианту осуществления I-122, где опухолевая клетка происходит из опухоли, являющейся NSCLC.

20 [365] Вариант осуществления I-124. Способ согласно варианту осуществления I-122 или I-123, где приведение в контакт происходит *in vivo* в субъекте.

[366] Вариант осуществления I-125. Способ согласно варианту осуществления I-124, где субъект является человеком.

[367] Вариант осуществления I-126. Способ согласно любому из вариантов осуществления I-122 - I-125, где приведение опухолевой клетки в контакт со средством
25 комбинированной терапии, содержащим траметиниб (GSK1120212) и соединение В, приводит к подавлению опухолевого роста, которое является большим, чем простое аддитивное действие, с точки зрения степени подавления опухолевого роста, достигаемого за счет приведения опухолевой клетки в контакт с каждым из траметиниба (GSK1120212) и соединения В по отдельности.

30 [368] Вариант осуществления I-127. Способ согласно любому из вариантов осуществления I-122 - I-126, где рост опухолевой клетки подавляется в достаточной степени, чтобы вызвать частичную или полную регрессию опухоли.

[369] Вариант осуществления I-128. Способ согласно любому из вариантов осуществления I-1 - I-36, I-49 - I-78, I-80 - I-94, I-101 - I-104, I-107 - I-121, где ингибитор
35 SHP2 представляет собой соединение С.

[370] Вариант осуществления I-129. Средство комбинированной терапии согласно любому из вариантов осуществления I-37 - I-43, где ингибитор SHP2 представляет собой соединение С.

40 [371] Вариант осуществления I-130. Фармацевтическая композиция согласно любому из вариантов осуществления I-44 - I-48, где ингибитор SHP2 представляет собой соединение С.

[372] Вариант осуществления I-131. Способ подавления роста опухолевой клетки, включающий приведение опухолевой клетки в контакт со средством комбинированной терапии, содержащим траметиниб (GSK1120212) и соединение С.

45 [373] Вариант осуществления I-131a. Средство комбинированной терапии, содержащее траметиниб (GSK1120212) и соединение С, для применения в способе подавления роста опухолевой клетки.

[374] Вариант осуществления I-131b. Применение средства комбинированной терапии,

содержащего траметиниб (GSK1120212) и соединение С, для изготовления лекарственного препарата для подавления роста опухолевой клетки.

[375] Вариант осуществления I-132. Способ согласно варианту осуществления I-131, где опухолевая клетка происходит из опухоли, являющейся NSCLC.

5 [376] Вариант осуществления I-133. Способ согласно варианту осуществления I-131 или I-132, где приведение в контакт происходит *in vivo* в субъекте.

[377] Вариант осуществления I-134. Способ согласно варианту осуществления I-133, где субъект является человеком.

10 [378] Вариант осуществления I-135. Способ согласно любому из вариантов осуществления I-131 - I-134, где приведение опухолевой клетки в контакт со средством комбинированной терапии, содержащим ингибитор траметиниб (GSK1120212) и соединение С, приводит к подавлению опухолевого роста, которое является большим, чем простое аддитивное действие, с точки зрения степени подавления опухолевого роста, достигаемого за счет приведения опухолевой клетки в контакт с каждым из
15 траметиниба (GSK1120212) и соединения С по отдельности.

[379] Вариант осуществления I-136. Способ согласно любому из вариантов осуществления I-131 - I-135, где рост опухолевой клетки подавляется в достаточной степени, чтобы вызвать частичную или полную регрессию опухоли.

20 [380] Вариант осуществления I-137. Способ лечения субъекта, у которого имеется опухоль, включающий приведение опухолевой клетки в опухоли у субъекта в контакт со средством комбинированной терапии, содержащим траметиниб (GSK1120212) и соединение С.

25 [381] Вариант осуществления I-137a. Средство комбинированной терапии, содержащее траметиниб (GSK1120212) и соединение С, для применения в способе лечения субъекта, у которого имеется опухоль.

[382] Вариант осуществления I-137b. Применение средства комбинированной терапии, содержащего траметиниб (GSK1120212) и соединение С, для изготовления лекарственного препарата для лечения субъекта, у которого имеется опухоль.

30 [383] Вариант осуществления I-138. Способ согласно варианту осуществления I-137, где опухолевая клетка происходит из опухоли, являющейся NSCLC.

[384] Вариант осуществления I-139. Способ согласно варианту осуществления I-137 или I-138, где приведение в контакт происходит *in vivo* в субъекте.

[385] Вариант осуществления I-140. Способ согласно варианту осуществления I-139, где субъект является человеком.

35 [386] Вариант осуществления I-141. Способ согласно любому из вариантов осуществления I-137 - I-140, где приведение опухолевой клетки в контакт со средством комбинированной терапии, содержащим ингибитор траметиниб (GSK1120212) и соединение С, приводит к подавлению опухолевого роста, которое является большим, чем простое аддитивное действие, с точки зрения степени подавления опухолевого
40 роста, достигаемого за счет приведения опухолевой клетки в контакт с каждым из траметиниба (GSK1120212) и соединения С по отдельности.

[387] Вариант осуществления I-142. Способ согласно любому из вариантов осуществления I-137 - I-141, где рост опухолевой клетки подавляется в достаточной степени, чтобы вызвать частичную или полную регрессию опухоли.

45 [388] Вариант осуществления I-143. Способ согласно любому из вариантов осуществления I-1 - I-36 и I-49, включающий введение эффективного количества ингибитора SHP2.

[389] Вариант осуществления I-144. Способ согласно любому из вариантов

осуществления I-50 - I-128 и I-131 - I-142, включающий приведение клетки в контакт с эффективным количеством ингибитора SHP2.

[390] Вариант осуществления I-145. Средство комбинированной терапии согласно любому из вариантов осуществления I-37 - I-43, I-75a, I-95a, I-101a, I-122a, I-129, I-131a и I-137a, содержащее эффективное количество ингибитора SHP2.

[391] Вариант осуществления I-146. Фармацевтическая композиция согласно любому из вариантов осуществления I-44 - I-48 и I-130, содержащая эффективное количество ингибитора SHP2.

[392] Вариант осуществления I-147. Ингибитор SHP2 для применения в способе согласно любому из вариантов осуществления I-1a, I-2a, I-3a, I-18a, I-24a, I-24c, I-25a, I-25c, I-26a, I-26c, I-27a, I-27c, I-28a, I-28c, I-29a, I-50a, I-51a и I-52a, где ингибитор SHP2 применяется в эффективном количестве.

[393] Вариант осуществления I-148. Применение ингибитора SHP2 согласно любому из вариантов осуществления I-1b, I-2b, I-3b, I-18b, I-29b, I-50b, I-51b, I-52b, I-, где ингибитор SHP2 применяется в эффективном количестве.

[394] Вариант осуществления I-149. Способ согласно любому из вариантов осуществления I-1 - I-36 и I-49, включающий введение терапевтически эффективного количества ингибитора SHP2.

[395] Вариант осуществления I-150. Способ согласно любому из вариантов осуществления I-50 - I-128 и I-131 - I-142, включающий приведение клетки в контакт с терапевтически эффективным количеством ингибитора SHP2.

[396] Вариант осуществления I-151. Средство комбинированной терапии согласно любому из вариантов осуществления I-37 - I-43, I-75a, I-95a, I-101a, I-122a, I-129, I-131a и I-137a, содержащее терапевтически эффективное количество ингибитора SHP2.

[397] Вариант осуществления I-152. Фармацевтическая композиция согласно любому из вариантов осуществления I-44 - I-48 и I-130, содержащая терапевтически эффективное количество ингибитора SHP2.

[398] Вариант осуществления I-153. Ингибитор SHP2 для применения в способе согласно любому из вариантов осуществления I-1a, I-2a, I-3a, I-18a, I-24a, I-24c, I-25a, I-25c, I-26a, I-26c, I-27a, I-27c, I-28a, I-28c, I-29a, I-50a, I-51a и I-52a, где ингибитор SHP2 применяется в терапевтически эффективном количестве.

[399] Вариант осуществления I-154. Применение ингибитора SHP2 согласно любому из вариантов осуществления I-1b, I-2b, I-3b, I-18b, I-29b, I-50b, I-51b, I-52b, I-, где ингибитор SHP2 применяется в терапевтически эффективном количестве.

Примеры

[400] Настоящее изобретение дополнительно проиллюстрировано с помощью следующих примеров и примеров синтеза, которые не должны толковаться как ограничивающие объем и сущность настоящего изобретения до конкретных процедур, описанных в данном документе. Следует понимать, что примеры представлены для иллюстрации определенных вариантов осуществления и тем самым не подразумевают ограничение объема настоящего изобретения. Кроме того, следует понимать, что могут быть применены различные другие варианты осуществления, модификации и их эквиваленты, которые могут быть очевидны специалистам в данной области техники, без отступления от сущности настоящего изобретения и/или объема прилагаемой формулы изобретения.

Пример 1.

Эффект аллостерических ингибиторов SHP2 на раковые клетки, содержащие мутации пути Ras и зависимые от повторной загрузки GTP в KRAS

Цель

[401] Эффект аллостерических ингибиторов SHP2, соединения А или соединения В, на активацию пути RAS и рост опухолевых клеток *in vitro* и *in vivo* оценивали в линиях раковых клеток с мутациями пути Ras, включая различные мутации в KRAS, NF1 и BRAF, которые придают клеткам зависимость от повторной загрузки GTP в RAS.

Способы

[402] Для оценки жизнеспособности клеток в 3D-культуре клетки, находящиеся в фазе логарифмического роста, высевали в ростовую среду, содержащую 0,65% метилцеллюлозы, при оптимальной плотности посева. Клетки инкубировали в течение ночи перед обработкой с помощью различных концентраций исследуемого вещества. Клетки культивировали в течение дополнительных семи дней и жизнеспособность клеток оценивали с применением реагента CellTiterGlo™ (CTG) в соответствии с инструкциями изготовителя. В некоторых случаях клетки выращивали в 3D-культуре в виде сфероидов. Вкратце, 2500 клеток/лунка высевали в 96-луночные круглодонные планшеты с очень низким уровнем прикрепления (Corning) в ростовую среду, дополненную 10% фетальной бычьей сыворотки и 1% пенициллина/стрептомицина, и оставляли для образования сфероидов в течение 72 часов при 37°C в 5% CO₂.

Образование сфероидов подтверждали визуально и сфероиды обрабатывали в двух повторностях с помощью серийных 3-кратных разведений соединения В в полной ростовой среде (конечная концентрация DMSO=0,1%). После воздействия лекарственного средства в течение пяти дней жизнеспособность клеток в сфероидах определяли с применением набора для анализа CellTiter-Glo. Клетки H1838 высевали из расчета 5×10³ клеток на лунку 12-луночного планшета. После одного дня культивирования клетки обрабатывали исследуемым веществом, которое затем добавляли один раз в три дня. Клетки поддерживали в культуре в течение ~10 дней, до тех пор, пока в контрольных лунках не достигалась конфлюентность, в этот момент клетки фиксировали и окрашивали с помощью кристаллического фиолетового.

[403] Для определения активности исследуемых веществ в ингибировании фосфорилирования внеклеточной сигнал-связанной киназы 1 и 2 (ERK1/2) в положении Thr202/Tyr204 (p-ERK) соответствующие клеточные линии культивировали в стандартных условиях 2D-культуры. Клетки высевали из расчета ~20×10³ клеток на лунку и после инкубации в течение ночи промывали с помощью бессывороточной среды. Затем клетки инкубировали в течение одного часа с увеличивающимися концентрациями исследуемого вещества в бессывороточной среде, содержащей 0,2% BSA, до завершения анализа и измерения уровней pERK в клеточных лизатах с помощью набора AlphaLisa SureFire Ultra, проводимого в соответствии с инструкциями изготовителя.

[404] Для определения эффектов малых молекул на уровни активированной RAS-GTPазы, представляющие интерес клеточные линии культивировали в стандартных условиях 2D-культуры. Клетки высевали и после инкубации в течение ночи инкубировали при 37°C со средой-носителем (DMSO) или исследуемым(-и) веществом(-ами). После соответствующего периода инкубации клетки промывали и добавляли буфер для лизиса клеток для получения клеточного лизата. Уровни Ras-GTP в лизатах определяли с применением аффинной очистки комплекса Raf-RBD (Ras-связывающий домен Raf)/GTP-Ras. При одном подходе применяли набор для ослабления и обнаружения активного Ras от Pierce. Вкратце, очищенные лизаты (500 мкг общего белка, определенного количественно с помощью BCA) смешивали с глутатионовой смолой, которую преинкубировали с GST-Raf-RBD. Смесь перемешивали на вортексе и инкубировали при 4°C в течение 1 часа при осторожном покачивании. Смолу промывали трижды

буфером для лизиса и связанный Ras-GTP элюировали за счет добавления 2X буфера для восстановления образца. Элюированные белки разделяли с помощью SDS-PAGE с применением 4-15% геля с трис-глициновым буфером (BioRad). Белки переносили на нитроцеллюлозную мембрану для вестерн-блоттинга с применением антитела к Ras (ThermoFisher, 1:200) и вторичного антитела к антителу мыши Licor IRDye-800 (1:20000). Для визуализации применяли Licor Odyssey CLx.

[405] Эффекты ингибитора SHP2 на рост опухолевых клеток *in vivo* оценивали на модели с ксенотрансплантатом из NSCLC H358 с KRasG12C с применением самок мышей CB.17 SCID (возрастом 8-12 недель) или Balb/c (возрастом 6-8 недель). Мышам подкожно в бок имплантировали опухолевые клетки H358 в 50% матригеле (1×10⁷ и 5×10⁶ для мышей SCID и Balb/c соответственно). Когда опухоли достигали среднего размера ~200 мм³, мышам рандомизировали в группы обработки и начинали введение исследуемого вещества или среды-носителя (50 mM ацетатный буфер, pH 4,6, содержащий 10% каптизола, если не указано иное). Массу тела и объем опухоли (с применением штангенциркуля) измеряли два раза в неделю до конечной точки исследования. Соединение А или соединение В вводили ежедневно с помощью желудочного зонда. Положительный контроль, паклитаксел (30 мг/кг *iv*) с 5% этанола, 5% кремофора EL, 5% декстрозы в деионизированной воде вводили один раз в пять дней. Траметиниб (1 мг/кг РО с 0,5% метилцеллюлозы+0,5% Tween 80) вводили ежедневно с помощью желудочного зонда. Конечную точку исследования определяли как средний объем опухоли 2000 мм³ в контрольной группе или 22 дня, в зависимости от того, что наступит раньше. Данные по среднему объему опухоли приведены для всех животных, которые остались в исследовании.

[406] Аналогичные способы применяли для оценки эффективности исследуемых веществ на модели с ксенотрансплантатом из клеток поджелудочной железы MiaPaca-2 с KRasG12C. "Голым" мышам Balb/c (возрастом 6-8 недель) имплантировали подкожно в бок 1,35×10⁹ опухолевых клеток MiaPaca-2 в 50% матригеле. Когда опухоли достигали среднего размера ~100-200 мм³, мышам рандомизировали в группы обработки. Введение исследуемых веществ и схема исследования были такими, как описано выше для модели с ксенотрансплантатом из H358.

Результаты

[407] В небольшой панели мутантных по KRAS клеточных линий наличие мутации KRAS^{G12C} обеспечивало обогащение по чувствительности к подавлению 3D-роста (определенному как IC₅₀ CTG <10 мкМ) под действием ингибитора SHP2 (соединение А) (таблица 3; ссылка № 1, Crown Bio Project № E3105-U1609).

Таблица 3. Ингибирующая активность (значения IC₅₀) соединения А, являющегося аллостерическим ингибитором SHP2, в отношении жизнеспособности клеток (как измерено с применением CTG) из панели мутантных по KRAS клеточных линий, выращиваемых в 3D-культуре.

Клеточная линия	Мутация KRAS	IC ₅₀ (мкМ)
NCI-H1573	G12A	0,2
NCI-H2009	G12A	0,3
NCI-H358	G12C	0,1
KYSE-410	G12C	0,1
SW837	G12C	0,3
MIAPaCa-2	G12C	0,3
NCI-H23	G12C	0,7
NCI-H1792	G12C	1,2
NCI-H1373	G12C	1,3
NCI-H2122	G12C	5,9
Calu-1	G12C	>10
LS513	G12D	0,1
SNU-601	G12D	2,9
HPAC	G12D	>10
LS180	G12D	>10
SK-LU-1	G12D	>10
A549	G12S	>10
NCI-H441	G12V	0,1

Клеточная линия	Мутация KRAS	IC ₅₀ (мкМ)
NCI-H727	G12V	0,3
Capan-1	G12V	>10
SHP-77	G12V	>10
SW480	G12V	>10
SW620	G12V	>10
SW900	G12V	>10
HCT116	G13D	>10
LoVo	G13D	>10
NCI-H1944	G13D	>10
T84	G13D	>10
NCI-H1155	Q61H	>10
NCI-H460	Q61H	>10
Calu-6	Q61K	>10
SNU-668	Q61K	>10
SW948	Q61L	>10
ASPC-1	G12D	>10
MDA-MB-231	G13D	>10

[408] В подтверждение и продолжение этих наблюдений соединение В являлось сильным ингибитором роста (диапазон IC₅₀ CTG от 0,4 до 7,87 мкМ) в 9/10 линий с KRASG12C, 2/2 линий с KRASG12A, 2/5 линий с KRASG12D, а также в двух линиях с KRASG12V, H441 (фигура 2; ссылка № 2, Crown Bio Project № E3105-U1703). В подгруппе мутантных по KRASG12C клеточных линий оценивали эффект ингибитора SHP2 на активацию пути RAS-MAPK (см. фигуру 3). Соединение В приводило к зависимому от концентрации снижению уровней p-ERK1/2 в клетках H358, H1792 и Calu-1. В подтверждение их генетической характеристики в качестве содержащих ген мутации, кодирующей KRASG12C, данные клетки также были чувствительны к KRAS-специфическому ковалентному ингибитору ARS-853 (Patricelli et al., 2016), который селективно связывается с цистеиновым остатком KRASG12C в связанном с GDP состоянии. Эффект ингибитора SHP2 на активацию Ras в клетках H358 демонстрировали с помощью соединения А (фигура 4). Соединение А подавляло активацию Ras, оцениваемую по уровням Ras-GTP, с ассоциированным, зависимым от концентрации, снижением уровней p-ERK и жизнеспособности клеток. На основе этих данных, которые демонстрируют, что определенные онкогенные варианты G12 в KRAS зависят от SHP2-опосредованной загрузки GTP для сохранения передачи сигналов и роста клеток, авторы настоящего изобретения высказали гипотезу, что другие онкогенные мутации в переносчиках сигнала пути RAS, также могли бы быть зависимыми от таких молекул, расположенных выше SHP2 по сигнальному пути, и, таким образом, чувствительными к ингибированию SHP2.

