

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2024-537140
(P2024-537140A)

(43)公表日 令和6年10月10日(2024.10.10)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 K	31/519 (2006.01)	A 6 1 K	31/519	4 C 0 8 4	
A 6 1 K	31/5377(2006.01)	A 6 1 K	31/5377	4 C 0 8 6	
A 6 1 K	31/5386(2006.01)	A 6 1 K	31/5386		
A 6 1 K	31/517(2006.01)	A 6 1 K	31/517		
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 K	45/00		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全132頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2024-520708(P2024-520708)	(71)出願人	518229401
(86)(22)出願日	令和4年10月4日(2022.10.4)		ミラティ セラピューティクス, インコーポレイテッド
(85)翻訳文提出日	令和6年5月31日(2024.5.31)		アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 2 1 2 1、サン・ディエゴ、クライ・コート・3 5 4 5
(86)国際出願番号	PCT/US2022/045622		
(87)国際公開番号	WO2023/059597	(74)代理人	110001173
(87)国際公開日	令和5年4月13日(2023.4.13)		弁理士法人川口国際特許事務所
(31)優先権主張番号	63/252,569	(72)発明者	ハリン, ジル
(32)優先日	令和3年10月5日(2021.10.5)		アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 2 1 2 1、サン・ディエゴ、クライ・コート・3 5 4 5、ミラティ・セラピューティクス・インコーポレイテッド気付
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(72)発明者	クリステンセン, ジェームズ・ゲイル
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,		アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 2 1 2 1、サン・ディエゴ、クライ・コート・3 5 4 5、ミラティ・セラピューティクス・インコーポレイテッド気付

最終頁に続く

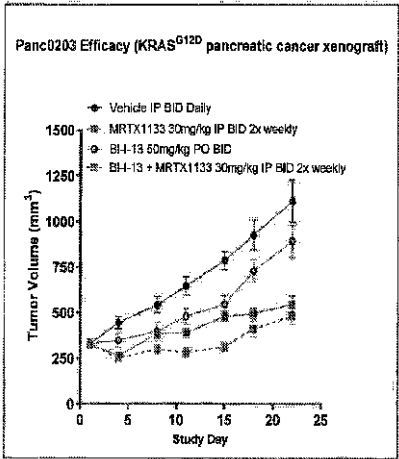
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 K R A S G 1 2 D阻害剤とS O S 1阻害剤との併用療法

(57)【要約】

本発明は、K R a s G 1 2 Dがんを治療するための併用療法に関し、具体的には、本発明は、がんの治療を必要とする対象においてがんを治療する方法であって、対象に、治療有効量の、S O S 1阻害剤及び式 (I) のK R A S G 1 2 D阻害剤の組み合わせを投与することを含む、方法、治療有効量の阻害剤を含む薬学的組成物、組成物を含むキット、並びにその使用方法に関する。

FIGURE 1

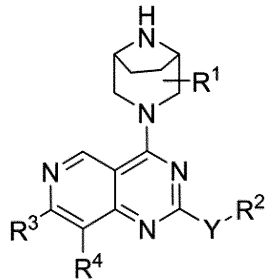


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

がんの治療を必要とする対象においてがんを治療する方法であって、前記対象に、治療有効量の、SOS1阻害剤及び式(I)：

【化 1】



式 (I)

10

のKRAS G12D阻害剤又はその薬学的に許容される塩の組み合わせを投与することを含み、

式中、

R¹が、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、C1～C3アルキル、C1～C3シアノアルキル、C1～C3ヒドロキシアルキル、HC(=O)－、－CO₂R⁵、－CO₂N(R⁵)₂、又は5～6員ヘテロアリールであり、

20

Yが、結合、O、又はNR⁵であり、

R²が、水素、－N(R⁵)₂、ヘテロシクリル、C1～C6アルキル、－L－ヘテロシクリル、－L－アリール、－L－ヘテロアリール、－L－シクロアルキル、－L－N(R⁵)₂、－L－NHCH(=NH)NH₂、－L－C(O)N(R⁵)₂、－L－C1～C6ハロアルキル、－L－OR⁵、－L－(CH₂OR⁵)(CH₂)_nOR⁵、－L－NR⁵C(O)－アリール、－L－COOH、又は－LC(=O)OC1～C6アルキルであり、ここで、前記ヘテロシクリル、及び前記－L－NR⁵C(O)－アリのール部分、及び前記－L－ヘテロシクリルのヘテロシクリル部分、及び前記－L－シクロアルキルのシクロアルキル部分が、1つ以上のR⁶で任意に置換され得、前記－L－アリール及び前記－L－ヘテロアリのールの前記アリール又は前記ヘテロアリールが、1つ以上のR⁷で任意に置換され得、

30

各Lが、独立して、ヒドロキシ、C1～C4ヒドロキシアルキル、又はヘテロアリールで任意に置換されたC1～C4アルキレンであり、

R³が、アリール又はヘテロアリールであり、前記アリール又は前記ヘテロアリールが、1つ以上のR⁸で任意に置換されており、

R⁴が、水素、ハロゲン、又はC1～C3アルキルであり、

各R⁵が、独立して、水素又はC1～C3アルキルであり、

各R⁶が、独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、C1～C3ヒドロキシアルキル、C1～C3アルキル、C1～C3ハロアルキル、C1～C3アルコキシ、シアノ、－Q－フェニル、－Q－フェニルSO₂F、－NHCH(O)フェニル、－NHCH(O)フェニルSO₂F、C1～C3アルキル置換ピラゾリル、アラC1～C3アルキル－、tert－ブチルジメチルシリルオキシCH₂－、－N(R⁵)₂、(C1～C3アルコキシ)C1～C3アルキル－、(C1～C3アルキル)C(=O)、オキソ、(C1～C3ハロアルキル)C(=O)－、－SO₂F、(C1～C3アルコキシ)C1～C3アルコキシ、－CH₂OC(O)N(R⁵)₂、－CH₂NHCH(O)OC1～C6アルキル、－CH₂NHCH(O)N(R⁵)₂、－CH₂NHCH(O)C1～C6アルキル、－CH₂(ピラゾリル)、－CH₂NHSO₂C1～C6アルキル、－CH₂OC(O)ヘテロシクリル、－OC(O)N(R⁵)₂、－OC(O)NH(C1～C3アルキル)O(C1～C3アルキル)、－OC(O)NH(C1～C3アルキル)O(C1～C3アルキル)フェニル(C

40

50

1～C3アルキル) N(CH₃)₂、-OC(O)NH(C1～C3アルキル)O(C1～C3アルキル)フェニル、又は-OC(O)ヘテロシクリル、-CH₂ヘテロシクリルであり、ここで、前記-NHC(O)フェニル又は前記-OC(O)NH(C1～C3アルキル)O(C1～C3アルキル)フェニルのフェニルが、-C(O)H又はOHで任意に置換されており、前記-CH₂ヘテロシクリルのヘテロシクリルが、オキソで任意に置換されており、

Qが、結合又はOであり、

各R⁷が、独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、HC(=O)-、C1～C4アルキル、C1～C4アルコキシ、C1～C4ハロアルキル、C1～C4ヒドロキシアルキル、又は-N(R⁵)₂であり、並びに

各R⁸が、独立して、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、C1～C4アルキル、-S-C1～C3アルキル、C2～C4アルケニル、C2～C4アルキニル、C2～C4ヒドロキシアルキニル、C1～C3シアノアルキル、トリアゾリル、C1～C3ハロアルキル、-O-C1～C3ハロアルキル、-S-C1～C3ハロアルキル、C1～C3アルコキシ、ヒドロキシC1～C3アルキル、-CH₂C(=O)N(R⁵)₂、-C3～C4アルキニル(NR⁵)₂、-N(R⁵)₂、重水素化C2～C4アルキニル、(C1～C3アルコキシ)ハロC1～C3アルキル、又はC3～C6シクロアルキルであり、ここで、前記C3～C6シクロアルキルが、ハロゲン又はC1～C3アルキルで任意に置換されている、方法。

【請求項2】

R¹が、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、C1～C3アルキル、C1～C3シアノアルキル、ヒドロキシアルキル、HC(=O)-、-CO₂R⁵、又は-CO₂N(R⁵)₂である、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

R⁵が、水素、C1～C3アルキル、又はC1～C3シアノアルキルである、請求項2に記載の方法。

【請求項4】

Yが、Oであり、及び、R²が、1つ以上のR⁶で任意に置換されたC1～C6アルキル又は-L-ヘテロシクリルである、請求項2に記載の方法。

【請求項5】

前記C1～C6アルキルが、メチル、エチル、イソプロピル、又はイソブチルである、請求項4に記載の方法。

【請求項6】

Lが、メチレンであり、及び、前記ヘテロシクリルが、ヘキサヒドロ-1H-ピロリジニル、ヘキサヒドロ-3H-ピロリジン-3-オン、ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[2,1-c][1,4]オキサジニル、オクタヒドロインドリジニル、ヘキサヒドロピロリジン4(1H)-オキシド、アゼチジニル、ピロリジニル、ピロリジン-2-オン、オキセタニル、ピペリジニル、1-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、モルホリニル、オキサー5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル、チオピラニル、

【化2】

6-オキサー-2λ²-アザスピロ[3.4]オクタニル、

7-オキサー-2λ²-アザスピロ[3.5]ノナニル、

2',3'-ジヒドロスピロ[シクロプロパン-1,1'-インデニル]、(2S)-1-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル、又はテトラヒドロフラニルであり、各々が、1つ以上のR⁶で任意に置換されている、請求項4に記載の方法。

【請求項7】

Lが、メチレンであり、及び、前記ヘテロシクリルが、ヘキサヒドロ-1H-ピロリジニルである、請求項4に記載の方法。

【請求項 8】

ヘテロシクリルが、1つの R^6 で置換されたヘキサヒドロ-1H-ピロリジニルであり、 R^6 が、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C1\sim C3$ ヒドロキシアルキル、 $C1\sim C3$ ハロアルキル、 $C1\sim C3$ アルキル、 $C1\sim C3$ アルコキシ、フェニル、又はピラゾリルである、請求項7に記載の方法。

【請求項 9】

前記ハロゲンが、フッ素である、請求項8に記載の方法。

【請求項 10】

前記ヘテロシクリルが、2つの追加の R^6 基で更に置換されたヘキサヒドロ-1H-ピロリジニルであり、前記2つの追加の R^6 基が、独立して、 $C1\sim C3$ アルキルである、請求項6に記載の方法。

10

【請求項 11】

前記ヘテロシクリルが、1つの R^6 で置換されたアゼチジニルであり、 R^6 が、 $C1\sim C3$ アルキルである、請求項6に記載の方法。

【請求項 12】

前記ヘテロシクリルが、1つの R^6 で置換されたピロリジニルであり、 R^6 が、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、 $C1\sim C3$ アルキル、アルコキシ、アラ $C1\sim C3$ アルキルの前記アリール部分又は前記-Q-フェニル及び-NHC(O)フェニルのフェニル部分が、各々1つ以上の R^6 で任意に置換されている、請求項6に記載の方法。

20

【請求項 13】

前記-Q-フェニル又は前記-NHC(O)フェニルのフェニル基が、 SO_2F で置換されている、請求項12に記載の方法。

【請求項 14】

前記ヘテロシクリルが、2つの R^6 基で置換されたピロリジニルであり、一方の R^6 が、 $C1\sim C3$ アルキルであり、他方の R^6 が、 $C1\sim C3$ アルコキシ又はハロゲンである、請求項6に記載の方法。

【請求項 15】

前記ヘテロシクリルが、1つの R^6 で置換されたピロリジン-2-オンであり、 R^6 が、 $C1\sim C3$ アルキルである、請求項6に記載の方法。

30

【請求項 16】

前記ヘテロシクリルが、1つの R^6 で置換されたピペリジニルであり、 R^6 が、アセチル、($C1\sim C3$ アルコキシ) $C1\sim C3$ アルコキシ、又は-C(O)CH₂CH₃である、請求項6に記載の化合物又は塩。

【請求項 17】

Yが、Oであり、Lが、エチレン又はプロピレンであり、及び、前記ヘテロシクリルが、モルホリニル又はオキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イルである、請求項6に記載の方法。

【請求項 18】

Yが、Oであり、及び、 R^2 が、-L-ヘテロアリールであり、ここで、前記ヘテロアリール部分が、1つ以上の R^7 で任意に置換されている、請求項2に記載の方法。

40

【請求項 19】

Lが、メチレン又はエチレンであり、及び、前記ヘテロアリールが、ピリジル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾリル、ベンズイミダゾリル、イミダゾ[1,2-a]ピリジニル、又はピリミジニルであり、各々が1つ以上の R^7 で任意に置換されている、請求項18に記載の方法。

【請求項 20】

前記ヘテロアリールが、1つの R^7 で置換されたピリジルであり、 R^7 が、ハロゲン、 $C1\sim C4$ アルキル、-N(R^5)₂、又は $C1\sim C4$ アルコキシである、請求項19に記載の方法。

50

【請求項 21】

前記ヘテロアリアルが、1つの R^7 で置換されたピラゾリルであり、 R^7 が、 $C1 \sim C4$ アルキル又は $-N(R^5)_2$ である、請求項19に記載の方法。

【請求項 22】

前記ヘテロアリアルが、1つの R^7 で置換されたイミダゾリルであり、 R^7 が、 $C1 \sim C4$ アルキル、 $C1 \sim C4$ ハロアルキル、又は $C1 \sim C4$ ヒドロキシアルキルである、請求項19に記載の方法。

【請求項 23】

前記ヘテロアリアルが、1つの R^7 で置換されたトリアゾリルであり、 R^7 が、 $C1 \sim C4$ アルキルである、請求項19に記載の方法。

10

【請求項 24】

Y が、 O であり、及び、 R^2 が、 $-L$ -アリアルであり、前記アリアル部分が、1つ以上の R^7 で任意に置換されている、請求項2に記載の方法。

【請求項 25】

Y が、 O であり、及び、 R^2 が、 $-L$ -シクロアルキルであり、前記シクロアルキル部分が、1つ以上の R^7 で任意に置換されている、請求項2に記載の方法。

【請求項 26】

Y が、 O であり、及び、 R^2 が、 $-L-N(R^5)_2$ である、請求項2に記載の方法。

【請求項 27】

L が、エチレンであり、及び、各 R^5 が、独立して選択された $C1 \sim C3$ アルキルである、請求項26に記載の方法。

20

【請求項 28】

Y が、 O であり、及び、 R^2 が、 $-L-NC(=NH)-NH_2$ である、請求項2に記載の方法。

【請求項 29】

L が、エチレン又はプロピレンである、請求項28に記載の方法。

【請求項 30】

Y が、 O であり、及び、 R^2 が、 $-L-C1 \sim C6$ ハロアルキルである、請求項2に記載の方法。

【請求項 31】

Y が、 O であり、及び、 R^2 が、 $-L-OR^5$ である、請求項2に記載の方法。

30

【請求項 32】

Y が、 O であり、及び、 R^2 が、 $-L-(CH_2OR^5)(CH_2)_nOR^5$ である、請求項2に記載の方法。

【請求項 33】

Y が、 O であり、及び、 R^2 が、 $-L-NR^5C(O)$ -アリアルである、請求項2に記載の方法。

【請求項 34】

R^3 が、1つ以上の R^8 で任意に置換されたアリアルである、請求項2に記載の方法。

【請求項 35】

前記アリアルが、フェニル、ナフチル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレニル、及び2, 3-ジヒドロ-1H-インデニルであり、各々が、1つ以上の R^8 で任意に置換されている、請求項34に記載の方法。

40

【請求項 36】

R^3 が、1つ以上の R^8 で任意に置換されたヘテロアリアルである、請求項2に記載の方法。

【請求項 37】

前記ヘテロアリアルが、1つ以上の R^8 で任意に置換されたイソキノリニル、インダゾリル、又はベンゾ[d][1, 3]ジオキサゾリルである、請求項36に記載の方法。

【請求項 38】

50

前記ヘテロアリアルが、1つの R^8 で置換されたイソキノリニルであり、 R^8 が、ハロゲン又はC2～C4アルキニルである、請求項37に記載の方法。

【請求項39】

前記ヘテロアリアルが、1つの R^8 で置換されたインダゾリルであり、 R^8 が、C1～C3アルキルである、請求項37に記載の方法。

【請求項40】

前記ヘテロアリアルが、2つの R^8 基で置換されたベンゾ[d][1,3]ジオキサリルであり、前記 R^8 基が、独立して選択されたハロゲンである、請求項37に記載の方法。