[409] Один такой белок, вовлеченный в путь RAS, который мог бы придавать чувствительность к передаче сигнала SHP2 вследствие своего отсутствия или сниженной функции, представляет собой NF1. NF1 представляет собой GAP-белок для RAS, который содействует гидролизу RAS-GTP в его неактивную форму RAS-GDP, за счет чего RAS инактивируется. NF1 является онкосупрессором, и мутации потери функции в данном гене приводят к накоплению RAS-GTP и нисходящему сигналингу, приводящему к росту клеток при различных видах рака человека (Nissan, Krauthammer, Redig). Следовательно, авторы настоящего изобретения исследовали, могло ли ингибирование SHP2 эффективно предотвращать передачу сигналов в пути RAS и рост клеток в моделях NF1LOF.

[410] Аналогично наблюдениям, полученным для линии с KRASG12C, соединение А также ингибировало Ras-GTP и сильно подавляло p-ERK и рост клеток (краситель кристаллический фиолетовый) у клеток NSCLC H1838 с NF1LOF *in vitro* (фигура 5).

Кроме того, что согласуется с этим, для пролиферации 3/4 клеточных линий NF1LOF продемонстрирована чувствительность к соединению В (ФИГ. 19А-В). Получали клеточные линии NF1LOF и обрабатывали экспериментальными или контрольными средствами, как описано выше в данном примере, и измеряли уровни RAS-GTP и pERK, как ранее описано выше. Обработка чувствительных клеточных линий NF1LOF, NCI-H1838 (легкое, NF1N184fs) и MeWo (меланома, NF1Q1336*), соединением В приводила к снижению уровней RAS-GTP и супрессии pERK (ФИГ. 19С-Д), что демонстрирует, что ингибирование SHP2 может уменьшать накопление RAS-GTP и последующую активацию пути RAS/MAPK, происходящую в результате потери функции NF1. В совокупности эти данные указывают на то, что потеря функции NF1 представляет собой онкогенную мутацию второго класса в нижележащем элементе, на которую можно нацеливаться посредством подавления GTP-загрузки RAS через ингибирование SHP2. Отсутствие эффекта ингибирования SHP2 наблюдали в линии клеток меланомы YUHEF (NF1Q853*/вставка/делеция FS) (ФИГ. 19А-В). Геномный ландшафт данной линии отражает то, что в клинических популяциях меланомы мутации NF1LOF зачастую встречаются у видов рака, в которых содержатся сопутствующие мутации в генах пути RAS/MAPK, некоторые из которых могут придавать резистентность к ингибированию SHP2 {Krauthammer, 2015 № 2476; Nissan, 2014 № 2426}. Конкретно, YUHEF несет три мутации SOS1 и RAF1P261L, ранее описанную мутации при синдроме Нунана, активирующую путь MAPK {Kobayashi, 2010 № 2532; Krauthammer, 2015 № 2476}.

[411] Вместе взятые, эти результаты позволяют предположить, что ингибитор SHP2 может ослаблять передачу сигнала RAS-MAPK в мутантных по KRASG12C клеточных линиях и клеточных линиях с потерей функции NF1, хотя можно наблюдать неодинаковую чувствительность к подавлению роста, которая, по-видимому, отражает внутреннюю изменчивость в зависимости каждой клеточной линии от передачи сигнала через путь Ras.

[412] Эффект ингибитора SHP2 на рост опухолевых клеток с KRASG12C *in vivo* оценивали на моделях с ксенотрансплантатом из H358 NSCLC и клеток поджелудочной железы MiaPaca-2. Пероральное введение соединения А или соединения В соответственно приводило к дозозависимому уменьшению объема опухоли *in vivo* в модели с ксенотрансплантатом из H358 (фигуры 6 и 7). При дозе соединения А, составляющей 30 мг/кг PO qd, снижение объема опухоли было аналогичного порядка со снижением в случае соединения сравнения, паклитаксела, хорошо известного нетаргетного химиотерапевтического средства. Аналогичным образом, соединение В, являющееся ингибитором SHP2, приводило к дозозависимому уменьшению объема опухоли в обеих моделях с ксенотрансплантатом из H358 с KRASG12C и MiaPaca-2 с KRASG12C (фигуры 7 и 8). При дозе соединения В, составляющей 30 мг/кг PO qd, снижение объема опухоли было аналогичного порядка со снижением в случае траметиниба (1 мг/кг PO), являющегося ингибитором MEK, на модели H358, но превышало снижение в случае траметиниба (1 мг/кг PO) на модели MiaPaca-2.

[413] Аналогичным образом, соединение А также было сильным ингибитором p-ERK (фигура 5В) и подавляло рост клеток (краситель кристаллический фиолетовый) (фигура 5С) у клеток NSCLC H1838 NF1LOF *in vitro*.

[414] Другой белок, который вовлечен в передачу сигнала через путь RAS, представляет собой серин/треонинкиназу BRAF, и мутации в BRAF широко

распространены в случае рака человека, и такие мутации являются онкогенными, поскольку они приводят к гиперактивации сигналинга pERK. Сообщалось о трех классах онкогенных мутаций BRAF. Мутации класса I происходят в V600 и приводят к образованию конститутивно активных мономеров BRAF, которые активны независимо от состояния их RAS-GTP (Poulikakos, 2011). Мутации класса II зависимы от образования димера, но также активны независимо от состояния их RAS-GTP (Yao, 2015). Мутации BRAF класса III зависимы как от образования димера RAF, так и от RAS-GTP (Yao, 2017). Соответственно, авторы настоящего изобретения высказали гипотезу, что мутации класса I и класса I могли бы быть невосприимчивыми к ингибированию SHP2, поскольку они независимы от сигнала GTP, в то же самое время, в отличие от этого, мутации класса III могли бы быть зависимыми от передачи сигнала SHP2 в содействии соответствующей GTP-загрузки, и клетки, содержащие такие мутации, следовательно, могли бы быть чувствительными к ингибированию SHP2.

[415] Авторы настоящего изобретения подвергли скринингу в отношении чувствительности к ингибированию SHP2 репрезентативную панель клеточных линий, несущих онкогенные мутации BRAF в рамках этих трех классов.

[416] Во-первых, авторы настоящего изобретения подтвердили, что мутации BRAF класса I были невосприимчивыми к ингибированию SHP2. Авторы настоящего изобретения наблюдали, что соединение В не смогло подавить пролиферацию и уменьшить уровни RAS-GTP и pERK в клетках A375 (ФИГ. 13A-C), что согласуется с общей схемой данного механизма. Аналогичные результаты наблюдали у клеточной линии, несущей мутацию BRAF класса II, NCI-H1755 (легкое, BRAFG469A), которая демонстрировала RAS-независимое образование гомодимеров и передачу сигнала (Yao 2015) (ФИГ. 13A-C). Следует отметить, соединение В не снижало уровни RAS-GTP в этих клеточных линиях. Онкобелки с мутацией BRAF класса I и класса II функционируют ниже RAS, но вызывают сильный ERK-зависимый ответ по типу отрицательной обратной связи, что приводит к супрессии RAS-GTP выше RAS. Данные авторов настоящего изобретения позволяют предположить, что такая супрессия либо нечувствительна к ингибированию SHP2, например, если супрессия осуществляется через прямое ингибирование SOS1 (Corbalan-Garcia, 1996; Kamioka, 2011), или достаточно сильная, чтобы оставшиеся низкие уровни RAS-GTP не могли быть надежным образом количественно определены с помощью проводимого нами анализа.

[417] Однако в трех клеточных линиях, несущих мутации BRAF класса III, NCI-H1666 (BRAFG466V/+), NCI-H508 (BRAFG596R/+) и Cal-12T (BRAFG466V/+), обработка соединением В приводила к согласованной супрессии как уровней pERK (ФИГ. 13F) и уровней RAS-GTP (ФИГ. 13E), так и пролиферации (ФИГ. 13D). Эти результаты согласуются с недавними сообщениями, что мутации BRAF класса III являются подлинными драйверными мутациями рака, которые остаются чувствительными к модуляции сигналинга выше по сигнальному пути и уровней RAS-GTP (Yao, 2017). Следовательно, мутации BRAF класса III представляют собой третью категорию онкогенных мутаций в нижележащих элементах, на которые можно нацеливаться посредством блокады вышележащей SHP2-опосредованной GTP-загрузки RAS.

[418] Чтобы подробнее определить клеточные эффекты соединения В, авторы настоящего изобретения проверяли биомаркеры клеточного цикла и апоптоза. Анализ активированной каспазы 3/7 в сфероиде. Клетки NCI-H358 (легкое, KRASG12C) выращивали в виде сфероидов путем посева из расчета 5000 клеток/лунка в 96-луночные круглодонные планшеты с очень низким уровнем прикрепления (Corning) в среду RPMI (Gibco), дополненную 10% фетальной бычьей сыворотки и 1% пенициллина/

стрептомицина. Сразу после посева клетки центрифугировали при 1000 об/мин в течение 5 минут и инкубировали при 37°C в 5% CO₂ в течение пяти дней для обеспечения образования сфероидов. Образование сфероидов подтверждали визуально. Сфероиды обрабатывали в трех повторностях с помощью соединения В, стауроспорина (Sigma) или DMSO (Sigma) (конечная концентрация 0,1%), разведенных в среде RPMI, 5 дополненной 10% фетальной бычьей сыворотки и 1% пенициллина/стрептомицина, и инкубировали при 37°C в 5% CO₂ в течение 20 часов. Активность каспазы 3/7 измеряли с применением системы для анализа Caspase-Glo 3/7 (Promega) в соответствии с инструкциями изготовителя. После добавления реагента Caspase-Glo содержимое лунок 10 несколько раз пипетировали и инкубировали при комнатной температуре в темноте в течение 45 минут для обеспечения полного лизиса клеток. 50 мкл лизата/реакционной смеси переносили в непрозрачные белые 96-луночные планшеты с ½ площадью (Perkin Elmer). Люминесценцию считывали на многоканальном планшет-ридере EnVision (Perkin Elmer). Данные анализа наносили на график с применением программного обеспечения 15 Prism 7 (GraphPad).

[419] В клетках NCI-H358 (легкое, KRASG12C), обработка сфероидных культур соединением В приводила к устойчивой активации каспазы 3/7, что указывает на проапоптозный эффект (ФИГ. 15).

[420] Чтобы расширить наши исследования на дополнительные клинически 20 релевантные *in vivo* модели, авторы настоящего изобретения оценивали ответ на опосредованное соединением В подавление SHP2 в моделях с ксенотрансплантатами, полученными от пациентов (PDX). Тестировали две PDX-модели NSCLC с мутациями BRAF, LUN023 и LUN037. LUN023 несет ранее описанную мутацию класса 3, BRAFD594N {Yao, 2017 #2432}, в то время как LUN037 несет BRAFN581D, известный остаток для 25 мутации класса 3 и замену, установленную для RASопатий {Niihori, 2006 № 2538}. Как прогнозировалось для данного класса полуавтономных драйверных мутаций в передаче сигнала RAS/MAPK, авторы настоящего изобретения наблюдали дозозависимое подавление опухолевого роста после повторного ежедневного перорального введения доз соединения В в обеих моделях (ФИГ. 20А и 20В). Кроме того, авторы настоящего 30 изобретения исследовали соединение В на двух дополнительных PDX-моделях NSCLC и подтвердили, что мутации KRASG12C являются генотипическими биомаркерами чувствительности к ингибированию SHP2 в этих PDX, что подтверждает правильность наших результатов, полученных *in vitro* и *in vivo* в анализах на клеточных линиях (ФИГ. 20С-20D).

35 Обобщения

[421] Наблюдение того, что ингибитор SHP2 может подавлять некоторые, но не все, мутантные по KRAS клетки, по-видимому, зависит от особенностей нуклеотидного цикла, обеспечиваемого конкретной мутацией KRAS, и ее соответствующей зависимости от входящих факторов передачи сигнала для поддержания высоких уровней активного 40 GTP-связанного состояния. Действительно, Patricelli и соавторы продемонстрировали, что KRAS^{G12C} не является конститутивно и полностью активным белком, а скорее нуклеотидное состояние KRAS^{G12C} находится в состоянии динамического изменения, которое может модулироваться под действием факторов сигналинга выше по сигнальному пути (Patricelli et al., 2016). Аналогичным образом, в клетках, которые 45 характеризуются мутацией потери функции активирующего GTPазу белка (GAP), например, NF1^{LOF}, наблюдается сдвиг в направлении активного GTP-связанного состояния RAS, которое запускает передачу сигнала к RAS-эффекторам и чрезмерную

зависимость от роста. В таких клетках RAS дикого типа подвергается нуклеотидному циклу, что, как и в случае KRAS^{G12C}, делает его чувствительным к входящей информации от вышележащего сигналинга для поддержания высокоактивного состояния. В дополнение, клетки, которые приобрели мутацию BRAF класса 3, запускают сильную передачу сигнала pERK с помощью способа, который остается зависимым от RAS-GTP и, следовательно, от факторов сигналинга выше по сигнальному пути. Чувствительность клеточных линий с мутациями KRAS^{G12C}; NF1^{LOF} и BRAF класса 3 к аллостерическому ингибитору SHP2 отражает модуляцию таких вышележащих факторов, и, следовательно, состояние нуклеотида в мутантном RAS/RAS WT под действием ингибитора.

Пример 2

Эффект аллостерических ингибиторов SHP2 при лечении или предупреждении резистентности опухолей к ингибиторам пути MAPK

[422] Цель. Эффект аллостерических ингибиторов SHP2, соединения А или соединения В, на запускаемую обратной связью активацию пути RAS, происходящую из-за ингибирования MEK, оценивали в различных линиях раковых клеток, содержащих различные мутации в KRAS и другие мутации, которые модулируют нуклеотидный цикл в RAS, такие как NF1^{LOF}.

Способы

[423] Для определения эффектов исследуемого(-ых) вещества(веществ) на уровне фосфорилированных RTK клетки MDA-MB231 высевали в 6-луночные планшеты и инкубировали в течение ночи в полной ростовой среде. Клетки обрабатывали в течение 24 часов селуметинибом (5 мкМ) или соединением А (1 и 5 мкМ) или оставляли необработанными (контроль DMSO). Лизаты получали с применением буфера для лизиса, входящего в набор (анализа для выявления фосфо-RTK; R&D systems), с включением смеси ингибиторов протеаз. Для контроля концентрации белка уровни общего белка определяли количественно с применением набора реагентов BCA. Уровни фосфо-RTK определяли в соответствии с инструкциями изготовителя.

[424] Для определения эффектов малых молекул на уровне активированной RAS-ГТРаза, представляющие интерес клеточные линии культивировали в стандартных условиях 2D-культуры. Клетки высевали и после инкубации в течение ночи инкубировали при 37°C со средой-носителем (DMSO) или исследуемым(-и) веществом(-ами). После соответствующего периода инкубации клетки промывали и добавляли буфер для лизиса клеток для получения клеточного лизата. Уровни Ras-GTP в лизатах определяли с применением аффинной очистки комплекса Raf-RBD (Ras-связывающий домен Raf)/GTP-Ras. При одном подходе применяли набор для ослабления и обнаружения активного Ras от Pierce. Вкратце, очищенные лизаты (500 мкг общего белка, определенного количественно с помощью BCA) смешивали с глутатионовой смолой, которую преинкубировали с GST-Raf-RBD. Смесь перемешивали на вортексе и инкубировали при 4°C в течение 1 часа при осторожном покачивании. Смолу промывали трижды буфером для лизиса и связанный Ras-GTP элюировали за счет добавления 2X буфера для восстановления образца. Элюированные белки разделяли с помощью SDS-PAGE с применением 4-15% геля с трис-глициновым буфером (BioRad). Белки переносили на нитроцеллюлозную мембрану для вестерн-блоттинга с применением антитела к Ras (ThermoFisher, 1:200) и вторичного антитела к антителу мыши Licor IRDye-800 (1:20000). Для визуализации применяли Licor Odyssey CLx.

Результаты

[425] Наблюдение того, что ингибитор SHP2 может предупреждать реактивацию

РТК по типу обратной связи, регистрируемую по их статусу фосфорилирования (ФИГ. 9), демонстрирует, что ингибирование SHP2 выше RAS, не нарушает гомеостатическую регуляцию пути RAS/MAPK так же как и ингибирование MEK ниже RAS. С данным принципом согласуется то, что добавление ингибитора SHP2 с ингибитором MEK приводило к супрессии запускаемого обратной связью накопления RAS-GTP, которое стимулировалось обработкой ингибитором MEK (ФИГ. 10-11). Поскольку предполагалось, что накопление RAS-GTP в раковых клетках инициирует развитие резистентности к средствам таргетной терапии (т. е. ингибиторам MEK), эти данные подтверждают концепцию, что ингибитор SHP2 может быть задействован у пациентов с раком для лечения или предупреждения резистентности опухолей к ингибиторам пути RAS/MAPK.

Пример 3

Эффект ингибитора SHP2 (соединения В) на фосфорилирование SHP2

[426] Цель. Определить, предотвращает ли ингибирование SHP2 с помощью аллостерического ингибитора фосфорилирование тирозина в С-концевом хвосте (Tyr-542 и Tyr-580) SHP2.