【請求項41】

R^4 が、ハロゲン、又はC1～C3アルキルである、請求項2に記載の方法。

【請求項42】

前記ハロゲンが、フッ素である、請求項41に記載の方法。

【請求項43】

前記C1～C3アルキルが、メチルである、請求項41に記載の方法。

【請求項44】

R^1 が、水素である、請求項1に記載の方法。

【請求項45】

前記KRas G12D阻害剤が、

10

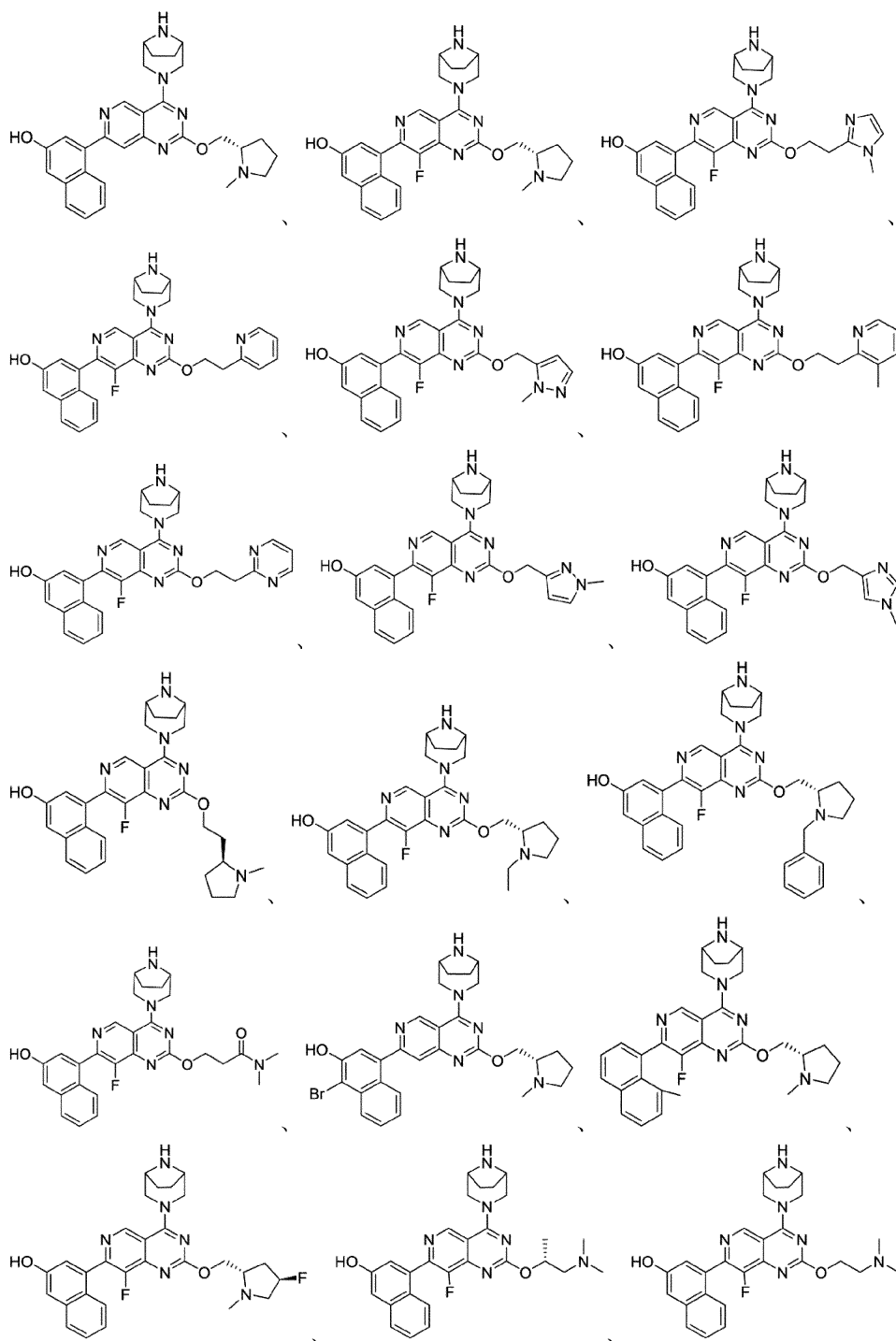
20

30

40

50

【化 3 - 1】



10

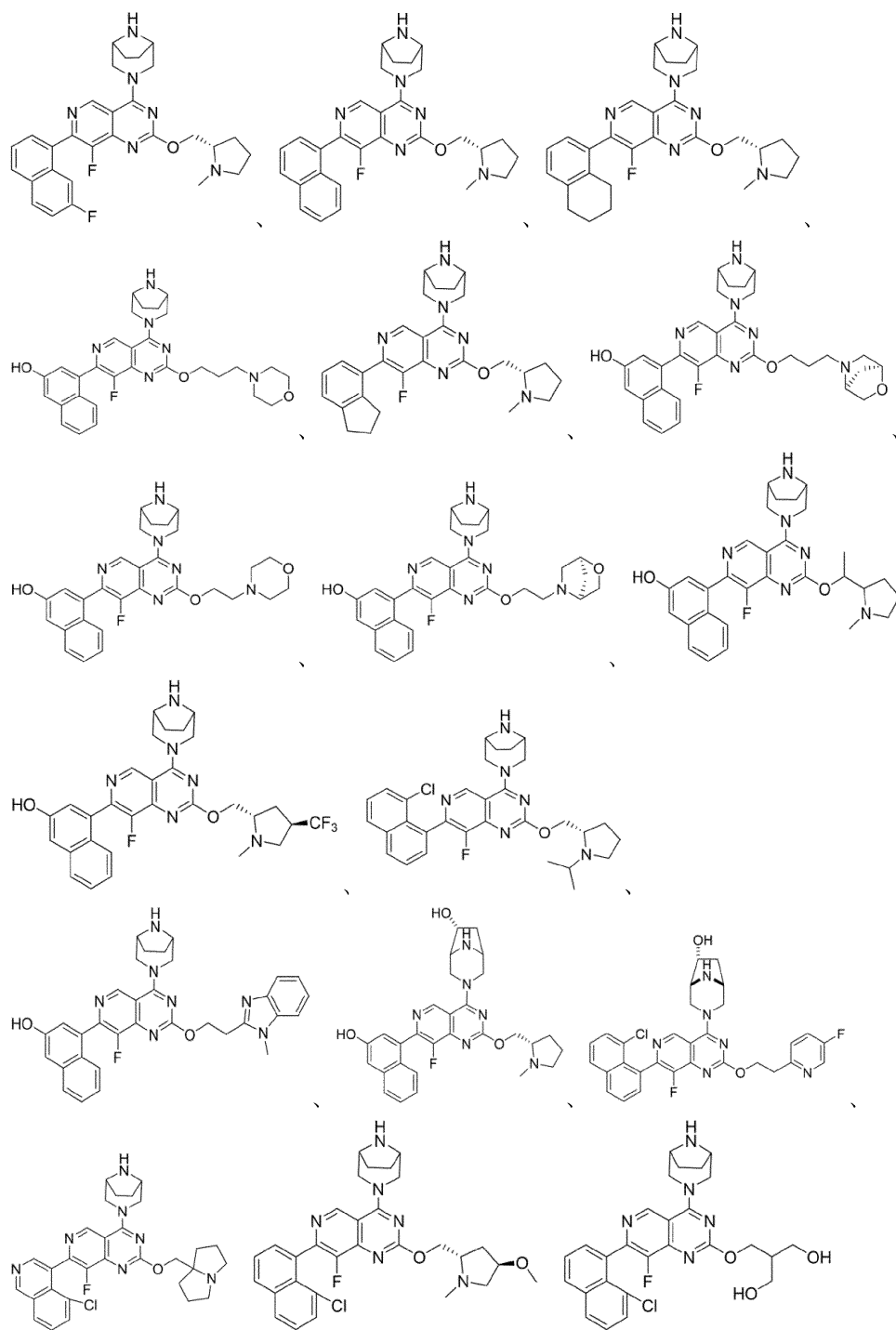
20

30

40

50

【化 3 - 2】



10

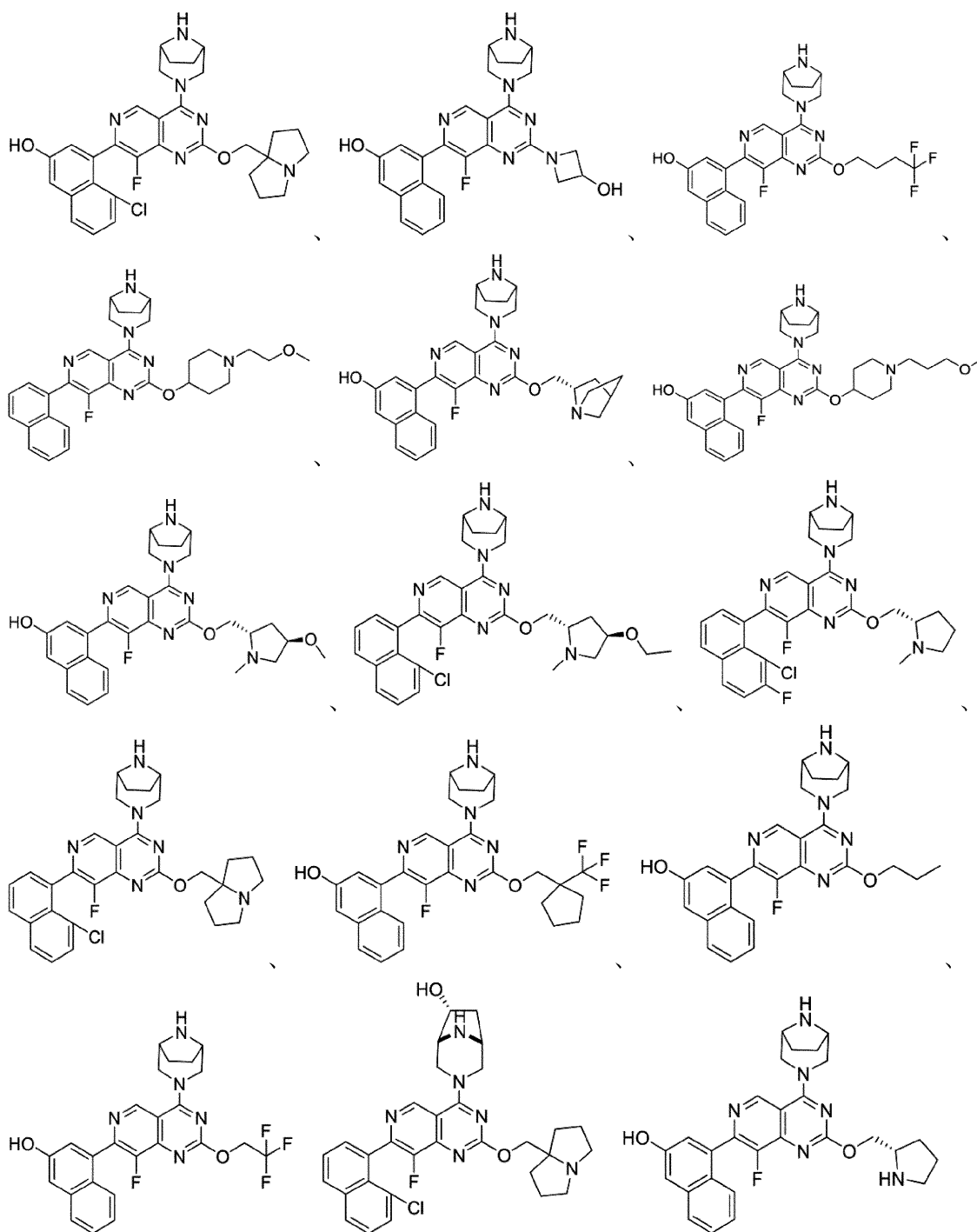
20

30

40

50

【化 3 - 3】



10

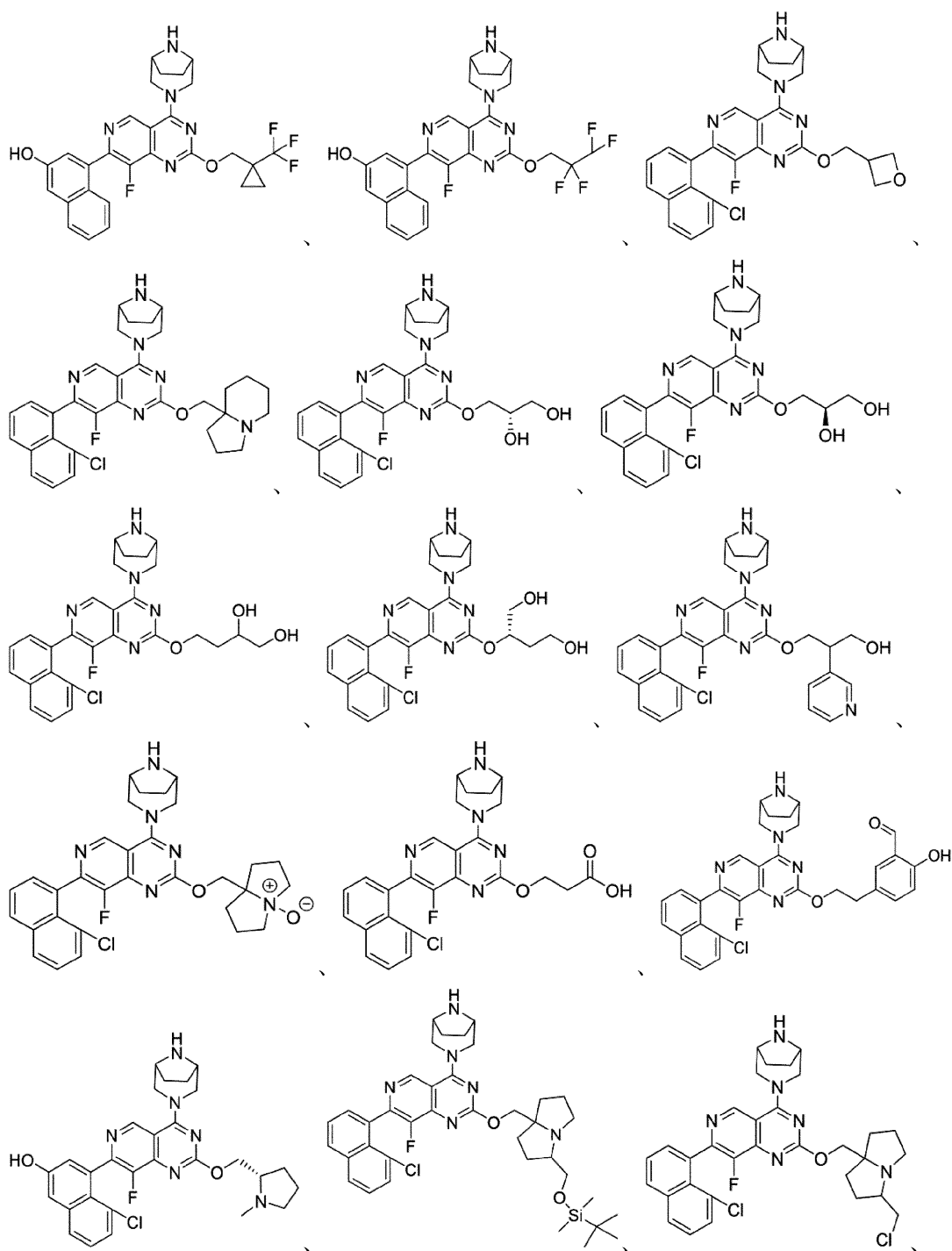
20

30

40

50

【化 3 - 4】



10

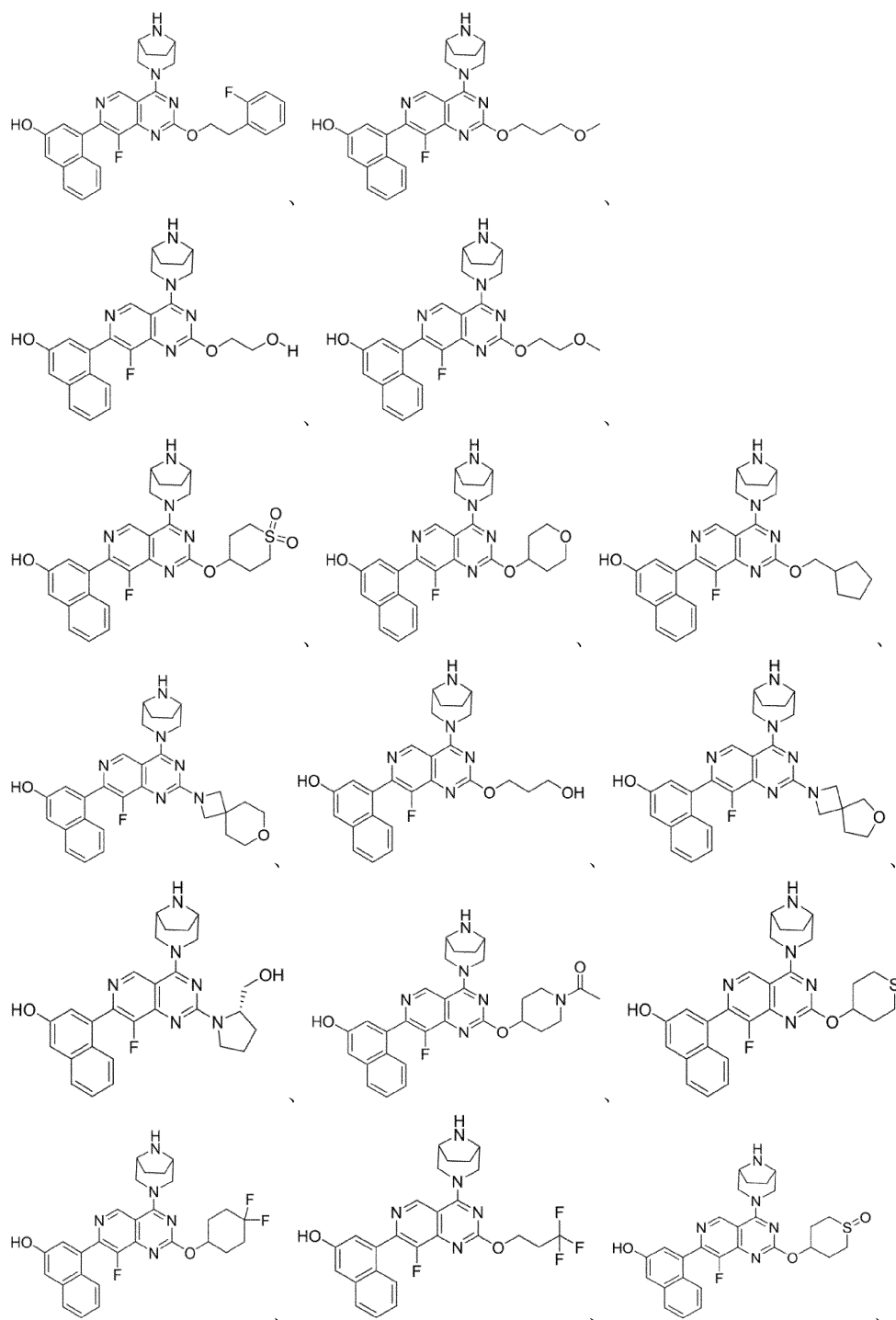
20

30

40

50

【化 3 - 5】



10

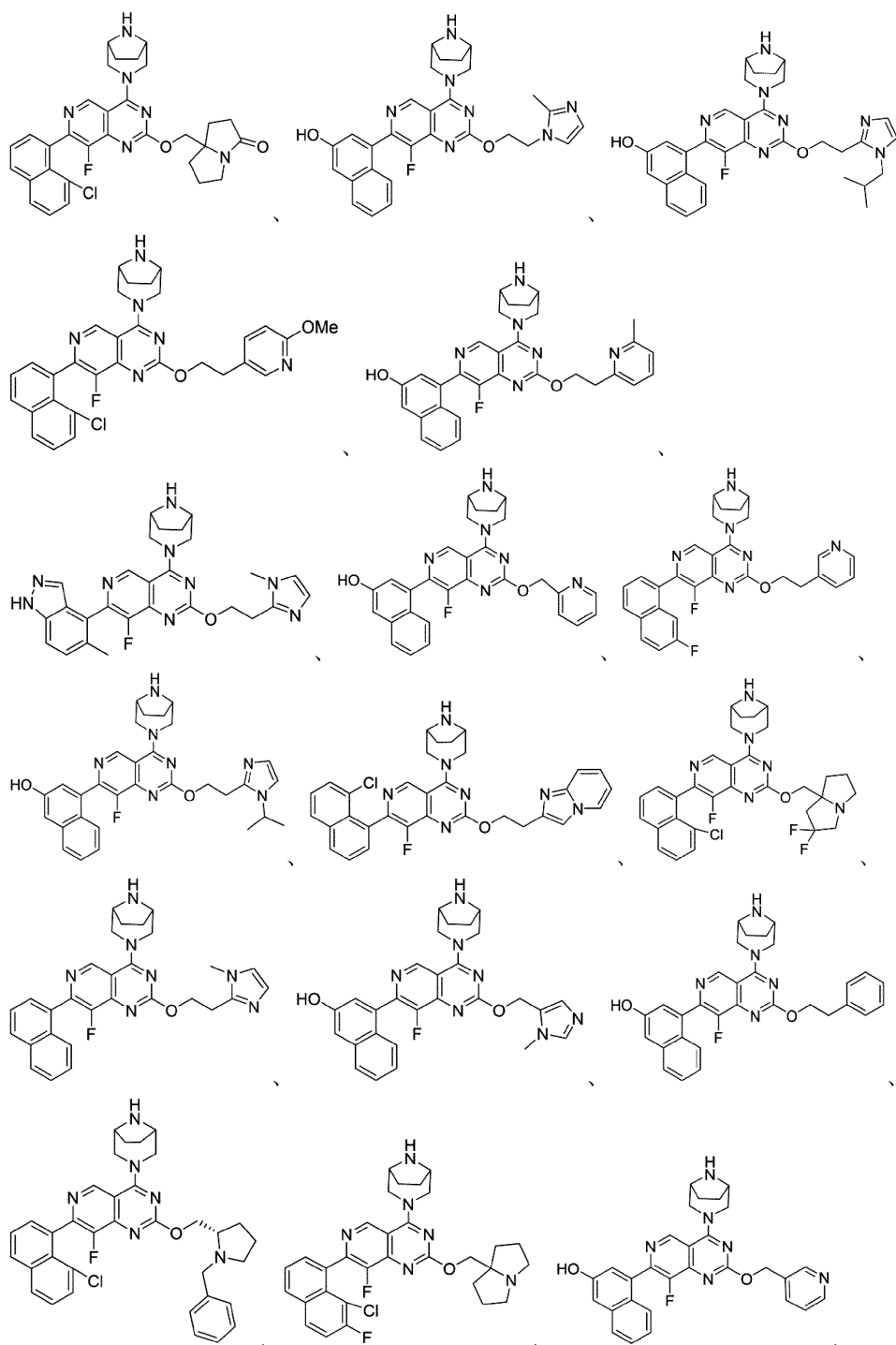
20

30

40

50

【化 3 - 6】



10

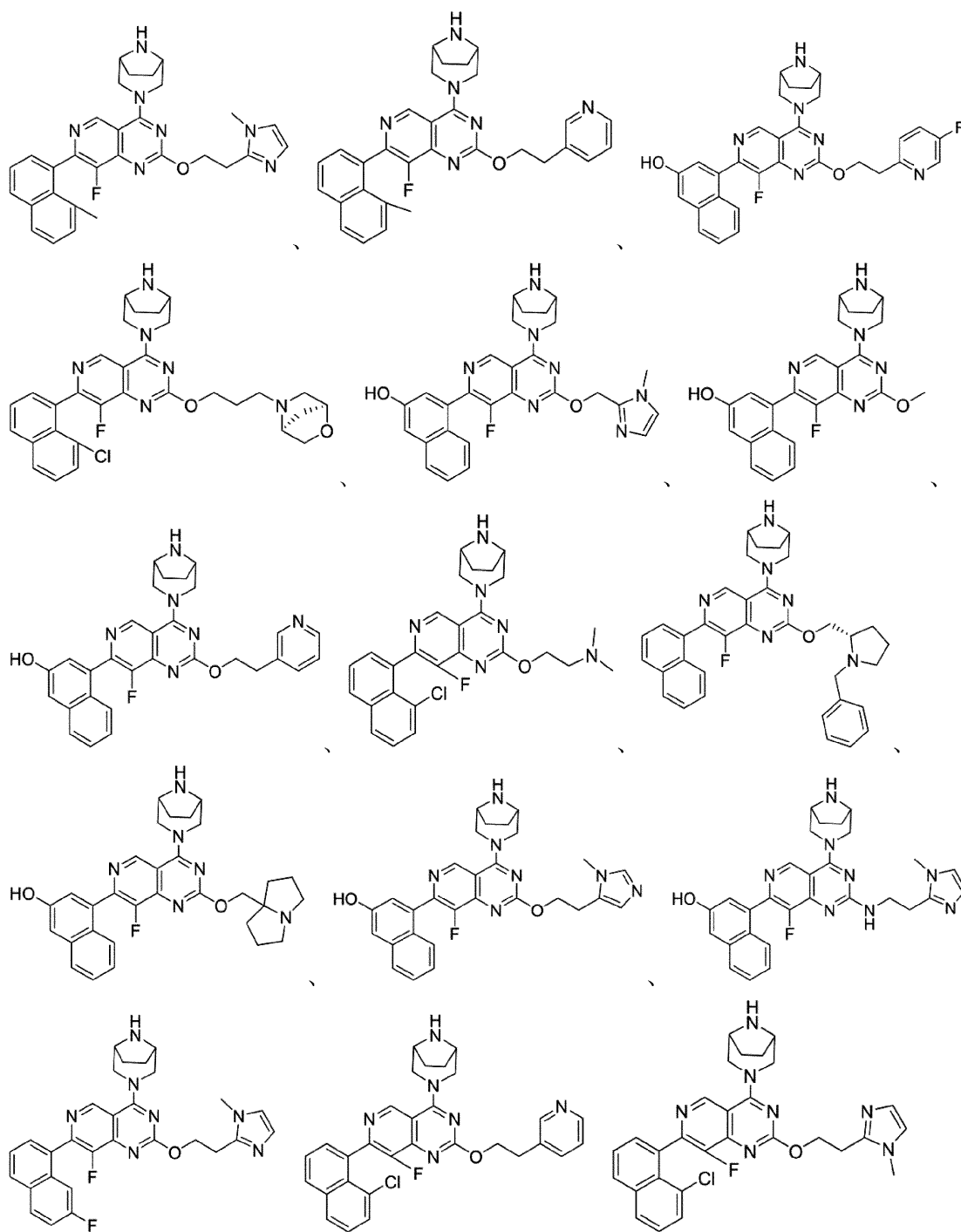
20

30

40

50

【化 3 - 7】



10

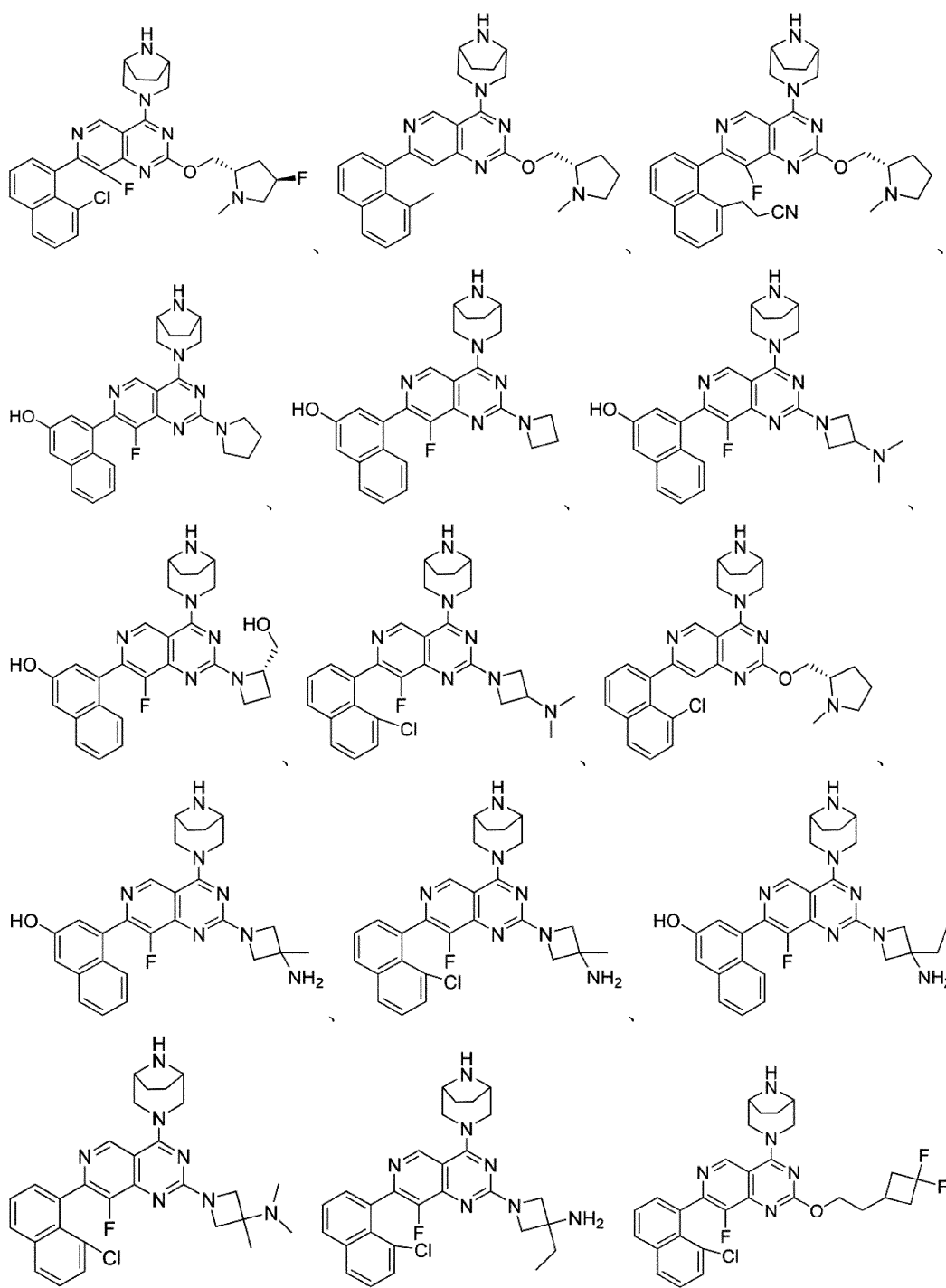
20

30

40

50

【化 3 - 8】



10

20

30

40

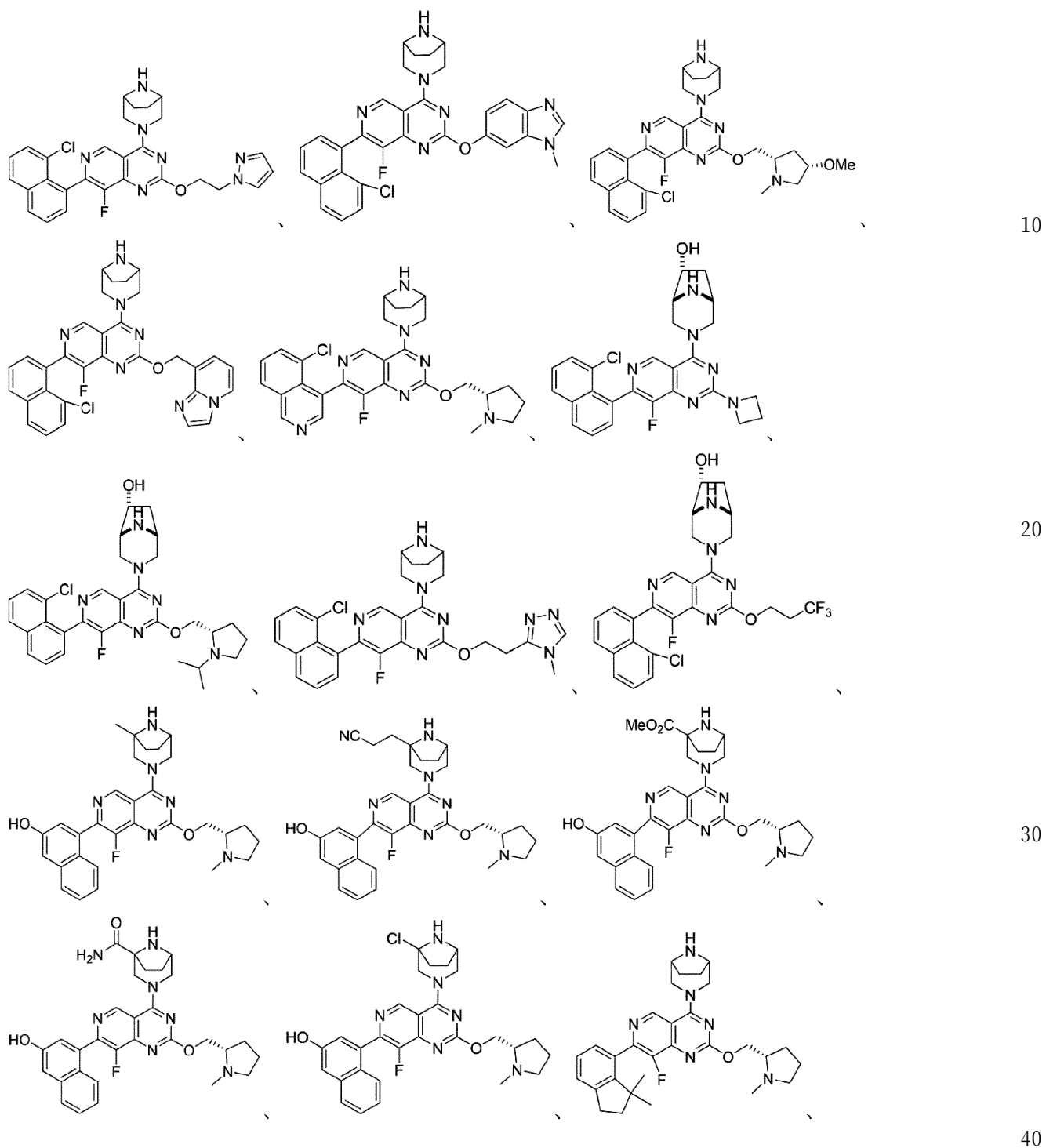
50

Figure 1 displays 15 chemical structures, numbered 1 through 15, arranged in a 5x3 grid. Each structure is a derivative of a 6-chloro-8-fluoroquinoline-2,3-diamine core, which is substituted with a 1-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl group at the 2-position. The side chains at the 3-position vary as follows:

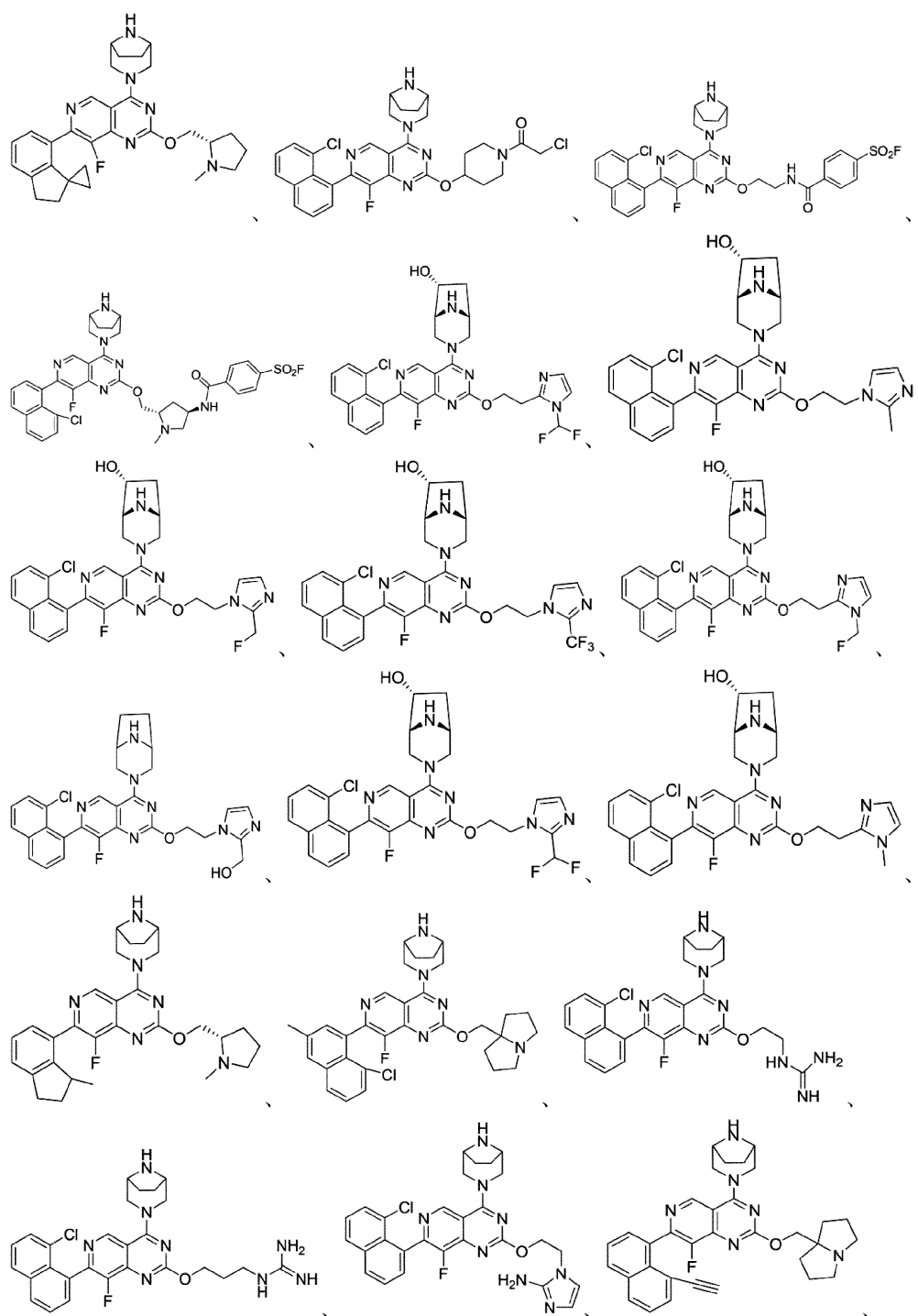
- 1: 1,2,3,4-tetrahydro-1H-pyridine-4-ylmethoxy
- 2: 1-methyl-2,3-dihydro-1H-pyridine-4-ylmethoxy
- 3: 1-methyl-2,3-dihydro-1H-pyridine-4-ylmethoxy (isomer)
- 4: 1-methyl-2,3-dihydro-1H-pyridine-4-ylmethoxy (isomer)
- 5: 1-methyl-2,3-dihydro-1H-pyridine-4-ylmethoxy (isomer)
- 6: 1-methyl-2,3-dihydro-1H-pyridine-4-ylmethoxy (isomer)
- 7: 1-methyl-2,3-dihydro-1H-pyridine-4-ylmethoxy (isomer)
- 8: 1-methyl-2,3-dihydro-1H-pyridine-4-ylmethoxy (isomer)
- 9: 1-methyl-2,3-dihydro-1H-pyridine-4-ylmethoxy (isomer)
- 10: 1-methyl-2,3-dihydro-1H-pyridine-4-ylmethoxy (isomer)
- 11: 1-methyl-2,3-dihydro-1H-pyridine-4-ylmethoxy (isomer)
- 12: 1-methyl-2,3-dihydro-1H-pyridine-4-ylmethoxy (isomer)
- 13: 1-methyl-2,3-dihydro-1H-pyridine-4-ylmethoxy (isomer)
- 14: 1-methyl-2,3-dihydro-1H-pyridine-4-ylmethoxy (isomer)
- 15: 1-methyl-2,3-dihydro-1H-pyridine-4-ylmethoxy (isomer)

40

【化 3 - 1 0】



【化 3 - 1 1】



10

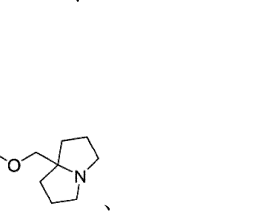
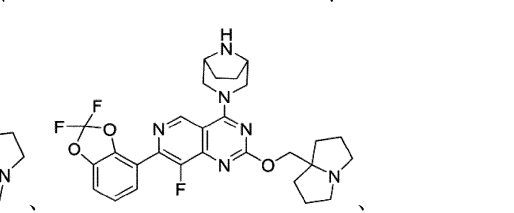
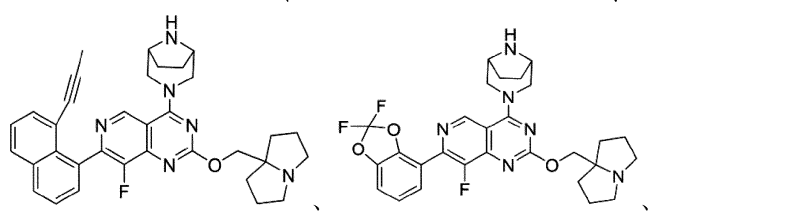
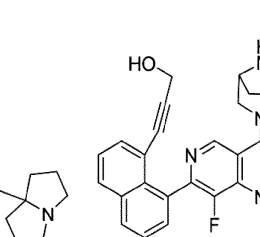
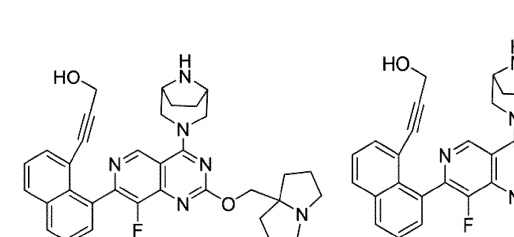
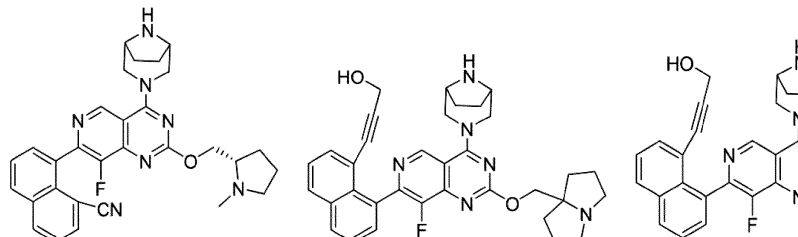
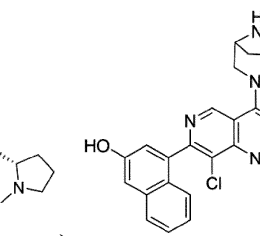
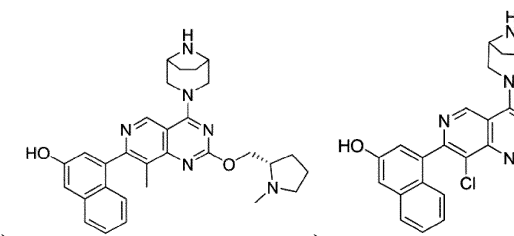
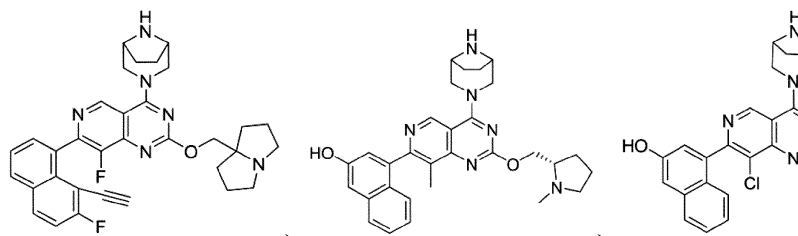
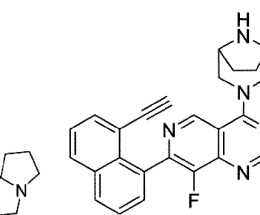
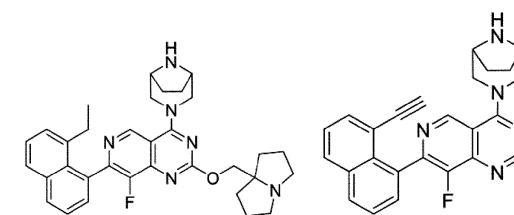
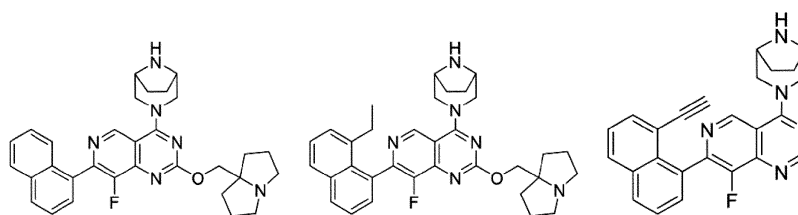
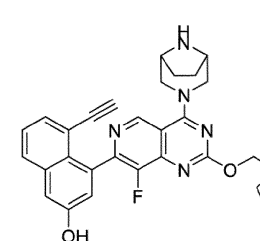
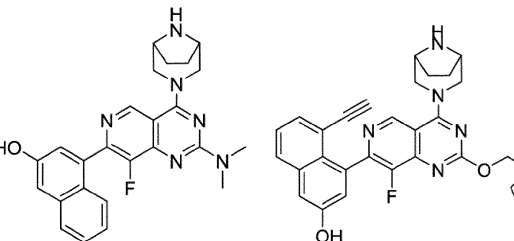
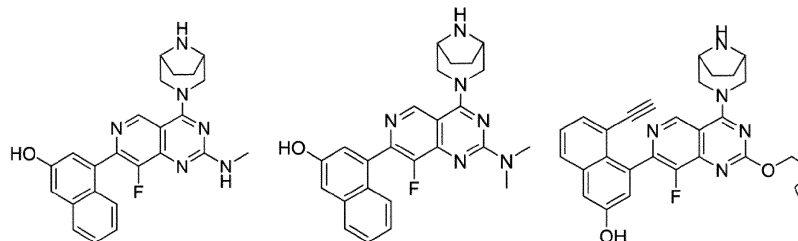
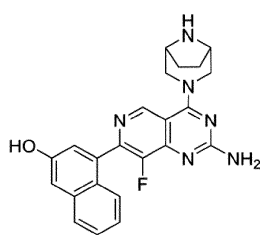
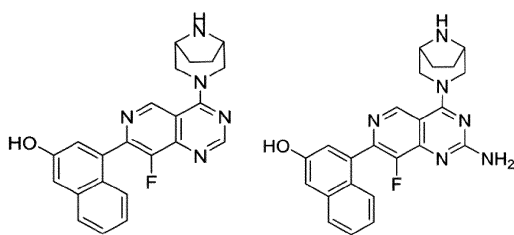
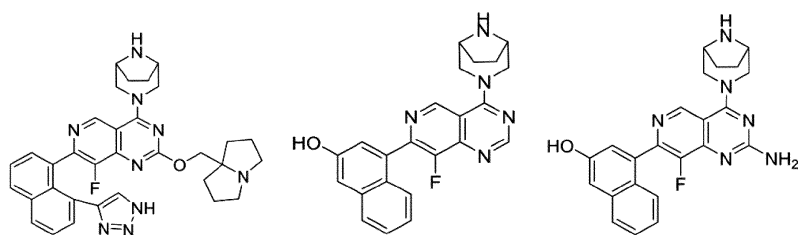
20

30

40

50

【化 3 - 1 2】



10

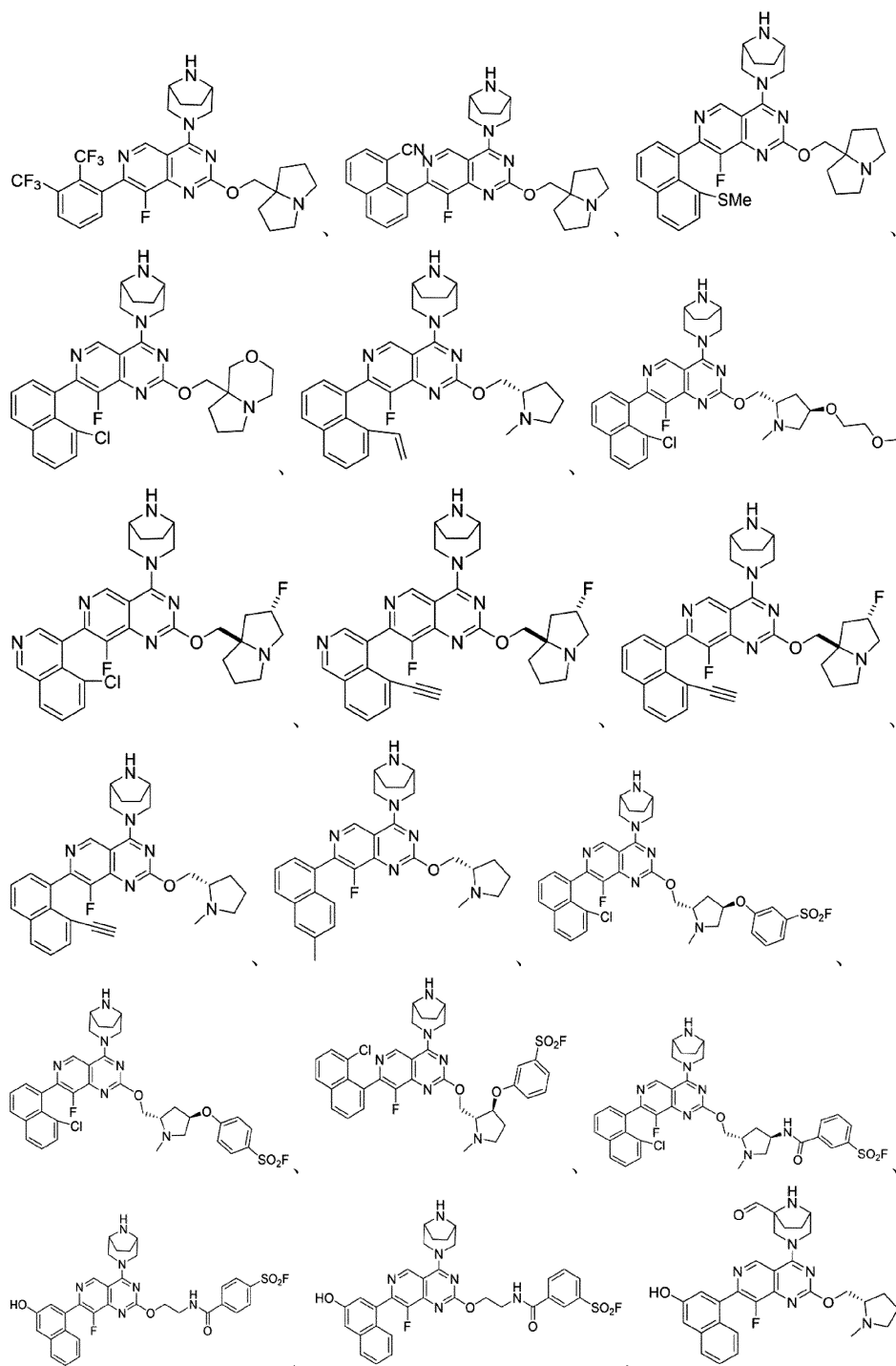
20

30

40

50

【化 3 - 1 3】



10

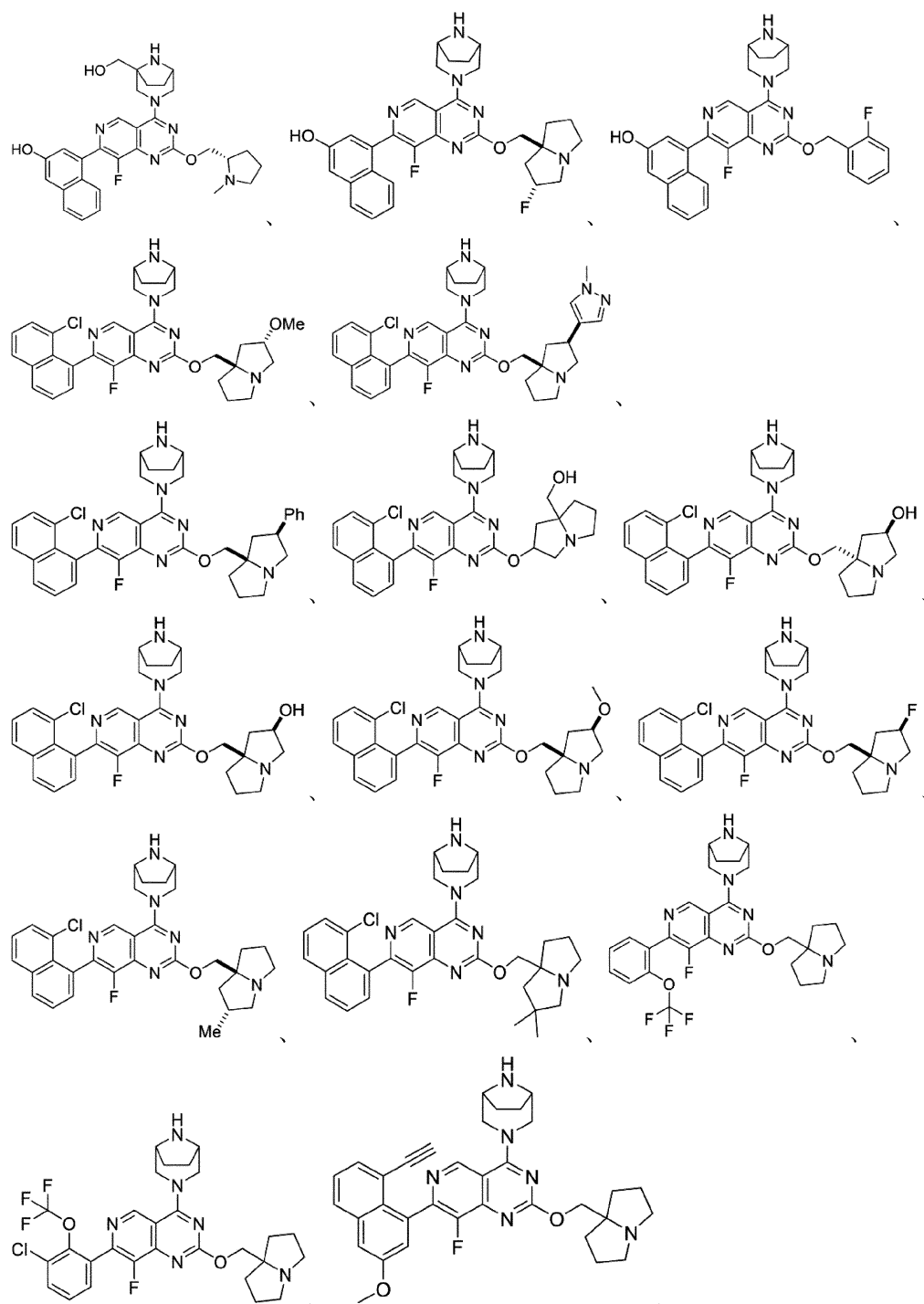
20

30

40

50

【化 3 - 1 4】



10

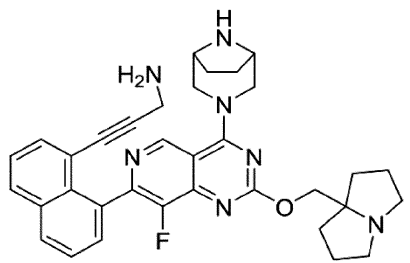
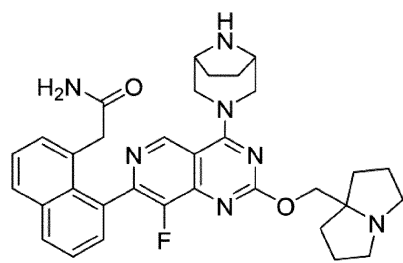
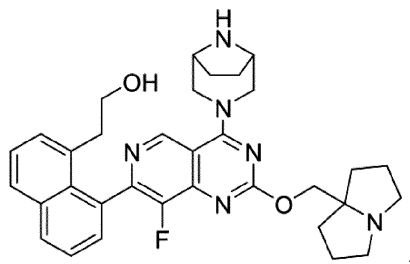
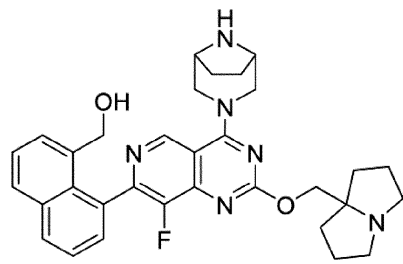
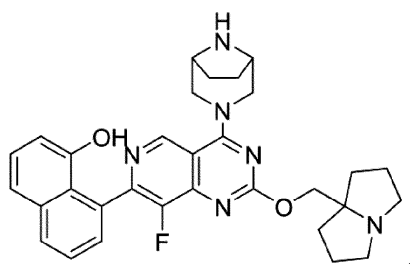
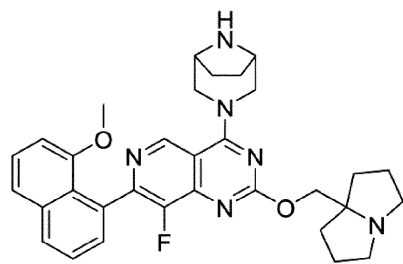
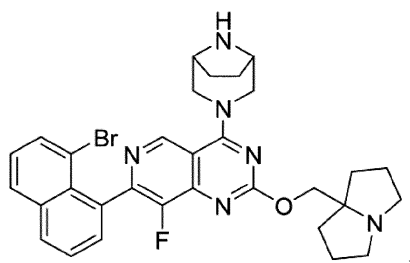
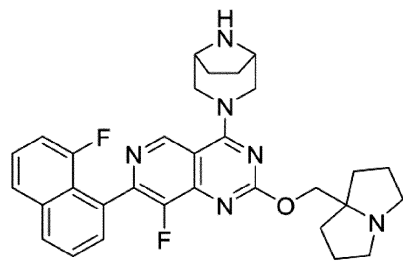
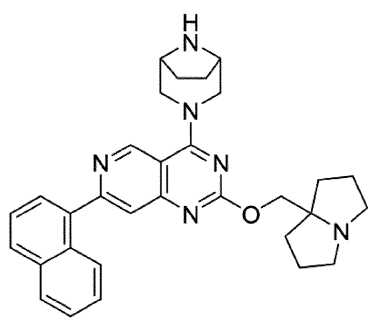
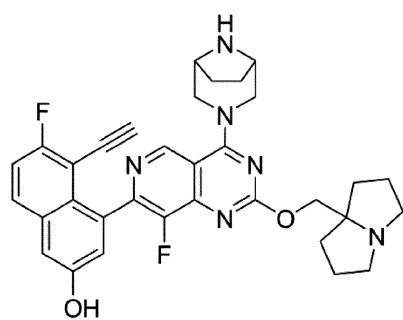
20