Предпосылки

[427] Было высказано предположение, что фосфорилирование тирозина на С-концевом хвосте (Tyr-542 и Tyr-580) SHP2 имеет как регуляторные, так и функциональные последствия. В ранних работах предполагалось, что SHP2 действует как поддерживающий белок для соединения PDGFR β с Ras путем взаимодействия с Grb2-SOS (Bennett, 1994) за счет фосфорилирования тирозина после стимуляции факторами роста. Однако остается неясным, связывается ли Grb2 с pY542 или pY580 в клеточной среде и является ли данное взаимодействие главным функциональным последствием фосфорилирования Y542/580. Lu et. al (2001) применяли фосфотирозиновые миметики в данных сайтах для демонстрации того, что фосфорилирование повышает РТРазную активность SHP2, по-видимому, за счет внутримолекулярных взаимодействий с доменами SH2. Это позволяет предположить, что фосфорилирование этих остатков может вносить значительный вклад в ферментативную активность, а не в функцию поддержания. В последующих работах обнаружена специфичность фосфорилирования тирозина в мышинных фибробластах под действием факторов роста (PDGF, FGF, но не EGF), а также сделан вывод, что фосфорилирование Y580 происходит после и зависит от фосфорилирования Y542 (Araki et al., 2003). Данное наблюдение привело данных авторов к предположению, что в "закрытом состоянии" Y580 недоступен для фосфорилирования до тех пор, пока не произойдет конформационное изменение, вызванное фосфорилированием Y542. Они также предположили, что p-Y542 является основным сайтом связывания Grb2 в фибробластах. Комплексное исследование с применением FRET подтвердило, что p-Y542/580 взаимодействует с SH2-доменом SHP2 и что фосфорилирование Y580 является зависимым от фосфорилирования Y542 (Sun et al, 2013). В данном исследовании выяснили, что Y580, по-видимому, является главным сайтом связывания Grb2 в MEF. На основании этих наблюдений pY542 в SHP2 был использован в качестве биомаркера для идентификации запускаемой РТК резистентности к ингибиторам BRAF (Prahallad, 2015), поскольку фосфорилирование данного остатка происходит в ответ на передачу сигнала РТК.

Способы

[428] Клетки (MEF, НЕК 293Е, Н358) высевали в 6-луночные планшеты из расчета плотности 750000 клеток/лунка в среду с низким содержанием сыворотки (0,1% FBS) и оставляли расти в течение ночи. Клетки инкубировали либо с DMSO (0,05%), либо с

соединением В (5 мкМ) в течение 1 часа. Клетки стимулировали с помощью 50 нг/мл EGF или PDGF в течение 5 минут, промывали с помощью холодного PBS и добавляли 150 мкл буфера для лизиса (Thermo № 1862301) с ингибитором протеаз/фосфатаз Halt (Thermo № 78440). Клетки соскабливали, переносили в холодную пробирку Eppendorf и перемешивали на вортексе в течение 10 секунд. Лизаты центрифугировали при 4 С в течение 15 мин при 13000 об/мин и переносили в новую пробирку. Концентрацию белка в лизате оценивали с применением анализа BCA. Лизаты (30 мкг/дорожка) прогоняли в 4-15% геле с трис-глицериновым буфером и переносили на нитроцеллюлозную мембрану с применением iBlot2. Вестерн-блоттинг проводили с применением антител к фосфо-SHP2 от Cell Signaling Technologies; оба антитела к pY542 (№3751) и к pY580 (№3703) применяли при разведении 1:1000 в 5% BSA в TBS. Мембраны инкубировали с первичным антителом в течение ночи при осторожном встряхивании при 4 С. Антитело к бета-актину (Cell Signaling Technologies, № 8457, 1:2000) применяли в качестве контроля загрузки. Вторичное антитело (Licor IRDye 800 CW, антитело к антителу кролика) применяли при разведении 1:20000 в 5% BSA в TBS со встряхиванием в течение 1 часа при комнатной температуре. Блоты визуализировали с применением устройства для визуализации Licor Odyssey Clx.

Результаты

[429] Эти эксперименты показывают повышение фосфорилирования Tyr-542 и Tyr-580 в ответ на факторы роста. В соответствии с литературными данными данное фосфорилирование стимулируется в MEF под действием PDGF, но не EGF. Наоборот, в клетках HEK293 и H358, где передача сигнала MAPK стимулируется преимущественно EGF (данные не показаны), авторы настоящего изобретения наблюдали фосфорилирование под действием EGF, но не PDGF. Данные результаты позволяют предположить, что специфичность факторов роста в отношении фосфорилирования Y542/Y580 SHP2 зависит от клеточной линии. Обработка этих клеток соединением В, аллостерическим ингибитором, который стабилизирует автоингибируемую закрытую конформацию SHP2, снижает общие уровни фосфорилирования Y580, но не Y542. Данное наблюдение согласуется с гипотезой, предложенной Araki et al. (2003); Y580 перекрыт для фосфорилирования в "закрытом состоянии". Авторы настоящего изобретения утверждают, что соединение В стабилизирует данное "закрытое состояние", предотвращая фосфорилирование в данном сайте. В настоящее время неясно, связаны ли клеточные функциональные последствия ингибирования соединением В фосфорилирования Y580 с ослаблением связывания Grb2 или со снижением РТРазной активности SHP2. Однако, взятые вместе, наблюдения, полученные в настоящем изобретении, позволяют предположить, что ингибирование фосфорилирования Y580 может служить маркером связывания мишени соединением В или другим аллостерическим ингибитором SHP2 в клетке. Кроме того, наблюдения, полученные в настоящем изобретении, позволяют предположить, что уровни pY580/зависимость могут быть прогностическим фактором для чувствительности к соединению В или другому ингибитору SHP2.

Литературные источники для примера 3

Araki, T, Nawa, H, and Neel, BG. (2003) J. Biol. Chem. 278, 41677-41684.

Bennet, AM, Tang, TL, Sugimoto, S, Walsh, CT, and Neel BG. (1994). PNAS, 91, 7335-7339.

Lu, W, Gong, D, Bar-Sagi, D, and Cole, PA. (2001). Mol. Cell, 8, 759-769.

Prahalad, A., Bernards, R. et al. (2015). Cell Rep., 12, 1978-1985.

Sun, J., Lu, S., Lin, L., Zhuo, Y., Liu, B., Chien, S., Neel, B.G., and Wang, Y. (2013). Nat. Comm. 4:2037, DOI10.1038/ncomms3037.

Пример 4**Анализ аллостерического ингибирования SHP2**

[430] Цель. Продемонстрировать активность ингибирования SHP2 под действием соединений А, В и С.

[431] Без ограничения теорией полагают, что SHP активируется аллостерически посредством связывания бис-тирозил-фосфорилированных пептидов с его Src-гомологичными 2 (SH2) доменами. Последняя стадия активации приводит к высвобождению автоингибируемой поверхности контакта SHP2, что, в свою очередь, придает SHP2 активность протеинтирозинфосфатазы (PTP) и делает ее доступной для распознавания субстрата и катализа реакции. Каталитическую активность SHP2 отслеживали с применением суррогатного субстрата DiFMUP в формате немедленного флуоресцентного анализа.

[432] Фосфатазные реакции осуществляли при комнатной температуре в 96-луночном плоскодонном черном полистирольном планшете с несвязывающей поверхностью (Corning, № по кат. 3650) с применением конечного объема реакционной смеси 100 мкл и следующих параметров буфера для анализа: 50 mM HEPES, pH 7,2, 100 mM NaCl, 0,5 mM EDTA, 0,05% P-20, 1 mM DTT.

[433] Ингибирования SHP2 под действием соединения А, соединения В и соединения С отслеживали с применением анализа, в котором 0,2 нМ SHP2 инкубировали с 0,5 мкМ активирующего пептида 1 (последовательность: H2N-LN(pY)IDL DLV(dPEG8)LST(pY)ASINFQK-амид) или активирующего пептида 2 (последовательность: H2N-LN(pY)AQLWHA(dPEG8)LTI(pY)ATIRRF-амид). После инкубации в течение 30-60 минут при 25°C к реакционной смеси добавляли суррогатный субстрат DiFMUP (Invitrogen, № по кат. D6567) и активность определяли путем кинетического считывания с применением ридера для микропланшетов (Envision, Perkin-Elmer, или Spectramax M5, Molecular Devices). Значения длины волны возбуждения и излучения составляли 340 нм и 450 нм соответственно. Начальную скорость определяли на основании линейной аппроксимации данных, а кривые зависимости эффекта от дозы ингибитора анализировали с применением аппроксимации нормализованной кривой регрессии IC50 с нормализацией на основе контроля.

[434] Ингибирование SHP2 под действием соединения А, соединения В и соединения С с применением вышеописанного протокола показано в таблице 4.

[435] Таблица 4. Ингибирование SHP2 под действием соединений А, В и С

Соединение	IC ₅₀ SHP2, нМ
Соединение А	2,19
Соединение В	1,55
Соединение С	1,29

Пример 5

Ингибирование SHP2-зависимой GTP-загрузки RAS может быть восстановлено за счет конститутивной активации SOS1

Цель

[436] В свете данных, полученных авторами настоящего изобретения, что на множество классов онкобелков пути RAS/MAPK, которые остаются зависимыми от GTP-загрузки RAS, можно нацеливаться путем ингибирования SHP2, авторы настоящего изобретения задались вопросом, обусловлена ли SHP2-зависимая модуляция RAS-GTP нарушением основных процессов регулирования RAS.

Способы

Конструкции для экспрессии SOS-WT и SOS-F

[437] Конструкции SOS-WT и SOS-F с меткой HA на N-конце синтезировали (Atum) и субклонировали в вектор pcDNA5/FRT/TO (ThermoFisher) с применением следующих праймеров: SOS1-HA-For 5'- ACAGGTAAGCTTATGTACCCATACGATGTTCCAGATTAC-3', SOS1-HA-REV 5'- AGACTAGCGGCCGCTCAGGAAGAATGGGCATTCTCCAA-3', и SOS-F-HA-REV 5'- GATCGAGCGGCCGCTCAGGAGAGCACACACTTGCAG-3'. Плазмиды SOS-WT и SOS-F трансфицировали совместно с вектором экспрессии Flp-рекомбиназы pOG44 (ThermoFisher) в клеточную линию HEK Flp-In T-Rex 293 в соответствии с протоколом изготовителя. Трансфицированные клетки отбирали на средах с лекарственным средством (200 мкг/мл гигромицина В, 15 мкг/мл бластицидина) и экспрессию конструкций SOS подтверждали с помощью вестерн-блоттинга (SOS-1: Cell Signaling Technologies № 5890; HA: Sigma 11867423001).

Анализ pERK в HEK-293 с SOS-WT и SOS-F

[438] 30000 клеток HEK-293 на лунку высевали в 96-луночные планшеты в RPMI без биотина (Hyclone), дополненную 0,1% фетальной бычьей сыворотки, 0,02% бычьего сывороточного альбумина и 1% пенициллина/стрептомицина. Экспрессию конструкций SOS1 индуцировали добавлением 0,1 мкг/мл доксициклина (Sigma) в течение 24 часов. Клетки обрабатывали с помощью серийных 3-кратных разведений соединения В, разведенного в среде без биотина, дополненной 0,02% бычьего сывороточного альбумина и 1% пенициллина/стрептомицина (конечная концентрация DMSO эквивалентна 0,1%) в течение одного часа. В течение последних 5 минут обработки лекарственным средством клетки стимулировали с помощью 50 нг/мл EGF (Sigma), лизировали и подвергали анализу фосфорилирования ERK1/2, как описано выше.

Результаты

[439] Во-первых, авторы настоящего изобретения изучили данные из недавно опубликованного Project DRIVE (McDonald, 2017), в котором тысячи генов систематически подвергали деплеции в сотнях клеточных линий для исследования генетических зависимостей в определенных на молекулярном уровне клеточных линиях рака. Одним способом идентификации функциональных модулей на основе высокопроизводительных экспериментов по генетическому нокдауну является проверка фенотипической корреляции всех возможных пар генов в пределах полного набора данных, поскольку нокдаун представителей общего функционального модуля по большей части дает аналогичные паттерны ответа во множестве независимых экспериментов. Приняв за основу на обусловленный гипотезой подход, авторы настоящего изобретения привлекли данные для 23 генов, вовлеченных в передачу сигнала в пути RTK или RAS, и рассчитали корреляционную матрицу (ФИГ. 14А). Два функциональных модуля были очевидными - сигнальное реле MAPK ниже активированного RAS и модуль RTK/конвергентный узел выше активированного RAS. Стоит особо отметить, что нокдаунами с наиболее тесной корреляцией с PTPN11 (SHP2) были GEF-белок SOS1 (cc=0,51) и адапторный белок GRB2, который связывает RTK с загрузкой GTP в RAS, опосредованной SOS1 (cc=0,40). Действительно, нокдауны генов SOS1 и GRB2 были наиболее тесно связанными с PTPN11 в пределах всех 7837 генов в наборе данных Project DRIVE (данные не показаны). Данный анализ означает, что SHP2 является важным элементом основного модуля регулирования RAS, содержащего SOS1 и GRB2. Таким образом, авторы настоящего изобретения выдвинули гипотезу, что соединение В подавляет RAS-GTP путем нарушения модуля SHP2/SOS1/GRB2, который требуется для загрузки GTP в RAS.

[440] Для проверки данной гипотезы авторы настоящего изобретения сперва задали

вопрос, может ли доминантная, конститутивно активная мутантная форма SOS1 делать клетки нечувствительными к опосредованной соединением В супрессии передачи сигнала pERK. Действительно, индуцируемая экспрессия SOS-F, мутантного SOS1, слитого на его С-конце с мотивом фарнезилирования HRAS, который конститутивно нацеливает белок в плазматическую мембрану (Aronheim, 1994), делает передачу сигнала pERK в клетках НЕК293 нечувствительной к стимуляции за счет EGF и ингибированию SHP2 (ФИГ. 14В, ФИГ. 14С). Эти данные показывают, что супрессорные эффекты при ингибировании SHP2 можно обойти за счет конститутивной активации SOS1 и что SOS1, следовательно, функционирует ниже (или параллельно) PTPN11/SHP2. Одно возможное объяснение для таких результатов заключается в том, что ингибирование SHP2 может мешать локализации SOS1 в плазматической мембране и его активации.

Обобщения

[441] Авторы настоящего изобретения обнаружили новый аллостерический ингибитор SHP2, соединение В, и применили его и другие ингибиторы SHP2 для поиска молекулярных маркеров зависимости от SHP2 в опухолях, несущих мутации в пути RAS. Идентификация мутаций KRAS^{G12C}, NF1^{LOF} и BRAF^{класс III}, которые придают опухолевым клеткам чувствительность к ингибированию SHP2, делает ингибирование SHP2 новой и перспективной терапевтической стратегией, направленной на опухоли, несущие такие онкогенные драйверные мутации, для которых существующие средства лечения в большинстве случаев неэффективны при клиническом применении.

[442] Такие полуавтономные драйверные мутации часто наблюдают при NSCLC: мутации KRAS^{G12C}, NF1^{LOF} и BRAF^{класс III} в совокупности составляют приблизительно 3% от всех случаев, регистрируемых в США ежегодно. Важно отметить, что пациенты, у которых виды рака содержат эти мутации, в существенной степени обделены, поскольку для данных молекулярных подтипов не было одобрено средств таргетной терапии. Представленные в данном документе данные повышают многообещающую возможность того, что ингибитор SHP2 сможет обеспечить клиническое воздействие на такие мутации и улучшить перспективу для пациентов.

[443] Данные авторов настоящего изобретения показывают, что SHP2 представляет собой не только конвергентный узел сигналинга ниже множества RTK, но, вместо этого, представляет собой важнейший регулятор онкогенной активации RAS. Важно отметить, что многие опухоли остаются чувствительными к ингибированию SHP2, даже когда онкогенная 'драйверная' мутация явно находится ниже SHP2 в каноническом пути. Ассоциация SHP2 с SOS1 и GRB2 дает механистический контекст точной роли SHP2 в регуляции уровней RAS-GTP и предоставляет четкие гипотезы, касающиеся воздействия аллостерических ингибиторов на данный функциональный модуль.

[444] Сохранение зависимости мутаций KRAS^{G12C}, NF1^{LOF} и BRAF^{класс III} от SHP2-опосредованных вышележащих сигналов позволяет предположить, что определенные мутантные формы онкогенных драйверных мутаций пути RAS увеличивают, а обходят, гомеостатические механизмы, регулирующих RAS-GTP и результат пути. Это противоречит общепринятому допущению, что онкогены RAS закрыты во "включенном" GTP-связанном состоянии конститутивно для запуска передачи сигнала и при раке, и это согласуется с концепцией, согласно которой некоторые онкогенные мутации скорее являются полуавтономными, а не полностью автономными, драйверными мутациями при раке. В более широком смысле исследование авторов настоящего изобретения указывает на потенциал в разработке селективных и активных фармакологических зондов для раскрытия скрытых характеристик онкогенной передачи сигнала RAS и

неожиданных терапевтических возможностей.

Пример 6

Эффект аллостерического ингибитора SHP2 (соединение В) на рост опухолевых клеток *in vitro* отдельно и в комбинации с траметинибом, являющимся ингибитором MEK

[445] Цель. Оценить эффективность аллостерического ингибитора SHP2, соединения В, отдельно и в комбинации с траметинибом *in vitro* в опухолевых клетках из клеточных линий немелкоклеточного рака легкого человека CALU-1 и NCI-H358.

Способы

[446] Клетки выращивали в 3D-культуре в виде сфероидов. Вкратце, 2500 клеток/лунка высевали в 96-луночные круглодонные планшеты с очень низким уровнем прикрепления (Corning) в ростовую среду, дополненную 10% фетальной бычьей сыворотки и 1% пенициллина/стрептомицина, и оставляли для образования сфероидов в течение 72 часов при 37°C в 5% CO₂. Образование сфероидов подтверждали визуально и сфероиды обрабатывали в двух повторностях с помощью серийных 3-кратных разведений соединения В в полной ростовой среде (конечная концентрация DMSO=0,1%). После воздействия лекарственного средства в течение пяти дней жизнеспособность клеток в сфероидах определяли с применением набора для анализа CellTiter-Glo (Promega).

Результаты

[447] Как показано на фигурах 16А и 16С, дозозависимого подавления роста опухолевых клеток CALU-1 NSCLC и H358 NSCLC достигали при обработки каждым из ингибиторов SHP2 и MEK. Более того, ингибирование SHP2 в комбинации с ингибированием MEK приводило к синергетическому подавлению опухолевого роста у каждой из исследуемых клеток (клетки CALU-1 из опухоли, являющейся NSCLC, и клетки H358 из опухоли, являющейся NSCLC). Например, на фигурах 16В и 16D показана аппроксимация к модели аддитивности Леве данных из фигур 16А и 16С соответственно, где числа в положительном диапазоне (обозначены синим) указывают на синергию.