30

40

50

【化 3 - 1 5】



10

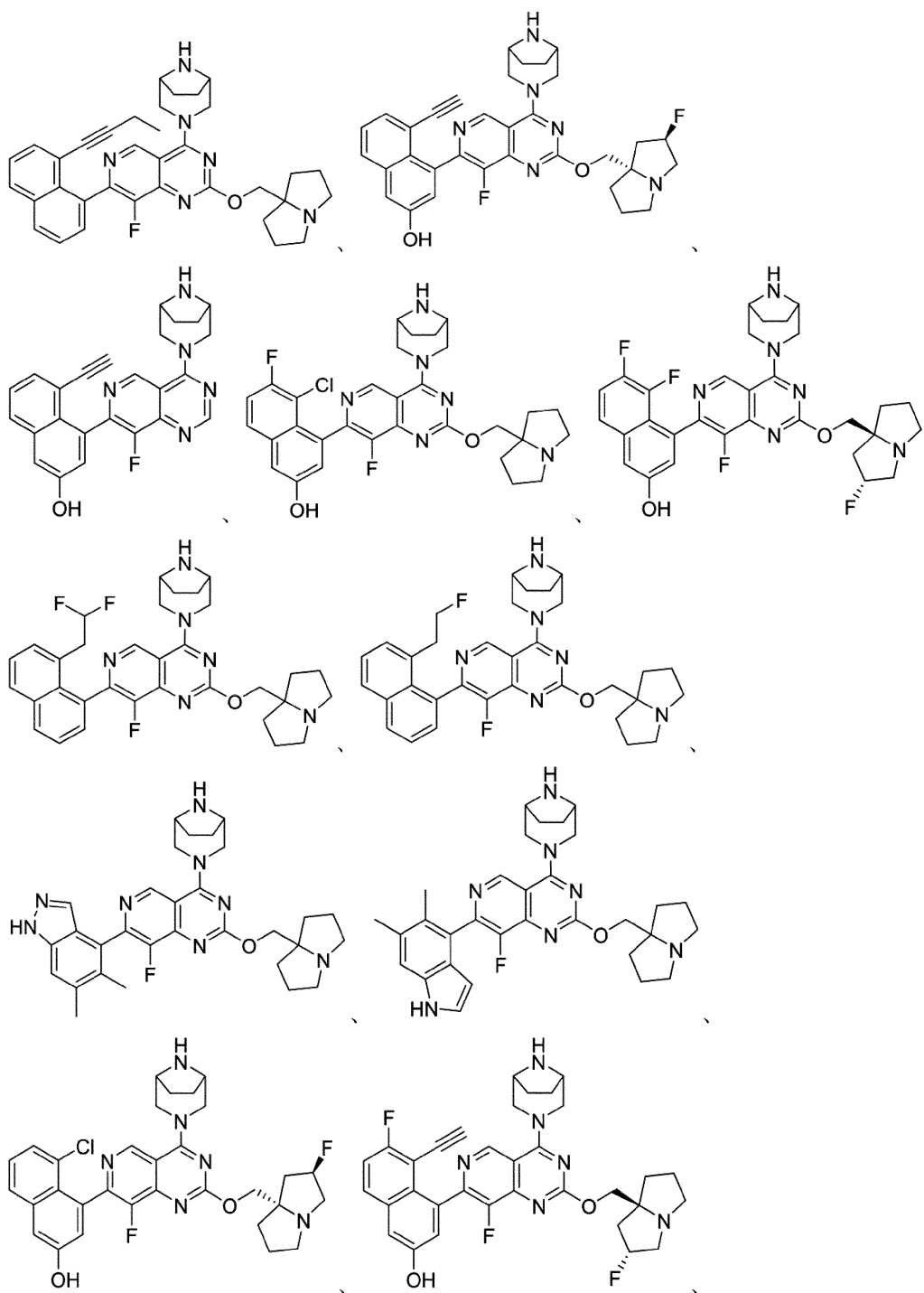
20

30

40

50

【化 3 - 1 6】



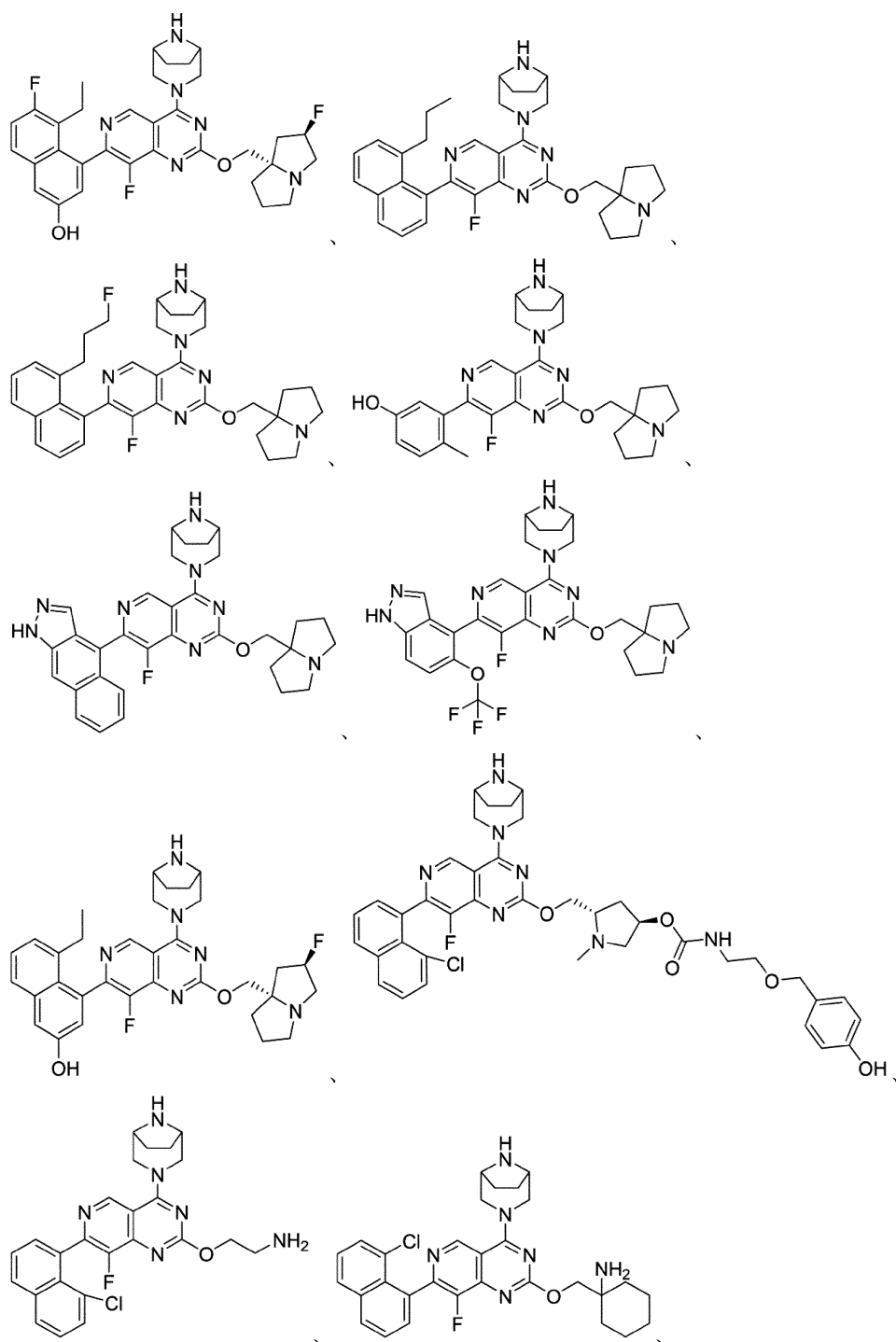
10

20

30

40

【化 3 - 1 7】



10

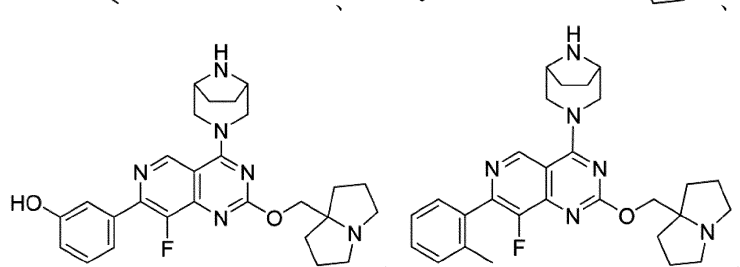
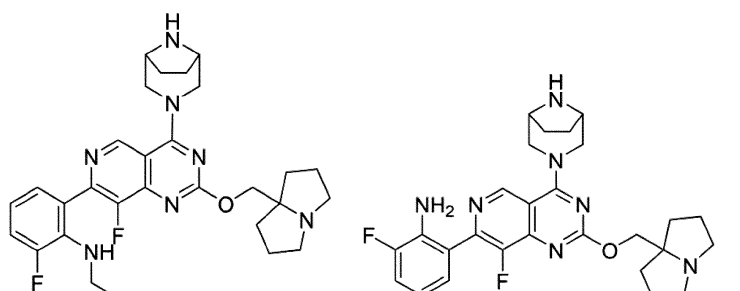
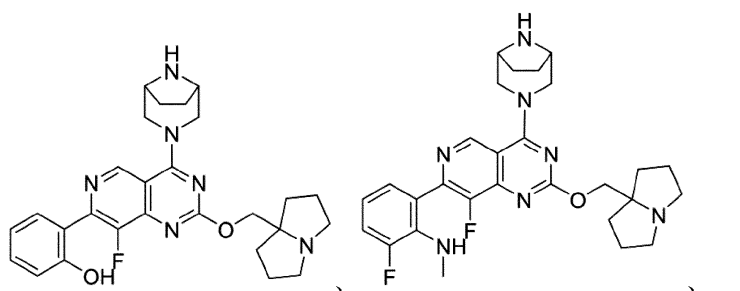
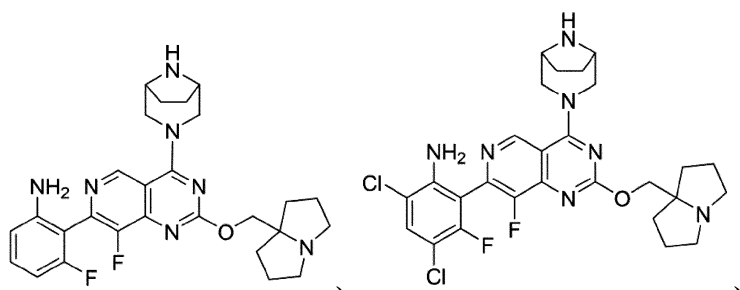
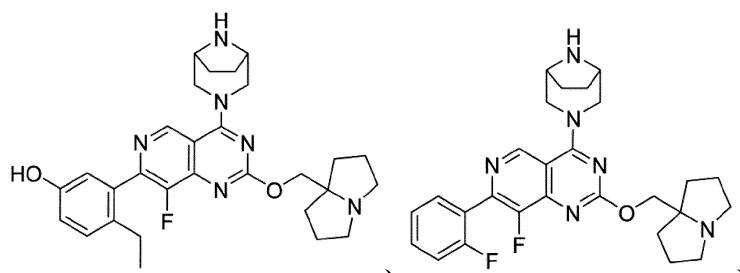
20

30

40

50

【化 3 - 1 8】



10

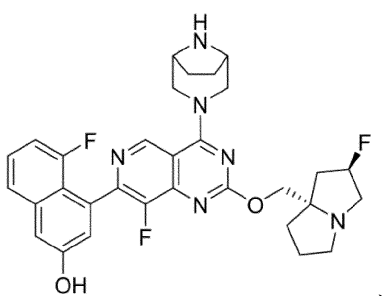
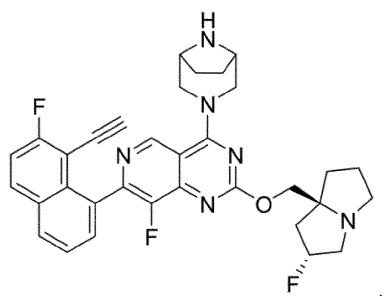
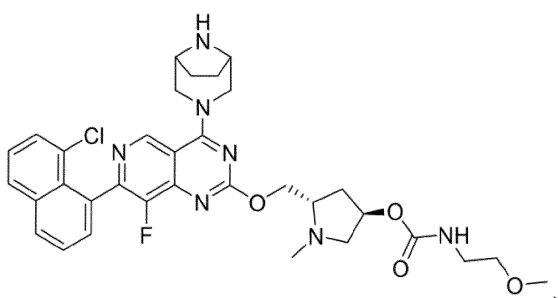
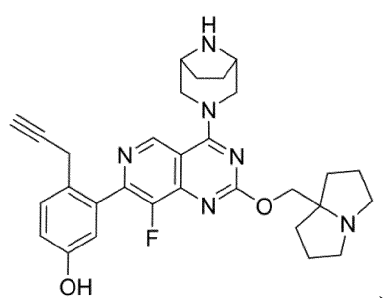
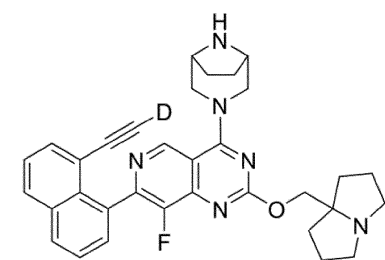
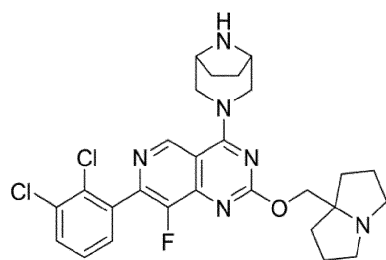
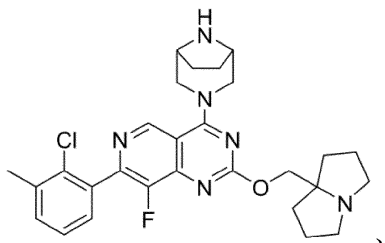
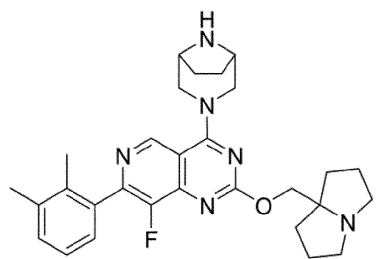
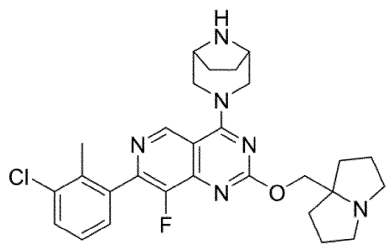
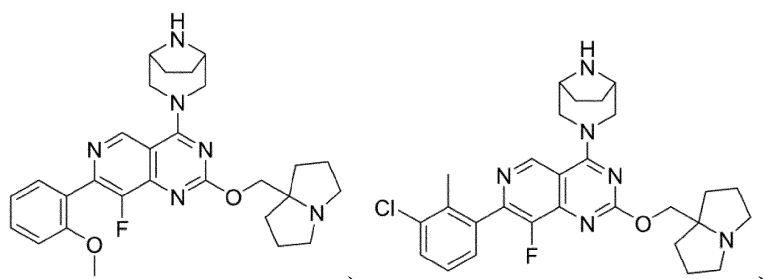
20

30

40

50

【化 3 - 1 9】



10

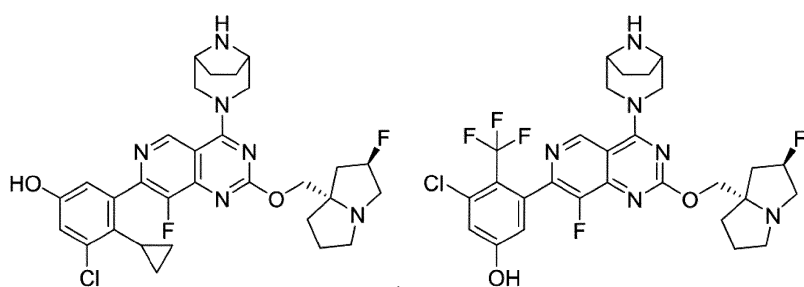
20

30

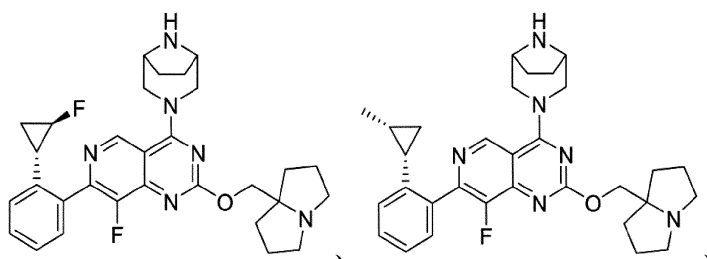
40

50

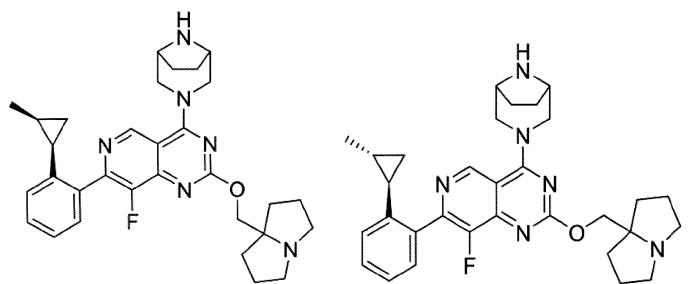
【化 3 - 2 0】



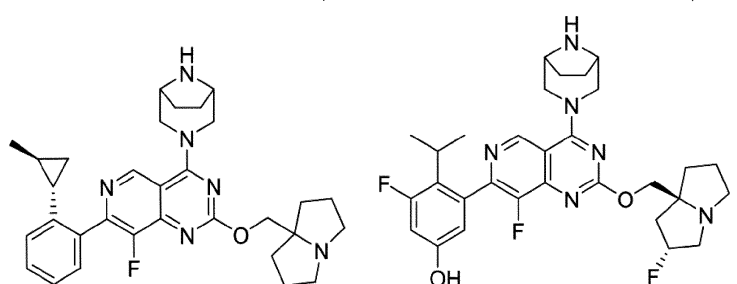
10



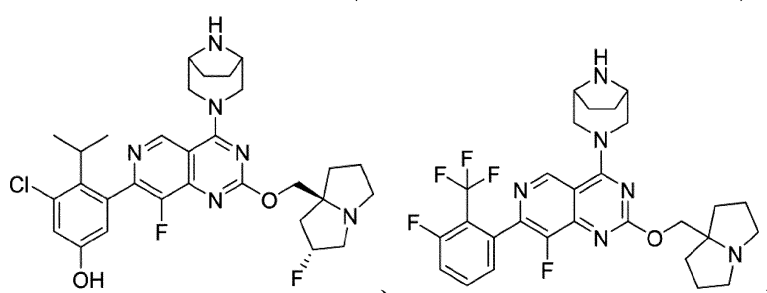
20



30

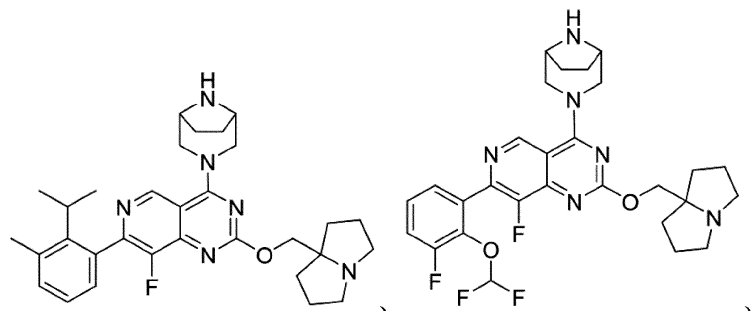
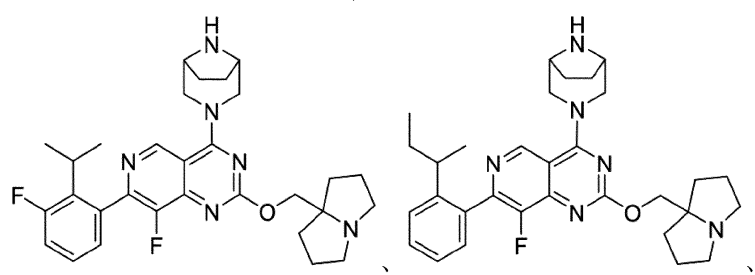
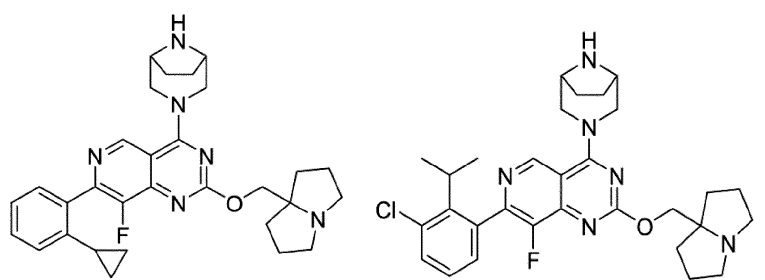
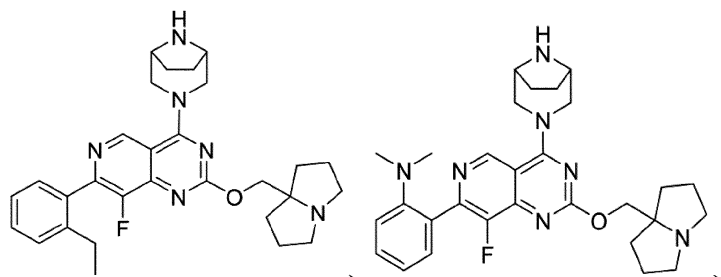
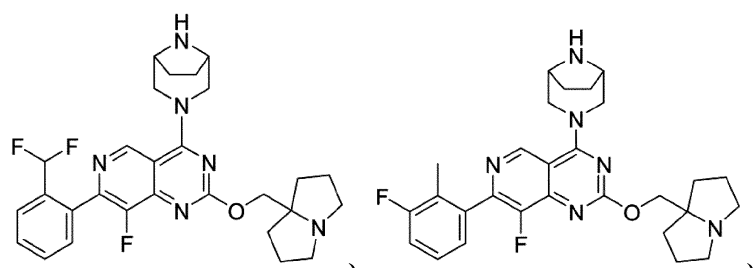


40



50

【化 3 - 2 1】



10

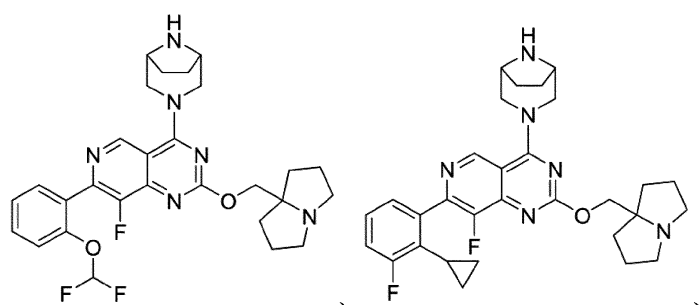
20

30

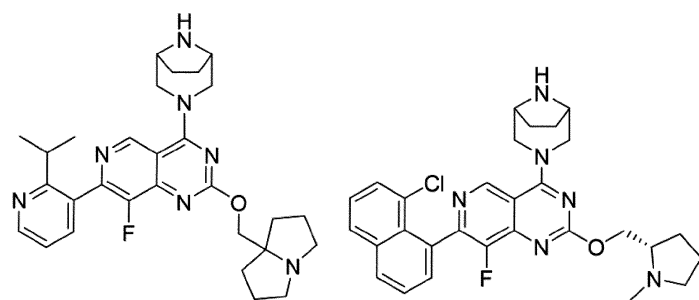
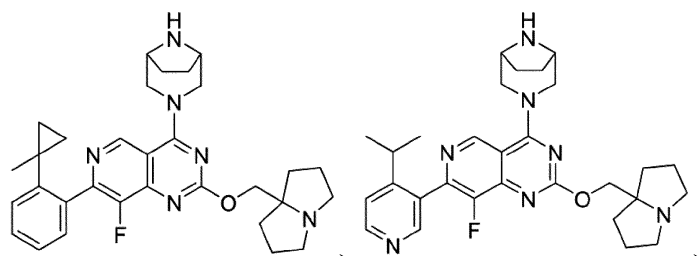
40

50

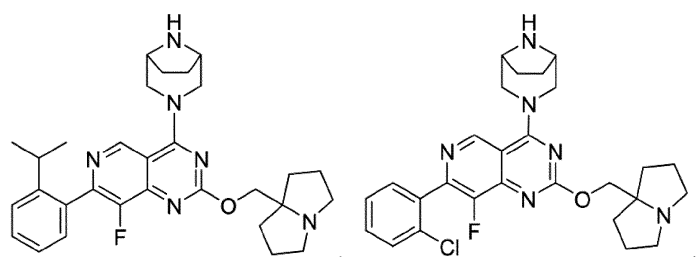
【化 3 - 2 2】



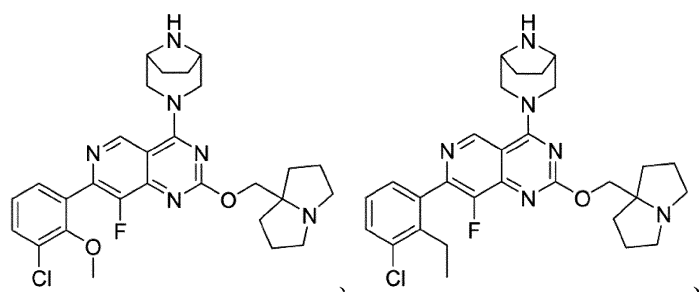
10



20



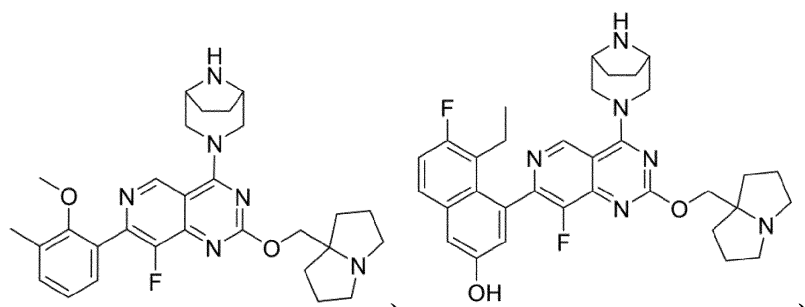
30



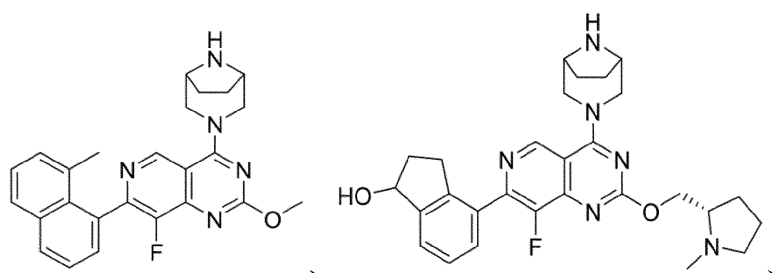
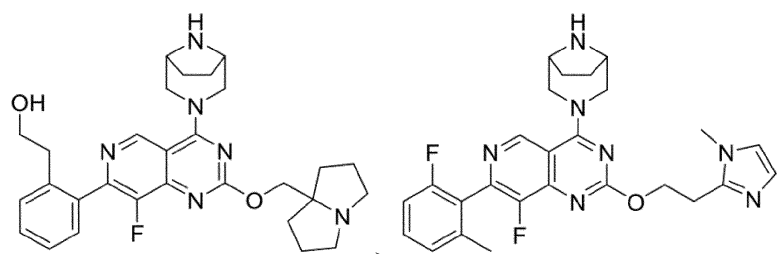
40

50

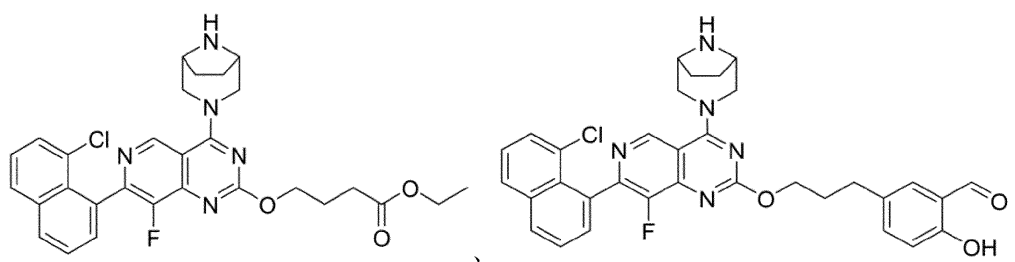
【化 3 - 2 3】



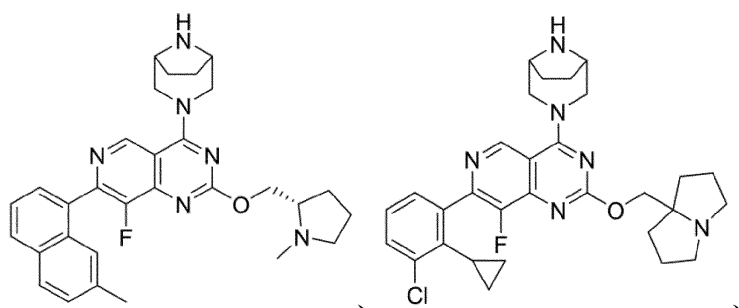
10



20



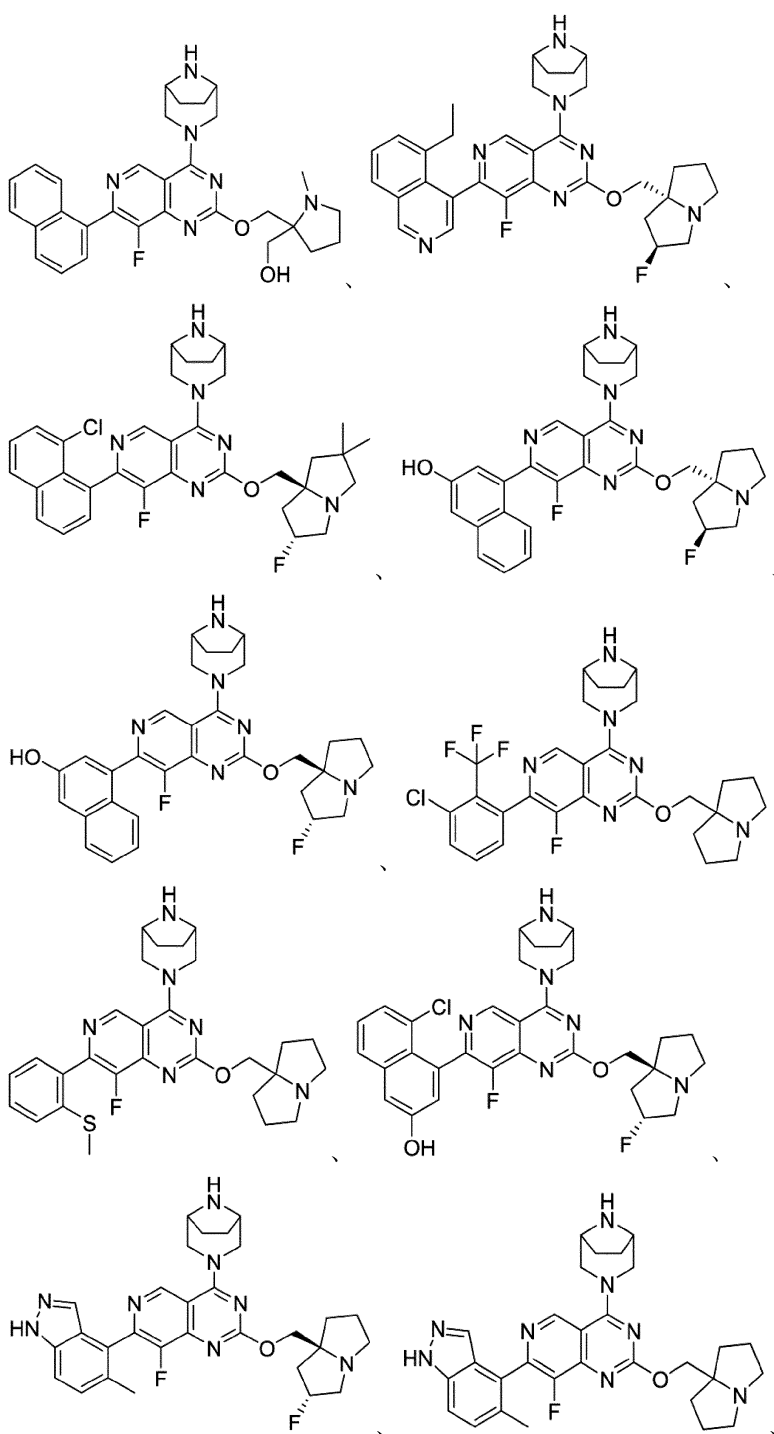
30



40

50

【化 3 - 2 4】



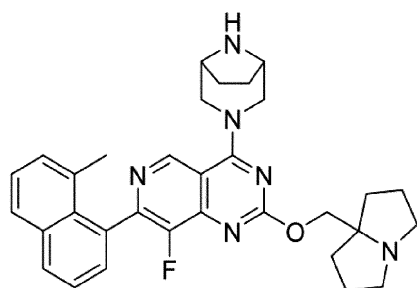
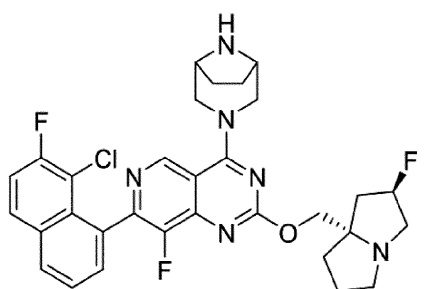
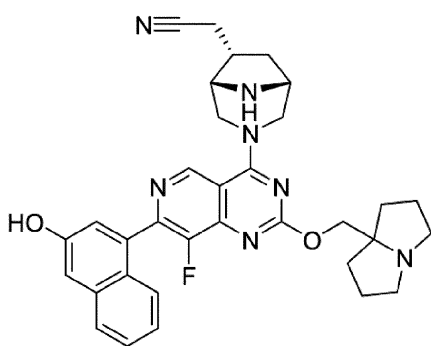
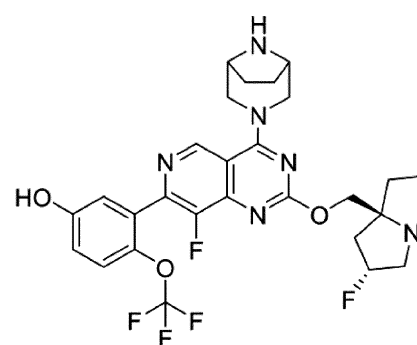
10

20

30

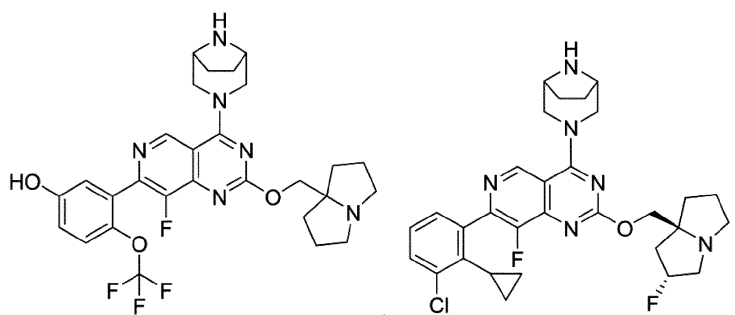
40

50

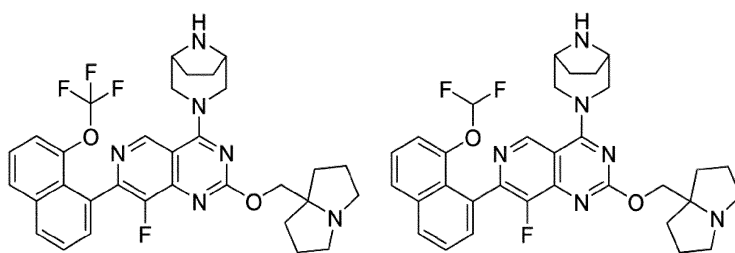
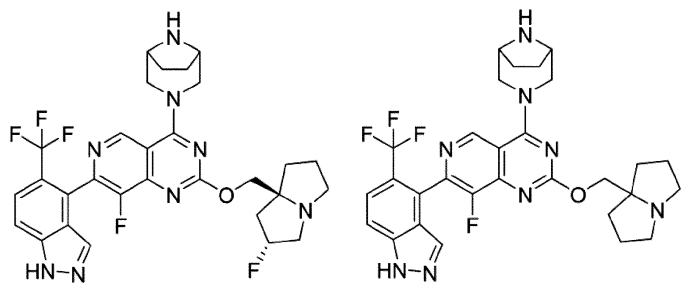
Oc1ccc2cc(ccc2c1)c3nc4c(ncn4C56CCN(C5)CC6)c7ncnc7OC8C9CCN(C8)CC9FC1CC2C(C1)C3=CC=CC=C3C4=CC=CC=C4C5=C2N=C6C(=C(N=C7C(=N6)N=CN7C8CC9CCN(CC89)CO9)C(F)=N)CCN1CCCC1OC2=NC3=C(N2)N=CN=C3C4=C(C(=C(C=C4)O)C(=C5C=CC=CC=C5)Cl)FN#CC12CC3CC4C(C1)N(C2)C3C4C5C(C6CC7C(C6)N(C7)C8C(C5)C(F)C8)OC9=C(C=C(C=C9)O)C10=NC(=C(N10)C(F)=C21N=CN=C21)N