Пример 7

Эффект аллостерического ингибитора SHP2 (соединение В) на рост опухолевых клеток *in vivo* отдельно и в комбинации с траметинибом, являющимся ингибитором MEK

[448] Цель. Оценить эффективность аллостерического ингибитора SHP2, соединения В, отдельно и в комбинации с траметинибом после перорального введения на модели с ксенотрансплантатом немелкоклеточного рака легкого человека NCI-H358 у "голых" мышей.

Способы

[449] Эффекты ингибитора SHP2 на рост опухолевых клеток *in vivo* оценивали на модели с ксенотрансплантатом NSCLC H358 с применением самок бестимусных "голых" мышей (возрастом 6-8 недель). Опухолевые клетки H358 в 50% матригеле (1×10⁷ клеток/животное) имплантировали мышам подкожно в бок. Когда опухоли достигали среднего размера ~200 мм³, мышей рандомизировали в группы обработки и начинали введение исследуемого вещества или среды-носителя (50 mM ацетатный буфер, pH 4,6, содержащий 10% каптизола, если не указано иное). Траметиниб составляли в растворе 0,5% метилцеллюлозы+0,5% Tween 80. Массу тела и объем опухоли (с применением штангенциркуля) измеряли через день до конечных точек исследования. Соединения вводили с помощью желудочного зонда в соответствии с графиком, изложенным в таблице 5.

[450] Таблица 5. График оценки повторного введения доз

Соединение/группа	Доза	РК до конца исследования, n=3/момент времени	PD, pERK до конца исследования n=3/момент времени
Контроль со средой-носителем	10 мл/кг	Один раз	Однократно
Траметиниб	1 мг/кг	0,5, 1, 2, 4, 8, 24 ч	2, 8, 24 ч
Соединение В	10 мг/кг	0,5, 1, 2, 4, 8, 24 ч	2, 8, 24 ч
Соединение В	30 мг/кг	0,5, 1, 2, 4, 8, 24 ч	2, 8, 24 ч
Соединение В+траметиниб	10+1 мг/кг	0,5, 1, 2, 4, 8, 24 ч	2, 8, 24 ч
Соединение В+траметиниб	30+1 мг/кг	0,5, 1, 2, 4, 8, 24 ч	2, 8, 24 ч

[451] Конечные точки исследования также показаны в таблице 5. Данные по среднему объему опухоли приведены для всех животных, которые остались в исследовании.

Результаты

[452] На фигуре 17 показана эффективность повторного ежедневного введения доз соединения В из расчета 10 и 30 мг/кг РО (подавление опухолевого роста, TGI=54, 79% соответственно) и траметиниба из расчета 1 мг/кг (TGI=79%) на модели NCI-H358 немелкоклеточного рака легкого человека. Соединение В при обеих дозах и траметиниб в виде монотерапии вызывали значимое подавление опухолевого роста по сравнению с контролем со средой-носителем. Следует отметить, что эффективность, наблюдаемая при обработке соединением В в дозе 10 и 30 мг/кг, воспроизводила предыдущие данные, описанные в примере 1 на модели с ксенотрансплантатом NCI-H358 (ФИГ. 7).

[453] Комбинация траметиниба из расчета 1 мг/кг и соединения В из расчета 10 мг/кг приводила к средней регрессии опухоли на 36%, а такая же доза траметиниба в комбинации с 30 мг/кг соединения В приводила к средней регрессии опухоли на 71%, **p=0,001, ***p<0,0001 соответственно по оценке объема опухолей с помощью обычного однофакторного ANOVA вместе с множественными сравнениями посредством апостериорного критерия Тьюки в программном обеспечении Graphpad Prism. У трех из десяти животных, получавших соединение В из расчета 30 мг/кг и траметиниб из расчета 1 мг/кг, достигалась полная регрессия опухоли, которая сохранялась в день 30.

[454] Фигура 18. Все схемы хорошо переносились на протяжении исследования, что оценивали на основании массы тела, за исключением одного животного в группе комбинации 30 мг/кг соединения В с 1 мг/кг траметиниба, масса тела которого уменьшилась на >20% в последний день введения дозы, и его подвергли эвтаназии из соображений гуманности.

Заключение

[455] Соединение В демонстрирует статистически значимую, биологически значимую и дозозависимую эффективность на модели с ксенотрансплантатом немелкоклеточного рака легкого NCI-H358 после перорального введения из расчета 10 мг/кг один раз в день и 30 мг/кг один раз в день. Траметиниб также продемонстрировал эффективность на данной модели при 1 мг/кг, уровне дозы, который, как ранее прогнозировалось, был клинически значимым. Важно отметить, что обе дозы соединения В в комбинации с этой дозой траметиниба переносились и вызывали значимую регрессию опухоли, при этом в некоторых случаях полную регрессию.

Пример 8

Эффект аллостерического ингибитора SHP2 (соединение С) на рост опухолевых клеток *in vivo* отдельно и в комбинации с траметинибом, являющимся ингибитором MEK

[456] Цель. Оценить эффективность аллостерического ингибитора SHP2, соединения С, отдельно и в комбинации с траметинибом (ингибитор MEK), кобиметинибом (ингибитор MEK), уликсертинибом (ингибитор ERK) и абемациклибом (ингибитор CDK4/6) после перорального введения на модели с ксенотрансплантатом

немелкоклеточного рака легкого человека NCI-H358 (траметиниб, кобиметиниб, уликсертиниб) или на модели с ксенотрансплантатом карциномы поджелудочной железы человека MIA-Pa-Ca-2 (абемациклиб) у "голых" мышей.

Способы

5 [457] Эффекты другого ингибитора SHP2 (соединение С) в качестве средства монотерапии или в качестве средства комбинированной терапии с различными ингибиторами пути Ras на рост опухолевых клеток *in vivo* оценивали на моделях с ксенотрансплантатами NSCLC H358 с KRas^{G12C} и MIA-Pa-Ca-2, как описано выше в
10 примере 1, за исключением того, что состав исследуемого вещества и среды-носителя представлял собой (2% НРМС Е-50, 0,5% Tween 80 в 50 мМ в буфере на основе цитрата натрия, рН 4,0) +/- соединение(-я), являющееся ингибитором. Как и ранее, массу тела и объем опухоли (с применением штангенциркуля) измеряли два раза в неделю до конечной точки исследования. Исследуемые соединения или контроль со средой-носителем вводили ежедневно с помощью желудочного зонда. Конечную точку
15 исследования определяли как средний объем опухоли 2000 мм³ в контрольной группе или 22 дня после введения дозы, в зависимости от того, что наступит раньше. Данные по среднему объему опухоли приведены для всех животных, которые остались в исследовании.

Результаты

20 [458] На фигуре 21 показана эффективность повторного ежедневного введения дозы соединения С ("Соед. С") из расчета 10 мг/кг РО при совместном введении ингибитора пути Ras или без него на модели немелкоклеточного рака легкого человека H358 с KRas^{G12C}. На ФИГ. 21А и 21В показаны исследования с соединением С и траметинибом;
25 на ФИГ. 21С и 21D показаны исследования с соединением С и кобиметинибом; и на ФИГ. 21Е и 21F показаны исследования с соединением С и уликсертинибом. Каждое из соединения С (ФИГ. 21А, 21С и 21Е), траметиниба (ФИГ. 21А), кобиметиниба (ФИГ. 21С) и уликсертиниба (ФИГ. 21Е) вызывало значимое подавление опухолевого роста в виде монотерапии по сравнению с контролем со средой-носителем. Следует отметить,
30 что эффективность, наблюдаемая при обработке с помощью 10 мг/кг соединения С, воспроизводила данные предыдущей модели с ксенотрансплантатом NCI-H358, описанные в примере 1 для соединения А и соединения В (ФИГ. 7), и данные, описанные в примере 7 для соединения В (ФИГ. 17).

[459] Комбинация траметиниба из расчета 1 мг/кг и соединения С из расчета 10 мг/
35 кг приводила к значимому увеличению регрессии опухолей (**p<0,0005) по оценке объема опухолей с помощью обычного однофакторного ANOVA вместе с множественными сравнениями посредством апостериорного критерия Тьюки в программном обеспечении Graphpad Prism (ФИГ. 21А).

[460] Аналогичным образом, каждая из комбинаций кобиметиниба из расчета 2,5
40 мг/кг с соединением С из расчета 10 мг/кг (ФИГ. 21С) и уликсертиниба из расчета 100 мг/кг с соединением С из расчета 10 мг/кг (ФИГ. 21Е) приводила к значимому увеличению регрессии опухолей (**p<0,0005) по оценке объема опухолей с помощью обычного однофакторного ANOVA значений вместе с множественными сравнениями посредством апостериорного критерия Тьюки в программном обеспечении Graphpad
45 Prism.

[461] На фигуре 22 показана эффективность повторного ежедневного введения дозы соединения С из расчета 30 мг/кг РО с совместным введением абемациклиба из расчета 50 мг/кг или без него на модели с ксенотрансплантатом карциномы поджелудочной

железы человека MIA-Pa-Ca-2. Каждое из соединения С и абемациклиба в виде монотерапии вызывало значимое подавление опухолевого роста по сравнению с контролем со средой-носителем (ФИГ. 22А). Кроме того, комбинация абемациклиба из расчета 50 мг/кг и соединения С из расчета 30 мг/кг приводила к значимому увеличению регрессии опухолей ($***p < 0,0005$) по оценке объема опухолей с помощью обычного однофакторного ANOVA вместе с множественными сравнениями посредством апостериорного критерия Тьюки в программном обеспечении Graphpad Prism (ФИГ. 22А).

[462] Все схемы хорошо переносились на протяжении исследования, что оценивали на основании массы тела (ФИГ. 21В, 21D, 21F и 22В).

Заключение

[463] Аналогично соединениям А и В соединение С демонстрирует статистически значимую, биологически значимую и дозозависимую эффективность на моделях с ксенотрансплантатом немелкоклеточного рака легкого NCI-H358 и MIA-Pa-Ca-2 после перорального введения из расчета 10 мг/кг один раз в день и 30 мг/кг один раз в день. Траметиниб также демонстрировал эффективность на данной модели при 1 мг/кг, уровне дозы, который, как ранее прогнозировалось, был клинически значимым, а также кобиметиниб, уликсертиниб и абемациклиб при клинически значимых дозах 2,5, 100 и 50 мг/кг соответственно.

[464] Важно отметить, что во всех случаях дозы соединения С, являющегося ингибитором SHP2, в комбинации с дозой других ингибиторов пути Ras переносились и вызывали значительную регрессию опухолей, при этом в некоторых случаях полную регрессию.

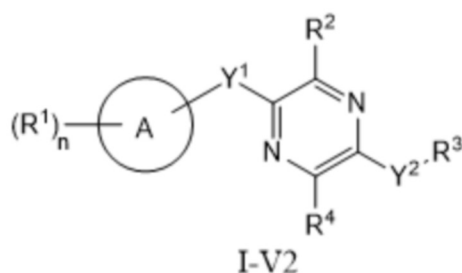
Эквиваленты

[465] Хотя настоящее изобретение было описано в сочетании с конкретными вариантами осуществления, изложенными выше, средним специалистам в данной области техники будут очевидны многие их альтернативы, модификации и другие варианты. Подразумевается, что все такие альтернативы, модификации и варианты находятся в пределах сущности и объема настоящего изобретения. Все патенты США, публикации заявок на патент США, заявки на патент США, иностранные патенты, иностранные заявки на патент и непатентные публикации, упоминаемые в настоящем описании и/или перечисленные в информационном листке заявки, включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. При необходимости аспекты вариантов осуществления могут быть модифицированы с применением концепций различных патентов, заявок и публикаций с получением еще одних дополнительных вариантов осуществления. Эти и другие изменения можно выполнять в отношении вариантов осуществления в свете вышеописанного описания. В целом, в нижеприведенной формуле изобретения применяемые термины не следует истолковывать как ограничивающие формулу изобретения конкретными вариантами осуществления, раскрытыми в настоящем описании и формуле изобретения, но следует истолковывать как включающие все возможные варианты осуществления наряду с полным объемом эквивалентов, основанием которых являются такие пункты формулы изобретения. Соответственно, формула изобретения не ограничивается раскрытием.

(57) Формула изобретения

1. Способ лечения субъекта, у которого имеется рак, включающий клетку, содержащую мутацию, кодирующую вариант KRAS^{G12C}, который включает обеспечение субъекта ингибитором SHP2, где ингибитор SHP2 представляет собой соединение

формулы I-V2



10 или его фармацевтически приемлемую соль,
где А представляет собой арил или гетероарил, каждый из которых является 5-12-членным моноциклическим или 5-12-членным полициклическим;

Y^1 представляет собой -S-, прямую связь или -NH-;

15 Y^2 представляет собой -NR^a-, при этом связь по левую сторону Y^2 , как изображено, представляет собой связь с пиримидиновым кольцом, а связь по правую сторону фрагмента Y^2 , как изображено, представляет собой связь с R³;

20 R³ объединяется с R^a с образованием 3-12-членного полициклического гетероцикла или 5-12-членного спирогетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими из -C₁-C₆алкила, галогена, -NH₂ или -NHR^b;

R¹ независимо в каждом случае представляет собой -H, -D, -C₁-C₆алкил, галоген или -NR⁵R⁶;

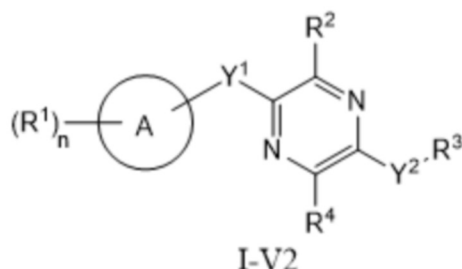
25 R² представляет собой -NH₂ или -C₁-C₆алкил;

R^b независимо в каждом случае представляет собой -H, -D или -C₁-C₆алкил;

R⁴ независимо представляет собой -H, -D, -C₁-C₆алкил, -C₁-C₆галогеналкил или -C₁-C₆гидроксиалкил;

30 R⁵ и R⁶ независимо в каждом случае представляет собой -H, -D или -C₁-C₆алкил; и n представляет собой 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10.

2. Способ лечения субъекта, у которого имеется рак, включающий клетку с мутацией, кодирующей вариант NF1 с потерей функции (NF1^{LOF}), который включает обеспечение 35 субъекта ингибитором SHP2, где ингибитор SHP2 представляет собой соединение формулы I-V2



45 или его фармацевтически приемлемую соль,
где А представляет собой арил или гетероарил, каждый из которых является 5-12-членным моноциклическим или 5-12-членным полициклическим;

Y^1 представляет собой -S-, прямую связь или -NH-;

Y^2 представляет собой $-NR^a$ -, при этом связь по левую сторону Y^2 , как изображено, представляет собой связь с пиразиновым кольцом, а связь по правую сторону фрагмента Y^2 , как изображено, представляет собой связь с R^3 ;

R^3 объединяется с R^a с образованием 3-12-членного полициклического гетероцикла или 5-12-членного спирогетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими из $-C_1-C_6$ алкила, галогена, $-NH_2$ или $-NHR^b$;

R^1 независимо в каждом случае представляет собой $-H$, $-D$, $-C_1-C_6$ алкил, галоген, $-NR^5R^6$;

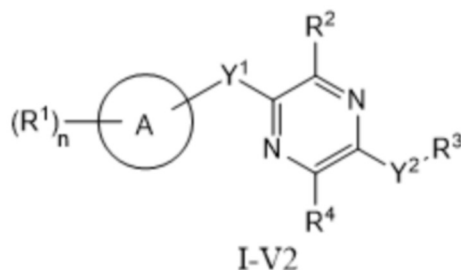
R^2 независимо представляет собой $-NH_2$ или $-C_1-C_6$ алкил;

R^b независимо в каждом случае представляет собой $-H$, $-D$ или $-C_1-C_6$ алкил;

R^4 независимо представляет собой $-H$, $-D$, $-C_1-C_6$ алкил, $-C_1-C_6$ галогеналкил или $-C_1-C_6$ гидроксиалкил;

R^5 и R^6 независимо в каждом случае представляют собой $-H$, $-D$ или $-C_1-C_6$ алкил; и n представляет собой 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10.

3. Способ лечения субъекта, у которого имеется рак, связанный с мутацией пути RAS в клетке субъекта, которая делает клетку по меньшей мере частично зависимой от потока сигналинга через SHP2, который включает обеспечение субъекта ингибитором SHP2, где мутация пути RAS выбрана из мутации KRAS, мутации BRAF класса 3, мутации MEK1 класса I, мутации MEK1 класса II и мутации NF1 и где ингибитор SHP2 представляет собой соединение формулы I-V2



или его фармацевтически приемлемую соль,

где A представляет собой арил или гетероарил, каждый из которых является 5-12-членным моноциклическим или 5-12-членным полициклическим;

Y^1 представляет собой $-S-$, прямую связь или $-NH-$;

Y^2 представляет собой $-NR^a$ -, при этом связь по левую сторону Y^2 , как изображено, представляет собой связь с пиразиновым кольцом, а связь по правую сторону фрагмента Y^2 , как изображено, представляет собой связь с R^3 ;

R^3 объединяется с R^a с образованием 3-12-членного полициклического гетероцикла или 5-12-членного спирогетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими из $-C_1-C_6$ алкила, галогена, $-NH_2$ или $-NHR^b$;

R^1 независимо в каждом случае представляет собой $-H$, $-D$, $-C_1-C_6$ алкил, галоген, $-NR^5R^6$;

R^2 представляет собой $-NH_2$ или $-C_1-C_6$ алкил;

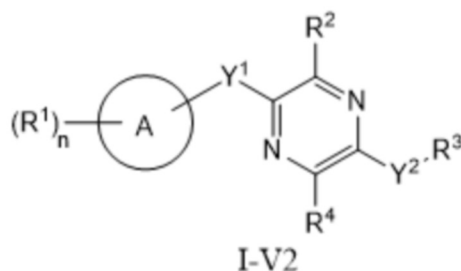
R^b независимо в каждом случае представляет собой -H, -D или $-C_1-C_6$ алкил;

R^4 представляет собой -H, -D, $-C_1-C_6$ алкил, $-C_1-C_6$ галогеналкил или $-C_1-C_6$ гидроксиалкил;

R^5 и R^6 независимо представляют собой -H, -D или $-C_1-C_6$ алкил; и

n представляет собой 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10.

4. Способ лечения субъекта, у которого имеется рак, связанный с мутацией потери функции NF1, который включает обеспечение субъекта ингибитором SHP2, где ингибитор SHP2 представляет собой соединение формулы I-V2



и его фармацевтически приемлемую соль,

где A представляет собой арил или гетероарил, каждый из которых является 5-12-членным моноциклическим или 5-12-членным полициклическим;

Y^1 представляет собой -S-, прямую связь или -NH-;

Y^2 представляет собой $-NR^a$ -, при этом связь по левую сторону Y^2 , как изображено, представляет собой связь с пиразиновым кольцом, а связь по правую сторону фрагмента Y^2 , как изображено, представляет собой связь с R^3 ;

R^3 объединяется с R^a с образованием 3-12-членного полициклического гетероцикла или 5-12-членного спирогетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими из $-C_1-C_6$ алкила, галогена, $-NH_2$ или $-NHR^b$;

R^1 независимо в каждом случае представляет собой -H, -D, $-C_1-C_6$ алкил или $-NR^5R^6$;

R^2 независимо представляет собой $-NH_2$ или $-C_1-C_6$ алкил;

R^b независимо в каждом случае представляет собой -H, -D или $-C_1-C_6$ алкил;

R^4 представляет собой -H, -D, $-C_1-C_6$ алкил, $-C_1-C_6$ галогеналкил или $-C_1-C_6$ гидроксиалкил;

R^5 и R^6 независимо в каждом случае представляют собой -H, -D или $-C_1-C_6$ алкил; и n представляет собой 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10.

5. Способ лечения субъекта, у которого имеется опухоль, связанная с мутацией пути RAS, где мутация пути RAS выбрана из мутации KRAS, мутации BRAF класса 3, мутации MEK1 класса I, мутации MEK1 класса II и мутации NF1, включающий:

(1)

(a) определение того, классифицируется ли биологический образец, полученный от субъекта, как мутантный по KRAS; и

(b) введение субъекту ингибитора SHP2, если биологический образец классифицируется как мутантный по $KRAS^{G12C}$, мутантный по $KRAS^{G12D}$, мутантный по $KRAS^{G12S}$ или

мутантный по KRAS^{G12V}; или

(2)

(а) определение того, классифицируется ли биологический образец, полученный от субъекта, как мутантный по NF1^{LOF}; и

(b) введение субъекту ингибитора SHP2, если биологический образец классифицируется как мутантный по NF1^{LOF}; или

(3)

(а) определение того, классифицируется ли биологический образец, полученный от субъекта, как мутантный по BRAF класса 3; и

(b) введение субъекту ингибитора SHP2, если биологический образец классифицируется как мутантный по BRAF класса 3; или

(4)

(а) определение того, классифицируется ли биологический образец, полученный от субъекта, как мутантный по MEK1 класса I; и

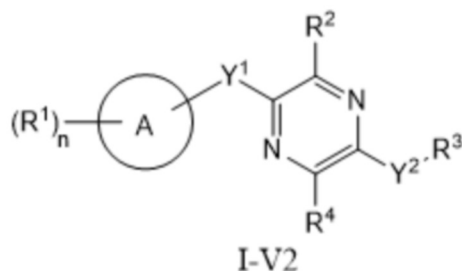
(b) введение субъекту ингибитора SHP2, если биологический образец классифицируется как мутантный по MEK1 класса I; или

(5)

(а) определение того, классифицируется ли биологический образец, полученный от субъекта, как мутантный по MEK1 класса II; и

(b) введение субъекту ингибитора SHP2, если биологический образец классифицируется как мутантный по MEK1 класса II;

где ингибитор SHP2 представляет собой соединение формулы I-V2



и его фармацевтически приемлемую соль,

где А представляет собой арил или гетероарил, каждый из которых является 5-12-членным моноциклическим или 5-12-членным полициклическим;

Y¹ представляет собой -S-, прямую связь или -NH-;

Y² представляет собой -NR^a-, при этом связь по левую сторону Y², как изображено, представляет собой связь с пирезиновым кольцом, а связь по правую сторону фрагмента Y², как изображено, представляет собой связь с R³;

R³ объединяется с R^a с образованием 3-12-членного полициклического гетероцикла или 5-12-членного спирогетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими из -C₁-C₆алкила, галогена, -NH₂ или -NHR^b;

R¹ независимо в каждом случае представляет собой -H, -D, -C₁-C₆алкил, галоген или -NR⁵R⁶;

R² независимо представляет собой -NH₂ или -C₁-C₆алкил;

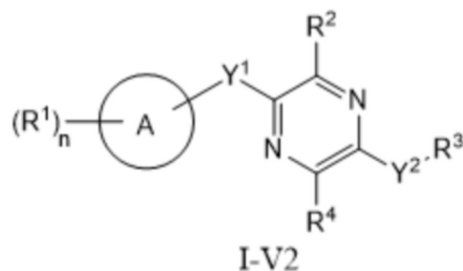
R^b независимо в каждом случае представляет собой -H, -D или -C₁-C₆алкил;

R^4 представляет собой -H, -D, -C₁-C₆алкил, -C₁-C₆галогеналкил или -C₁-C₆гидроксиалкил;

R^5 и R^6 независимо представляют собой -H, -D или -C₁-C₆алкил; и

n представляет собой 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10.

6. Способ лечения или предупреждения лекарственной резистентности у субъекта, которого подвергают лечению от рака путем введения ингибитора пути RAS для лечения рака, связанного с мутацией пути RAS, где мутация пути RAS выбрана из мутации KRAS, мутации BRAF класса 3, мутации MEK1 класса I, мутации MEK1 класса II и мутации NF1, включающий введение субъекту ингибитора SHP2, где ингибитор SHP2 представляет собой соединение формулы I-V2



и его фармацевтически приемлемую соль, где A представляет арил или гетероарил, каждый из которых является 5-12-членным моноциклическим или 5-12-членным полициклическим;

Y^1 представляет собой -S-, прямую связь или -NH-;

Y^2 представляет собой -NR^a-, при этом связь по левую сторону Y^2 , как изображено, представляет собой связь с пиразиновым кольцом, а связь по правую сторону фрагмента Y^2 , как изображено, представляет собой связь с R³;

R³ объединяется с R^a с образованием 3-12-членного полициклического гетероцикла или 5-12-членного спирогетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими из -C₁-C₆алкила, галогена, -NH₂ или -NHR^b;

R^1 независимо в каждом случае представляет собой -H, -D, -C₁-C₆алкил, галоген или -NR⁵R⁶;

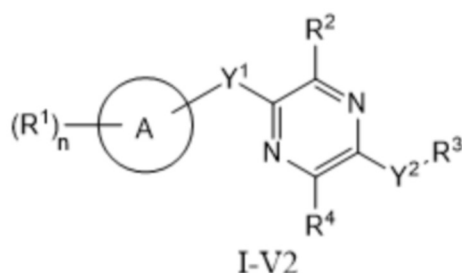
R^2 представляет собой -NH₂ или -C₁-C₆алкил;

R^b независимо в каждом случае представляет собой -H, -D или -C₁-C₆алкил;

R^4 независимо представляет собой -H, -D, -C₁-C₆алкил, -C₁-C₆галогеналкил или -C₁-C₆гидроксиалкил;

R^5 и R^6 независимо в каждом случае представляют собой -H, -D или -C₁-C₆алкил; и n представляет собой 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10.

7. Средство комбинированной терапии для лечения рака, связанного с мутацией пути RAS, содержащее ингибитор пути RAS и ингибитор SHP2, где мутация пути RAS выбрана из мутации KRAS, мутации BRAF класса 3, мутации MEK1 класса I, мутации MEK1 класса II и мутации NF1, и где ингибитор пути RAS представляет собой ингибитор MAPK, ингибитор MEK или ингибитор ERK, и где ингибитор SHP2 представляет собой соединение формулы I-V2



и его фармацевтически приемлемую соль,

где А представляет собой арил или гетероарил, каждый из которых является 5-12-членным моноциклическим или 5-12-членным полициклическим;

Y^1 представляет собой -S-, прямую связь или -NH-;

Y^2 представляет собой -NR^a-, при этом связь по левую сторону Y^2 , как изображено, представляет собой связь с пиримидиновым кольцом, а связь по правую сторону фрагмента Y^2 , как изображено, представляет собой связь с R³;

R³ объединяется с R^a с образованием 3-12-членного полициклического гетероцикла или 5-12-членного спирогетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими из -C₁-C₆алкила, галогена, -NH₂ или -NHR^b;

R¹ независимо в каждом случае представляет собой -H, -D, -C₁-C₆алкил, галоген или -NR⁵R⁶;

R² представляет собой -NH₂ или -C₁-C₆алкил;

R^b независимо в каждом случае представляет собой -H, -D или -C₁-C₆алкил;

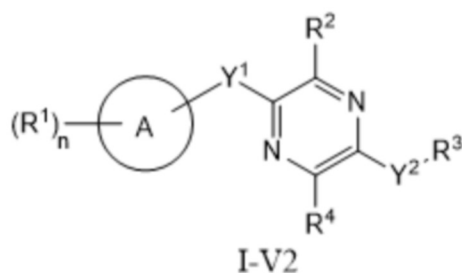
R⁴ представляет собой -H, -D, -C₁-C₆алкил или -C₁-C₆галогеналкил;

R⁵ и R⁶ независимо в каждом случае представляют собой -H, -D или -C₁-C₆алкил; и

n представляет собой 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10.

8. Средство комбинированной терапии по п. 7, где ингибитор пути RAS выбран из одного или нескольких из траметиниба, селуметиниба (AZD6244), кобиметиниба (GDC-0973/XL581), уликсертиниба (BVD523) и абемациклиба.

9. Фармацевтическая композиция для лечения рака, связанного с мутацией пути RAS, содержащая ингибитор пути RAS, ингибитор SHP2 и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей, вспомогательных веществ, разбавителей и/или поверхностно-активных веществ, где мутация пути RAS выбрана из мутации KRAS, мутации BRAF класса 3, мутации MEK1 класса I, мутации MEK1 класса II и мутации NF1, и где ингибитор пути RAS представляет собой ингибитор MAPK, ингибитор MEK или ингибитор ERK, и где ингибитор SHP2 представляет собой соединение формулы I-V2



и его фармацевтически приемлемую соль,
 где А представляет собой арил или гетероарил, каждый из которых является 5-12-членным моноциклическим или 5-12-членным полициклическим;

Y^1 представляет собой -S-, прямую связь или -NH-;

Y^2 представляет собой -NR^a-, при этом связь по левую сторону Y^2 , как изображено, представляет собой связь с пиразиновым кольцом, а связь по правую сторону фрагмента Y^2 , как изображено, представляет собой связь с R³;

R³ объединяется с R^a с образованием 3-12-членного полициклического гетероцикла или 5-12-членного спирогетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими из -C₁-C₆алкила, галогена, -NH₂ или -NHR^b;

R¹ независимо в каждом случае представляет собой -H, -D, -C₁-C₆алкил, галоген или -NR⁵R⁶;

R² представляет собой -NH₂ или -C₁-C₆алкил;

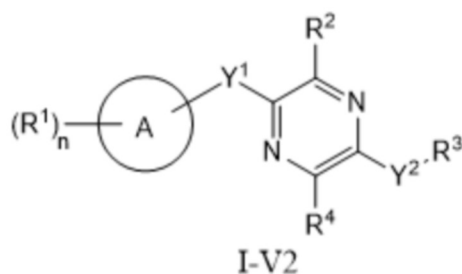
R^b независимо в каждом случае представляет собой -H, -D или -C₁-C₆алкил;

R⁴ представляет собой -H, -D, -C₁-C₆алкил, -C₁-C₆галогеналкил или -C₁-C₆гидроксиалкил;

R⁵ и R⁶ независимо в каждом случае представляют собой -H, -D или -C₁-C₆алкил; и n представляет собой 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10.

10. Фармацевтическая композиция по п. 9, где ингибитор пути RAS выбран из одного или нескольких из траметиниба, селуметиниба (AZD6244), кобиметиниба (GDC-0973/XL581), уликсертиниба (BVD523) и абемациклиба.

11. Способ подавления роста или пролиферации клетки, содержащей мутацию пути RAS, где мутация пути RAS выбрана из мутации KRAS, мутации BRAF класса 3, мутации MEK1 класса I, мутации MEK1 класса II и мутации NF1 и где мутация пути RAS делает клетку по меньшей мере частично зависимой от потока сигналинга через SHP2, при этом способ включает приведение клетки в контакт с ингибитором SHP2, где ингибитор SHP2 представляет собой соединение формулы I-V2



и его фармацевтически приемлемую соль,
 где А представляет собой арил или гетероарил, каждый из которых является 5-12-членным моноциклическим или 5-12-членным полициклическим;

Y^1 представляет собой -S-, прямую связь или -NH-;

Y^2 представляет собой -NR^a-, при этом связь по левую сторону Y^2 , как изображено, представляет собой связь с пиразиновым кольцом, а связь по правую сторону фрагмента Y^2 , как изображено, представляет собой связь с R³;

R^3 объединяется с R^a с образованием 3-12-членного полициклического гетероцикла или 5-12-членного спирогетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими из $-C_1-C_6$ алкила, галогена, $-NH_2$ или $-NHR^b$;

R^1 независимо в каждом случае представляет собой $-H$, $-D$, $-C_1-C_6$ алкил, галоген или $-NR^5R^6$;

R^2 представляет собой $-NH_2$ или $-C_1-C_6$ алкил;

R^b независимо в каждом случае представляет собой $-H$, $-D$ или $-C_1-C_6$ алкил;

R^4 независимо представляет собой $-H$, $-D$, $-C_1-C_6$ алкил, $-C_1-C_6$ галогеналкил или $-C_1-C_6$ гидроксиалкил;

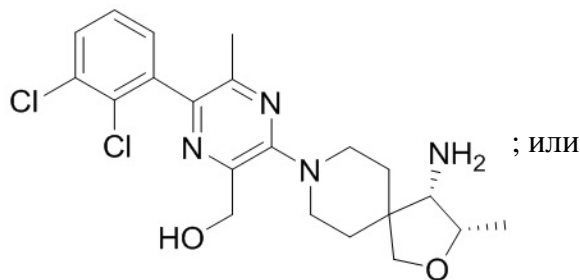
R^5 и R^6 независимо в каждом случае представляют собой $-H$, $-D$ или $-C_1-C_6$ алкил; и

n представляет собой 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10.

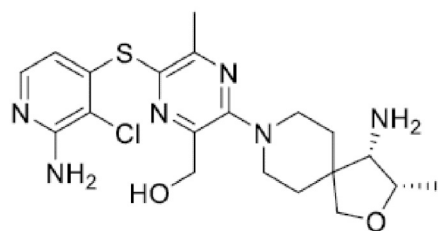
12. Способ подавления роста опухолевой клетки, связанного с мутацией пути RAS, где мутация пути RAS выбрана из мутации KRAS, мутации BRAF класса 3, мутации MEK1 класса I, мутации MEK1 класса II и мутации NF1, включающий приведение опухолевой клетки в контакт со средством комбинированной терапии по п. 7 или 8.

13. Способ по п. 12, в котором средство комбинированной терапии содержит:

(а) траметиниб (GSK1120212) и соединение В, имеющее структуру



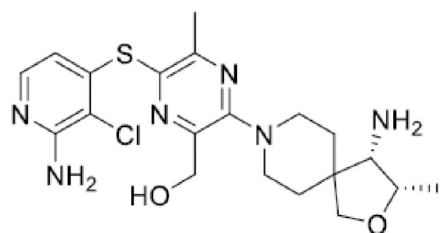
(b) траметиниб (GSK1120212) и соединение со следующей структурой:



14. Способ лечения субъекта, у которого имеется опухоль, связанная с мутацией пути RAS, где мутация пути RAS выбрана из мутации KRAS, мутации BRAF класса 3, мутации MEK1 класса I, мутации MEK1 класса II и мутации NF1, включающий приведение в контакт опухолевой клетки в опухоли у субъекта:

(а) со средством комбинированной терапии по п. 7 или 8; или

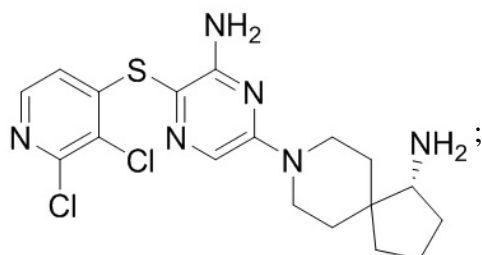
(b) со средством комбинированной терапии, содержащим траметиниб (GSK1120212) и соединение со следующей структурой:



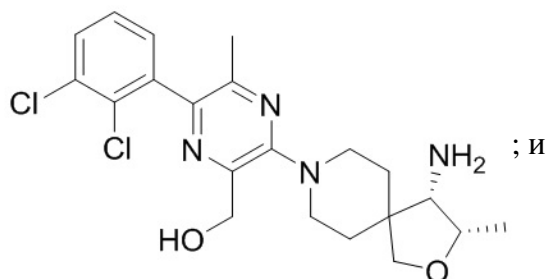
15. Способ по любому из пп.1-6 и 11-14, средство комбинированной терапии по п. 7 или 8 или фармацевтическая композиция по п. 9 или 10, отличающиеся тем, что ингибитор SHP2 выбран из соединений формулы I-V2, где Y^1 представляет собой -S- или прямую связь.

16. Способ по любому из пп.1-6 или 11-15, средство комбинированной терапии по любому из пп. 7, 8 или 15 или фармацевтическая композиция по любому из пп. 9, 10 или 15, отличающиеся тем, что ингибитор SHP2 выбран из:

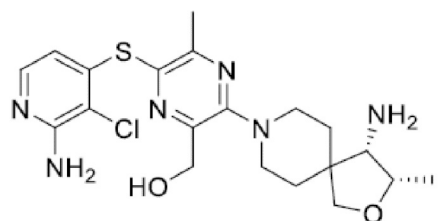
соединения А, имеющего структуру



соединения В, имеющего структуру



соединения со следующей структурой:



17. Способ по любому из пп. 3, 5, 6 и 11-15, средство комбинированной терапии по любому из пп. 7, 8 и 15 или фармацевтическая композиция по любому из пп. 9, 10 и 15, отличающиеся тем, что мутация KRAS выбрана из мутации KRAS^{G12A}, мутации KRAS^{G12C}, мутации KRAS^{G12D} и мутации KRAS^{G12V}.