40

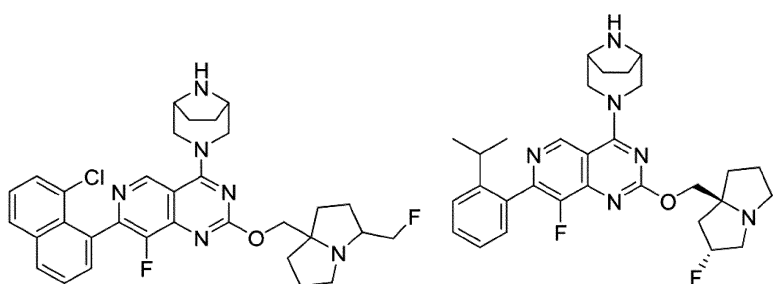
【化 3 - 2 6】



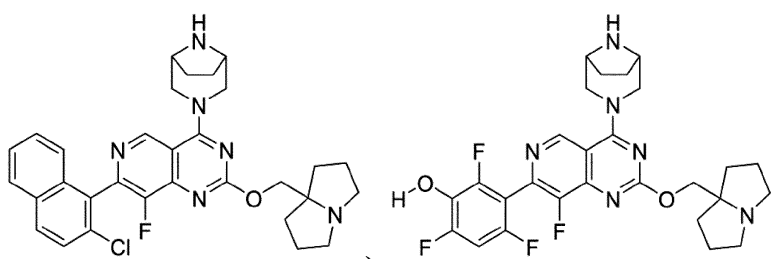
10



20



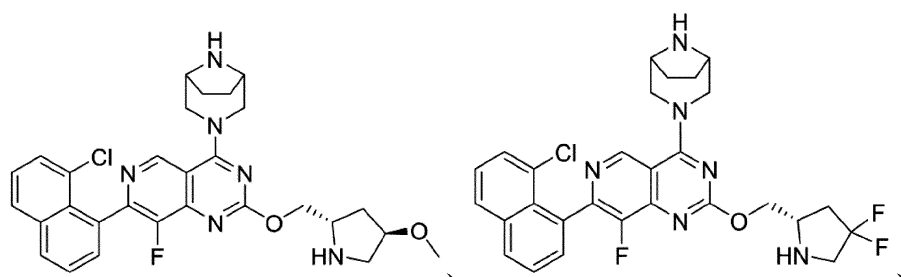
30



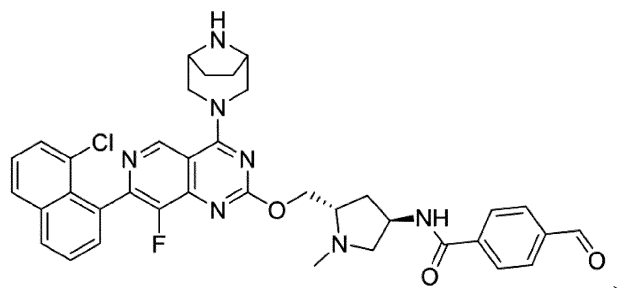
40

50

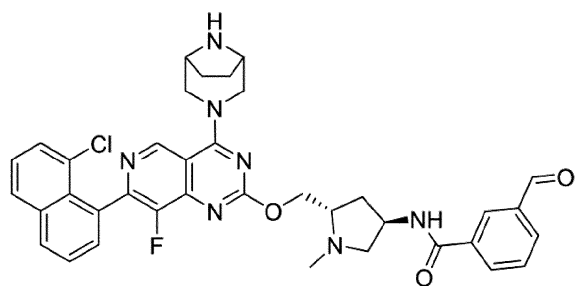
【化 3 - 2 7】



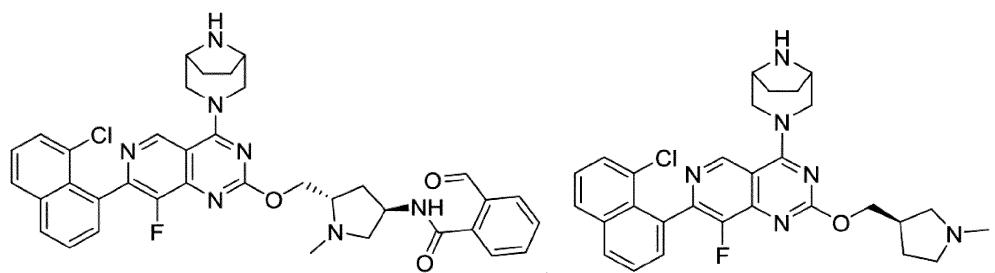
10



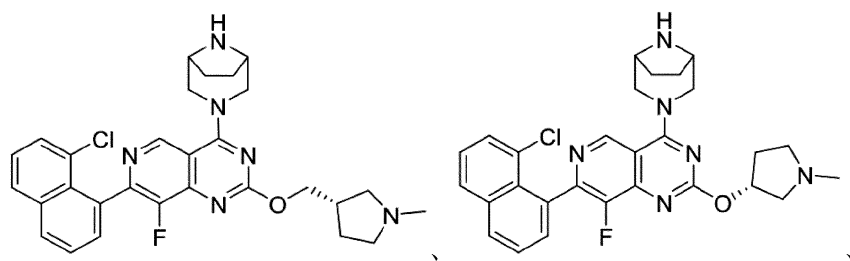
20



30



40

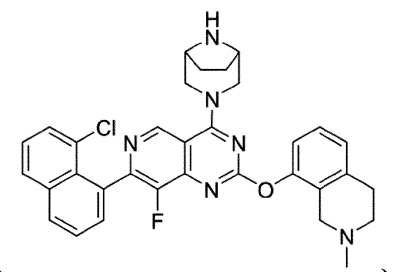
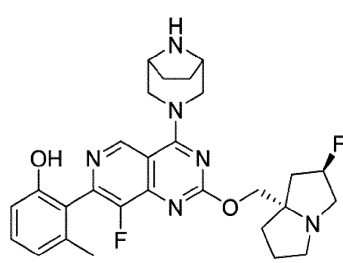
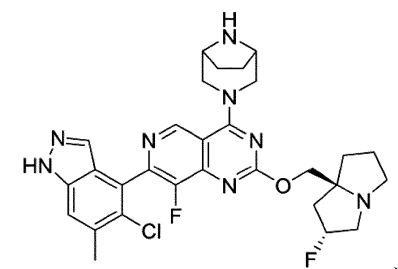
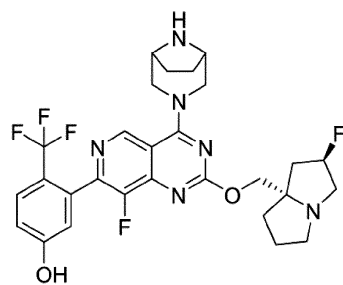
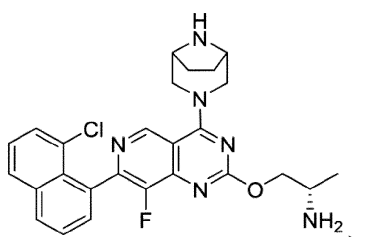
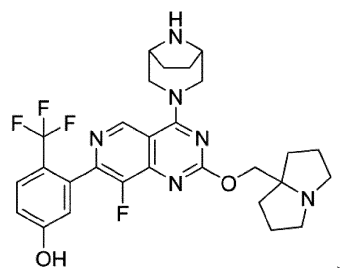
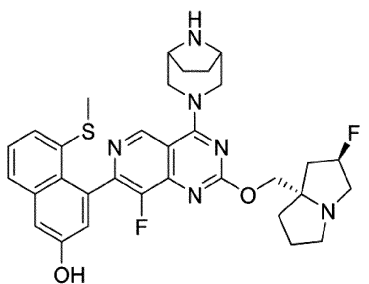
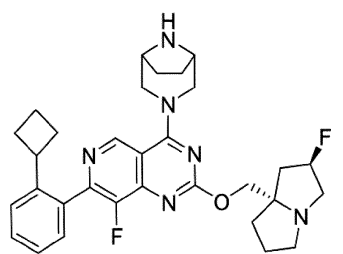
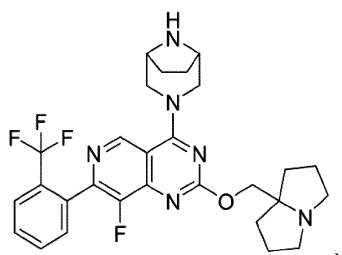
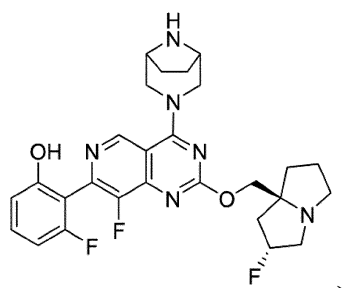


50

[illegible]

40

【化 3 - 2 9】



10

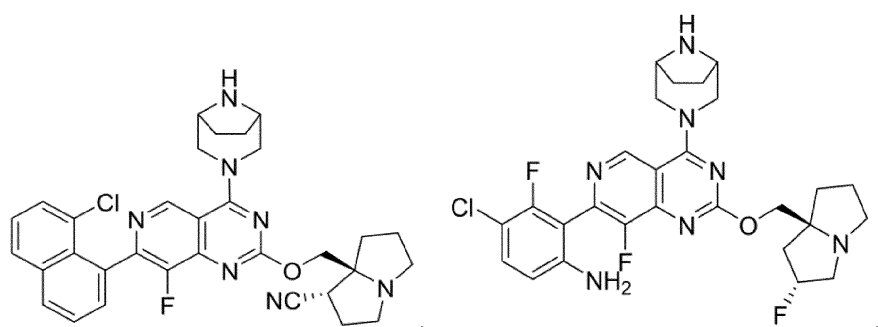
20

30

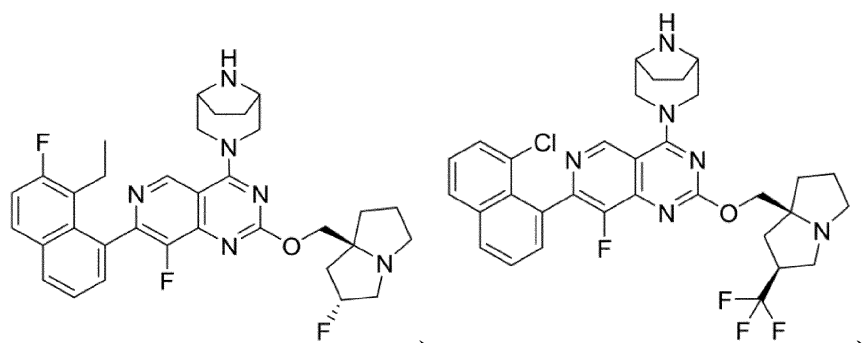
40

50

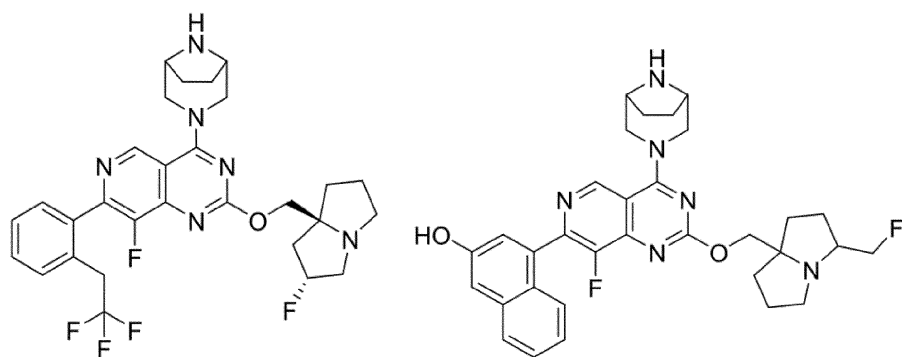
【化 3 - 3 0】



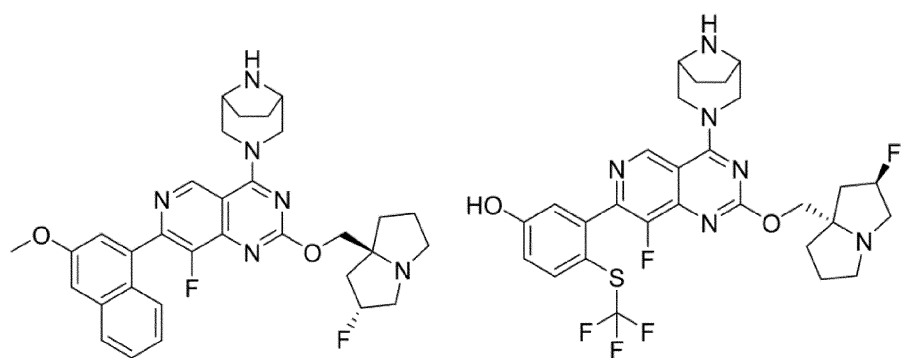
10



20



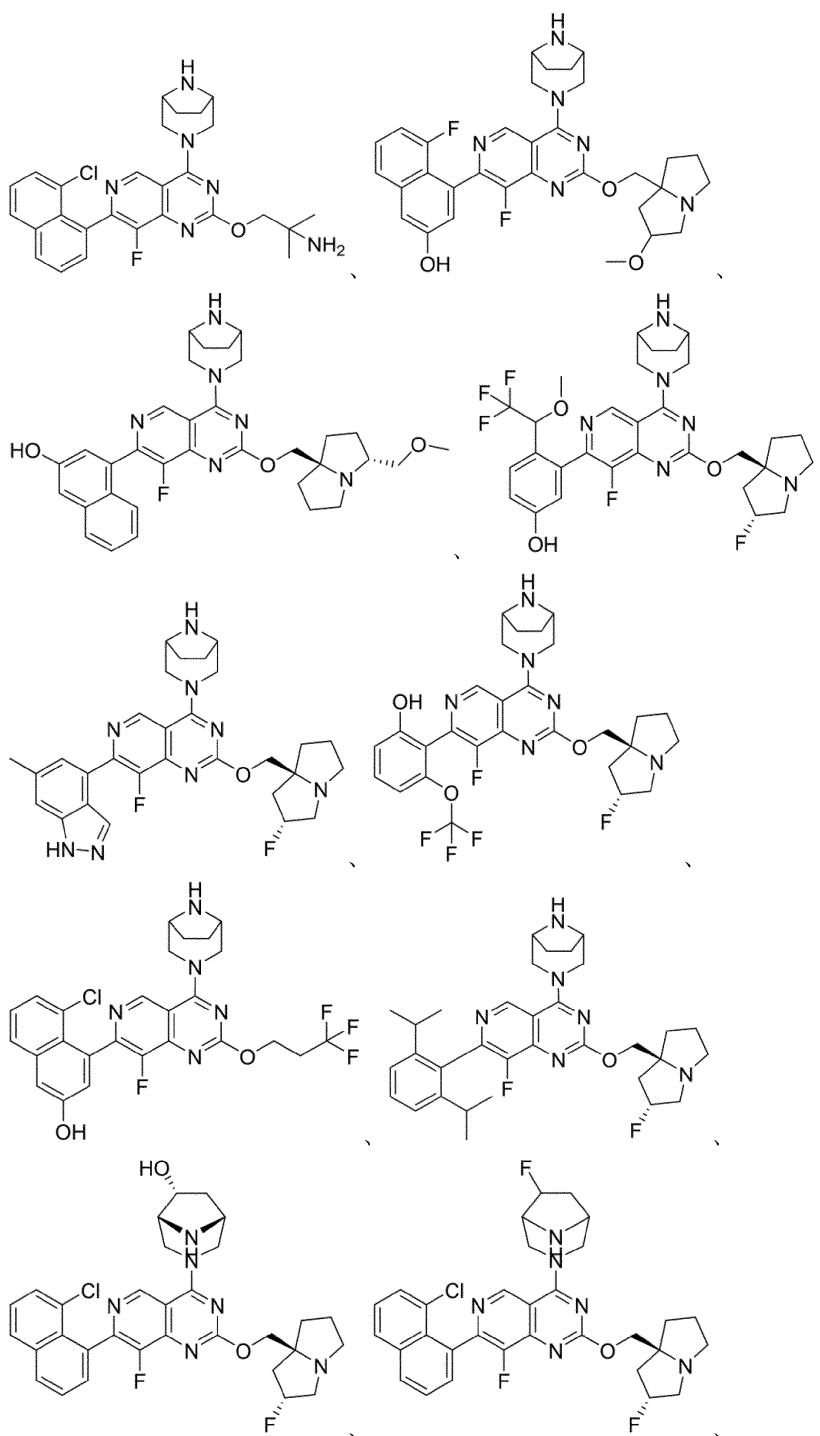
30



40

50

【化 3 - 3 1】



10

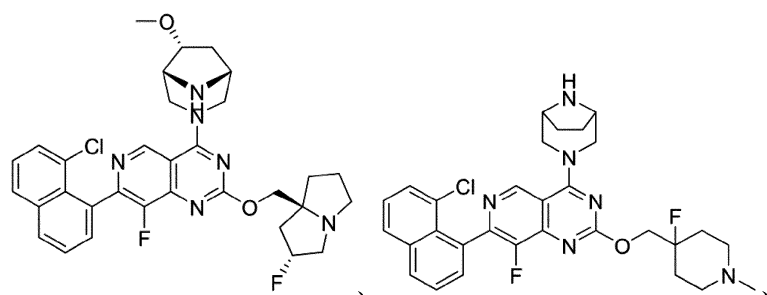
20

30

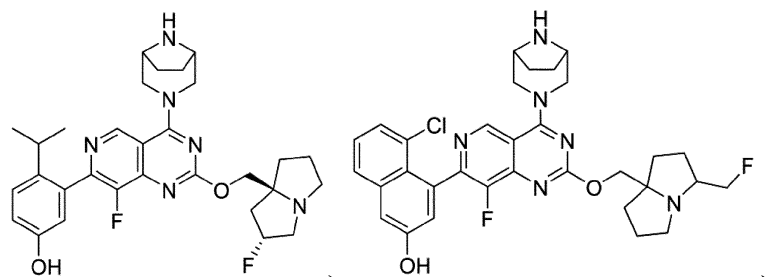
40

50

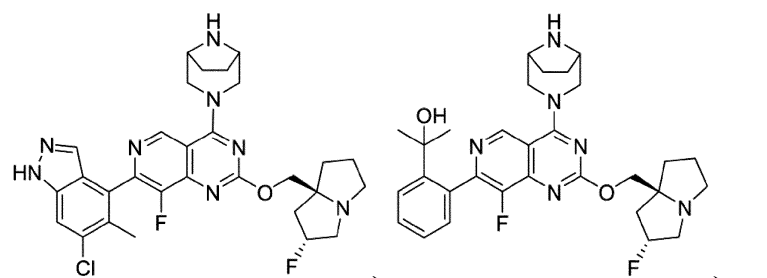
【化 3 - 3 2】



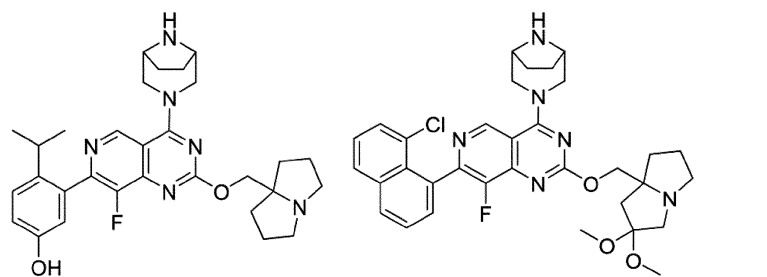
10



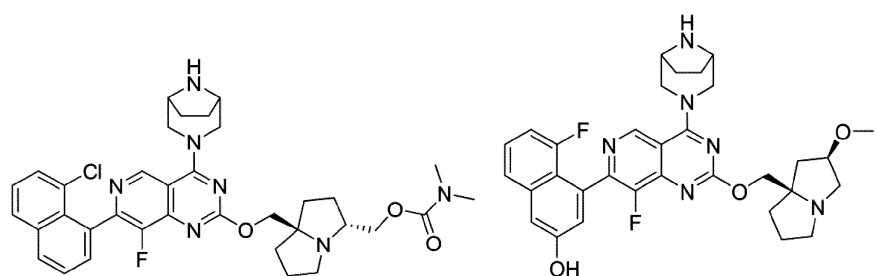
20



30

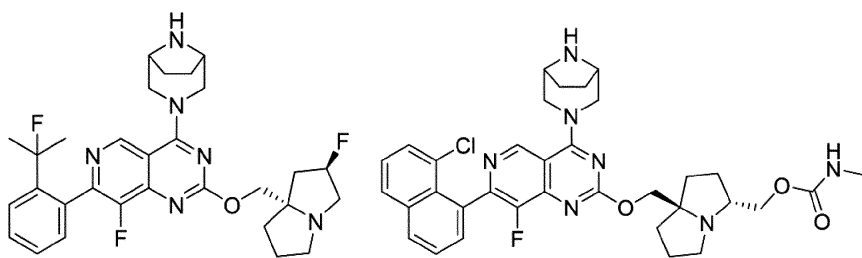


40

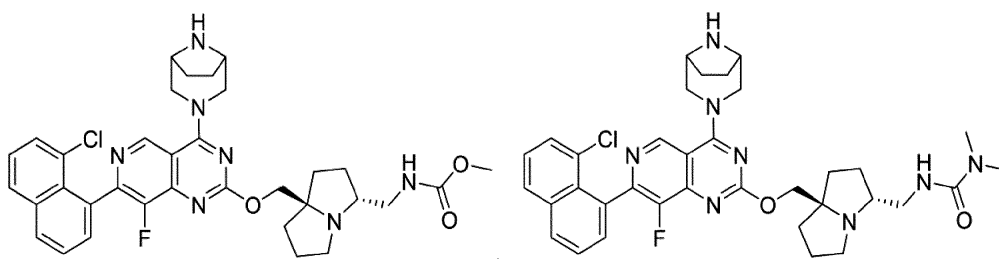
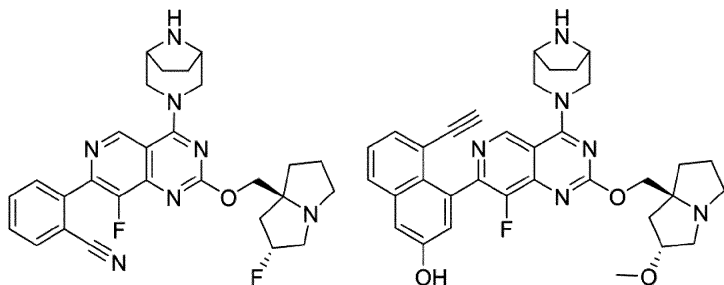


50

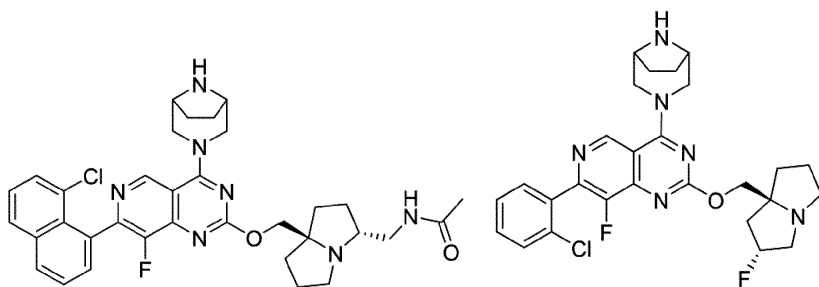
【化 3 - 3 3】



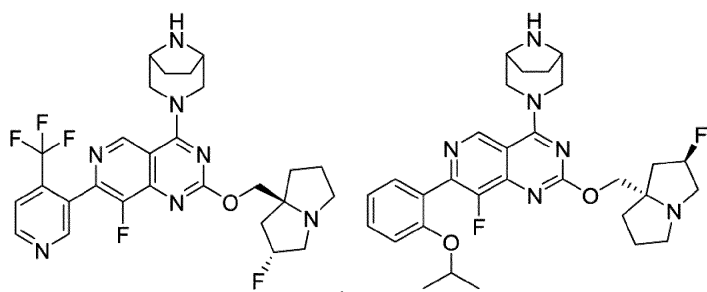
10



20

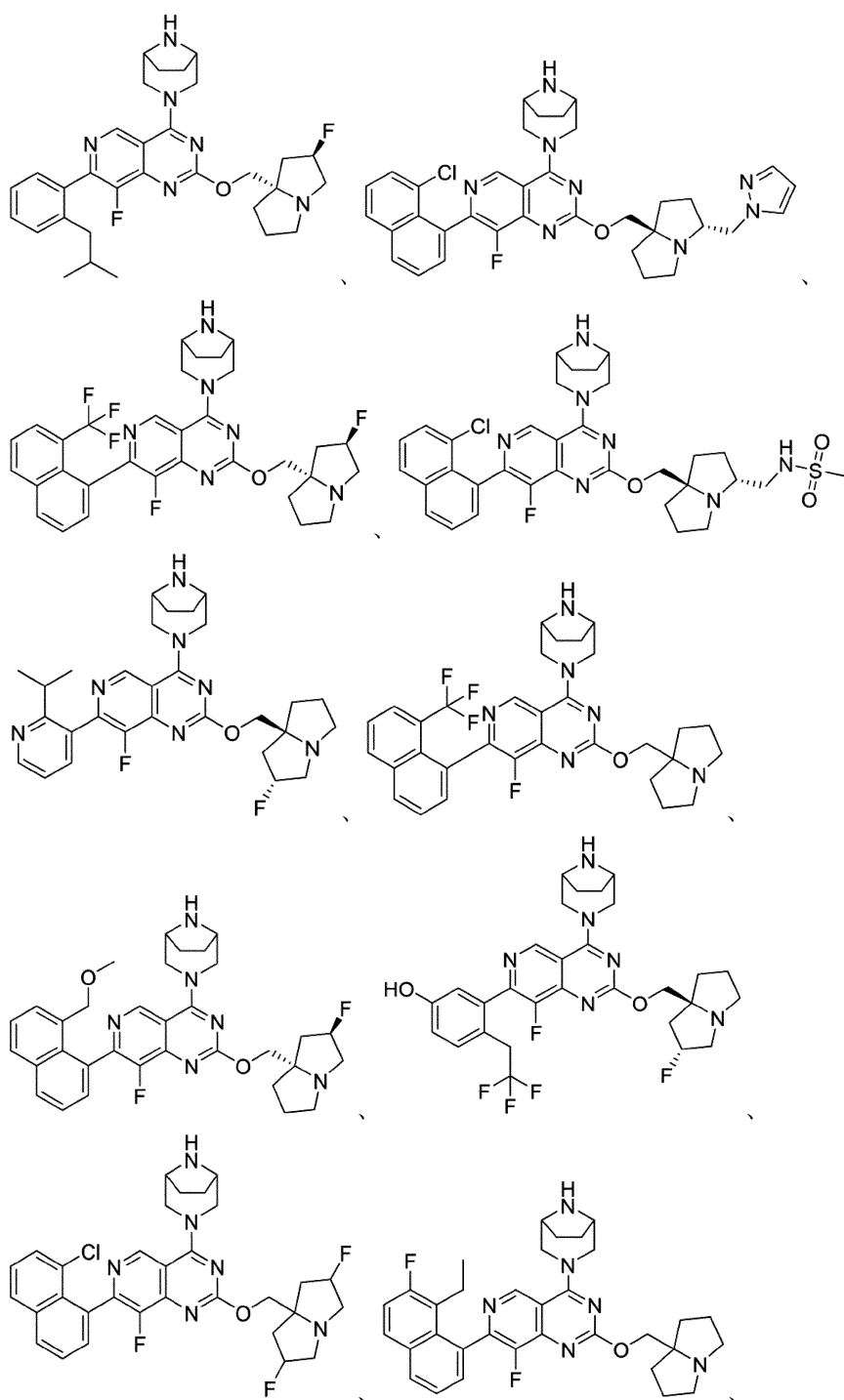


30



40

【化 3 - 3 4】



10

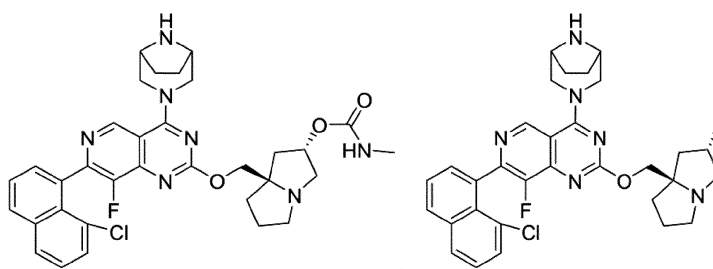
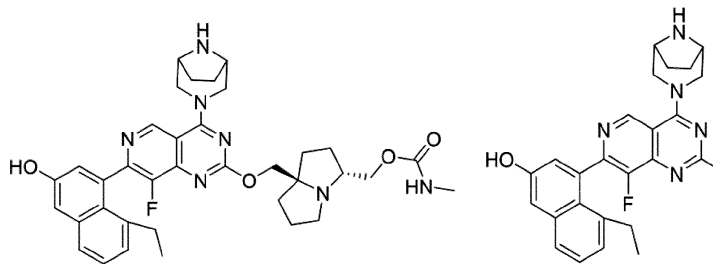
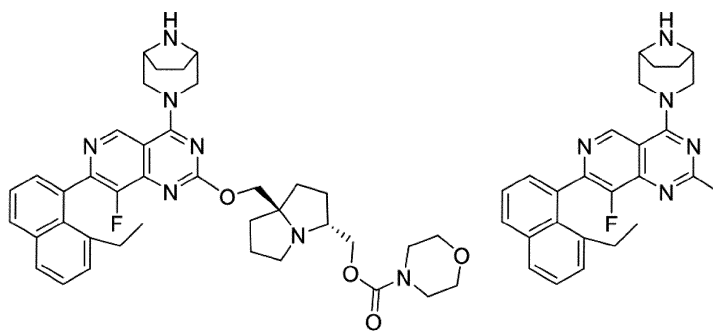
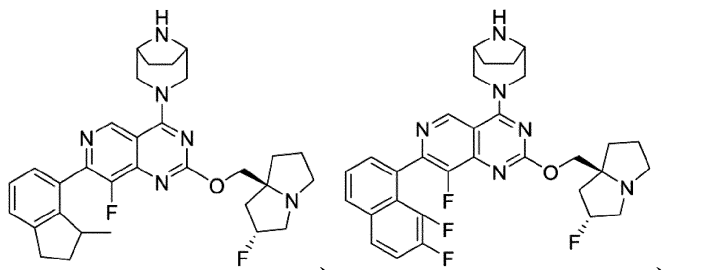
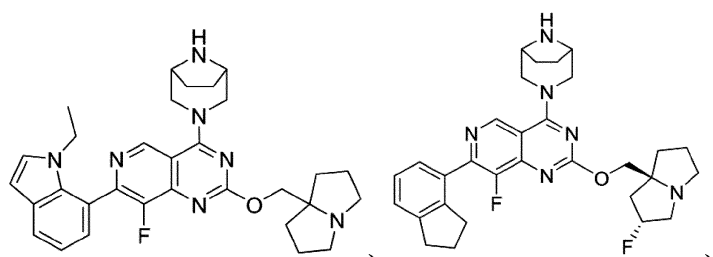
20

30

40

50

【化 3 - 3 5】



10

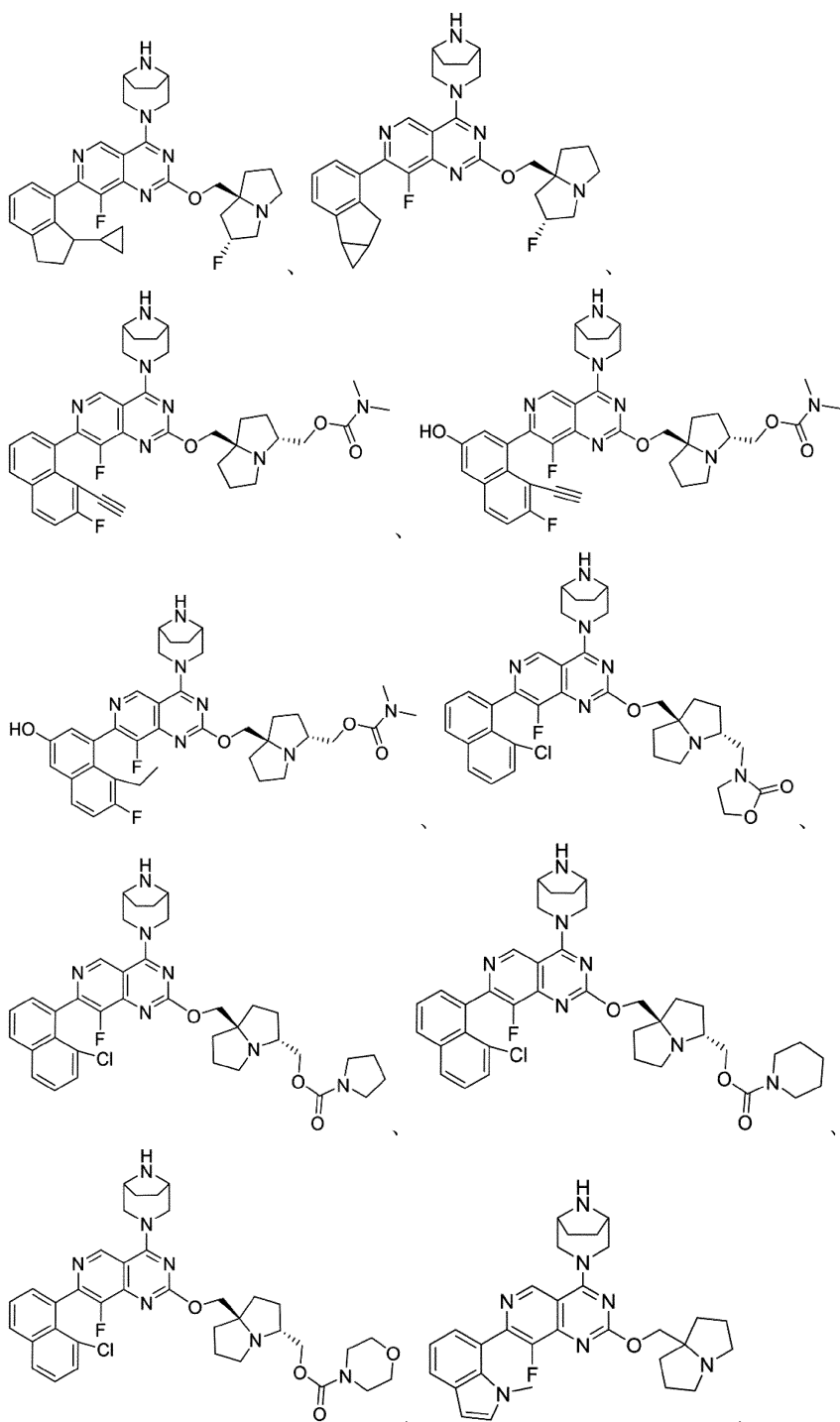
20

30

40

50

【化 3 - 3 6】



10

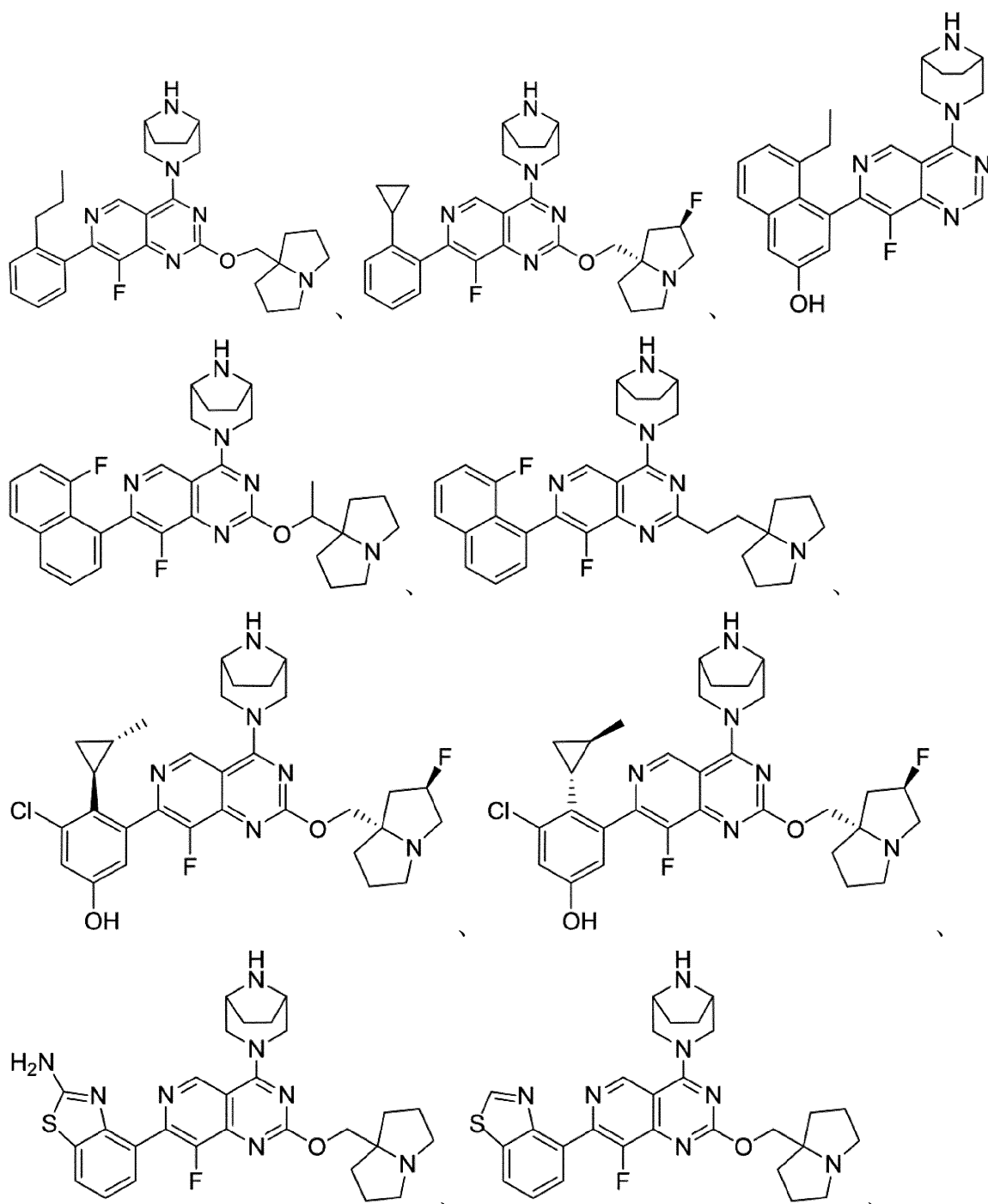
20

30

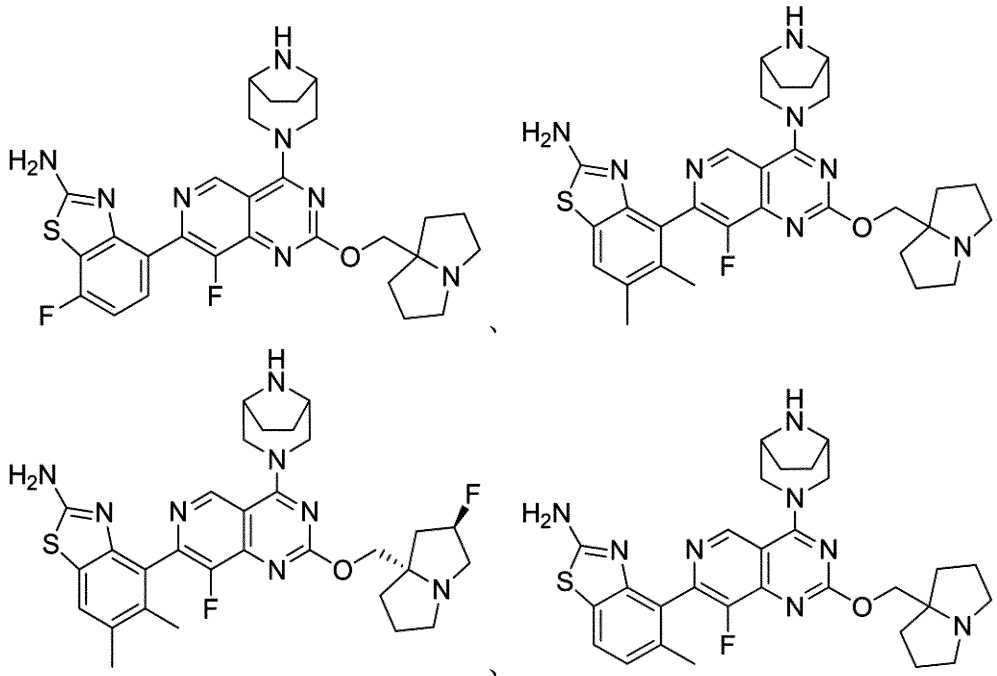
40

50

【化 3 - 3 7】



【化 3 - 3 8】



10

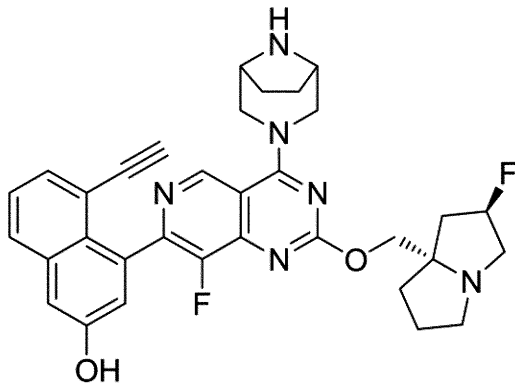
20

及びそれらの薬学的に許容される塩からなる群から選択される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4 6】

前記 K R a s G 1 2 D 阻害剤が、

【化 4】



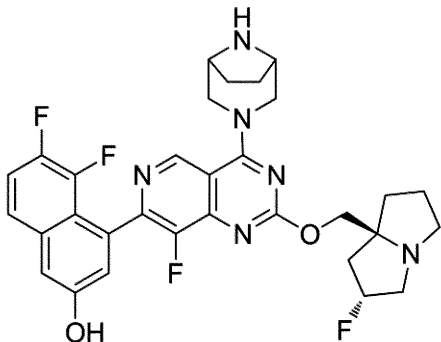
30

又はその薬学的に許容される塩である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4 7】

前記 K R a s G 1 2 D 阻害剤が、

【化 5】



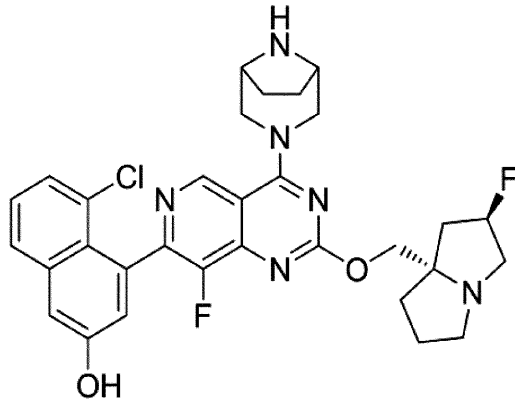
40

又はその薬学的に許容される塩である、請求項 1 に記載の方法。

50

【請求項 48】

前記 K R a s G 1 2 D 阻害剤が、
【化 6】

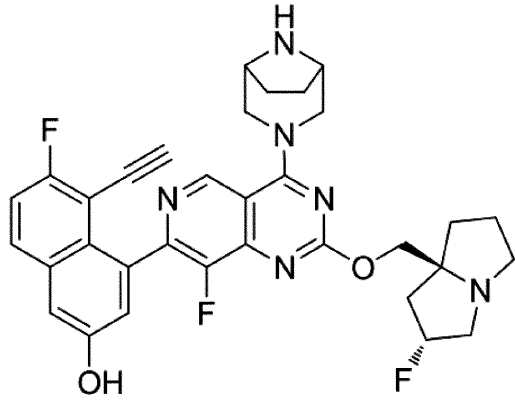


10

又はその薬学的に許容される塩である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 49】

前記 K R a s G 1 2 D 阻害剤が、
【化 7】

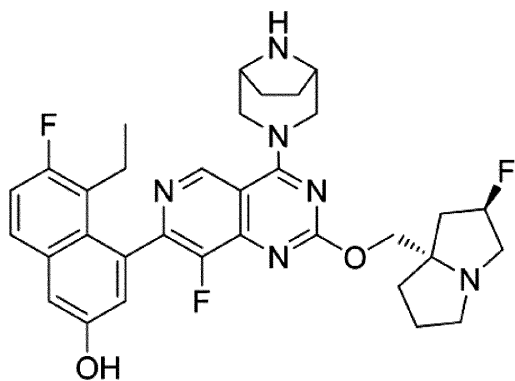


20

、
又はその薬学的に許容される塩である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 50】

前記 K R a s G 1 2 D 阻害剤が、
【化 8】



40

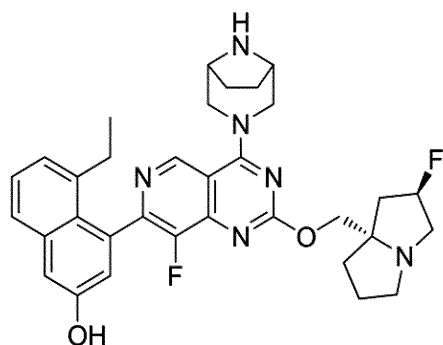
又はその薬学的に許容される塩である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 51】

前記 K R a s G 1 2 D 阻害剤が、

50

【化 9】



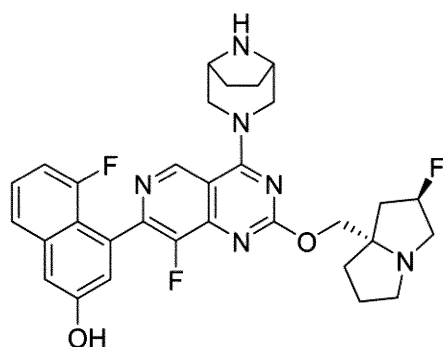
10

又はその薬学的に許容される塩である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5 2】

前記 K R a s G 1 2 D 阻害剤が、

【化 1 0】



20

又はその薬学的に許容される塩である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5 3】

前記 S O S 1 阻害剤が、B I - 3 4 0 6 である、請求項 1 ～ 5 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5 4】

前記 S O S 1 阻害剤が、B I - 3 4 0 6 である、請求項 5 3 に記載の方法。

【請求項 5 5】

前記 S O S 1 阻害剤が、B I - 3 4 0 6 である、請求項 4 6 に記載の方法。

【請求項 5 6】

前記 S O S 1 阻害剤が、B I - 3 4 0 6 である、請求項 4 7 に記載の方法。

【請求項 5 7】

前記 S O S 1 阻害剤が、B I - 3 4 0 6 である、請求項 4 8 に記載の方法。

【請求項 5 8】

前記 S O S 1 阻害剤が、B I - 3 4 0 6 である、請求項 4 9 に記載の方法。

【請求項 5 9】

前記 S O S 1 阻害剤が、B I - 3 4 0 6 である、請求項 5 0 に記載の方法。

【請求項 6 0】

前記 S O S 1 阻害剤が、B I - 3 4 0 6 である、請求項 5 1 に記載の方法。

【請求項 6 1】

前記 S O S 1 阻害剤が、B I - 3 4 0 6 である、請求項 5 2 に記載の方法。

【請求項 6 2】

前記 S O S 1 阻害剤及び前記 K R A S G 1 2 D 阻害剤が、同じ日に投与される、請求項 1 ～ 6 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 3】

前記 S O S 1 阻害剤及び前記 K R A S G 1 2 D 阻害剤が、異なる日に投与される、請

50

求項 1～6 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 4】

前記 K R a s G 1 2 D 阻害剤が、最大許容用量で投与される、請求項 1～6 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 5】

前記 S O S 1 阻害剤及び前記 K R A S G 1 2 D 阻害剤が、各々最大許容用量で投与される、請求項 1～6 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 6】

前記治療有効量の、前記 S O S 1 阻害剤及び前記 K R A S G 1 2 D 阻害剤の前記組み合わせが、前記 K R a s G 1 2 D 阻害剤のみでの治療と比較して、前記対象における増加した全生存期間、増加した無増悪生存期間、腫瘍成長退縮の増加、腫瘍成長阻害の増加、又は増加した安定期間をもたらす、請求項 1～6 5 のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 6 7】

治療有効量の、請求項 1～5 2 のいずれか一項に記載の S O S 1 阻害剤及び K R a s G 1 2 D 阻害剤の組み合わせと、薬学的に許容される賦形剤と、を含む、薬学的組成物。

【請求項 6 8】

がん細胞における K R a s G 1 2 D 活性を阻害するための方法であって、K R a s G 1 2 D 活性の阻害が所望される前記がん細胞を、有効量の、請求項 1～5 2 のいずれか一項に記載の S O S 1 阻害剤及び K R a s G 1 2 D 阻害剤化合物、それらの薬学的組成物又は薬学的に許容される塩と接触させることを含み、前記 S O S 1 阻害剤が、前記 K R a s G 1 2 D 阻害剤に対する前記がん細胞の感受性を相乗的に増加させる、方法。

20

【請求項 6 9】

前記 S O S 1 阻害剤が、前記 K R a s G 1 2 D 阻害剤に対する前記がん細胞の前記感受性を相乗的に増加させる、請求項 1～6 6 及び 6 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 0】

式 (I) の K R a s G 1 2 D 阻害剤化合物に対するがん細胞の感受性を増加させるための方法であって、K R a s G 1 2 D 治療を受けている対象に、請求項 1～5 2 のいずれか一項に記載の化合物を単独で、又は薬学的に許容される担体、賦形剤若しくは希釈剤、治療有効量の S O S 1 阻害剤と組み合わせ投与することを含み、前記 S O S 1 阻害剤が、前記 K R a s G 1 2 D 阻害剤に対する前記がん細胞の前記感受性を相乗的に増加させる、方法。

30

【請求項 7 1】

前記組み合わせにおける前記 K R a s G 1 2 D 阻害剤の前記治療有効量が、1日当たり約 0.01～100mg/kg である、請求項 7 0 に記載の方法。

【請求項 7 2】

前記組み合わせにおける前記 K R a s G 1 2 D 阻害剤の前記治療有効量が、1日当たり約 0.1～50mg/kg である、請求項 7 1 に記載の方法。

【請求項 7 3】

前記組み合わせにおける前記 S O S 1 阻害剤の前記治療有効量が、1日当たり約 0.01～100mg/kg である、請求項 7 0 に記載の方法。

40

【請求項 7 4】

前記組み合わせにおける前記 S O S 1 阻害剤の前記治療有効量が、1日当たり約 0.1～50mg/kg である、請求項 7 3 に記載の方法。

【請求項 7 5】

前記がんが、心臓：肉腫（血管肉腫、線維肉腫、横紋筋肉腫、脂肪肉腫）、粘液腫、横紋筋腫、線維腫、脂肪腫、及び奇形腫；肺：気管支原性がん（扁平上皮細胞、未分化小細胞、未分化大細胞、腺がん）、肺胞（細気管支）がん、気管支腺腫、肉腫、リンパ腫、軟骨腫性過誤腫、中皮腫；消化管：食道（扁平上皮がん、腺がん、平滑筋肉腫、リンパ腫）、胃（がん腫、リンパ腫、平滑筋肉腫）、膵臓（管腺がん、インスリノーマ、グルカゴノーマ、ガストリノーマ、カルチノイド腫瘍、ピポーマ）、小腸（腺がん、リンパ腫、カル

50

チノイド腫瘍、カボジ肉腫、平滑筋腫、血管腫、脂肪腫、神経線維腫、線維腫）、大腸（腺がん、管状腺腫、絨毛腺腫、過誤腫、平滑筋腫）；泌尿生殖路：腎臓（腺がん、ウィルムス腫瘍（腎芽腫）、リンパ腫、白血病）、膀胱及び尿道（扁平上皮がん、移行上皮がん、腺がん）、前立腺（腺がん、肉腫）、精巣（精上皮腫、奇形腫、胎児がん、奇形がん、絨毛がん、肉腫、間質細胞がん、線維腫、線維腺腫、腺腫様腫瘍、脂肪腫）；肝臓：肝細胞腫（肝細胞がん）、胆管がん、肝芽腫、血管肉腫、肝細胞腺腫、血管腫；胆道：胆嚢がん、十二指腸乳頭部がん、胆管がん；骨：骨原性肉腫（骨肉腫）、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性リンパ腫（細網細胞肉腫）、多発性骨髄腫、悪性巨細胞腫瘍脊索腫、骨軟骨腫（osteochondroma）（骨軟骨性外骨腫）、良性軟骨腫、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液線維腫、類骨骨腫、及び巨細胞腫瘍；神経系：頭蓋骨（骨腫、血管腫、肉芽腫、黄色腫、変形性骨炎）、髄膜（髄膜腫、髄膜肉腫、神経膠腫症）、脳（星状細胞腫、髄芽腫、神経膠腫、上衣腫、胚細胞腫（松果体腫）、多形膠芽腫、乏突起膠腫、神経鞘腫、網膜芽腫、先天性腫瘍）、脊髓神経線維腫、髄膜腫、神経膠腫、肉腫）；婦人科系：子宮（子宮内膜がん（漿液性嚢胞腺がん、粘液性嚢胞腺がん、未分類がん）、顆粒膜鞘細胞腫瘍、セルトリ・ライディッヒ細胞腫瘍、未分化胚細胞腫、悪性奇形腫）、外陰部（扁平上皮がん、上皮内がん、腺がん、線維肉腫、黒色腫）、膣（明細胞がん、扁平上皮がん、ブドウ状肉腫（胎児性横紋筋肉腫）、卵管（がん腫）；血液系：血液（骨髄性白血病（急性及び慢性）、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ性白血病、骨髄増殖性疾患、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群）、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫（悪性リンパ腫）；皮膚：悪性黒色腫、基底細胞がん、扁平上皮がん、カボジ肉腫、ほくろ異形成母斑、脂肪腫、血管腫、皮膚線維腫、ケロイド、乾癬；並びに副腎：神経芽細胞腫からなる群から選択される、請求項1～66及び68～74のいずれか一項に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項76】

前記がんが、KRAS G12D関連がんである、請求項75に記載の方法。

【請求項77】

前記がんが、非小細胞肺癌である、請求項75に記載の方法。

【請求項78】

対象におけるKRAS G12Dがんを治療するための、請求項67に記載の薬学的組成物を含む、キット。

【請求項79】

対象におけるKRAS G12Dがんを治療するための、a) SOS1阻害剤を含む薬学的組成物と、b) 請求項1に記載のKRAS G12D阻害剤を含む薬学的組成物と、を含む、キット。

【請求項80】

前記薬学的組成物の投与のための指示を有する添付文書を更に含む、請求項78又は79に記載のキット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、がんを治療するために有用な併用療法に関する。具体的には、本発明は、セブンスの息子ホモログ1（SOS1）GTP媒介ヌクレオチド交換を阻害する化合物（SOS1阻害剤）及びKRAS G12D阻害剤の治療上有効な組み合わせ、阻害剤を含む薬学的組成物、組成物を含むキット、並びにその使用方法に関する。

【背景技術】

【0002】

Kirstenラット肉腫2ウイルスがん遺伝子ホモログ（「KRAS」）は、小さなGTPaseであり、がん遺伝子のRASファミリーのメンバーである。KRASは、不活性（GDP結合）状態及び活性（GTP結合）状態の間を循環する分子スイッチとして機能し、複数のチロシンキナーゼから受けた上流細胞シグナルを、細胞増殖を含む、多種

多様なプロセスを調節する下流エフェクターに形質転換する（例えば、Alamgeer et al., (2013) *Current Opin Pharmacol.* 13:394-401を参照されたい）。

【0003】

悪性腫瘍における活性化されたKRasの役割は、30年超前に観察された（例えば、Der et al., (1982) *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 79(11):3637-3640を参照されたい）。KRasの異常発現は、全てのがんの最大20%を占め、GTP結合を安定化し、KRasの構成的活性化及び下流シグナル伝達をもたらす発がん性KRas変異は、肺腺がんの25~30%で報告されている（例えば、Samatar and Poulikakos (2014) *Nat Rev Drug Disc* 13(12):928-942 doi:10.1038/nrd428を参照されたい）。KRas一次アミノ酸配列のコドン12及び13でミスセンス変異をもたらす単一ヌクレオチド置換は、肺腺がんにおけるこれらのKRasドライバー変異の約33%を構成し、G12D変異は一般的な活性化変異である（例えば、Li, Balmain and Counter, (2018) *Nat Rev Cancer* Dec;18(12):767-777、Sanchez-Vega, et al, (2018) *Cell*;173, 321-337を参照されたい）。

10

【0004】

悪性腫瘍におけるKRasの周知の役割及び様々な腫瘍タイプにおけるKRasにおけるこれらの頻繁な変異の発見により、KRasは、がん療法のための製薬業界の非常に魅力的な標的となった。がんを治療するためのKRasの阻害剤を開発するための30年の大規模な発見努力にもかかわらず、単一のKRas G12C阻害剤（KRas G12C阻害剤ソトラシブ）のみが、規制当局の承認を得るのに十分な安全性及び／又は有効性を実証している（例えば、FDA Approves First KRAS Inhibitor: Sotorasib. [No authors listed] *Cancer Discov.* 2021 Aug;11(8):OF4. doi:10.1158/2159-8290.CD-NB2021-0362. Epub 2021 Jun 22を参照されたい）。これまでのところ、KRas G12D阻害剤は、規制当局の承認を得るのに十分な安全性及び／又は有効性を実証していない。

20

【0005】

KRas活性を阻害する化合物は、依然として非常に望ましく、グアニンヌクレオチド交換因子などのエフェクターを破壊するもの（例えば、Sun et al., (2012) *Agnew Chem Int Ed Engl.* 51(25):6140-6143 doi:10.1002/anie.201201358を参照されたい）及びKRas G12Dを標的とするもの（例えば、K-Ras (G12D) Has a Potential Allosteric Small Molecule Binding Site, Feng H, Zhang Y, Bos PH, Chambers JM, Dupont MM, Stockwell BR, *Biochemistry*, 2019 May 28;58(21):2542-2554. doi:10.1021/acs.biochem.8b01300. Epub 2019 May 14、及びSecond harmonic generation detection of Ras conformational changes and discovery of a small molecule binder, Donohue E, Khorsand S, Mercado G, Varney KM, Wilder PT, Yu W, MacKerell AD Jr, Alexander P, Van QN, Moree B, Stephen AG, Weber DJ, Salafsky J, McCormick F., *Proc Natl Acad Sci USA* 2019 Aug 27;116(35):17290-17297, doi:10.1073/pnas.1905516116. Epub 2019 Aug 9を参照されたい）を含み、調査中である。明らかに、KRasの阻害剤、特にKRas G12Dを含む、活性化KRas変異体の阻

30

40

50

害剤を開発する継続的な関心及び努力が残っている。

【0006】

本明細書に開示されるKRAS G12D阻害剤は、KRAS G12Dシグナル伝達の強力な阻害剤であり、KRAS G12D変異を有する細胞株のインビトロ増殖を阻害する単剤活性を示すが、任意の所与のKRAS G12D阻害剤の相対効力及び／又は観察される最大効果は、KRAS変異体細胞株間で変動し得る。効力の範囲及び観察された最大効果の理由（複数可）は、完全には理解されていないが、ある特定の細胞株は、異なる固有の耐性を有するようである。したがって、インビトロ及びインビボでKRAS G12D阻害剤の効力、有効性、治療指数、及び／又は臨床的利益を最大化する代替アプローチを開発する必要がある。

10

【0007】

本発明の併用療法は、一態様では、KRAS G12D阻害剤の効力を相乗的に増加させ、本明細書に開示されるKRAS G12D阻害剤の改善された有効性をもたらす。本発明の併用療法は、別の態様では、単剤として本明細書に開示されるKRAS G12D阻害剤での治療と比較して、改善された臨床的利益を患者に提供する。

【0008】

SOS-1阻害剤

Rasファミリーは、v-Ki-ras2カーステンラット肉腫ウイルスがん遺伝子ホモログ（KRAS）、神経芽細胞腫RASウイルスがん遺伝子ホモログ（NRAS）、及びハーベイマウス肉腫ウイルスがん遺伝子（HRAS）を含み、正常な状態及びがんを含む改変された状態における細胞分裂、増殖、及び機能を決定的に調節する（例えば、Simanshu et al., Cell, 2017, 170(1): p. 17-33, Matikas et al., Crit Rev Oncol Hematol, 2017, 110: p. 1-12を参照されたい）。RASタンパク質は、受容体チロシンキナーゼ（RTK）を含む上流シグナルによって活性化され、マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ（MAPK）／細胞外シグナル調節キナーゼ（ERK）経路などのいくつかの下流シグナル伝達経路にシグナルを伝達する。RAS遺伝子又はRAS経路の他の遺伝子の変異又は改変の結果として、RASシグナル伝達の過剰活性化が、がんにおいて頻繁に観察される。RAS及びRASシグナル伝達を阻害する戦略の特定は、がん及びRASによって調節される病状の治療に役立つと予測されている。

20

30

【0009】

RASタンパク質は、不活性のグアノシン二リン酸（GDP）結合状態と活性のグアノシン三リン酸（GTP）結合状態との間を循環するグアノシン三リン酸（GTPase）である。セブンレスの息子ホモログ1（SOS1）は、GDPとGTPとの交換を媒介し、それにより、RASタンパク質を活性化するグアニンヌクレオチド交換因子（GEF）である。RASタンパク質は、GTPase活性化タンパク質（GAP）によって大幅に増強される内因性GTPase活性を介してGTPをGDPに加水分解する。GAP及びGEFを介するこの調節は、正常な状態で活性化及び非活性化が厳密に調節される機構である。3つ全てのRASタンパク質のいくつかの残基での変異が、がんにおいて頻繁に観察され、これらの変異により、RASが主に活性化状態のまま留まるようになる（Sanchez-Vega et al., Cell, 2018, 173: p. 321-337, Li et al., Nature Reviews Cancer, 2018, 18: p. 767-777）。コドン12及びコドン13での変異は、最も頻繁に変異するRAS残基であり、GAPタンパク質とRASとの相互作用を遮断することによってGAP刺激GTP加水分解を防止する。しかしながら、最近の生化学分析により、これらの変異タンパク質が、それらの内因性GTPase活性及び／又は外因性GTPaseに対する部分的感受性に基づいて活性化のためにヌクレオチド循環を依然として必要とすることが実証された。したがって、変異RASタンパク質は、RAS活性化に必要な別の上流シグナル伝達分子であるSOS1又はSHP2などの上流因子の阻害に対して感受性がある（Hillig, 2019, Patricelli, 2016, Lito, 2016, Ni

40

50

chols, 2018)。

【0010】

哺乳動物細胞において特定されている3つの主なRAS-GEFファミリーは、SOS、RAS-GRF、及びRAS-GRPである(Rojas, 2011)。RAS-GRF及びRAS-GRPが、それぞれ、中枢神経系細胞及び造血細胞で発現する一方で、SOSファミリーは遍在的に発現し、RTKシグナル伝達に関与する。SOSファミリーは、SOS1及びSOS2を含み、これらのタンパク質は、およそ70%の配列同一性を共有している。SOS1は、SOS2の急速分解に起因して、SOS2よりもはるかに活性であるようである。マウスSOS2ノックアウトは生存可能であるが、SOS1ノックアウトは胚性致死である。タモキシフェン誘導性SOS1ノックアウトマウスモデルを使用して、成体マウスにおけるSOS1及びSOS2の役割を調べ、SOS1ノックアウトは生存可能であったが、SOS1/2ダブルノックアウトは生存不可能であったことが実証され(Baltanas, 2013)、これは、機能的冗長性を、及びSOS1の選択的阻害がSOS1-RAS活性化疾患の治療に十分な治療指数を有し得ることを示唆している。

10

【0011】

SOSタンパク質は、増殖因子受容体結合タンパク質2(GRB2)との相互作用を介してリン酸化RTKに動員される。原形質膜への動員により、SOSがRASに近接して配置され、SOS媒介RAS活性化が可能になる。SOSタンパク質は、ヌクレオチド交換を促進する結合部位及びGTP結合RASファミリータンパク質と結合してSOSの機能を高めるアロステリック部位を介してRASに結合する(Freedman et al., Proc. Natl. Acad. Sci, USA 2006. 103(45): p. 16692-97)。アロステリック部位への結合は、RAS基質結合部位の立体的閉塞を緩和するため、ヌクレオチド交換に必要とされる。アロステリック部位との相互作用後の触媒部位での活性立体配座の保持は、活性化状態での重要なドメインの強化された相互作用により、単離した状態で維持される。SOS1変異は、ヌーナン症候群、並びに肺腺がん、胎児性横紋筋肉腫、セルトリ細胞精巣腫、及び皮膚顆粒細胞腫を含むいくつかのがんに見られる(例えば、Denayer, E., et al, Genes Chromosomes Cancer, 2010. 49(3): p. 242-52を参照されたい)。

20

30

【0012】

GTPase活性化タンパク質(GAP)は、RASファミリーメンバーの低い内因性GTPase活性を刺激し、それ故に、活性のGTP結合RASタンパク質を不活性のGDP結合RASタンパク質に変換するタンパク質である(例えば、Simanshu, D. K., Cell, 2017, Ras Proteins and their Regulators in Human Diseaseを参照されたい)。GEF SOS1の活性化変化ががんにおいて生じる一方で、GAPのニューロフィブロミン1(NF-1)又はニューロフィブロミン2(NF-2)での不活性化変異及び機能喪失変化も生じ、SOS1活性が対抗されず、かつRASタンパク質を介する経路の下流の活性が上昇する状態が作り出される。

40

【0013】

BI-I-13(別名BI-3406)は、変異型とは無関係にKRASを遮断するSOS1: :汎KRAS阻害剤である。その構造は、CAS番号2230836-55-0に記載されている。BI-3406, a Potent and Selective SOS1-KRAS Interaction Inhibitor, Is Effective in KRAS-Driven Cancers through Combined MEK Inhibition, Hofman M, Gmachl M, Ramharter J, Savarese F, et al, Cancer Discovery, 2021 January doi:10.1158/2159-8290.CD-20-0142を参照されたい。

50

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0014】

【非特許文献1】Alamgeer et al., (2013) *Current Opin Pharmacol.* 13:394-401

【非特許文献2】Der et al., (1982) *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 79 (11):3637-3640

【非特許文献3】Samatar and Poulikakos (2014) *Nat Rev Drug Disc* 13 (12):928-942 doi:10.1038/nrd428

【非特許文献4】Li, Balmain and Counter, (2018) *Nat Rev Cancer* Dec;18 (12):767-777

【非特許文献5】Sanchez-Vega, et al, (2018) *Cell*;173, 321-337

【非特許文献6】FDA Approves First KRAS Inhibitor: Sotorasib. [No authors listed] *Cancer Discov.* 2021 Aug;11 (8):OF4. doi:10.1158/2159-8290.CD-NB2021-0362. Epub 2021 Jun 22

【非特許文献7】Sun et al., (2012) *Agnew Chem Int Ed Engl.* 51 (25):6140-6143 doi:10.1002/anie.201201358

【非特許文献8】K-Ras (G12D) Has a Potential Allosteric Small Molecule Binding Site, Feng H, Zhang Y, Bos PH, Chambers JM, Dupont MM, Stockwell BR, *Biochemistry*, 2019 May 28;58 (21):2542-2554. doi:10.1021/acs.biochem.8b01300. Epub 2019 May 14

【非特許文献9】Second harmonic generation detection of Ras conformational changes and discovery of a small molecule binder, Donohue E, Khorsand S, Mercado G, Varney KM, Wilder PT, Yu W, Mackerell AD Jr, Alexander P, Van QN, Moree B, Stephen AG, Weber DJ, Salafsky J, McCormick F., *Proc Natl Acad Sci USA* 2019 Aug 27;116 (35):17290-17297, doi:10.1073/pnas.1905516116. Epub 2019 Aug 9

【非特許文献10】Simanshu et al. *Cell*, 2017. 170 (1): p. 17-33

【非特許文献11】Matikas et al., *Crit Rev Oncol Hematol*, 2017. 110: p. 1-12

【非特許文献12】Hillig, 2019

【非特許文献13】Patricelli, 2016

【非特許文献14】Lito, 2016

【非特許文献15】Nichols, 2018

【非特許文献16】Rojas, 2011

【非特許文献17】Baltanas, 2013

【非特許文献18】Freedman et al., *Proc. Natl. Acad. Sci, USA* 2006. 103 (45): p. 16692-97

【非特許文献19】Denayer, E., et al, *Genes Chromosomes Cancer*, 2010. 49 (3): p. 242-52

10

20

30

40

50

【非特許文献20】Simanshu, D. K., Cell, 2017, Ras Proteins and their Regulators in Human Disease

【非特許文献21】BI-3406, a Potent and Selective SOS1-KRAS Interaction Inhibitor, Is Effective in KRAS-Driven Cancers through Combined MEK Inhibition, Hofman M, Gmachl M, Ramharter J, Savarese F, et al, Cancer Discovery, 2021 January doi:10.1158/2159-8290.CD-20-0142

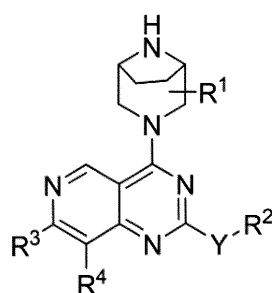
【発明の概要】

10

【0015】

本発明の一態様では、がんの治療を必要とする対象においてがんを治療する方法であって、対象に、治療有効量の、SOS1阻害剤及び式(I)：

【化1】



20

式(I)

のKRAS G12D阻害剤又はその薬学的に許容される塩の組み合わせを投与することを含む、方法が本明細書に提供され、
式中、

R¹は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、C1～C3アルキル、C1～C3シアノアルキル、C1～C3ヒドロキシアルキル、HC(=O)-、-CO₂R⁵、-CO₂N(R⁵)₂、又は5～6員ヘテロアリールであり、

30

Yは、結合、O、又はNR⁵であり、

R²は、水素、-N(R⁵)₂、ヘテロシクリル、C1～C6アルキル、-L-ヘテロシクリル、-L-アリール、-L-ヘテロアリール、-L-シクロアルキル、-L-N(R⁵)₂、-L-NHC(=NH)NH₂、-L-C(O)N(R⁵)₂、-L-C1～C6ハロアルキル、-L-OR⁵、-L-(CH₂OR⁵)(CH₂)_nOR⁵、-L-NR⁵C(O)-アリール、-L-COOH、又は-LC(=O)OC1～C6アルキルであり、-L-NR⁵C(O)-アリールのヘテロシクリル及びアリール部分、並びに-L-ヘテロシクリルのヘテロシクリル部分、並びに-L-シクロアルキルのシクロアルキル部分は、1つ以上のR⁶で任意に置換され得、-L-アリール及び-L-ヘテロアリーのアリール又はヘテロアリールは、1つ以上のR⁷で任意に置換され得、

40

各Lは、独立して、ヒドロキシ、C1～C4ヒドロキシアルキル、又はヘテロアリールで任意に置換されたC1～C4アルキレンであり、

R³は、アリール又はヘテロアリールであり、アリール又はヘテロアリールは、1つ以上のR⁸で任意に置換され、

R⁴は、水素、ハロゲン、又はC1～C3アルキルであり、

各R⁵は、独立して、水素又はC1～C3アルキルであり、

各R⁶は、独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、C1～C3ヒドロキシアルキル、C1～C3アルキル、C1～C3ハロアルキル、C1～C3アルコキシ、シアノ、-Q-フェニル、-Q-フェニルSO₂F、-NHC(O)フェニル、-NHC(O)フェニルSO₂F、C1～C3アルキル置換ピラゾリル、アラC1～C3アルキル、tert-ブチル

50

ジメチルシリルオキシ CH_2- 、 $-\text{N}(\text{R}^5)_2$ 、 $(\text{C}1\sim\text{C}3\text{アルコキシ})\text{C}1\sim\text{C}3$ アルキル、 $(\text{C}1\sim\text{C}3\text{アルキル})\text{C}(=\text{O})$ 、オキソ、 $(\text{C}1\sim\text{C}3\text{ハロアルキル})\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{SO}_2\text{F}$ 、 $(\text{C}1\sim\text{C}3\text{アルコキシ})\text{C}1\sim\text{C}3\text{アルコキシ}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{OC}1\sim\text{C}6\text{アルキル}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{C}1\sim\text{C}6\text{アルキル}$ 、 $-\text{CH}_2$ (ピラゾリル)、 $-\text{CH}_2\text{NH}\text{SO}_2\text{C}1\sim\text{C}6\text{アルキル}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})$ ヘテロシクリル、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}(\text{C}1\sim\text{C}3\text{アルキル})\text{O}(\text{C}1\sim\text{C}3\text{アルキル})$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}(\text{C}1\sim\text{C}3\text{アルキル})\text{O}(\text{C}1\sim\text{C}3\text{アルキル})$ フェニル $(\text{C}1\sim\text{C}3\text{アルキル})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}(\text{C}1\sim\text{C}3\text{アルキル})\text{O}(\text{C}1\sim\text{C}3\text{アルキル})$ フェニル、又は $-\text{OC}(\text{O})$ ヘテロシクリル、 $-\text{CH}_2$ ヘテロシクリルであり、 $-\text{NHC}(\text{O})$ フェニル又は $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}(\text{C}1\sim\text{C}3\text{アルキル})\text{O}(\text{C}1\sim\text{C}3\text{アルキル})$ フェニルのフェニルは、 $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ 又は OH で任意に置換されており、 $-\text{CH}_2$ ヘテロシクリルのヘテロシクリルは、オキソで任意に置換されており、

Qは、結合又はOであり、

各 R^7 は、独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、 $\text{HC}(=\text{O})-$ 、 $\text{C}1\sim\text{C}4$ アルキル、 $\text{C}1\sim\text{C}4$ アルコキシ、 $\text{C}1\sim\text{C}4$ ハロアルキル、 $\text{C}1\sim\text{C}4$ ヒドロキシアルキル、又は $-\text{N}(\text{R}^5)_2$ であり、

各 R^8 は、独立して、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、 $\text{C}1\sim\text{C}4$ アルキル、 $-\text{S}-\text{C}1\sim\text{C}3$ アルキル、 $\text{C}2\sim\text{C}4$ アルケニル、 $\text{C}2\sim\text{C}4$ アルキニル、 $\text{C}2\sim\text{C}4$ ヒドロキシアルキニル、 $\text{C}1\sim\text{C}3$ シアノアルキル、トリアゾリル、 $\text{C}1\sim\text{C}3$ ハロアルキル、 $-\text{O}-\text{C}1\sim\text{C}3$ ハロアルキル、 $-\text{S}-\text{C}1\sim\text{C}3$ ハロアルキル、 $\text{C}1\sim\text{C}3$ アルコキシ、ヒドロキシ $\text{C}1\sim\text{C}3$ アルキル、 $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^5)_2$ 、 $-\text{C}3\sim\text{C}4$ アルキニル $(\text{NR}^5)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)_2$ 、ジューテロ $\text{C}2\sim\text{C}4$ アルキニル、 $(\text{C}1\sim\text{C}3\text{アルコキシ})\text{ハロC}1\sim\text{C}3\text{アルキル}$ 、又は $\text{C}3\sim\text{C}6$ シクロアルキルであり、当該 $\text{C}3\sim\text{C}6$ シクロアルキルは、ハロゲン又は $\text{C}1\sim\text{C}3$ アルキルで任意に置換されている。

【0016】

本発明の一態様では、KRas G12D阻害剤は、化合物MRTX1133又はMRTX1133類似体、及びWIPO公報WO2021/041671に開示及び記載される化合物のいずれかなどの関連化合物を含み、Ex. 252(MRTX1133)、4-(4-(1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-7-イル)-5-エチニル-6-フルオロナフタレン-2-オール、Ex. 243、4-(4-(1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-7-イル)-5-エチニルナフタレン-2-オール、Ex. 246、4-(4-(1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-7-イル)-5, 6-ジフルオロナフタレン-2-オール、Ex. 251、4-(4-(1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-7-イル)-5-クロロナフタレン-2-オール、Ex. 253、4-(4-(1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-7-イル)-5-エチル-6-フルオロナフタレン-2-オール、Ex. 259、4-(4-(1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリ

10

20

30

40

50

ミジン-7-イル)-5-エチルナフタレン-2-オール、及びEx. 282、4-(4-(1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-((2R, 7aS)-2-フルオロヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-7-イル)-5-フルオロナフタレン-2-オール、又はそれらの薬学的に許容される塩及び薬学的に許容される賦形剤を含むが、これらに限定されない。

【0017】

本発明の別の態様では、治療有効量のSOS-1阻害剤及び式IのKRas G12D阻害剤化合物、又はそれらの薬学的に許容される塩、並びに薬学的に許容される賦形剤の組み合わせを含む方法における使用のための、薬学的組成物が提供される。

10

【0018】

本発明の一態様では、がんの治療を必要とする対象においてがんを治療する方法であって、対象に、治療有効量の、SOS-1阻害剤、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物、及び式(I)のKRAS G12D阻害剤、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物の組み合わせを投与することを含む、方法が本明細書に提供される。一実施形態では、がんは、KRas G12D関連がんである。一実施形態では、KRas G12D関連がんは、膵臓がん、大腸がん、子宮内膜がん、及び非小細胞肺癌である。

【0019】

本発明のいくつかの態様では、KRas G12D阻害剤化合物及びSOS-1阻害剤は、提供される組成物及び方法における唯一の活性剤である。

20

【0020】

提供される組成物及び方法に好適なSOS-1阻害剤の例としては、BI-3406 (別名BI-I-13) (Boehringer Ingelheim) 及び関連化合物、例えば、BI-170963 (Boehringer Ingelheim) が挙げられるが、これらに限定されない。

【0021】

更に別の態様では、本発明は、KRas G12D阻害剤に対するがん細胞の感受性を増加させるための方法であって、がん細胞を、治療有効量の、式(I)のKRas G12D阻害剤化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物、及びSOS-1阻害剤、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物の組み合わせと接触させることを含み、SOS-1阻害剤が、KRas G12D阻害剤に対するがん細胞の感受性を相乗的に増加させる、方法を提供する。一実施形態では、接触は、インビトロで行われる。一実施形態では、接触は、インビボで行われる。

30

【0022】

また本明細書では、がんの治療を必要とする対象においてがんを治療するための方法であって、(a) (例えば、規制当局承認の、例えば、FDA承認の、アッセイ又はキットを使用して決定されるように) がんがKRas G12D変異に関連していること (例えば、KRas G12D関連がん) を決定することと、(b) 患者に、治療有効量のSOS-1阻害剤、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物、及び式IのKRas G12D阻害剤化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物の組み合わせを投与することと、を含み、SOS-1阻害剤が、KRas G12D阻害剤に対するKRas G12D関連がんの感受性を相乗的に増加させる、方法が提供される。

40

【0023】

また、本明細書において、SOS-1阻害剤、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物、及び式(I)のKRas G12D阻害剤化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物を含む、キットが提供される。また、KRas G12Dがんを治療することにおける使用のための、SOS-1阻害剤、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物、及び式(I)のKRas G12D阻害剤化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物を含む、キットが提供される。