18. Способ по п.17, средство комбинированной терапии по п. 17 или фармацевтическая композиция по п.17, где мутация KRAS представляет собой мутацию KRAS^{G12C} или мутацию KRAS^{G12V}.

19. Способ по любому из пп. 3, 5, 6 и 11-15, средство комбинированной терапии по любому из пп. 7, 8 и 15 или фармацевтическая композиция по любому из пп. 9, 10 и 15,

где мутация BRAF класса 3 выбрана из одной или нескольких следующих аминокислотных замен в BRAF человека: G466V; D594N; N581D и G596R.

20. Способ по любому из пп. 3, 5, 6 и 11-15, средство комбинированной терапии по любому из пп. 7, 8 и 15 или фармацевтическая композиция по любому из пп. 9, 10 и 15,

5 где мутация NF1 представляет собой с мутацию потери функции NF1 (NF1^{LOF}).

21. Способ по любому из пп. 1-6 и 11-20, средство комбинированной терапии по любому из пп. 7, 8 и 15-20 или фармацевтическая композиция по любому из пп. 9, 10 и 15-20, где рак, опухоль или клетка выбраны из рака пищевода, рака легких, рака толстой кишки, рака желудка, рака поджелудочной железы и рака желудка.

10

15

20

25

30

35

40

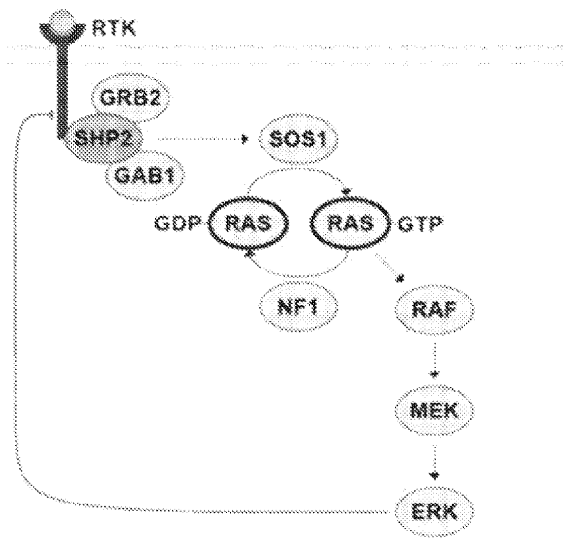
45

1

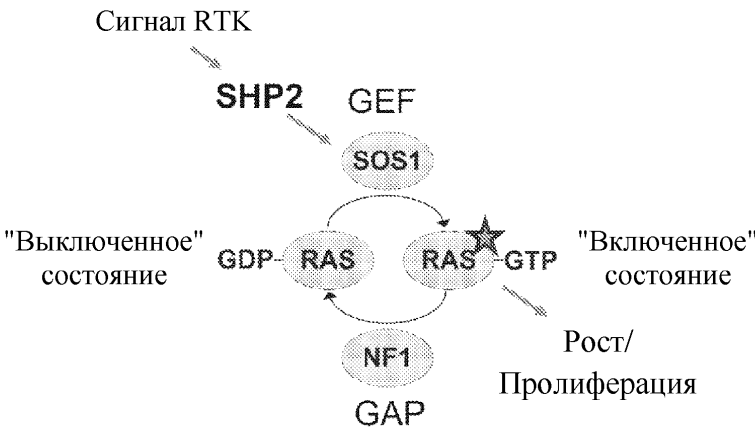
1/26

ФИГУРА 1

ФИГ. 1А



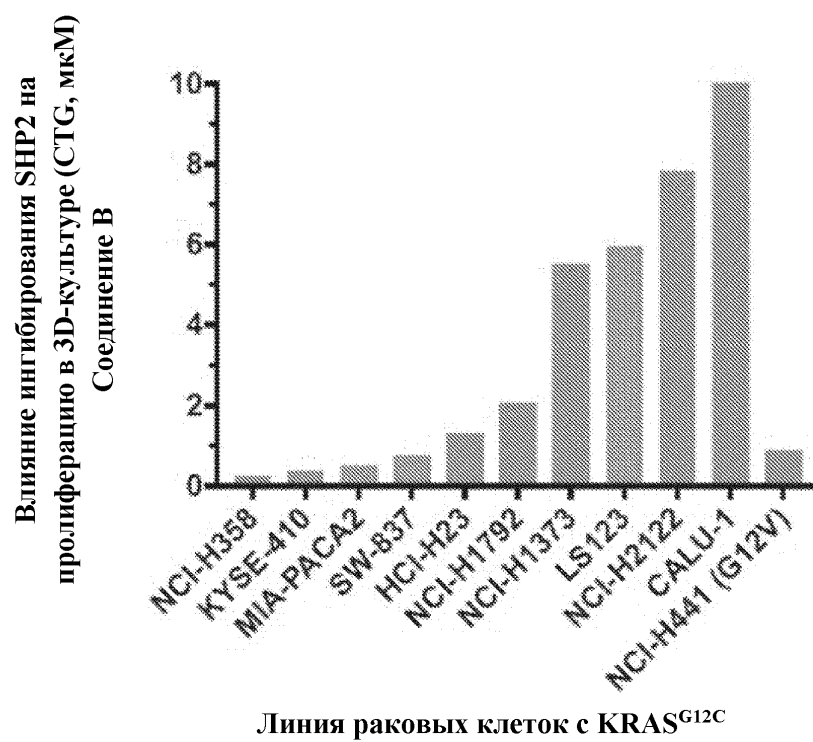
ФИГ. 1В



2

2/26

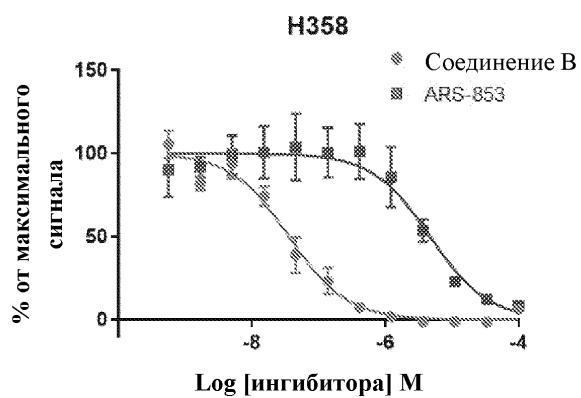
ФИГУРА 2



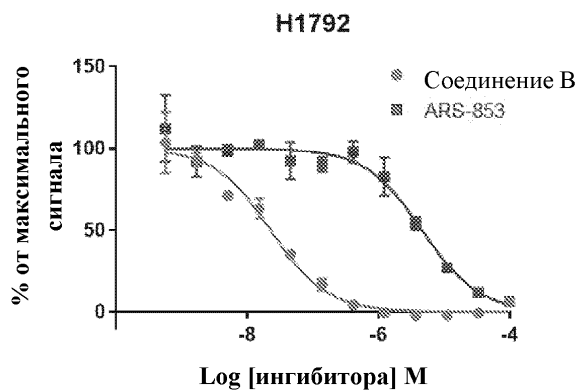
3/26

ФИГУРА 3

ФИГ. 3А



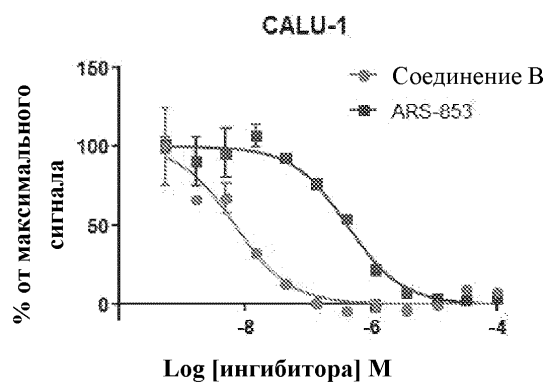
ФИГ. 3В



4/26

ФИГУРА 3 (продолжение)