50

【0024】

関連態様では、本発明は、SOS1阻害剤、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物、及び式(I)のKRAS G12D阻害剤化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物を、対象におけるがん細胞の増殖を阻害するのに有効な量で含有する、キットを提供する。いくつかの場合におけるキットは、SOS1阻害剤、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物、及び式(I)のKRAS G12D阻害剤化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物の投与についての指示を有する添付文書を含む。添付文書は、使用者に、SOS1阻害剤、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物を、式(I)のKRAS G12D阻害剤化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物と組み合わせて使用するための、1セットの指示を提供し得る。

10

【0025】

本明細書に記載される方法のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、本発明の組成物又は方法での治療前に、患者は、化学療法、標的化抗がん剤、放射線療法、及び手術のうちの1つ以上で治療され、任意に、以前の治療は不成功であり、かつ／又は患者は、手術が実施され、任意に、手術は不成功であり、かつ／又は患者は、白金系化学療法剤で治療され、任意に、患者は白金系化学療法剤での治療に非応答性であると以前に決定されており、かつ／又は患者は、キナーゼ阻害剤で治療され、任意に、キナーゼ阻害剤での以前の治療は不成功であり、かつ／又は患者は、1つ以上の他の治療剤（複数可）で治療された。

20

【図面の簡単な説明】

【0026】

【図1】単独及びBI-I-13（別名BI-3406）との組み合わせでの、MRTX 1133についてのマウス異種移植片における平均腫瘍体積を示す（Panc0203 膵臓がん細胞株）。

【図2】

【発明を実施するための形態】

【0027】

本発明は、KRAS G12Dがんを治療するための併用療法に関する。具体的には、本発明は、がんの治療を必要とする対象においてがんを治療する方法であって、対象に、治療有効量の、SOS1阻害剤、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物、及び式(I)のKRAS G12D阻害剤、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物の組み合わせを投与することを含む、方法、治療有効量の阻害剤を含む薬学的組成物、組成物を含むキット、並びにその使用方法に関する。

30

【0028】

SOS1阻害剤、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物と、KRAS G12D阻害剤、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物との組み合わせは、KRAS G12Dを発現するがん細胞に対する、式(I)のKRAS G12D阻害剤化合物の効力を相乗的に増加させ、それによって、式(I)のKRAS G12D阻害剤化合物、又はその薬学的に許容される塩の有効性及び治療指標を増加させる。

40

【0029】

定義

特に定義しない限り、本明細書で使用される全ての技術用語及び科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者によって一般に理解されるものと同じ意味を有する。本明細書で言及される全ての特許、特許出願、及び刊行物は、参照により組み込まれる。

【0030】

本明細書で使用される場合、「KRAS G12D」は、アミノ酸位置12でのグリシンについてのアスパラギン酸のアミノ酸置換を含有する哺乳動物KRASタンパク質の変異体形態を指す。ヒトKRASについてのアミノ酸コドン及び残基位置の割り当ては、UniProtKB/Swiss-Prot P01116: Variant p. Gly

50

1 2 A s p によって特定されたアミノ酸配列に基づく。

【0031】

本明細書で使用される場合、「K R a s G 1 2 D 阻害剤」は、本明細書に記載されるような、式 (I) によって表される本発明の化合物を指す。これらの化合物は、K R a s G 1 2 D の酵素活性の全部又は一部を負に調節又は阻害することができる。一実施形態では、K R a s G 1 2 D 阻害剤は、化合物番号 1 ~ 4 5 8 (W O 2 0 2 1 / 0 4 1 6 7 1 において付番される) から選択される化合物、又はその薬学的に許容される塩である。

【0032】

本明細書で使用される「K R a s G 1 2 D 関連疾患又は障害」は、K R a s G 1 2 D 変異に関連するか、それによって媒介されるか、又はそれを有する疾患又は障害を指す。K R a s G 1 2 D 関連疾患又は障害の非限定的な例は、K R a s G 1 2 D 関連がんである。

10

【0033】

本明細書で使用される場合、「S O S 1」は、哺乳動物のセブンレスの息子ホモログ 1 (S O S 1) 酵素を指す。

【0034】

本明細書で使用される場合、「S O S 1 阻害剤」は、S O S 1 の R a s ファミリー変異体又は S O S 1 活性化変異との相互作用の全て若しくは一部を負に調節若しくは阻害し、それにより、R a s ファミリーメンバー-S O S 1 複合体のヌクレオチド交換活性を低下させる及び／又は調節することができる化合物を指す。

20

【0035】

本明細書で使用される場合、交換可能に使用される「対象」、「個体」、又は「患者」という用語は、マウス、ラット、他のげっ歯類、ウサギ、イヌ、ネコ、ブタ、ウシ、ヒツジ、ウマ、霊長類、及びヒトなどの哺乳動物を含む、任意の動物を指す。いくつかの実施形態では、患者は、ヒトである。いくつかの実施形態では、対象は、治療及び／又は予防される疾患又は障害の少なくとも 1 つの症状を経験及び／又は示している。いくつかの実施形態では、対象は、(例えば、規制当局承認の、例えば、F D A 承認の、アッセイ又はキットを使用して決定されるように) K R a s G 1 2 D 変異を有するがんを有すると特定又は診断されている。いくつかの実施形態では、対象は、(例えば、規制当局承認の、例えば、F D A 承認の、アッセイ又はキットを使用して決定されるように) K R a s G 1 2 D 変異について陽性である腫瘍を有する。対象は、K R a s G 1 2 D 変異について陽性である (例えば、規制当局承認の、例えば、F D A 承認の、アッセイ又はキットを使用して陽性として特定される) 腫瘍 (複数可) を有する対象であり得る。対象は、その腫瘍が K R a s G 1 2 D 変異を有する (例えば、腫瘍が規制当局承認の、例えば、F D A 承認の、キット又はアッセイを使用してそのように特定されている) 対象であり得る。いくつかの実施形態では、対象は、K R a s G 1 2 D 遺伝子関連がんを有する疑いがある。いくつかの実施形態では、対象は、対象が K R a s G 1 2 D を有する腫瘍を有することを示す臨床記録を有する (任意に、臨床記録は、対象が本明細書に提供される組成物のうちのいずれかで治療されるべきであることを示す)。

30

【0036】

「小児患者」という用語は、本明細書で使用される場合、診断又は治療の時点で 1 6 歳未満の患者を指す。「小児」という用語は、新生児 (出生から生後 1 ヶ月まで)、乳児 (1 ヶ月から 2 歳まで)、子供 (2 歳から 1 2 歳まで)、及び青年 (1 2 歳から 2 1 歳まで (2 2 歳の誕生日までを含むが、2 2 歳の誕生日は含まない)) を含む様々な亜集団に更に分けることができる。B e r h m a n R E , K l i e g m a n R , A r v i n A M , N e l s o n W E . N e l s o n T e x t b o o k o f P e d i a t r i c s , 1 5 t h E d . P h i l a d e l p h i a : W . B . S a u n d e r s C o m p a n y , 1 9 9 6 , R u d o l p h A M , e t a l . R u d o l p h ' s P e d i a t r i c s , 2 1 s t E d . N e w Y o r k : M c G r a w - H i l l , 2 0 0 2 , 及び A v e r y M D , F i r s t L R . P e d i a t r i c M e d i c i n e , 2

40

50

nd Ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1994.
【0037】

本明細書に記載される方法又は使用のいずれかのいくつかの実施形態では、アッセイは、患者が、患者（例えば、KRAS G12D関連がんを有することが疑われる患者、KRAS G12D関連がんの1つ以上の症状を有する患者、及び／又はKRAS G12D関連がんを発症する増加したリスクを有する患者）からの試料（例えば、生体試料又はパラフィン包埋生検試料などの生検試料）を使用して、患者がKRAS G12D変異を有するかを決定するために使用され、例えば、次世代シーケンシング、免疫組織化学、蛍光顕微鏡検査、ブレイクアパートFISH分析、サザンブロッティング、ウェスタンブロッティング、FACS分析、ノーザンブロッティング、及びPCRベースの増幅（例えば、RT-PCR、定量リアルタイムRT-PCR、対立遺伝子特異的ジェノタイピング、又はddPCR）を含むことができる。当該技術分野で周知であるように、アッセイは、典型的には、例えば、少なくとも1つの標識核酸プローブ又はその少なくとも1つの標識抗体若しくは抗原結合断片を用いて実施される。

【0038】

「規制当局」という用語は、国による薬学的薬剤の医療使用の承認のための国の機関を指す。例えば、規制機関の非限定的な例は、米国食品医薬品局（FDA）である。

【0039】

「アミノ」という用語は、 $-NH_2$ を指す。

【0040】

「アシル」という用語は、 $-C(O)CH_3$ を指す。

【0041】

本明細書で使用される「アルキル」という用語は、1、2、又は3個の置換基で任意に置換されている1～12個の炭素原子、1～8個の炭素原子、1～6個の炭素原子、又は1～3個の炭素原子を有する直鎖及び分岐鎖脂肪族基を指す。アルキル基の例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、及びヘキシルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0042】

「ハロアルキル」という用語は、1個以上の水素がハロゲンによって置き換えられているアルキル鎖を指す。ハロアルキルの例は、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、及びフルオロメチルである。

【0043】

「ハロアルキルオキシ」という用語は、 $-O-$ ハロアルキルを指す。

【0044】

「アルキレン」基は、2つの他の化学基の間に位置し、それらを連結するように機能する、上記の本明細書に定義されるようなアルキル基である。例示的なアルキレン基としては、限定なしに、メチレン、エチレン、プロピレン、及びブチレンが挙げられる。

【0045】

「アルコキシ」という用語は、 $-OC_{1\sim6}$ アルキルを指す。

【0046】

本明細書で使用される「シクロアルキル」という用語は、3～12個の炭素、例えば、3～8個の炭素、更なる例としては、3～6個の炭素を有する飽和及び部分不飽和環状炭化水素基を含み、シクロアルキル基は加えて、任意に置換されている。シクロアルキル基の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチル、及びシクロオクチルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0047】

「ヘテロアルキル」という用語は、上記の本明細書に定義されるような、鎖中の1個以上の炭素原子が、O、S、及びNからなる群から選択されるヘテロ原子によって置き換えられている、アルキル基を指す。

【0048】

本明細書で使用される場合、「ヒドロキシアルキル」という用語は、 -アルキル-OH を指す。

【0049】

「ジヒドロキシアルキル」という用語は、2つの炭素原子が各々ヒドロキシル基で置換されている、本明細書に定義されるアルキル基を指す。

【0050】

「アルキルアミニル」という用語は、 $\text{-NR}^x\text{-アルキル}$ を指し、 R^x は、水素である。一実施形態では、 R^x は、水素である。

【0051】

「ジアルキルアミニル」という用語は、 $\text{-N(R}^y)_2$ を指し、各 R^y は、 $C_1 \sim C_3$ アルキルである。

【0052】

「アルキルアミニルアルキル」という用語は、 $\text{-アルキル-NR}^x\text{-アルキル}$ を指し、 R^x は、水素である。一実施形態では、 R^x は、水素である。

【0053】

「ジアルキルアミニルアルキル」という用語は、 $\text{-アルキル-N(R}^y)_2$ を指し、各 R^y は、 $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、 $\text{-アルキル-N(R}^y)_2$ のアルキルは、ヒドロキシ又はヒドロキシアルキルで任意に置換され得る。

【0054】

「アリール」基は、任意に置換されている、1～3個の芳香環を含む $C_6 \sim C_{14}$ 芳香族部分である。一実施形態として、アリール基は、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール基である。アリール基の例として、限定なしに、フェニル、ナフチル、アントラセニル、フルオレニル、及びジヒドロベンゾフラニルが挙げられる。

【0055】

「アラルキル」又は「アリールアルキル」基は、アルキル基に共有結合したアリール基を含み、そのいずれも、独立して、任意に置換又は非置換であり得る。アラルキル基の例は、限定なしに、ベンジル、フェネチル、及びナフチルメチルを含む、($C_1 \sim C_6$)アルキル($C_6 \sim C_{10}$)アリールである。置換アラルキルの例は、アルキル基がヒドロキシアルキルで置換されている。

【0056】

「ヘテロシクリル」又は「複素環式」基は、約3～約12個の原子、例えば、4～8個の原子を有する環構造であり、1個以上の原子は、N、O、及びSからなる群から選択され、環原子の残りは、炭素である。ヘテロシクリルは、単環式、二環式、スピロ環式、又は架橋環系であり得る。複素環式基は、1つ以上の位置で炭素又は窒素上の R^7 で任意に置換されており、 R^7 は、式Iについて定義される通りである。複素環式基はまた、独立して、窒素上でアルキル、アリール、アラルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリールカルボニル、アリールスルホニル、アルコキシカルボニル、アラルコキシカルボニル、又は硫黄上でオキソ若しくは低級アルキルで任意に置換されている。複素環式基の例としては、限定なしに、エポキシ、アゼチジニル、アジリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピロリジニル、ピロリジノニル、ピペリジニル、ピペラジニル、イミダゾリジニル、チアゾリジニル、ジチアニル、トリチアニル、ジオキサラニル、オキサゾリジニル、オキサゾリジノニル、デカヒドロキノリニル、ピペリドニル、4-ピペリジノニル、チオモルホリニル、チオモルホリニル1,1二酸化物、モルホリニル、オキサゼパニル、アザビシクロヘキサン、アザビシクロヘプタン、及びオキサアザビシクロヘプタンが挙げられる。隣接する環状O及び／又はS原子を有する化合物が、特にこの用語の範囲から除外される。

【0057】

「ヘテロシクリルアルキル」という用語は、アルキルリンカーを介して分子の残りの部分に結合した、本明細書において定義されるヘテロシクリル基を指し、ヘテロシクリルア

10

20

30

40

50

ルキルのアルキルリンカーは、ヒドロキシ又はヒドロキシアルキルで任意に置換され得る。

【0058】

本明細書で使用される場合、「ヘテロアリール」という用語は、5～14個の環原子、好ましくは5、6、9、又は10個の環原子を有し、環状アレイにおいて共有される6、10、又は14個の π 電子を有して、並びに炭素原子に加えて、N、O、及びSからなる群から選択される環当たり1～3個のヘテロ原子を有する基を指す。ヘテロアリール基の例としては、アクリジニル、アゾシニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、ベンズチアゾリル、ベンズトリアゾリル、ベンズテトラゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズイミダゾリニル、カルバゾリル、4aH-カルバゾリル、カルボリニル、クロマニル、クロメニル、シンノリニル、フラニル、フラザニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、1H-インダゾリル、インドレニル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、3H-インドリル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、メチレンジオキシフェニル、ナフチリジニル、オクタヒドロイソキノリニル、オキサジアゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,2,5-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、ピリミジニル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチイニル、フェノキサジニル、フタラジニル、ピペロニル、プテリジニル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドオキサゾール、ピリドイミダゾール、ピリドチアゾール、ピリジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリニル、2H-ピロリル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、4H-キノリジニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラゾリル、6H-1,2,5-チアジニル、1,2,3-チアジニル、1,2,4-チアジニル、1,2,5-チアジニル、1,3,4-チアジニル、チアントレニル、チアゾリル、チエニル、チエノチアゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル、チオフェニル、トリアジニル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、1,2,5-トリアゾリル、1,3,4-トリアゾリル、及びキサンテニルが挙げられる。

10

20

30

【0059】

「ヘテロアリールアルキル」基は、アルキル基に共有結合したヘテロアリール基を含み、ラジカルは、アルキル基上にあり、そのいずれも、独立して、任意に置換又は非置換である。ヘテロアリールアルキル基の例としては、C₁～C₆アルキル基に結合した5、6、9、又は10個の環原子を有するヘテロアリール基が挙げられる。ヘテロアリールアルキル基の例としては、ピリジルメチル、ピリジルエチル、ピロリルメチル、ピロリルエチル、イミダゾリルメチル、イミダゾリルエチル、チアゾリルメチル、チアゾリルエチル、ベンゾイミダゾリルメチル、ベンゾイミダゾリルエチル、キナゾリニルメチル、キノリニルメチル、キノリニルエチル、ベンゾフラニルメチル、インドリニルエチル、イソキノリニルメチル、イソキノリニルエチル、シンノリニルメチル、及びベンゾチオフェニルエチルが挙げられる。隣接する環状O及び／又はS原子を有する化合物が、特にこの用語の範囲から除外される。

40

【0060】

本明細書で使用される場合、化合物の「有効量」は、望ましい標的、すなわち、SOS1又はKRas G12Dの活性を負に調節するか又は阻害するのに十分な量である。そのような量は、単一投与量として投与され得るか、又はレジメンに従って投与され得、それによって効果的である。

【0061】

本明細書で使用される場合、化合物の「治療有効量」は、症状を緩和若しくは何らかの方法で低減する、又は状態の進行を停止若しくは逆転する、又はSOS1若しくはKRas

50

s G 1 2 D の活性を負に調節若しくは阻害するのに十分な量である。そのような量は、単一投与量として投与され得るか、又はレジメンに従って投与され得、それによって効果的である。

【0062】

本明細書で使用される場合、2つの化合物の「組み合わせの治療有効量」は、組み合わせにおける各化合物の治療有効量と比較して、すなわち、単に相加的であることを超えて、組み合わせの活性と一緒に相乗的に増加させる量である。代替的に、インビボで、治療有効量の、S O S 1 阻害剤、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物、及び式 (I) の K R a s G 1 2 D 阻害剤化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物の組み合わせは、K R a s G 1 2 D 阻害剤のみでの治療と比較して対象における増加した全生存期間 (「O S」) をもたらす。一実施形態では、治療有効量の、S O S 1 阻害剤、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物、及び式 (I) の K R a s G 1 2 D 阻害剤化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物の組み合わせは、K R a s G 1 2 D 阻害剤のみでの治療と比較して対象における増加した無増悪生存期間 (「P F S」) をもたらす。一実施形態では、治療有効量の、S O S 1 阻害剤、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物、及び式 (I) の K R a s G 1 2 D 阻害剤化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物の組み合わせは、K R a s G 1 2 D 阻害剤のみでの治療と比較して対象における増加した腫瘍退縮をもたらす。一実施形態では、治療有効量の、S O S 1 阻害剤、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物、及び式 (I) の K R a s G 1 2 D 阻害剤化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物の組み合わせは、K R a s G 1 2 D 阻害剤のみでの治療と比較して対象における増加した腫瘍成長阻害をもたらす。一実施形態では、治療有効量の、S O S 1 阻害剤、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物、及び式 (I) の K R a s G 1 2 D 阻害剤化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物の組み合わせは、K R a s G 1 2 D 阻害剤のみでの治療と比較して対象における安定期間の改善をもたらす。組み合わせにおける各化合物の量は、組み合わせが相乗的である限り、単剤療法として単独で投与されるとき各化合物の治療有効量と同じであるか又は異なり得る。そのような量は、単一投与量として投与され得るか、又はレジメンに従って投与され得、それにより効果的である。

【0063】

本明細書で使用される場合、治療は、状態、障害、又は疾患の症状又は病理が緩和されるか又はそうでなければ有利に改変される、任意の方法を指す。治療はまた、本明細書における組成物の任意の薬学的使用を包含する。

【0064】

本明細書で使用される場合、特定の薬学的組成物の投与による特定の障害の症状の緩和は、永久的であっても一時的であっても、持続性であっても一過性であっても、組成物の投与に起因し得るか又は関連し得る、任意の軽減を指す。

【0065】

本明細書で使用される場合、「約」という用語は、数値的に定義されたパラメータ (例えば、K R A S 阻害剤若しくは S O S 1 阻害剤若しくはその薬学的に許容される塩の用量、又は本明細書に記載される併用療法での治療時間の長さ) を修飾するために使用されるとき、パラメータが、そのパラメータについて記載された数値を最大 10 % 下回って又は上回って変動し得ることを意味する。例えば、約 5 m g / k g の用量は、4 . 5 m g / k g と 5 . 5 m g / k g との間で変動し得る。「約」は、パラメータのリストの最初に使用されるとき、各パラメータを修飾することを意味する。例えば、約 0 . 5 m g 、 0 . 7 5 m g 、又は 1 . 0 m g は、約 0 . 5 m g 、約 0 . 7 5 m g 、又は約 1 . 0 m g を意味する。同様に、約 5 % 以上、10 % 以上、15 % 以上、20 % 以上、及び 25 % 以上は、約 5 % 以上、約 10 % 以上、約 15 % 以上、約 20 % 以上、及び約 25 % 以上を意味する。

【0066】

阻害剤化合物

本発明の一態様では、がんの治療を必要とする対象においてがんを治療する方法であって、対象に、治療有効量の、SOS1阻害剤、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物、及び式(I)のKRAS G12D阻害剤、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物の組み合わせを投与することを含む、方法が本明細書に提供される。

【0067】

1. SOS1阻害剤

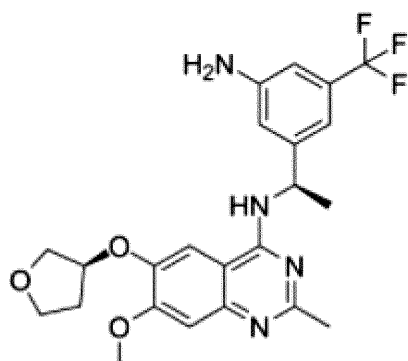
SOS1阻害剤は、SOS1とRasファミリーメンバーとの間の相互作用を遮断し、KRasの活性GTP結合型への再循環を防止し、それ故に、広範ながん、特にRasファミリーメンバー関連がんの治療的利益を提供し得る。これらの化合物は、Ras関連がん、SOS1関連がん、及びNF1/NF2関連がんを含む様々な形態のがんを治療するために、細胞におけるSOS1-KRas相互作用を遮断することによってKRasの活性を負に調節する。

10

【0068】

本発明の目的のために使用することができる1つのSOS1阻害剤は、BI-I-13（別名BI-3406）である。その構造は、<https://cancerdiscovery.aacrjournals.org/content/11/1/142>で見つけることができる。これは、以下の構造を有する。

【化2】



20

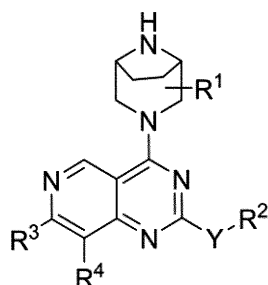
30

【0069】

2. KRAS G12D阻害剤

一実施形態では、方法において使用されるKRAS G12D阻害剤は、式(I)：

【化3】



式(I)

40

の化合物又はその薬学的に許容される塩であり、
式中、

R¹は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、C1～C3アルキル、C1～C3シアノアルキル、C1～C3ヒドロキシアルキル、HC(=O)-、-CO₂R⁵、-CO₂N(R⁵)₂、又は5～6員ヘテロアリールであり、

Yは、結合、O、又はNR⁵であり、

50

R^2 は、水素、 $-N(R^5)_2$ 、ヘテロシクリル、 $C1 \sim C6$ アルキル、 $-L$ -ヘテロシクリル、 $-L$ -アリール、 $-L$ -ヘテロアリール、 $-L$ -シクロアルキル、 $-L-N(R^5)_2$ 、 $-L-NHC(=NH)NH_2$ 、 $-L-C(O)N(R^5)_2$ 、 $-L-C1 \sim C6$ ハロアルキル、 $-L-OR^5$ 、 $-L-(CH_2OR^5)(CH_2)_nOR^5$ 、 $-L-NR^5C(O)-$ アリール、 $-L-COOH$ 、又は $-LC(=O)OC1 \sim C6$ アルキルであり、 $-L-NR^5C(O)-$ アリールのヘテロシクリル及びアリール部分、並びに $-L$ -ヘテロシクリルのヘテロシクリル部分、並びに $-L$ -シクロアルキルのシクロアルキル部分は、1つ以上の R^6 で任意に置換され得、 $-L$ -アリール及び $-L$ -ヘテロアリのールのアリール又はヘテロアリールは、1つ以上の R^7 で任意に置換され得、

各 L は、独立して、ヒドロキシ、 $C1 \sim C4$ ヒドロキシアルキル、又はヘテロアリールで任意に置換された $C1 \sim C4$ アルキレンであり、

R^3 は、アリール又はヘテロアリールであり、アリール又はヘテロアリールは、1つ以上の R^8 で任意に置換され、

R^4 は、水素、ハロゲン、又は $C1 \sim C3$ アルキルであり、

各 R^5 は、独立して、水素又は $C1 \sim C3$ アルキルであり、

各 R^6 は、独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、 $C1 \sim C3$ ヒドロキシアルキル、 $C1 \sim C3$ アルキル、 $C1 \sim C3$ ハロアルキル、 $C1 \sim C3$ アルコキシ、シアノ、 $-Q$ -フェニル、 $-Q$ -フェニル SO_2F 、 $-NHC(O)$ フェニル、 $-NHC(O)$ フェニル SO_2F 、 $C1 \sim C3$ アルキル置換ピラゾリル、アラ $C1 \sim C3$ アルキル-、*tert*-ブチルジメチルシリルオキシ CH_2 -、 $-N(R^5)_2$ 、 $(C1 \sim C3$ アルコキシ) $C1 \sim C3$ アルキル-、 $(C1 \sim C3$ アルキル) $C(=O)$ 、オキソ、 $(C1 \sim C3$ ハロアルキル) $C(=O)-$ 、 $-SO_2F$ 、 $(C1 \sim C3$ アルコキシ) $C1 \sim C3$ アルコキシ、 $-CH_2OC(O)N(R^5)_2$ 、 $-CH_2NHC(O)OC1 \sim C6$ アルキル、 $-CH_2NHC(O)N(R^5)_2$ 、 $-CH_2NHC(O)C1 \sim C6$ アルキル、 $-CH_2$ (ピラゾリル)、 $-CH_2NH SO_2C1 \sim C6$ アルキル、 $-CH_2OC(O)$ ヘテロシクリル、 $-OC(O)N(R^5)_2$ 、 $-OC(O)NH(C1 \sim C3$ アルキル) $O(C1 \sim C3$ アルキル)、 $-OC(O)NH(C1 \sim C3$ アルキル) $O(C1 \sim C3$ アルキル)フェニル($C1 \sim C3$ アルキル) $N(CH_3)_2$ 、 $-OC(O)NH(C1 \sim C3$ アルキル) $O(C1 \sim C3$ アルキル)フェニル、又は $-OC(O)$ ヘテロシクリル、 $-CH_2$ ヘテロシクリルであり、 $-NHC(O)$ フェニル又は $-OC(O)NH(C1 \sim C3$ アルキル) $O(C1 \sim C3$ アルキル)フェニルのフェニルは、 $-C(O)H$ 又は OH で任意に置換されており、 $-CH_2$ ヘテロシクリルのヘテロシクリルは、オキソで任意に置換されており、

Q は、結合又は O であり、

各 R^7 は、独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、 $HC(=O)-$ 、 $C1 \sim C4$ アルキル、 $C1 \sim C4$ アルコキシ、 $C1 \sim C4$ ハロアルキル、 $C1 \sim C4$ ヒドロキシアルキル、又は $-N(R^5)_2$ であり、

各 R^8 は、独立して、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、 $C1 \sim C4$ アルキル、 $-S-C1 \sim C3$ アルキル、 $C2 \sim C4$ アルケニル、 $C2 \sim C4$ アルキニル、 $C2 \sim C4$ ヒドロキシアルキニル、 $C1 \sim C3$ シアノアルキル、トリアゾリル、 $C1 \sim C3$ ハロアルキル、 $-O-C1 \sim C3$ ハロアルキル、 $-S-C1 \sim C3$ ハロアルキル、 $C1 \sim C3$ アルコキシ、ヒドロキシ $C1 \sim C3$ アルキル、 $-CH_2C(=O)N(R^5)_2$ 、 $-C3 \sim C4$ アルキニル(NR^5) $_2$ 、 $-N(R^5)_2$ 、ジューテロ $C2 \sim C4$ アルキニル、 $(C1 \sim C3$ アルコキシ)ハロ $C1 \sim C3$ アルキル-、又は $C3 \sim C6$ シクロアルキルであり、当該 $C3 \sim C6$ シクロアルキルは、ハロゲン又は $C1 \sim C3$ アルキルで任意に置換されている。

【0070】

本明細書に開示される方法において有用な、式(I)のKRas G12D阻害剤化合物の非限定的な例は、以下の構造を含む、化合物番号1~458(WO2021/041671において付番される)、又はその薬学的に許容される塩からなる群から選択される：一実施形態では、KRas G12D阻害剤は、

10

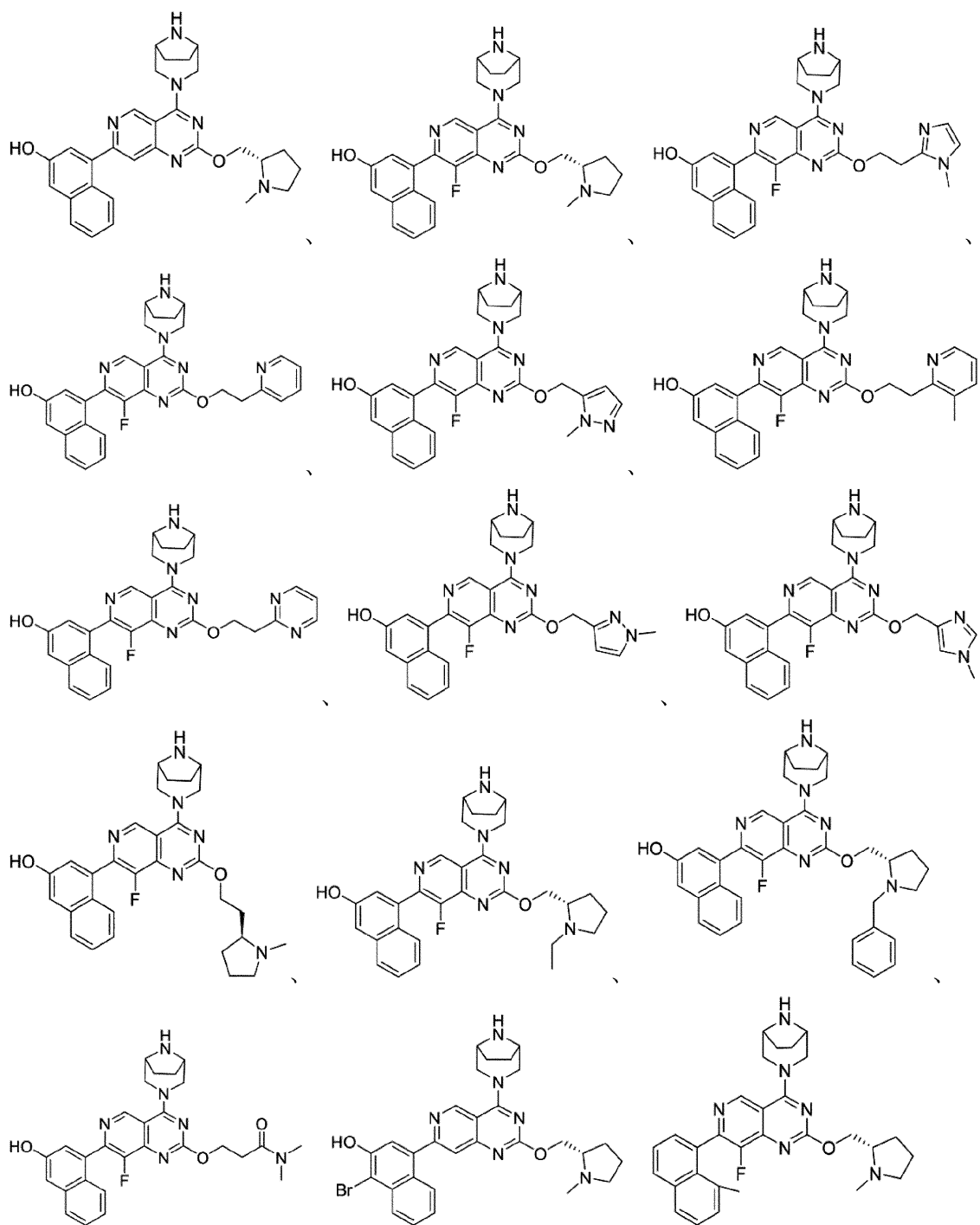
20

30

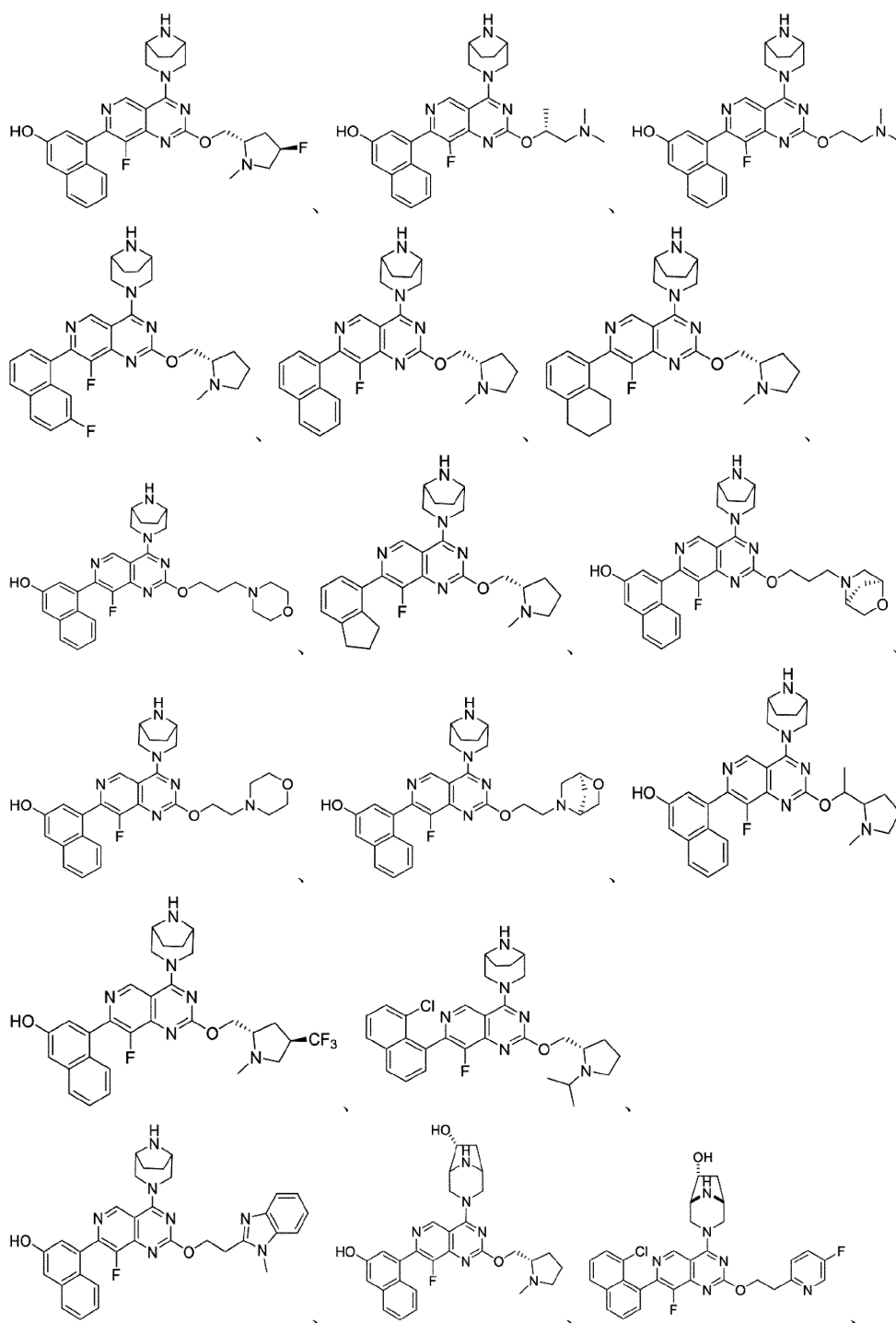
40

50

【化 4 - 1】



【化 4 - 2】



10

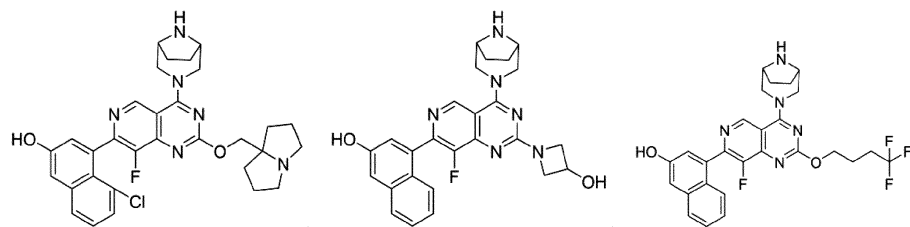
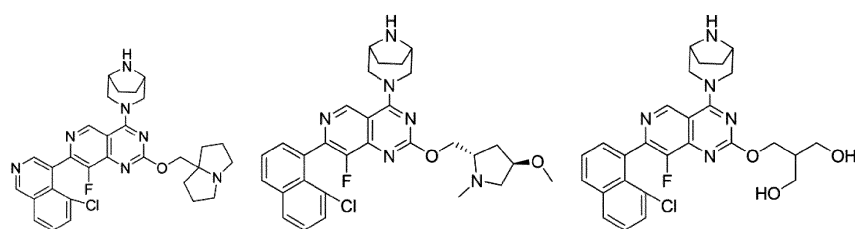
20

30

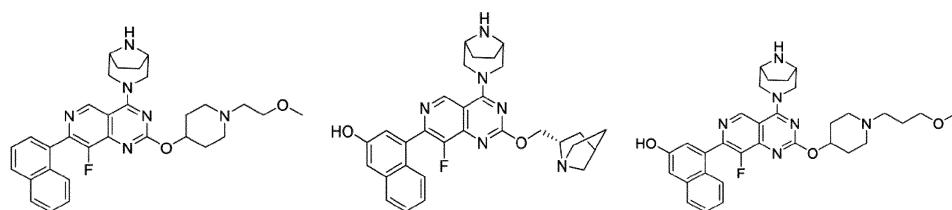
40

50

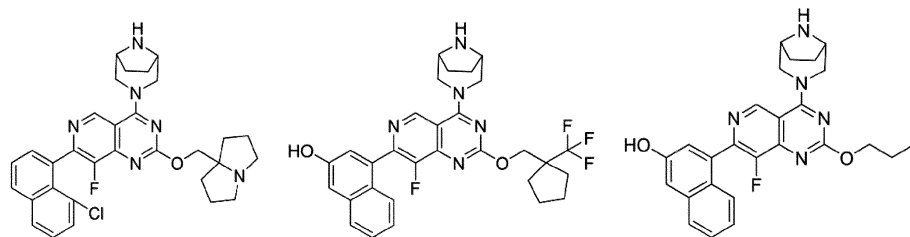
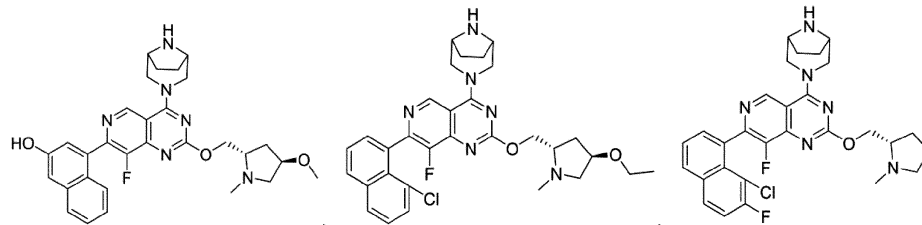
【化 4 - 3】



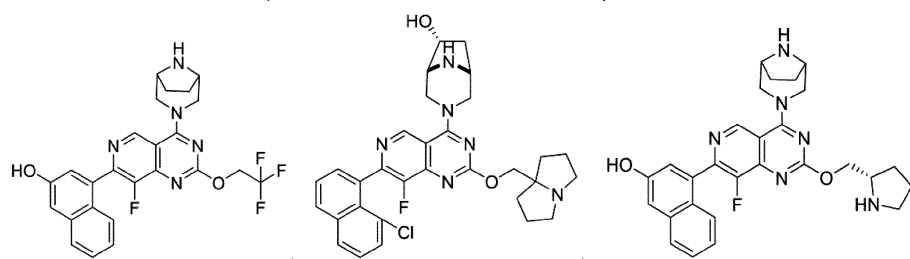
10



20



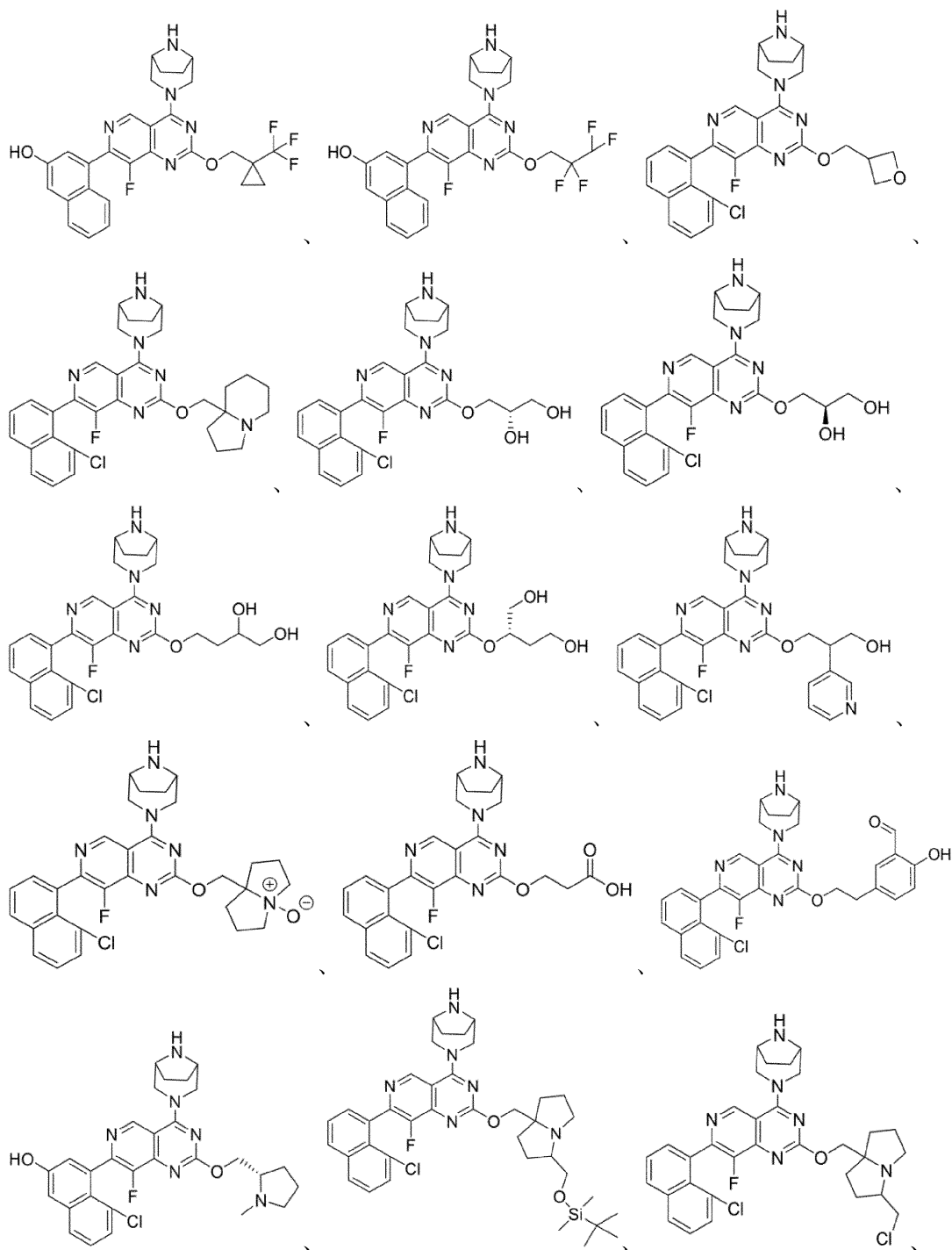
30



40

50

【化 4 - 4】



10

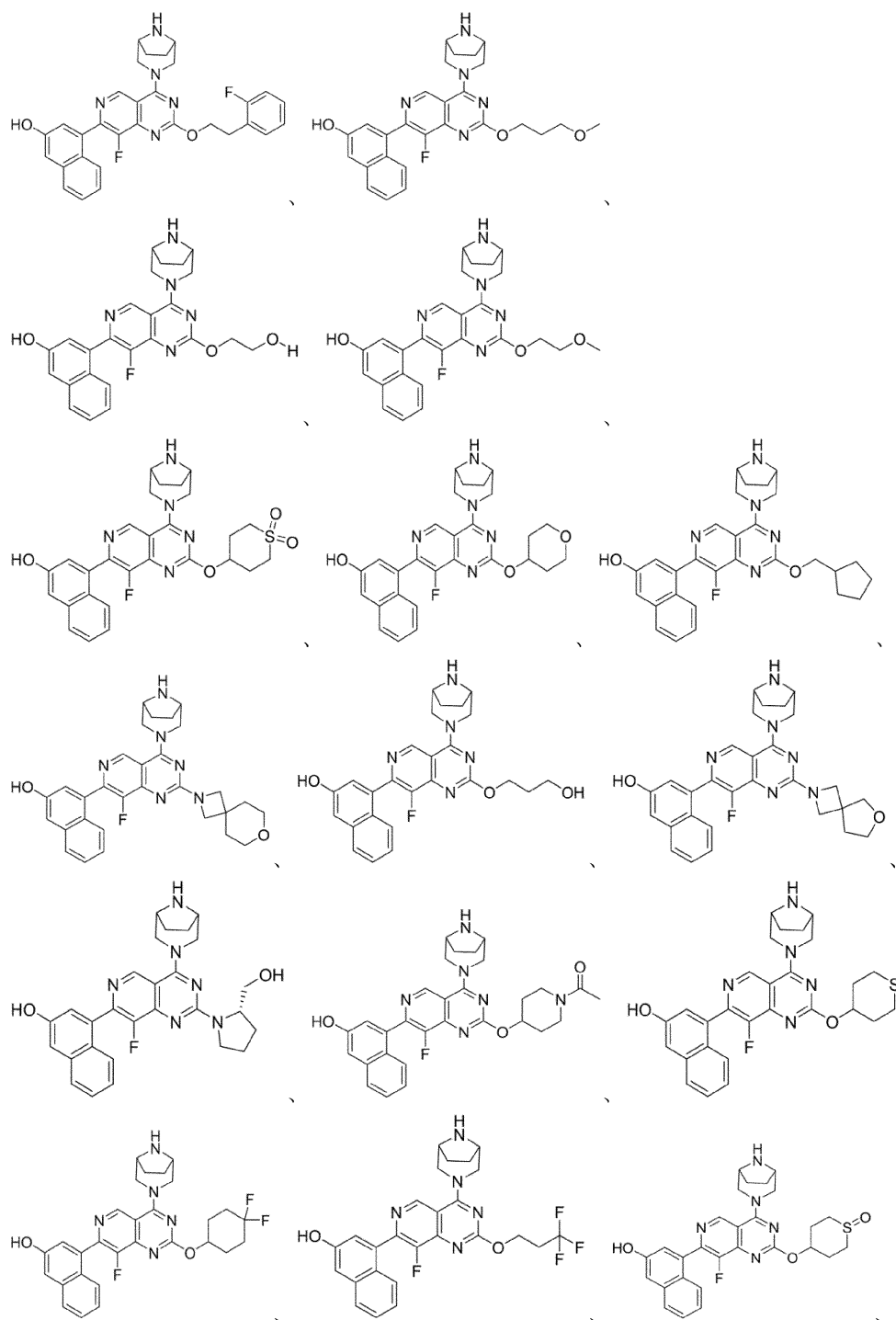
20

30

40

50

【化 4 - 5】



10

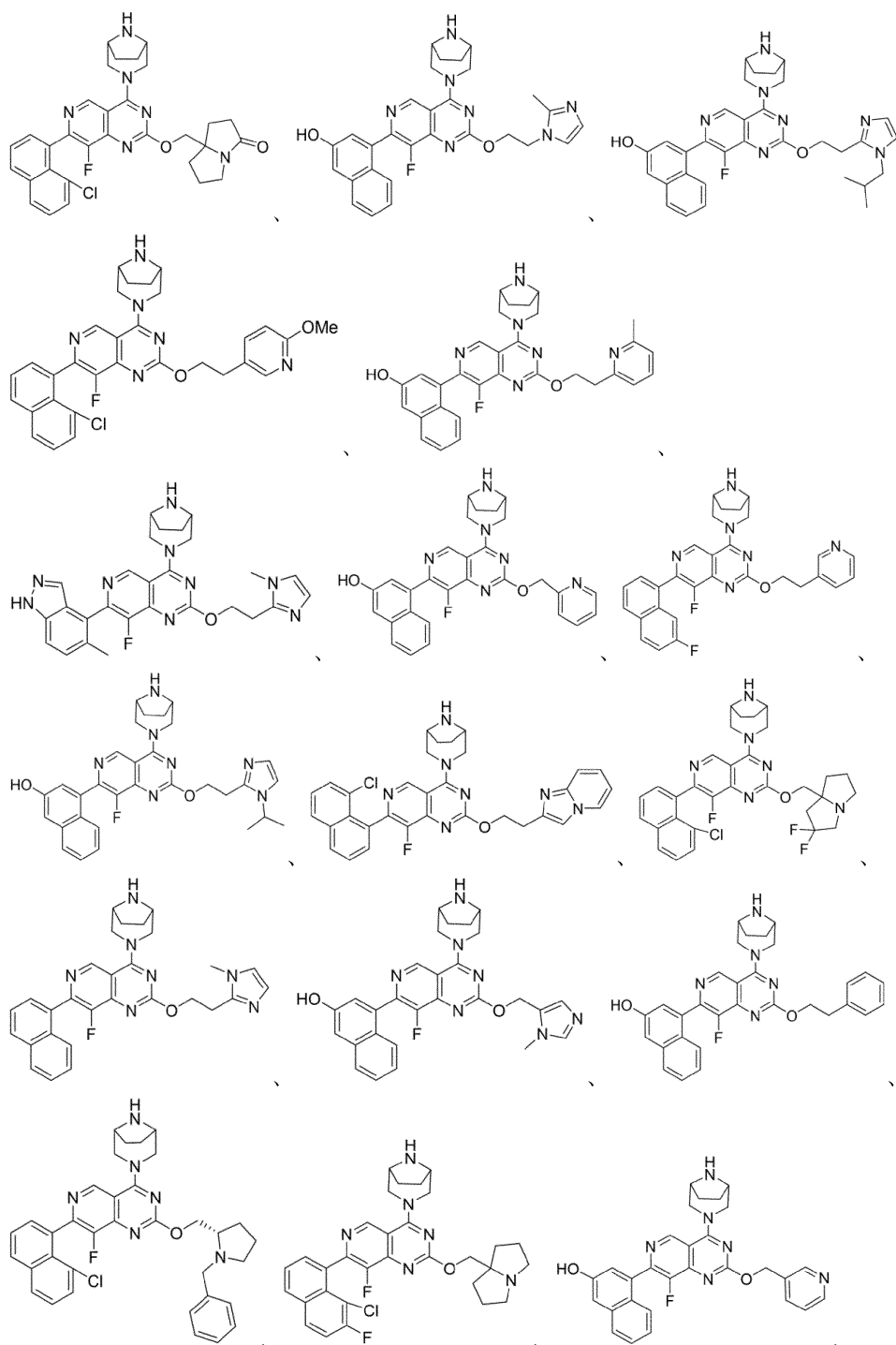
20

30

40

50

【化 4 - 6】



10

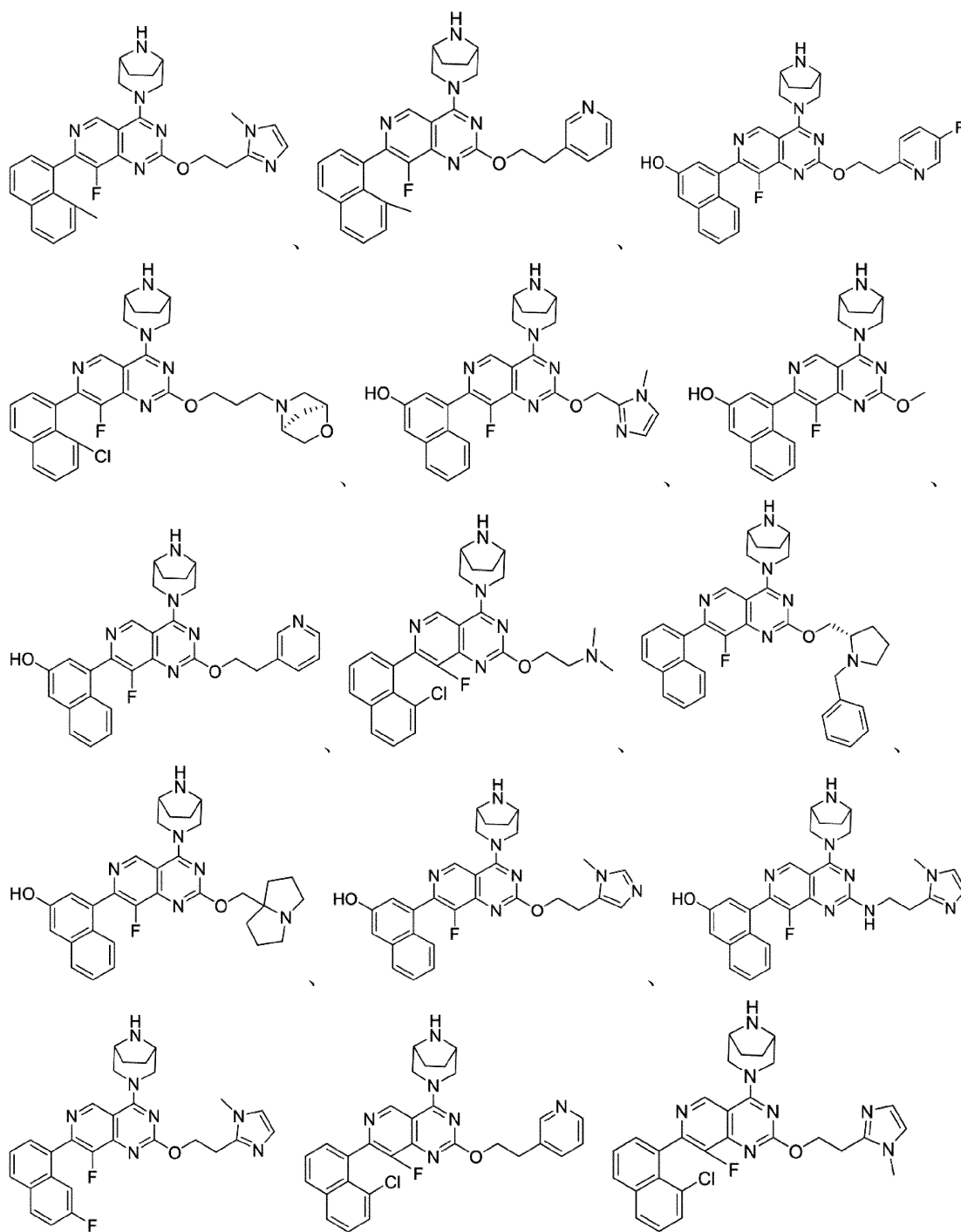
20

30

40

50

【化 4 - 7】



10

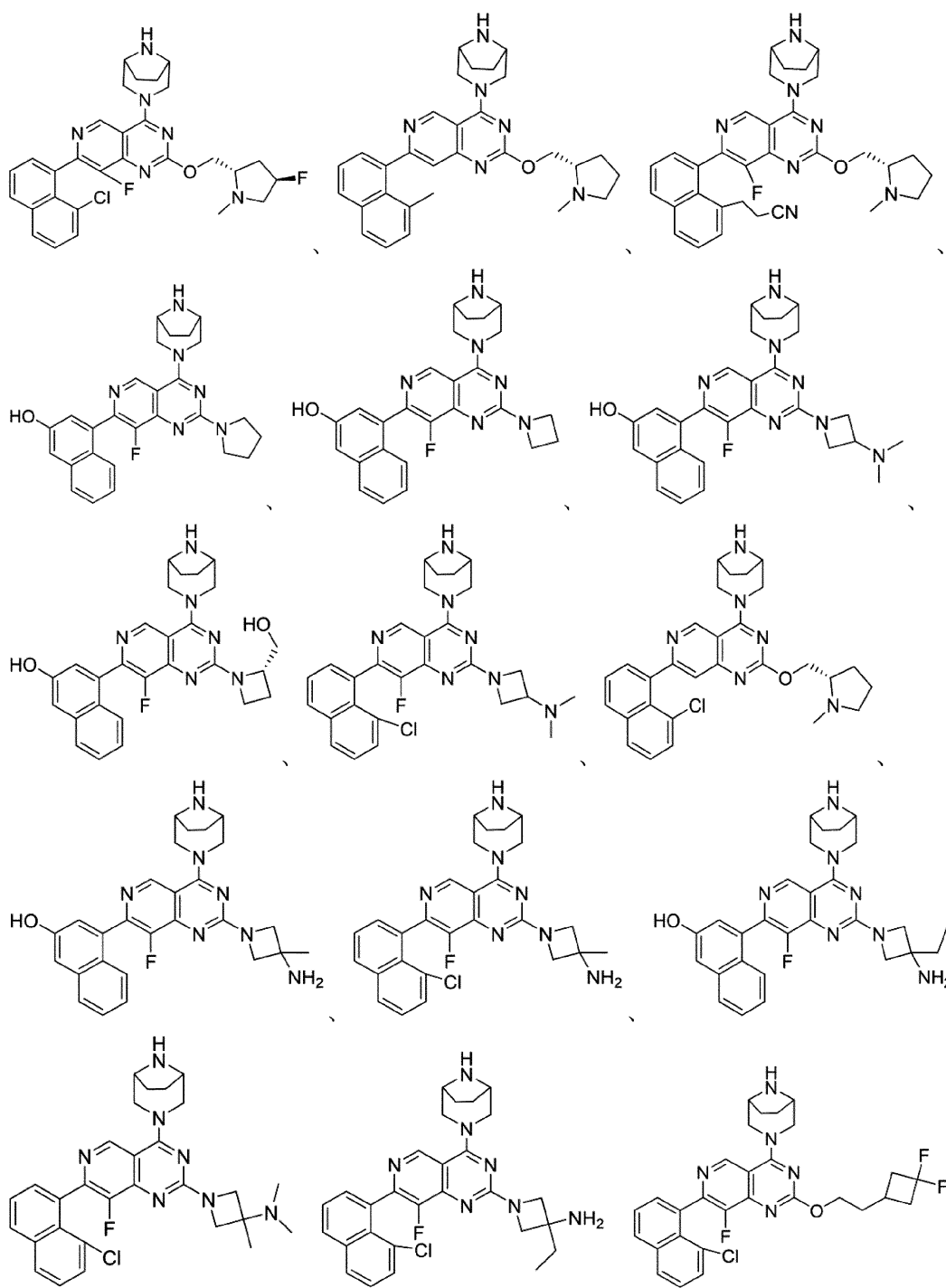
20

30

40

50

【化 4 - 8】



10

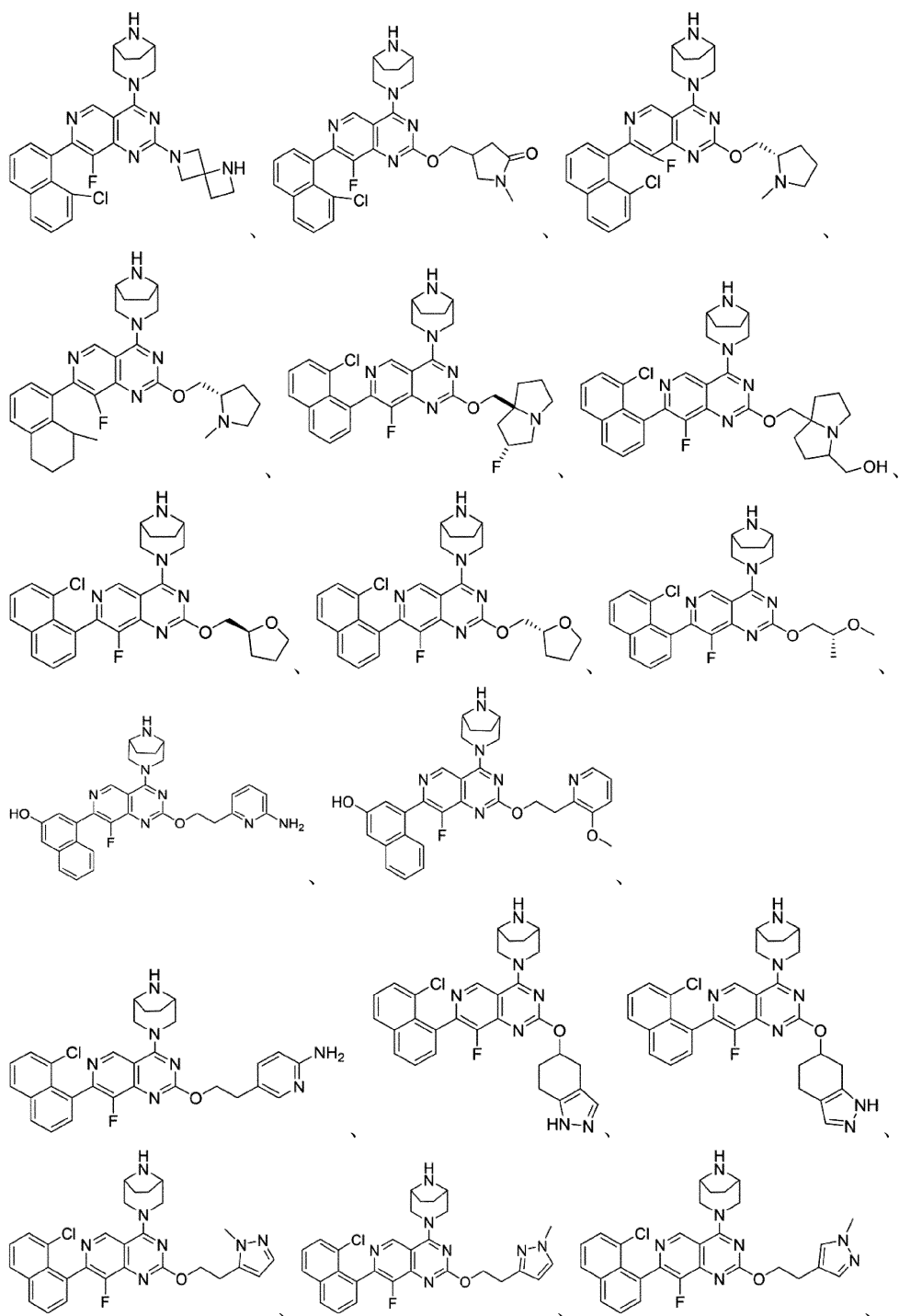
20

30

40

50

【化 4 - 9】



10

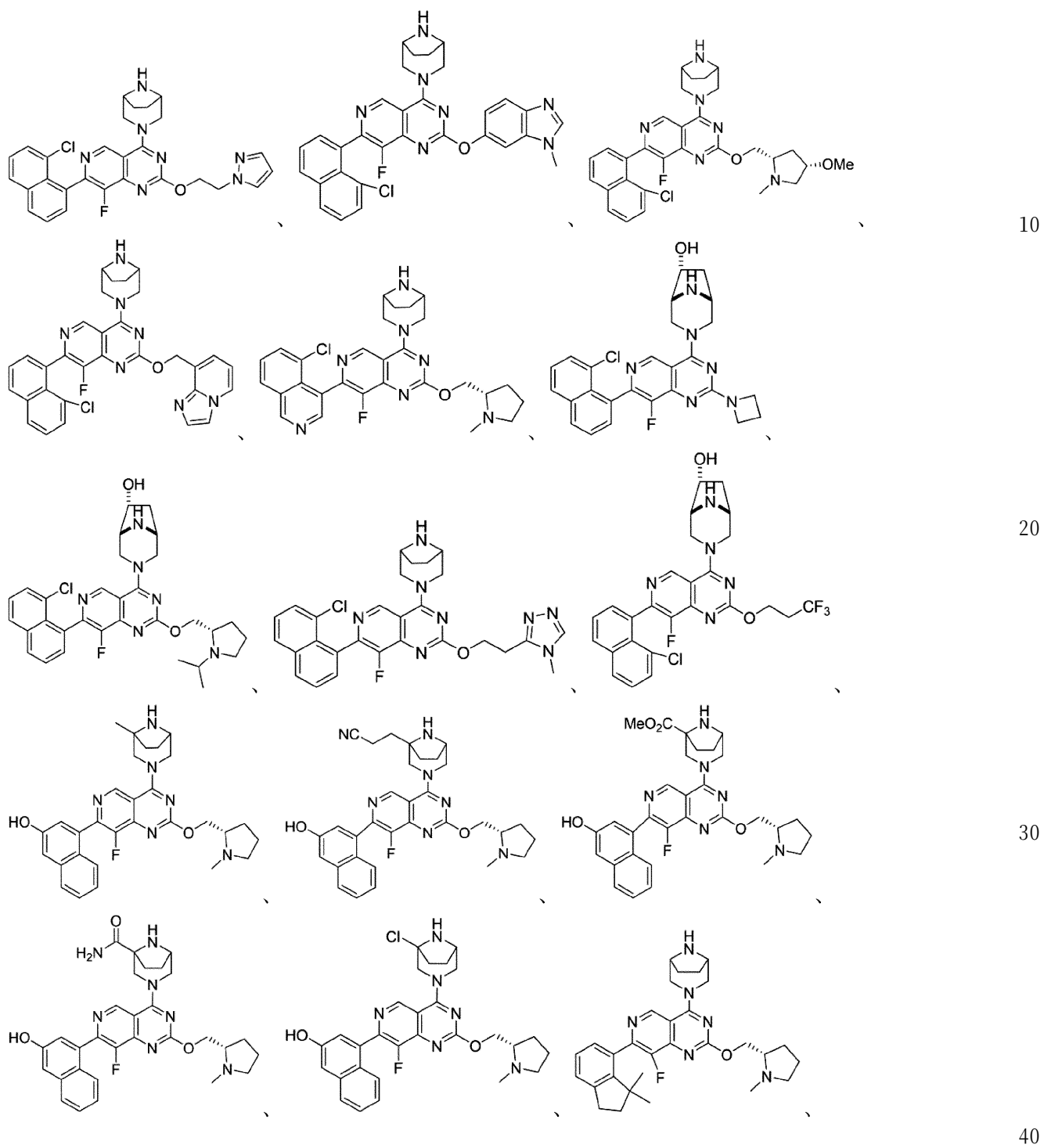
20

30

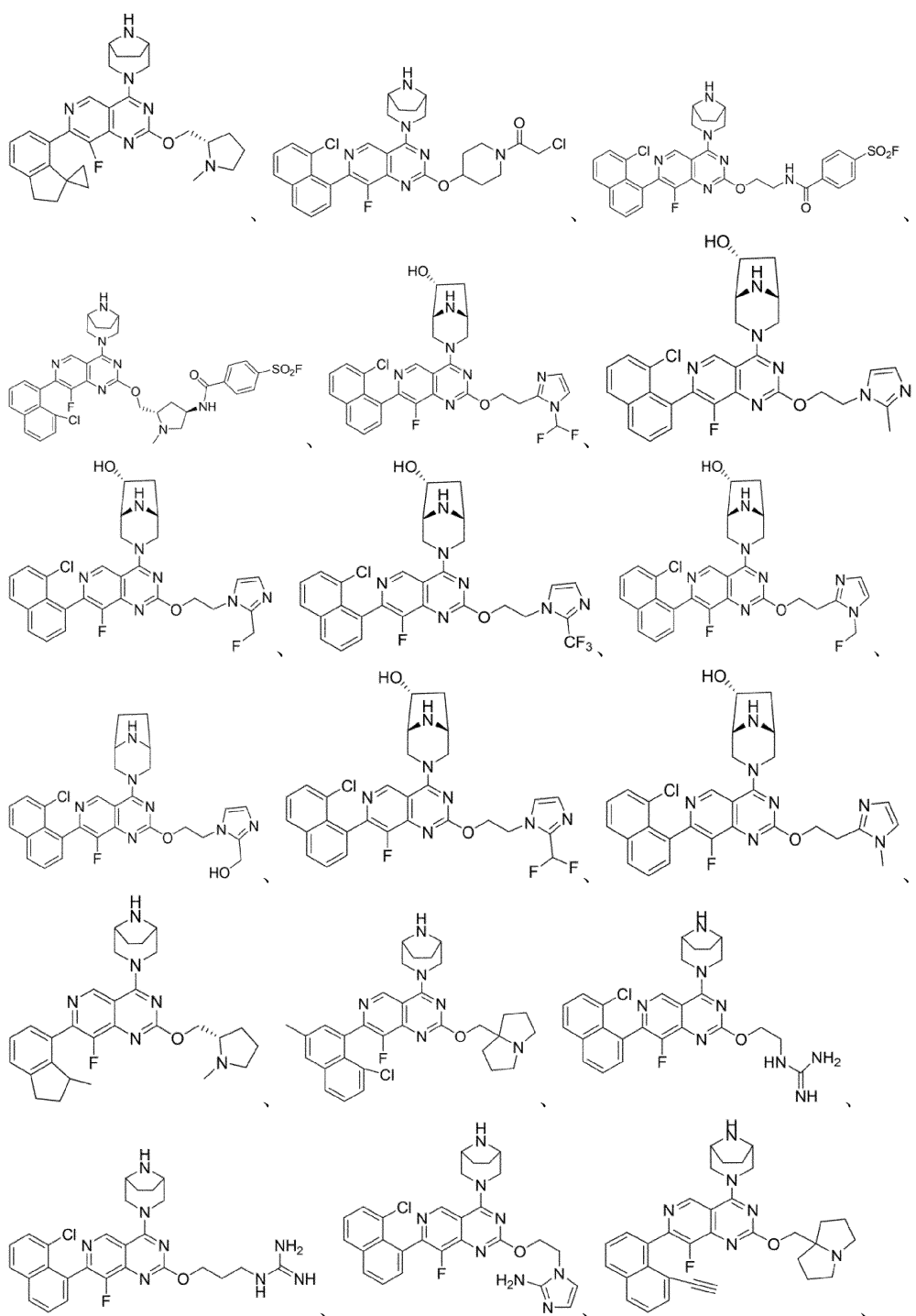
40

50

【化 4 - 1 0】



【化 4 - 1 1】



10

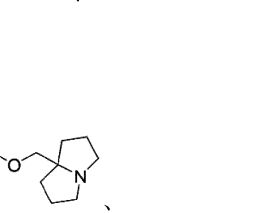
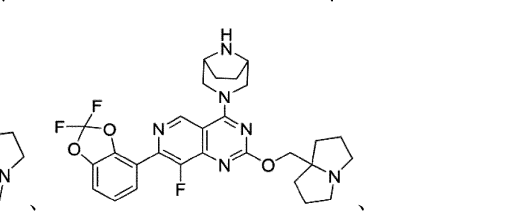
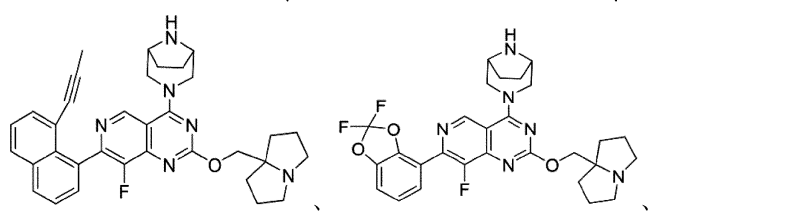
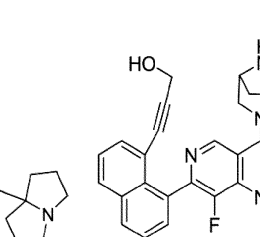
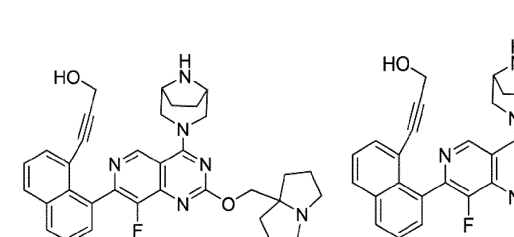
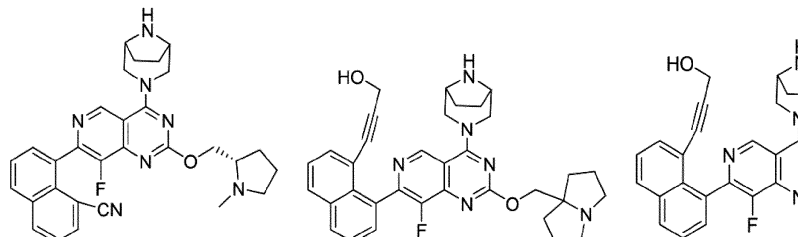
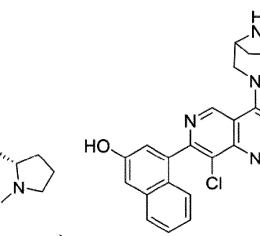
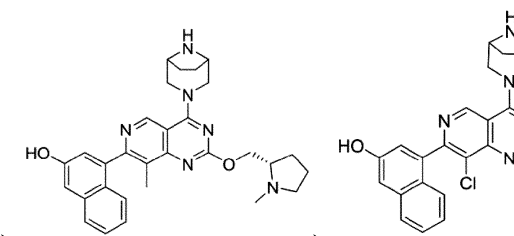
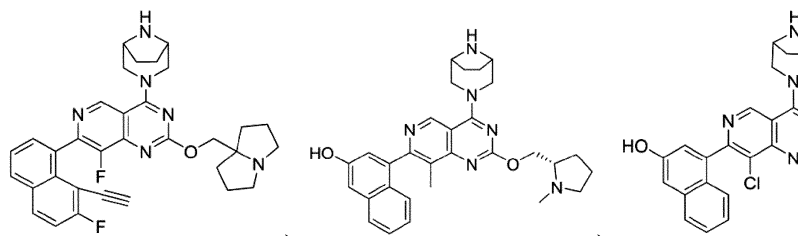
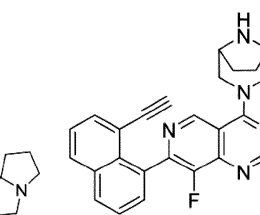
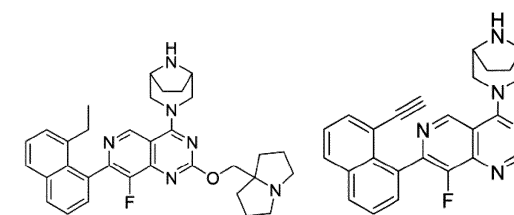
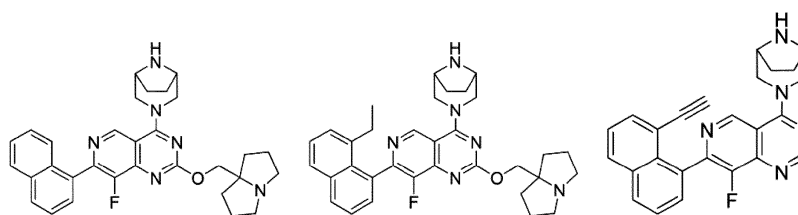
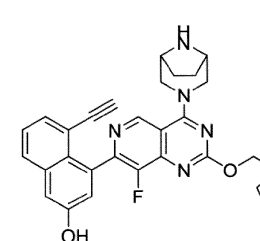
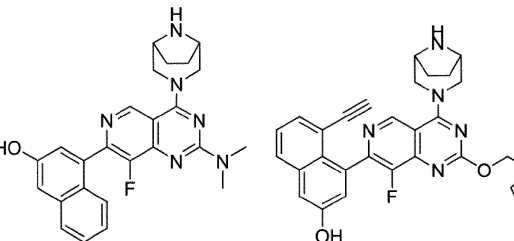
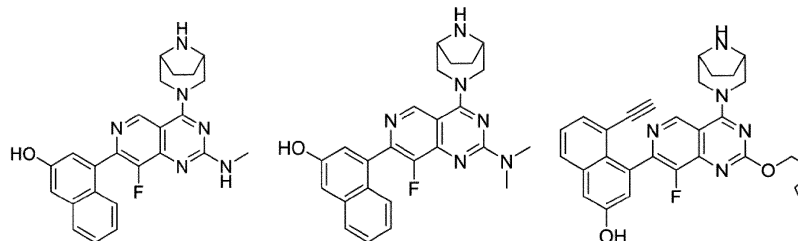
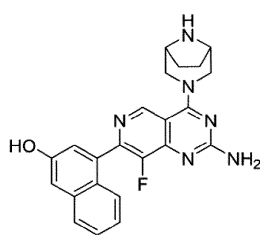
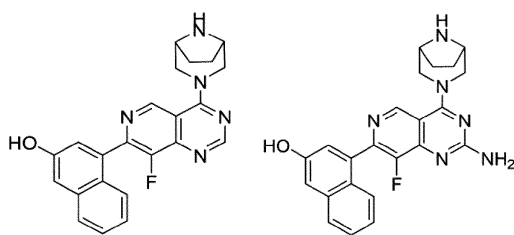
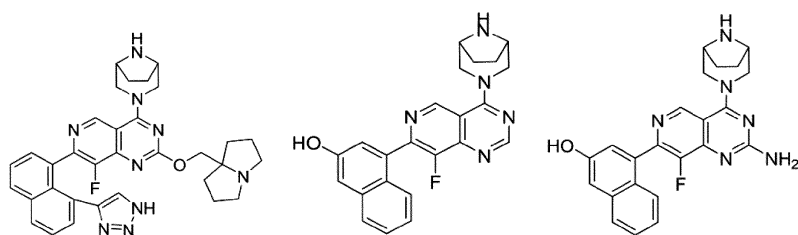
20