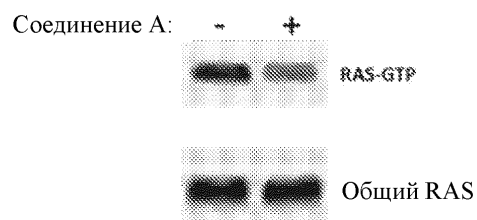
ФИГ. 3С



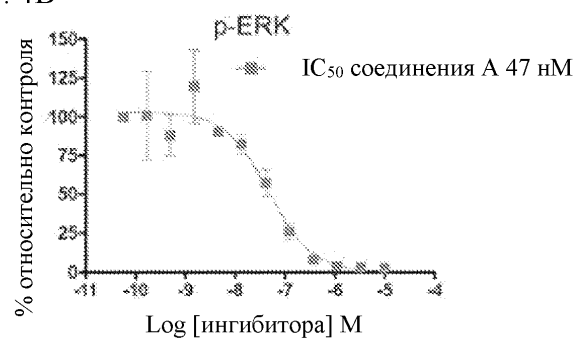
5/26

ФИГУРА 4

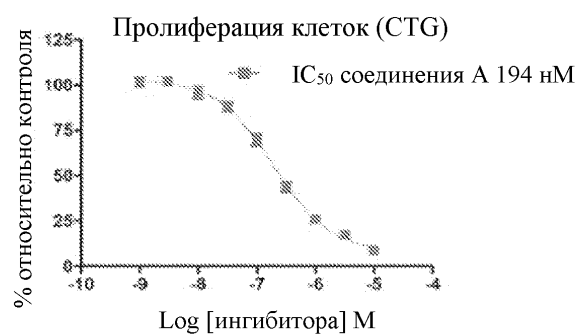
ФИГ. 4А



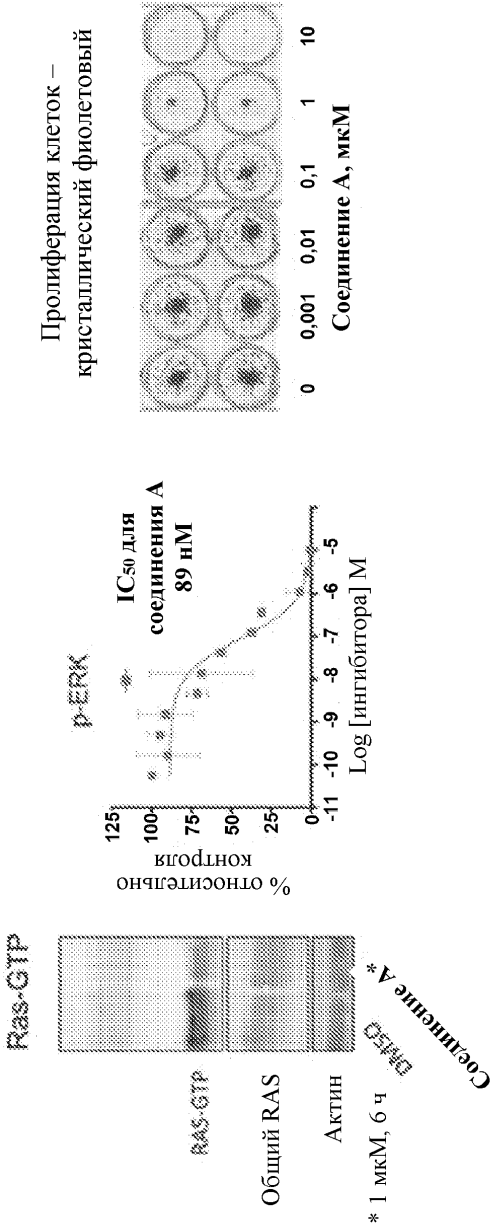
ФИГ. 4В



ФИГ. 4С



ФИГУРА 5



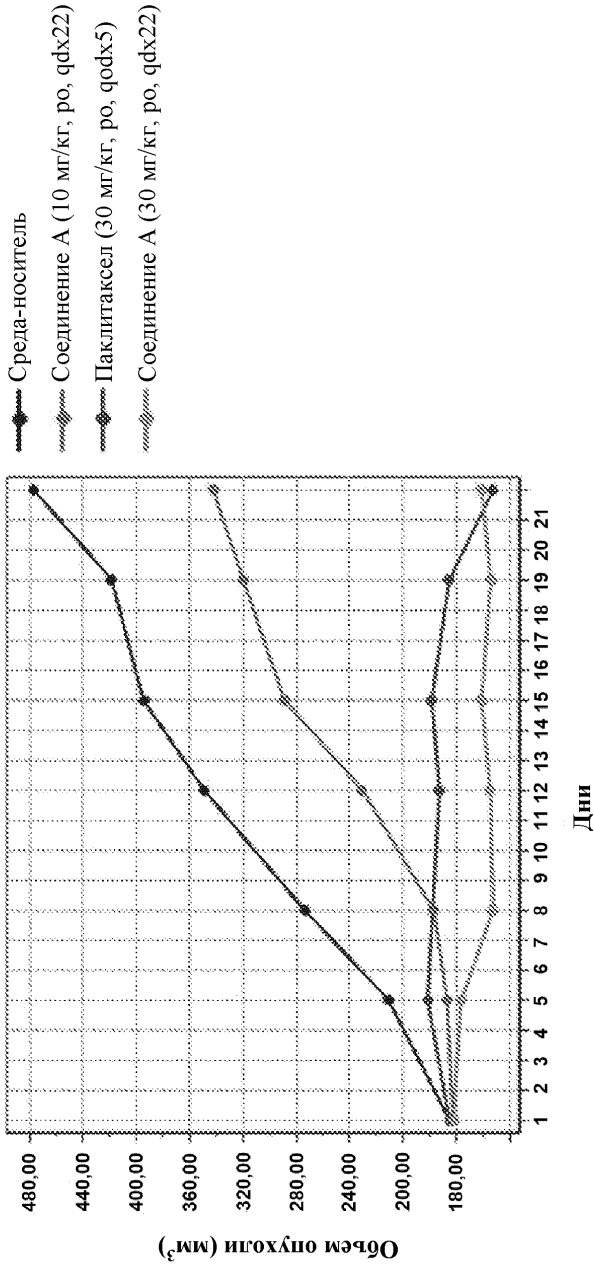
ФИГ. 5А

ФИГ. 5В

ФИГ. 5С

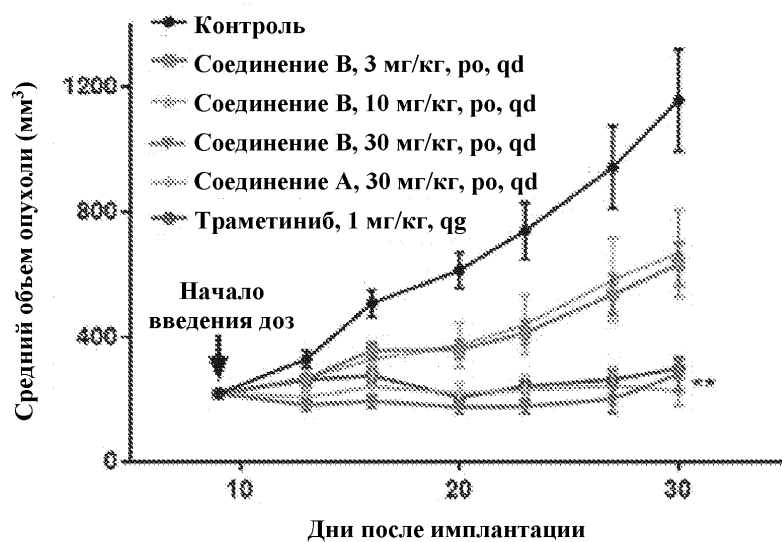
7/26

ФИГУРА 6



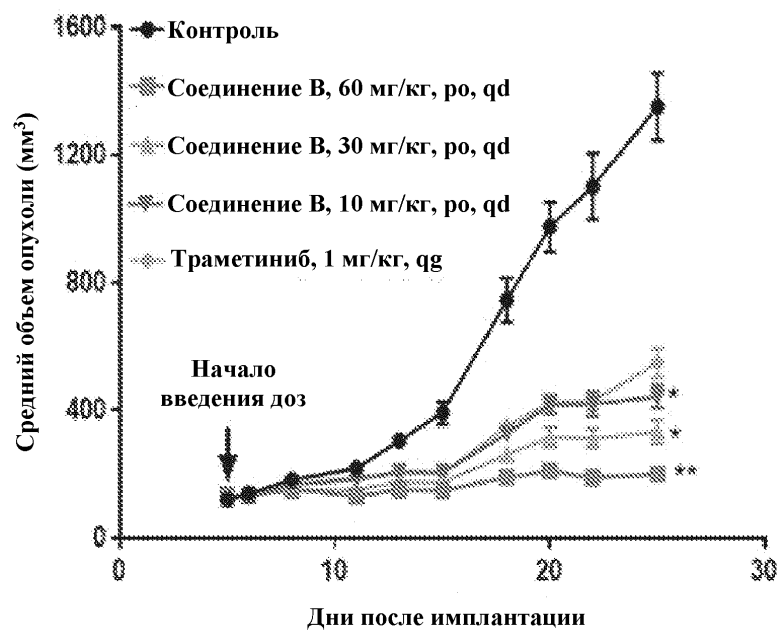
8/26

ФИГУРА 7



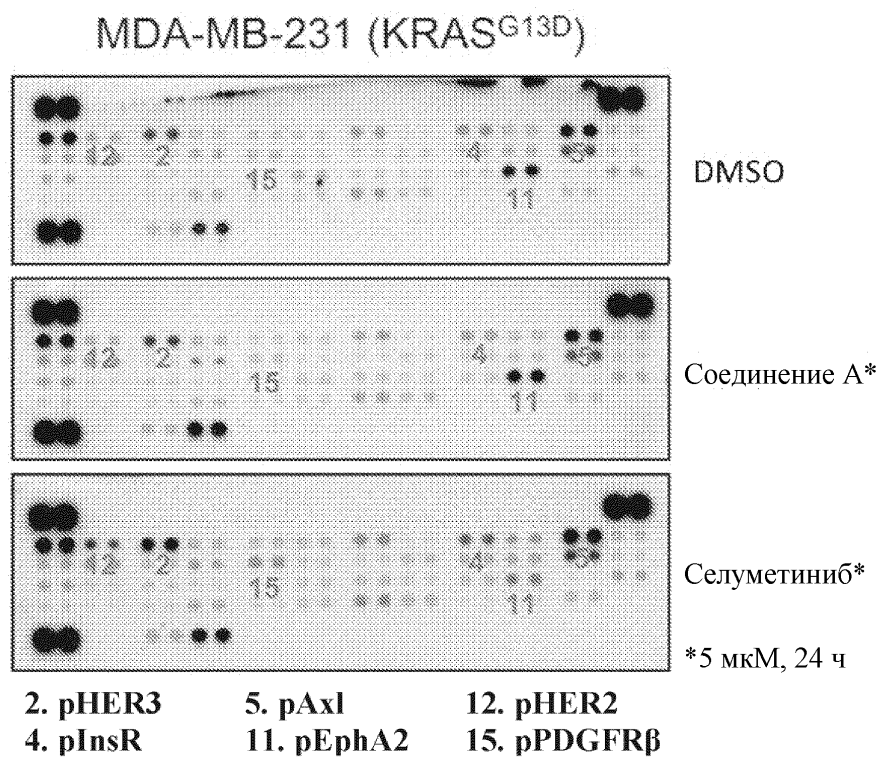
9/26

ФИГУРА 8



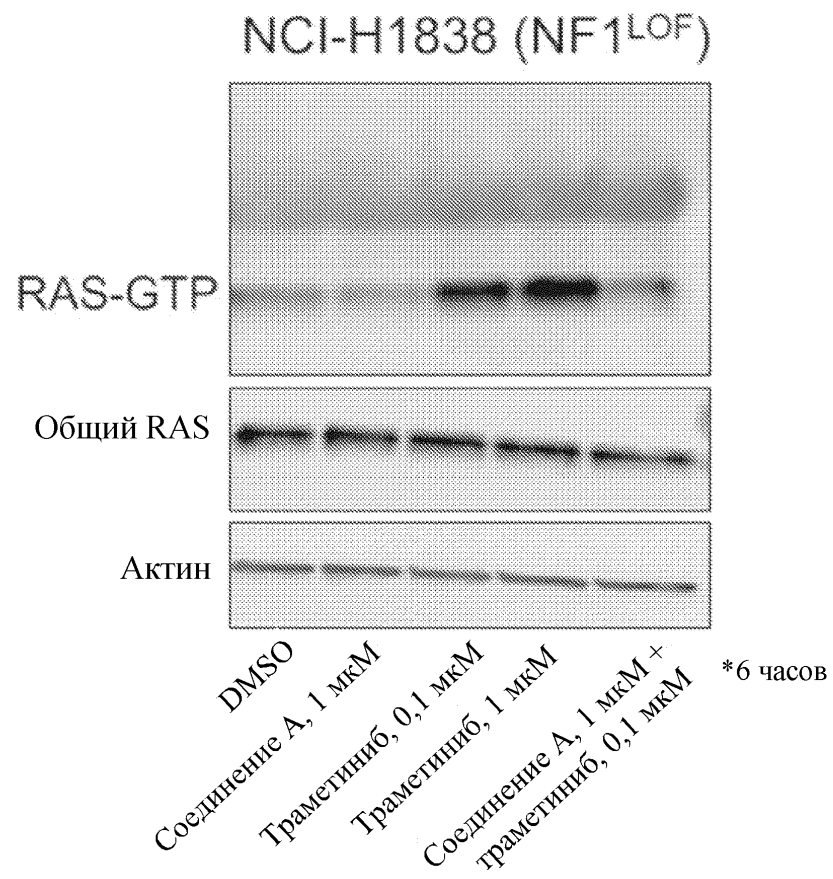
10/26

ФИГУРА 9



11/26

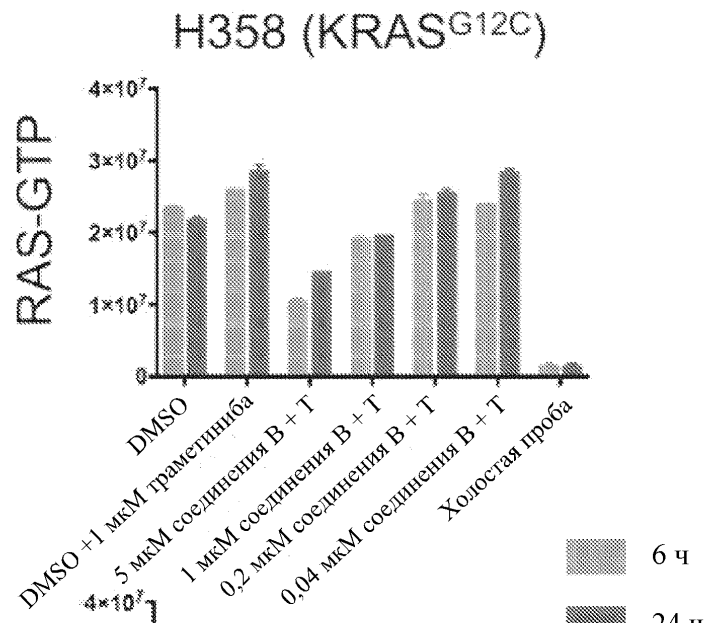
ФИГУРА 10



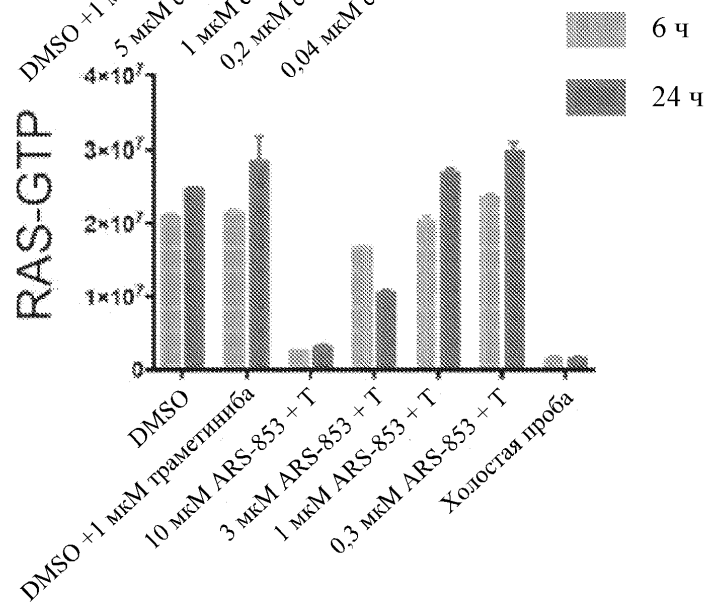
12/26

ФИГУРА 11

ФИГ. 11А

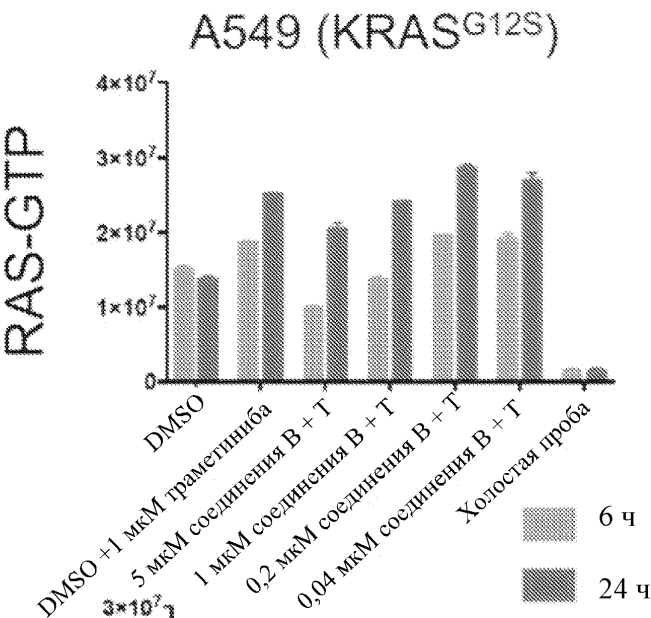


ФИГ. 11В

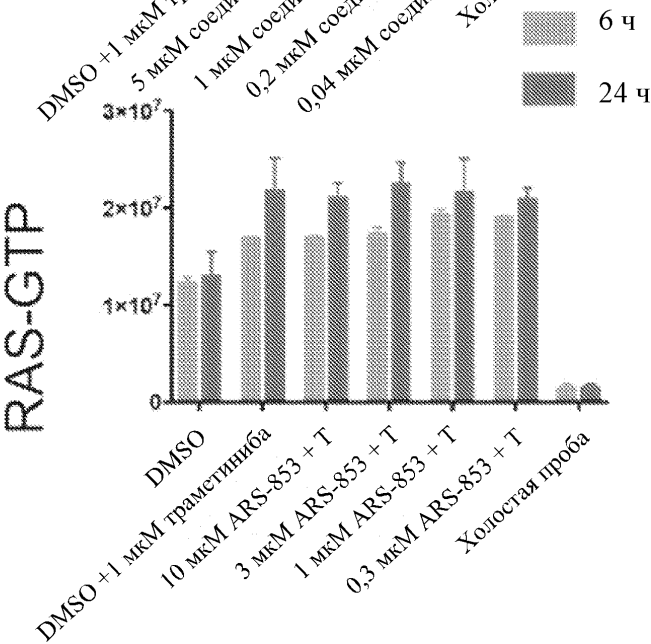


ФИГУРА 11 (продолжение)

ФИГ. 11C



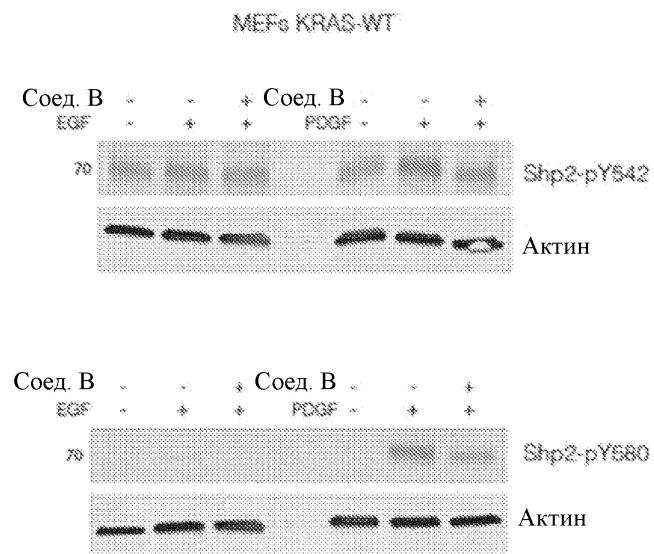
ФИГ. 11D



14/26

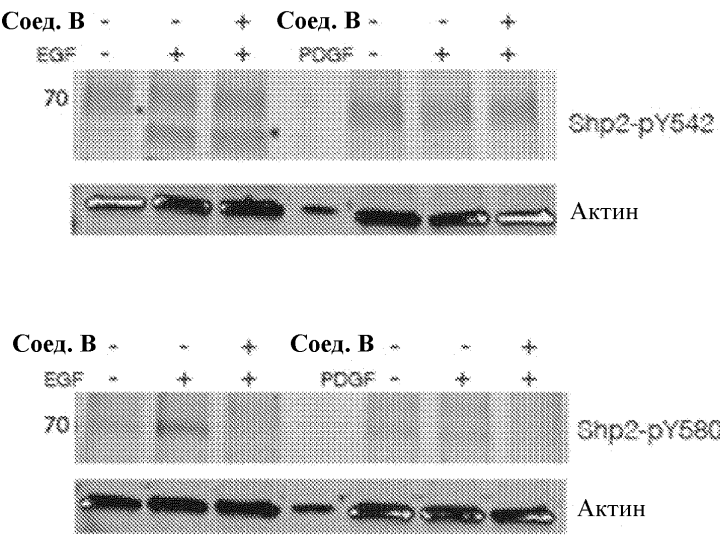
ФИГУРА 12

ФИГ. 12А



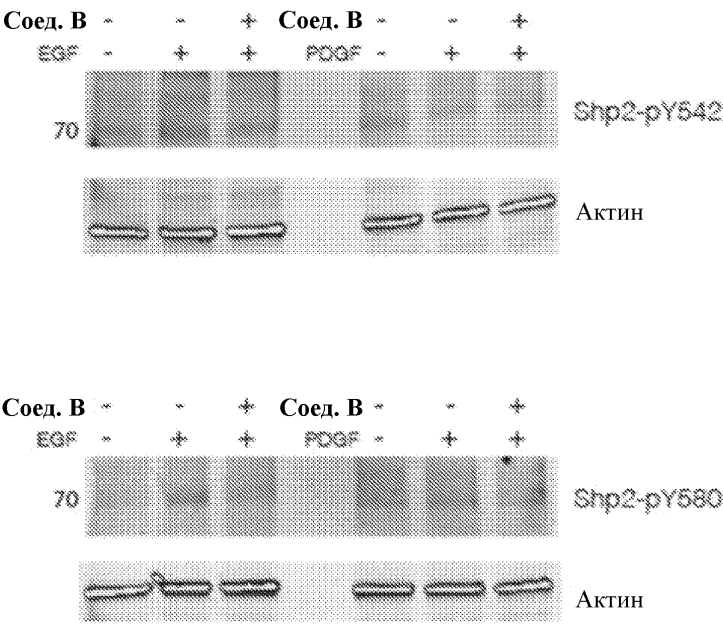
ФИГУРА 12 (продолжение)

ФИГ. 12В

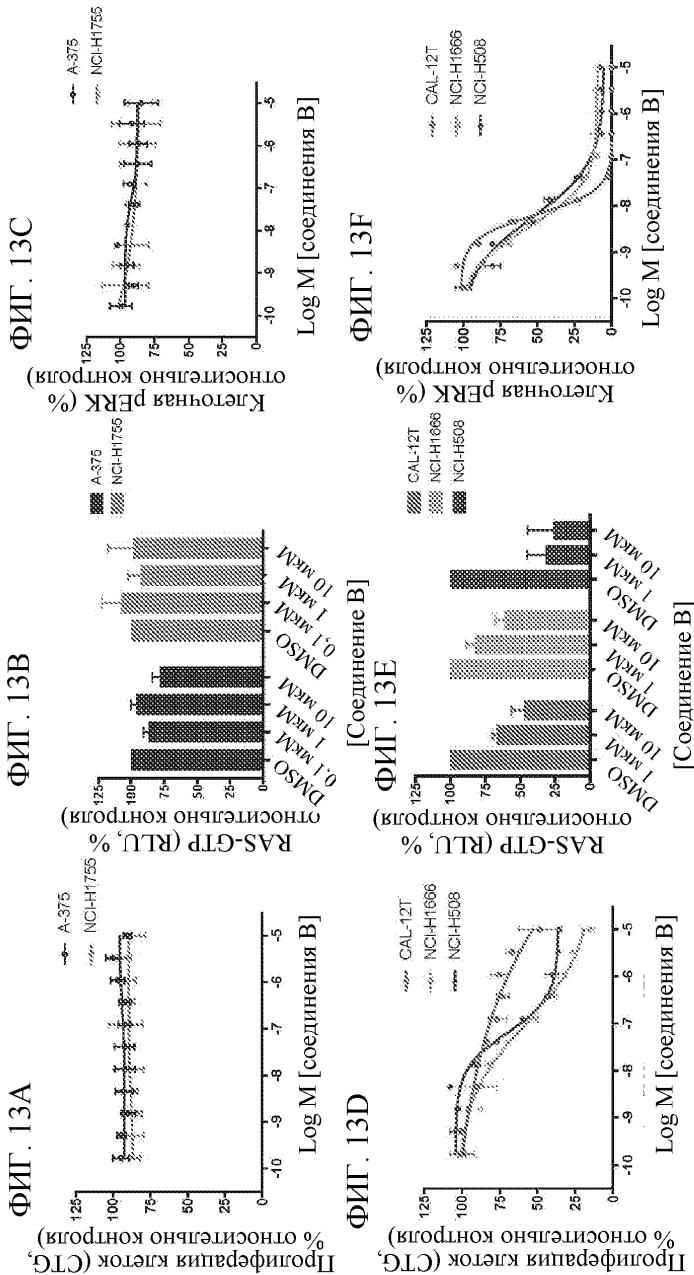


ФИГУРА 12 (продолжение)

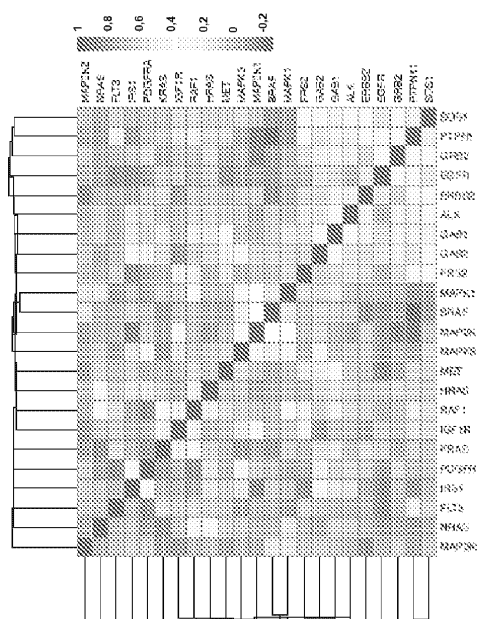
ФИГ. 12С



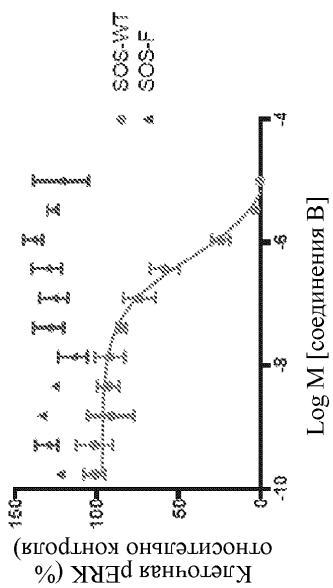
ФИГУРА 13



ФИГ. 14А



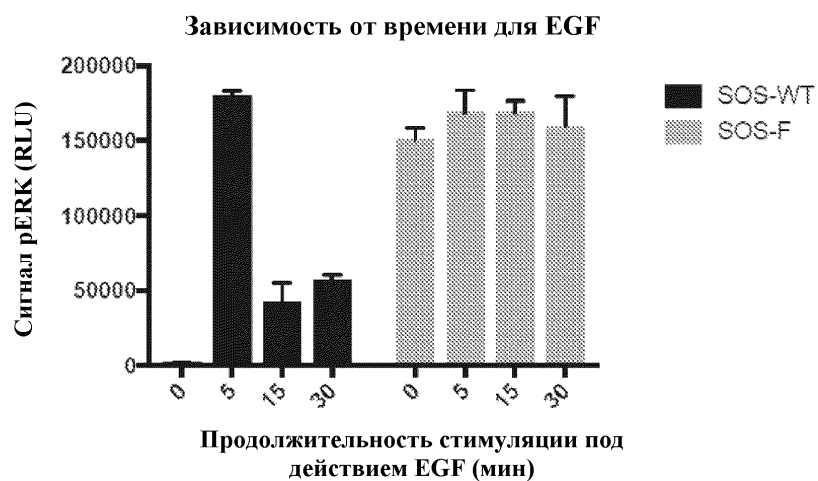
ФИГ. 14В



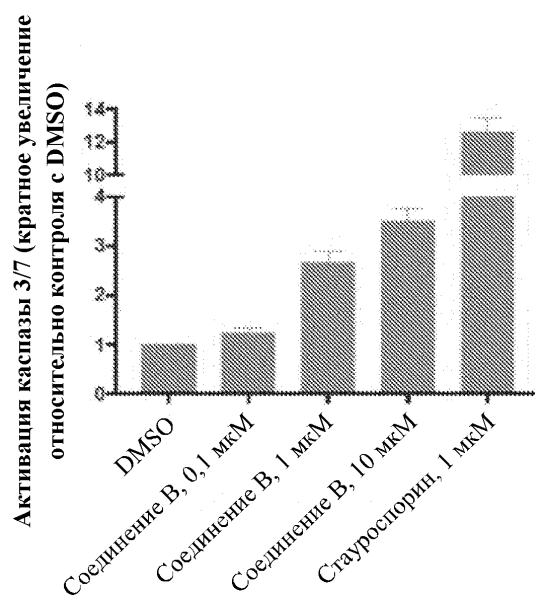
19/26

ФИГУРА 14 (продолжение)

ФИГ. 14С



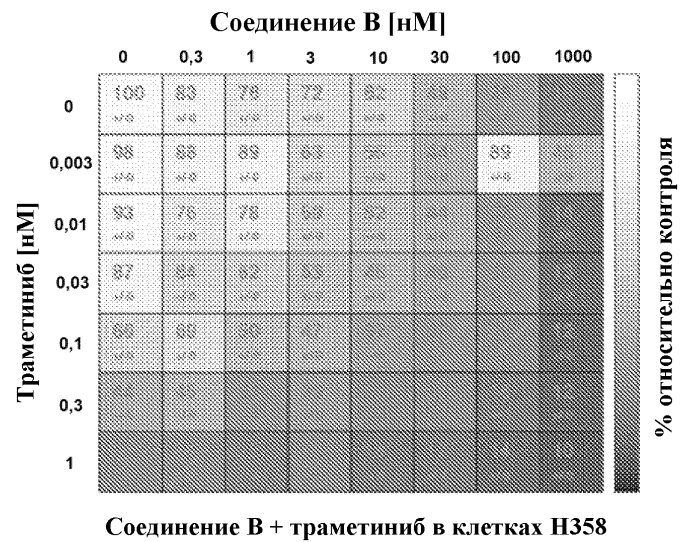
ФИГУРА 15



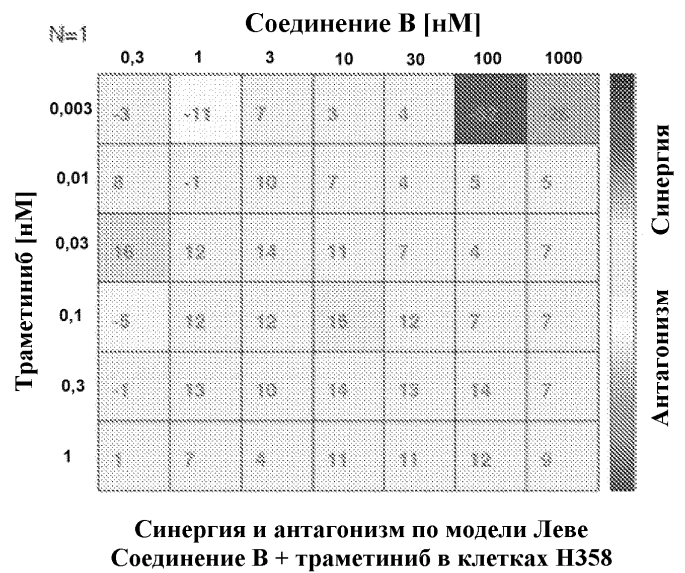
20/26

ФИГУРА 16

ФИГ. 16А



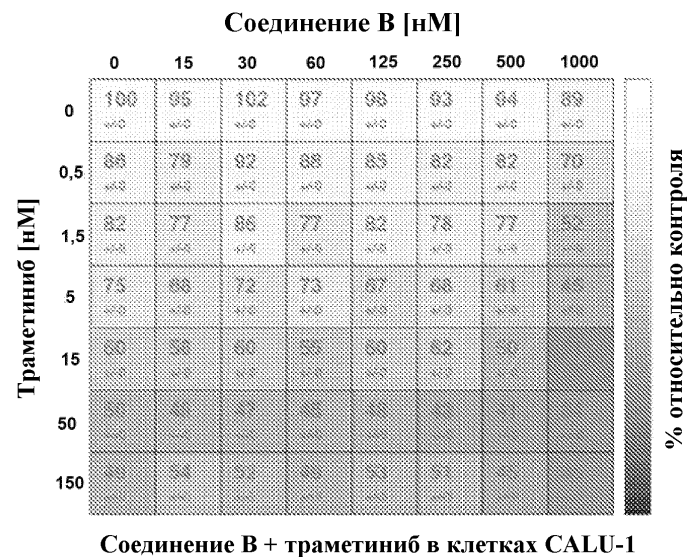
ФИГ. 16В



21/26

ФИГУРА 16 (продолжение)

ФИГ. 16С



Соединение В + траметиниб в клетках CALU-1

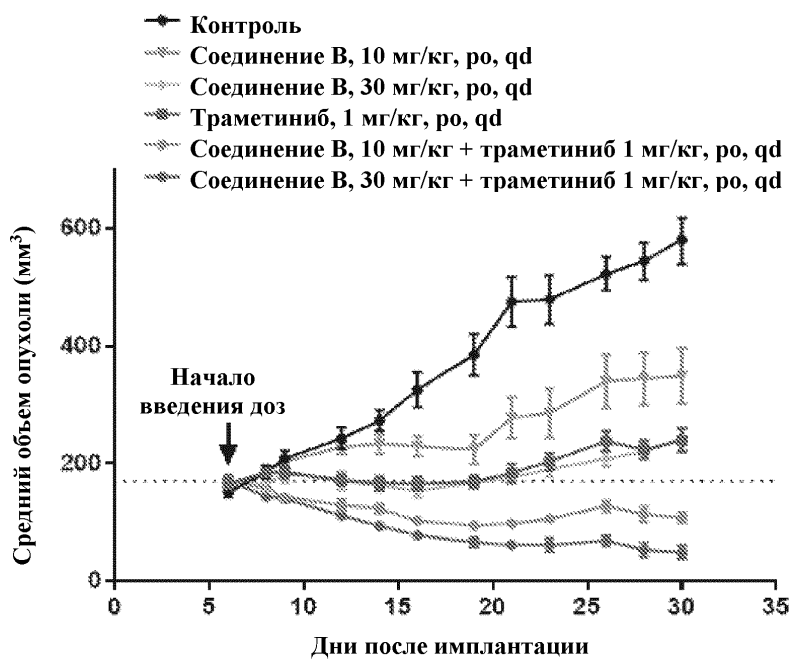
ФИГ. 16D



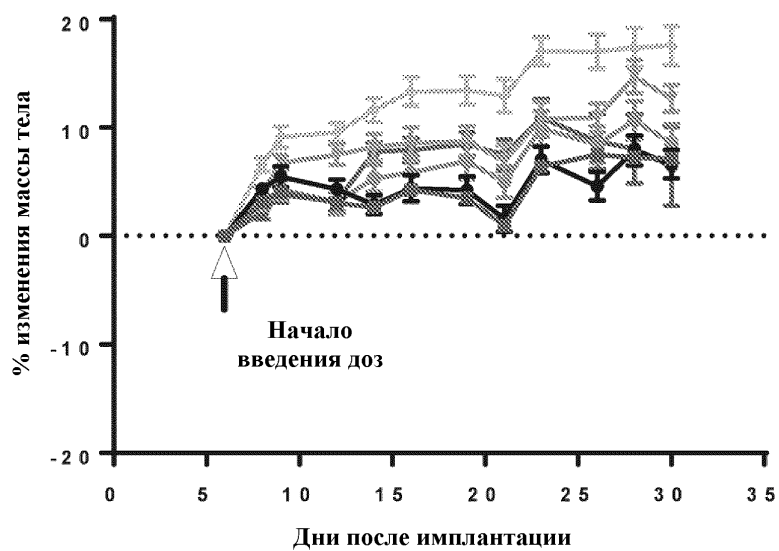
Синергия и антагонизм по модели Лёве
Соединение В + траметиниб в клетках CALU-1

22/26

ФИГУРА 17



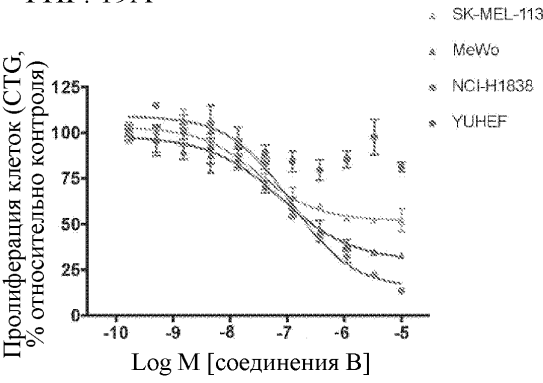
ФИГУРА 18



23/26

ФИГУРА 19

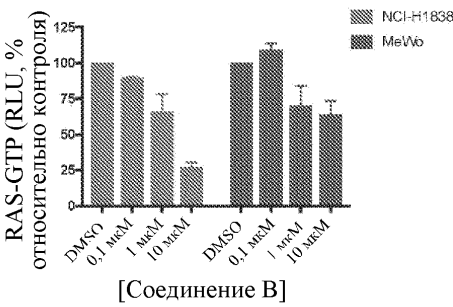
ФИГ. 19А



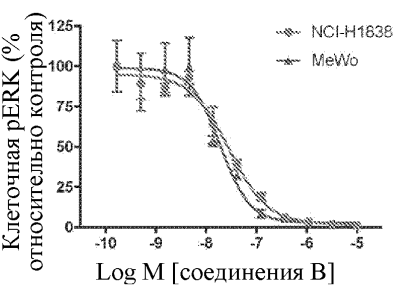
ФИГ. 19В

Линия клеток	IC ₅₀ соединения В (мкМ)	Мутация NF1
SK-MEL-113	0,04	L161*/Q282*
MeWo	0,05	Q1336*
NCI-H1838	0,20	N184fs
YU9EF	>10	Q853*/FS-вставка/делеция

ФИГ. 19С



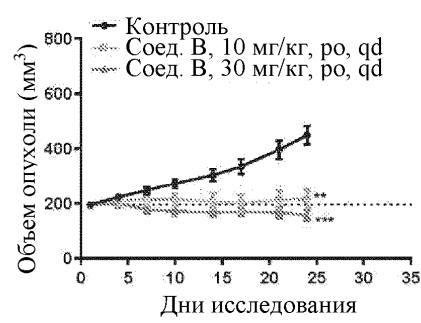
ФИГ. 19D



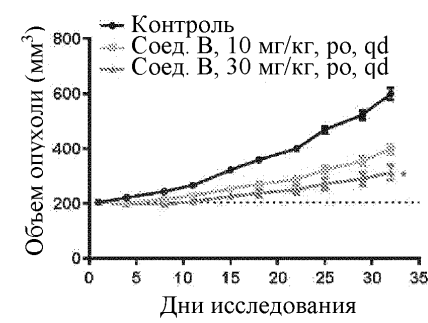
24/26

ФИГУРА 20

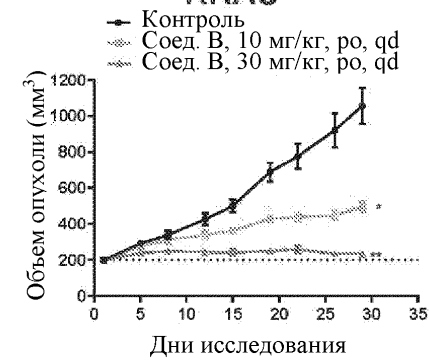
ФИГ. 20А LUN023
BRAF^{D594N}



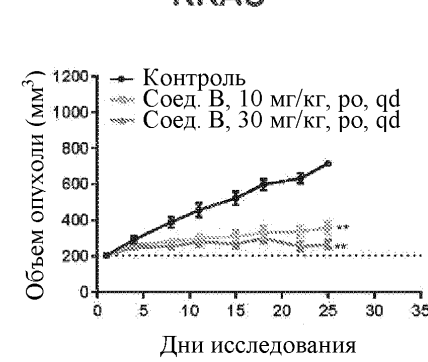
ФИГ. 20В LUN037
BRAF^{N581D}



ФИГ. 20С LUN092
KRAS^{G12C}



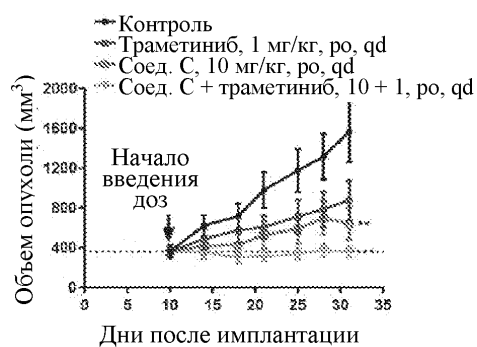
ФИГ. 20D LUN156
KRAS^{G12C}



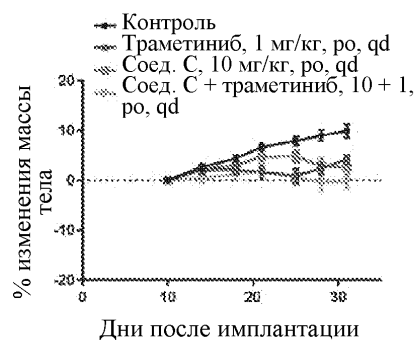
25/26

ФИГУРА 21

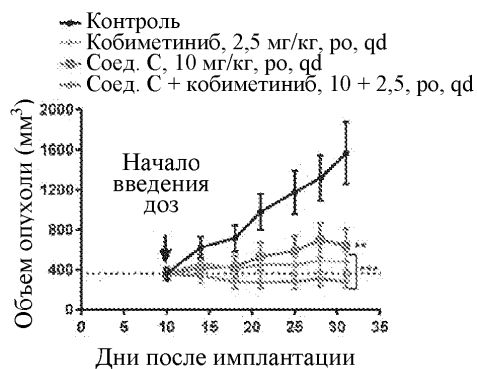
ФИГ. 21А



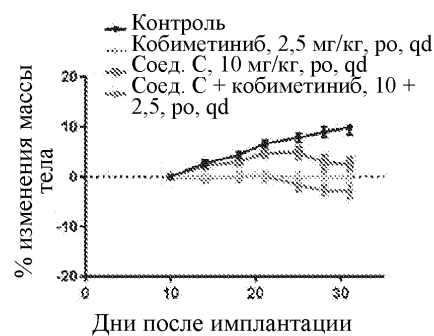
ФИГ. 21В



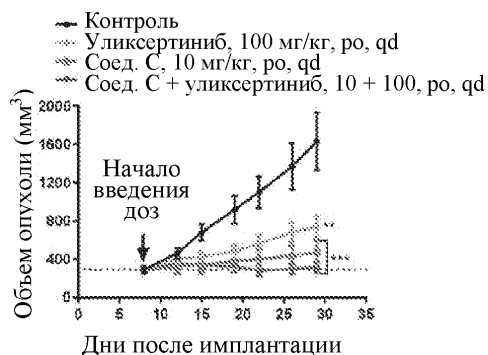
ФИГ. 21С



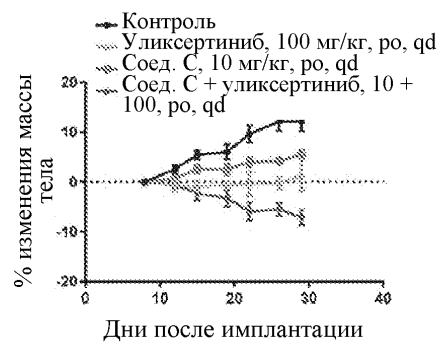
ФИГ. 21D



ФИГ. 21Е



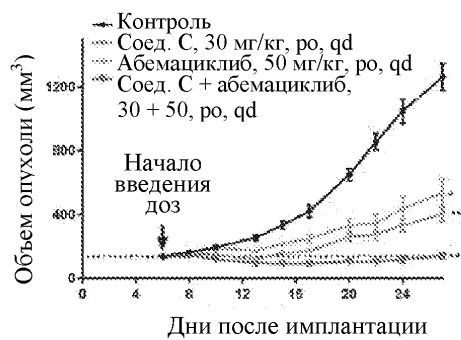
ФИГ. 21F



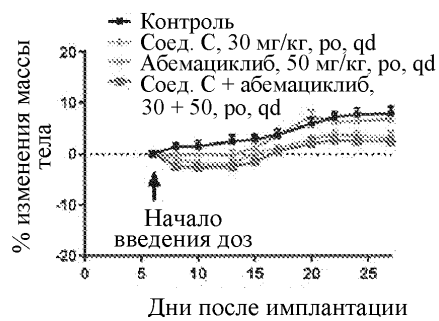
26/26

ФИГУРА 22

ФИГ. 22А



ФИГ. 22В



185184921 v1