30

40

50

【化 4 - 1 2】



10

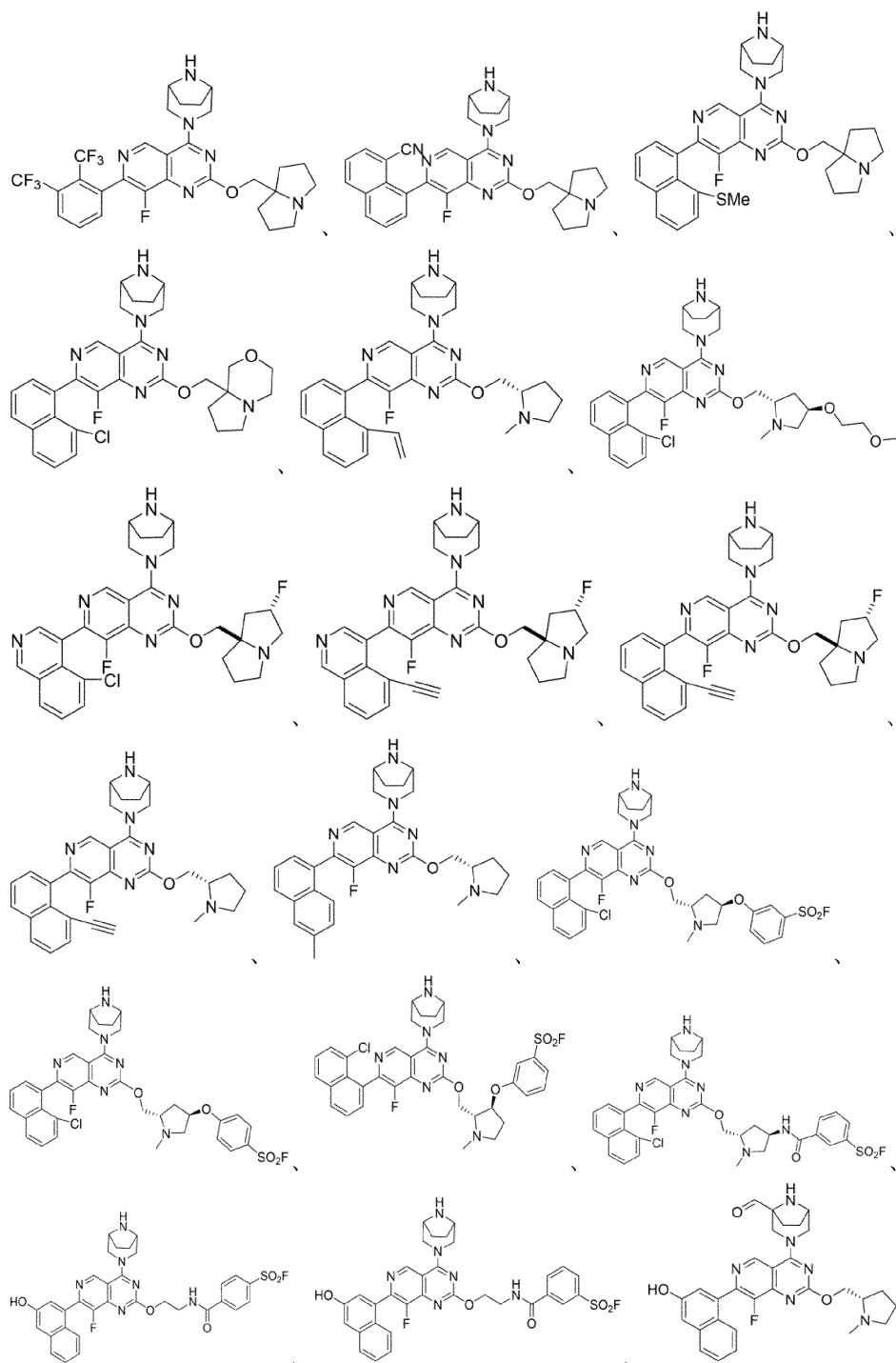
20

30

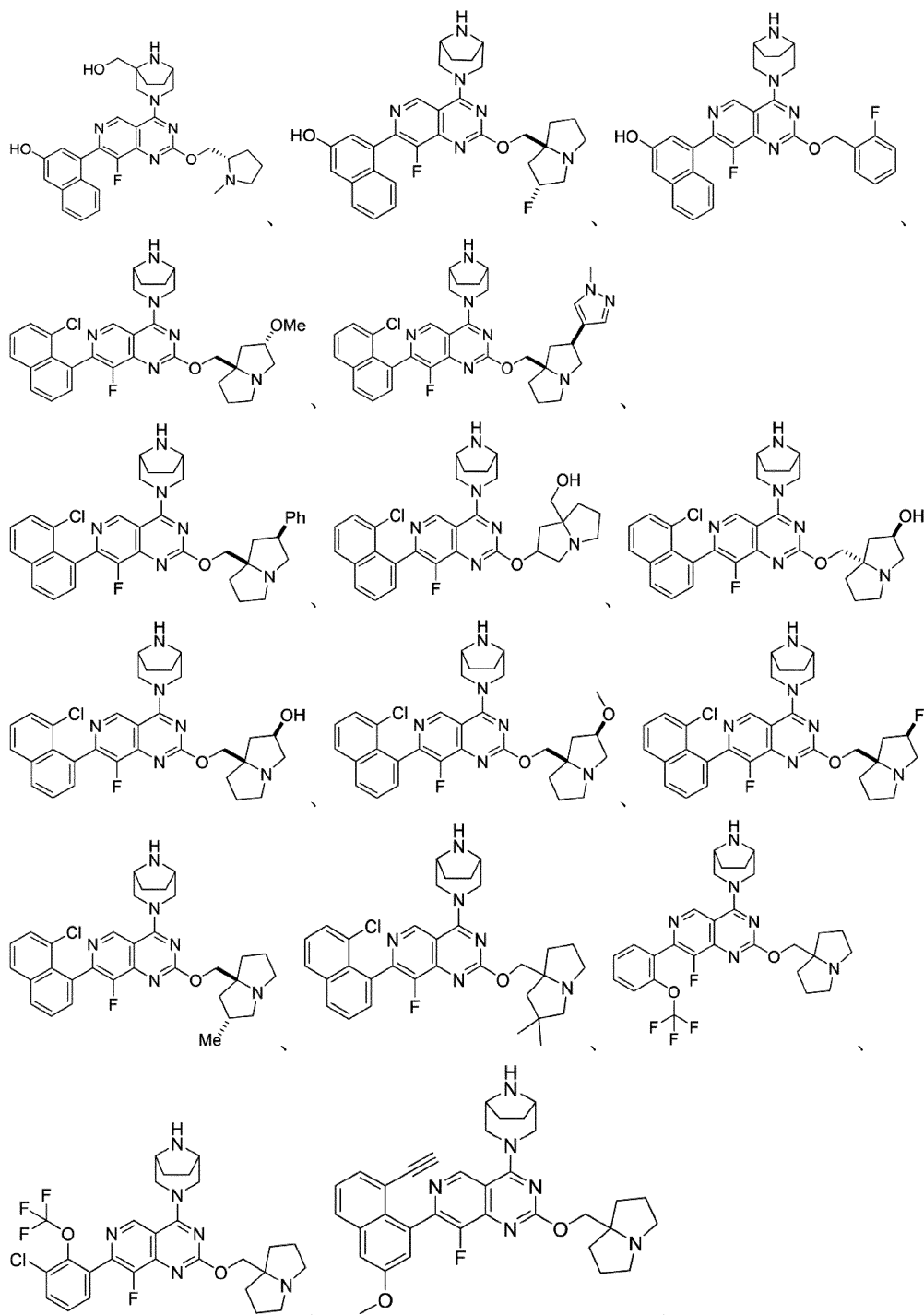
40

50

【化 4 - 1 3】



【化 4 - 1 4】



10

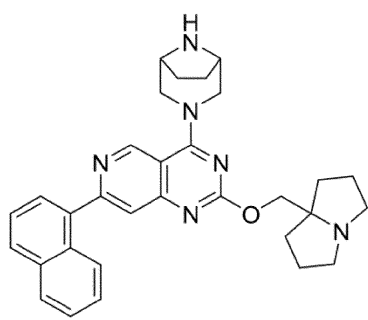
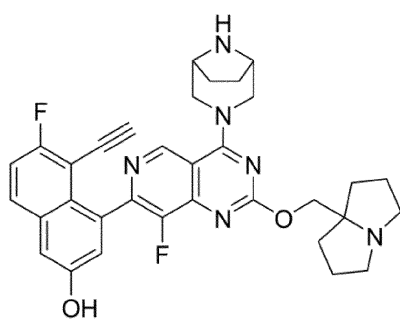
20

30

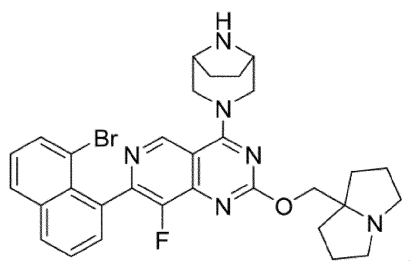
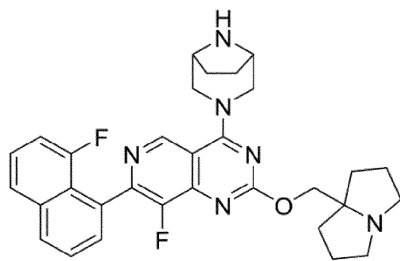
40

50

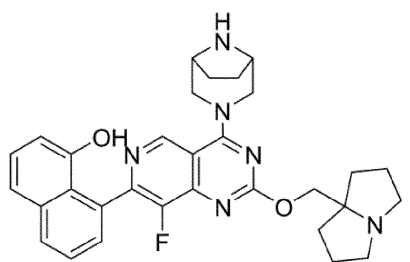
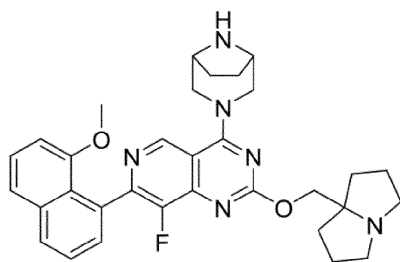
【化 4 - 1 5】



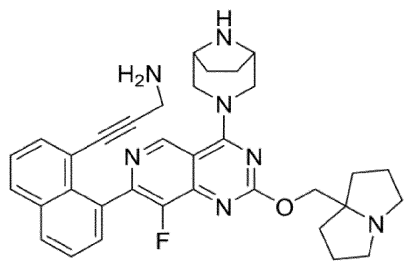
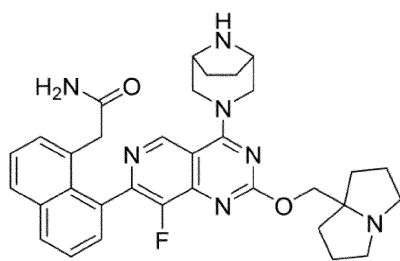
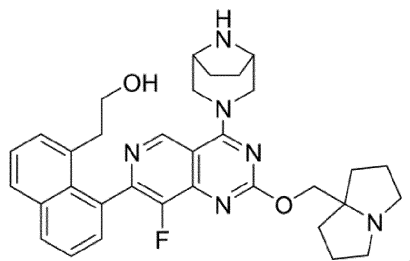
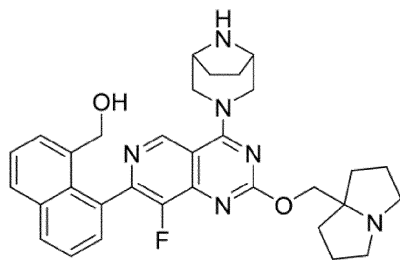
10



20



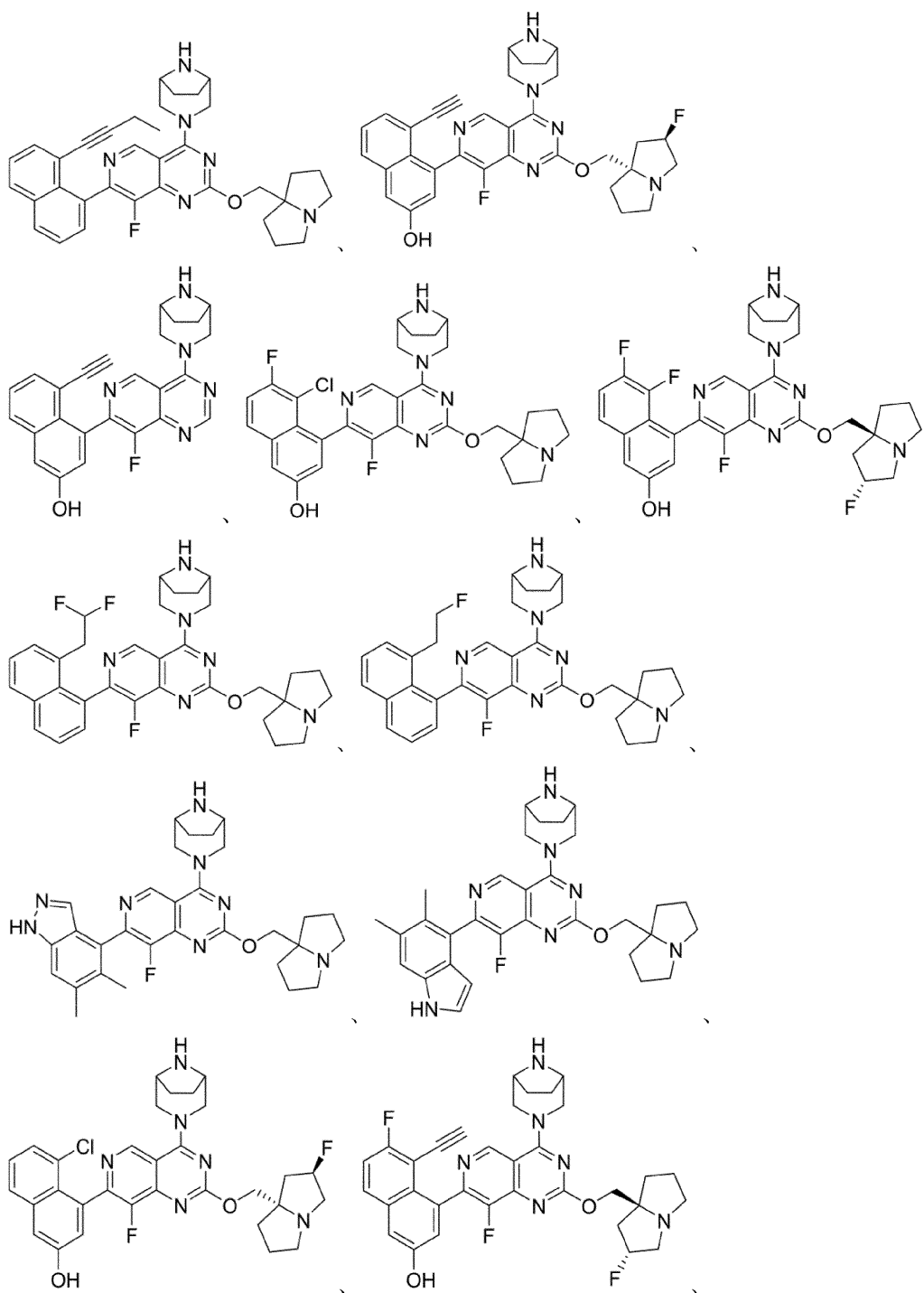
30



40

50

【化 4 - 1 6】



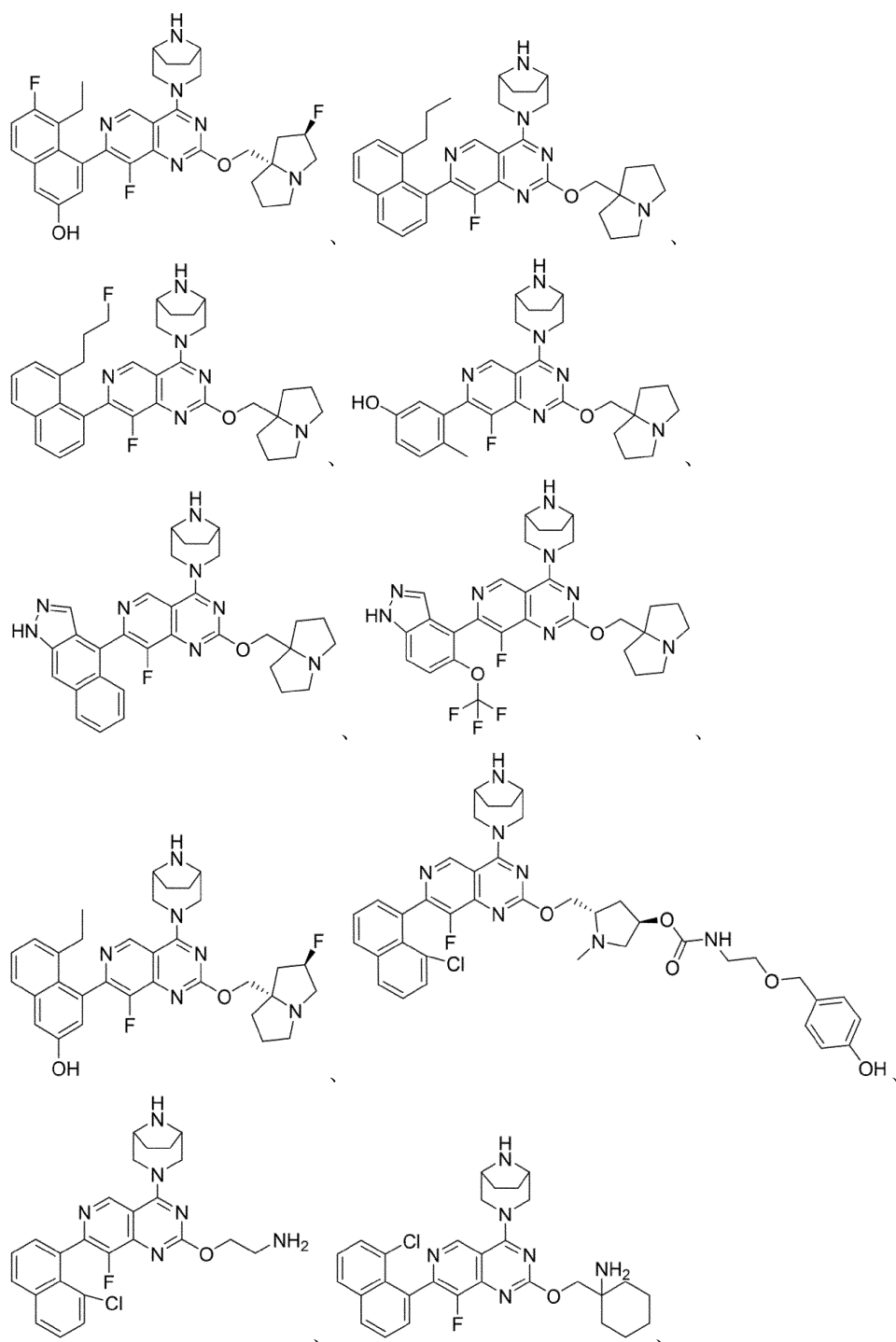
10

20

30

40

【化 4 - 1 7】



10

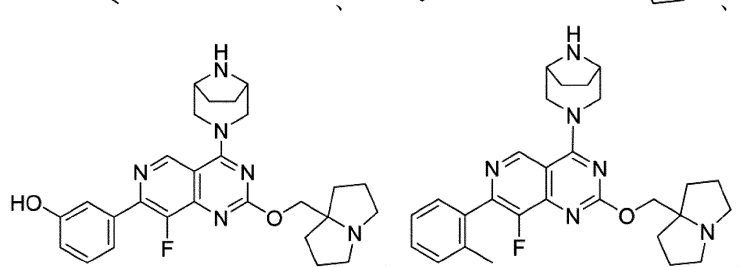
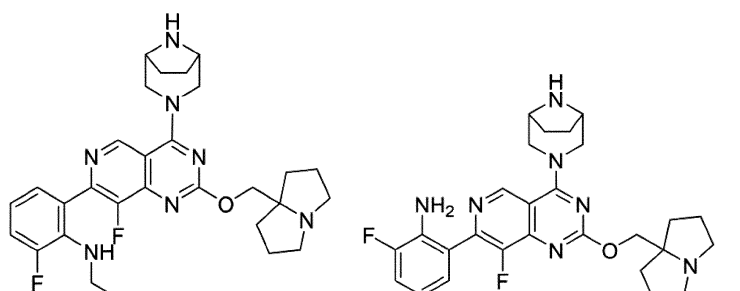
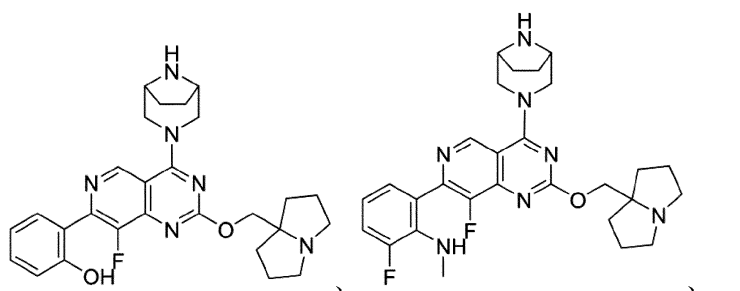
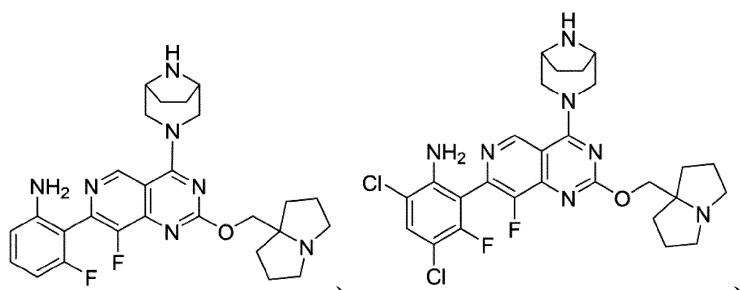
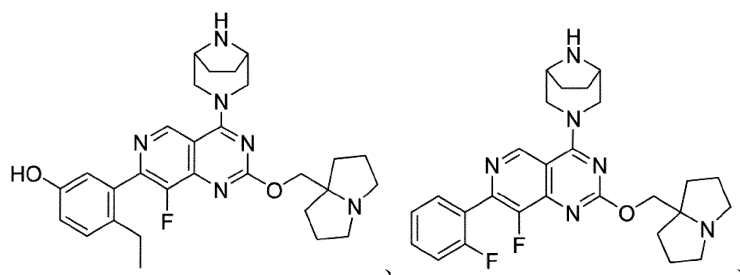
20

30

40

50

【化 4 - 1 8】



10

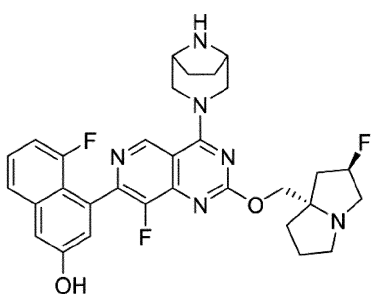
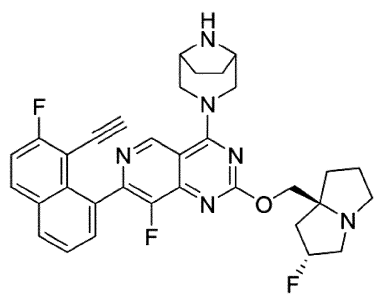
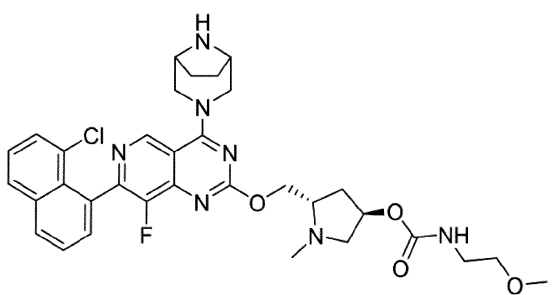
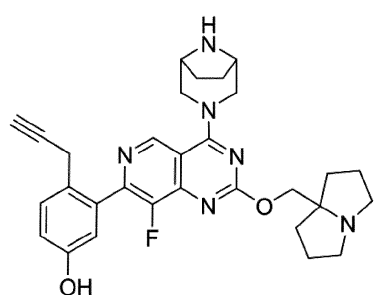
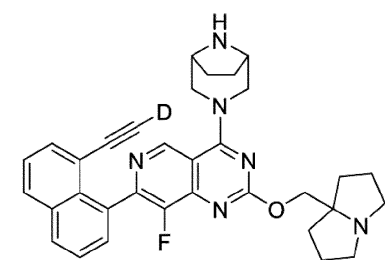
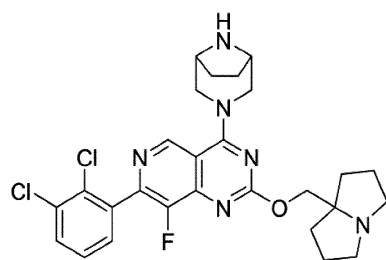
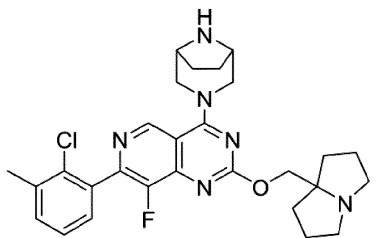
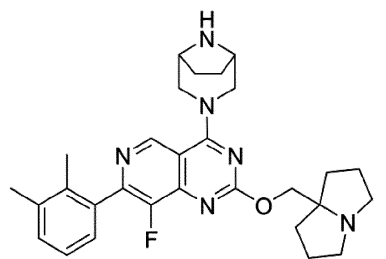
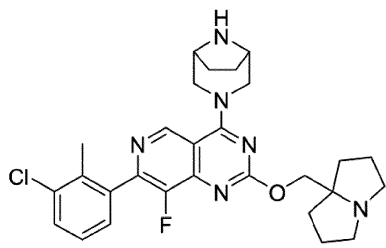
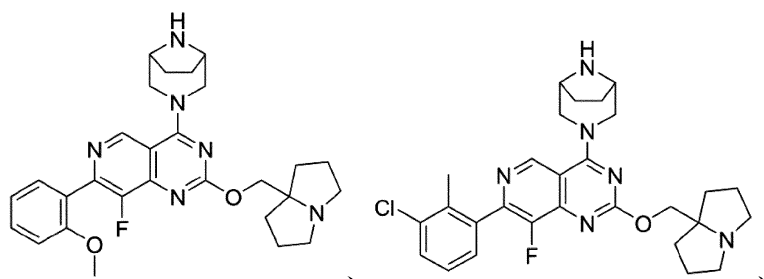
20

30

40

50

【化 4 - 1 9】



10

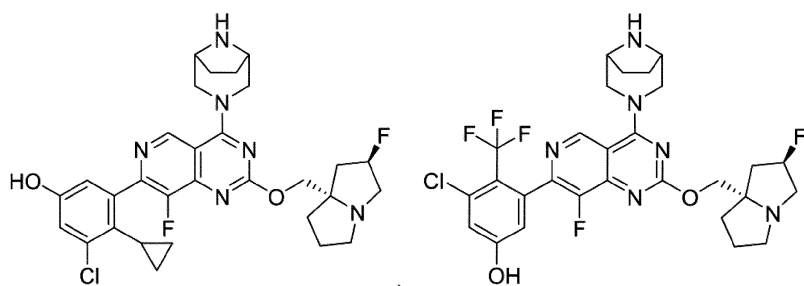
20

30

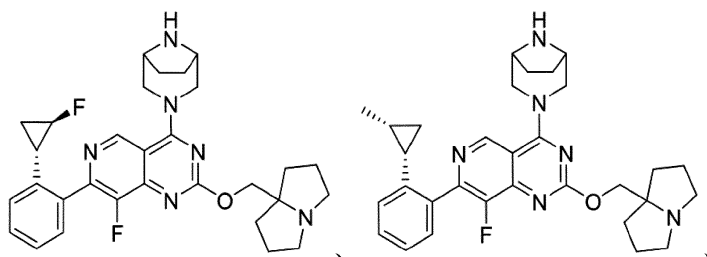
40

50

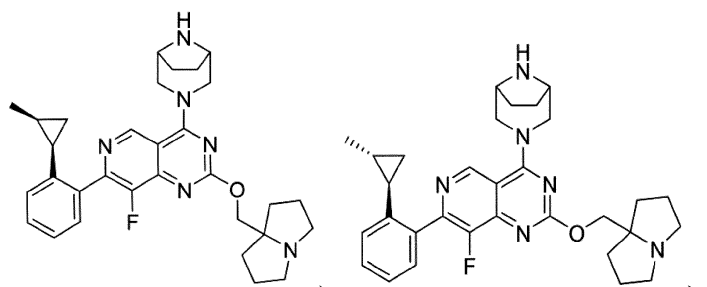
【化 4 - 2 0】



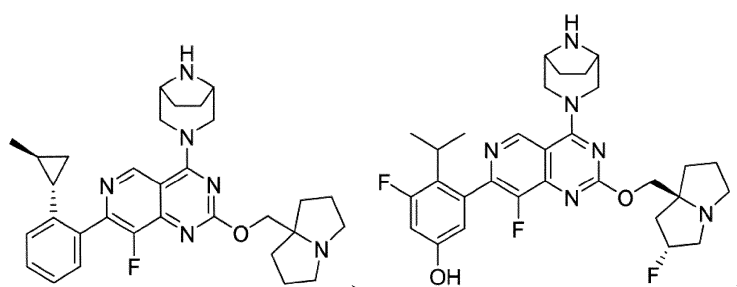
10



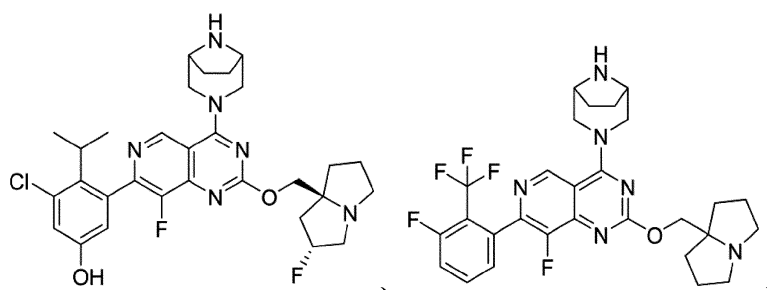
20



30

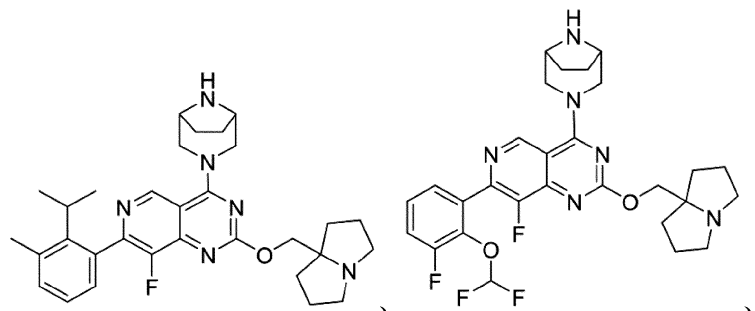
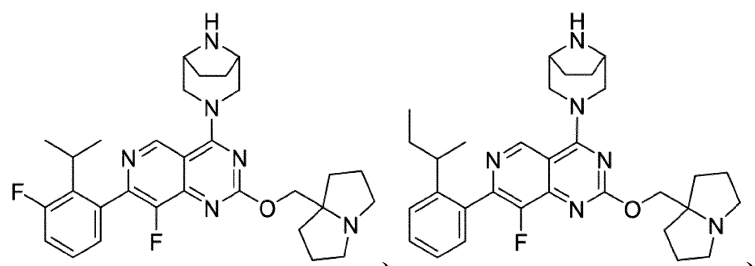
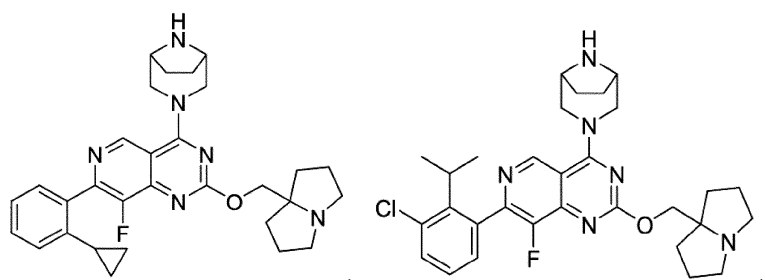
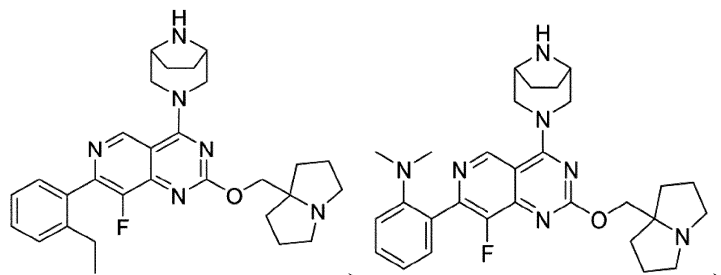
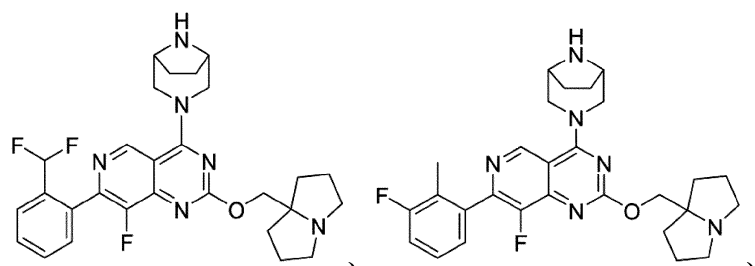


40



50

【化 4 - 2 1】



10

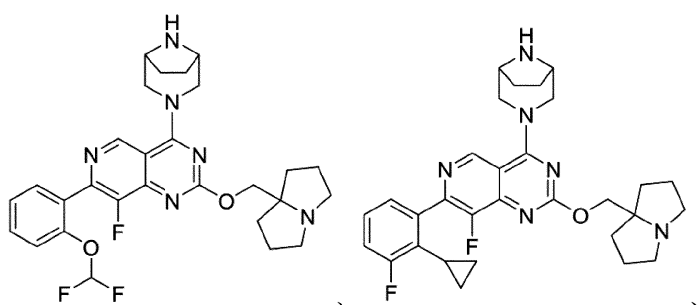
20

30

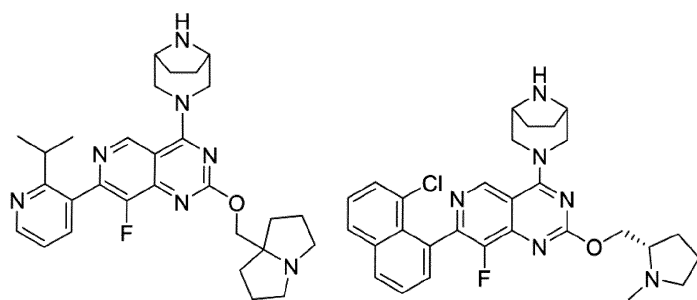
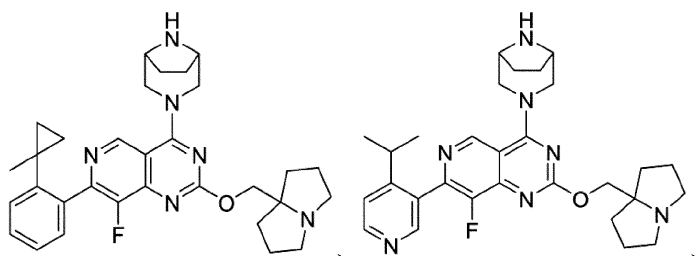
40

50

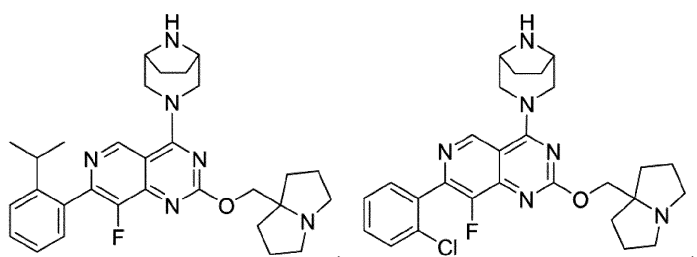
【化 4 - 2 2】



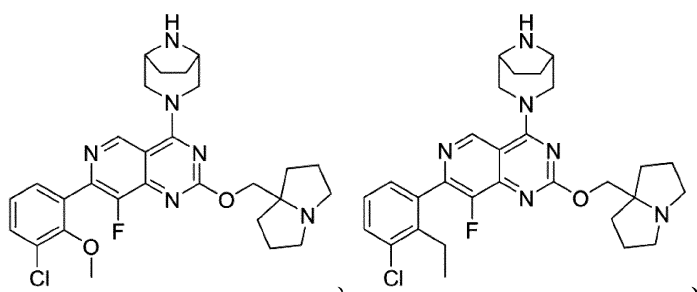
10



20



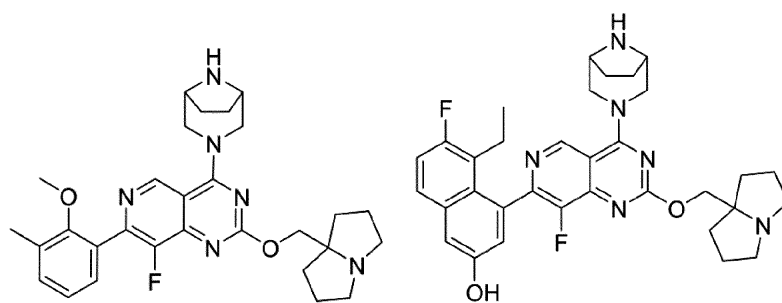
30



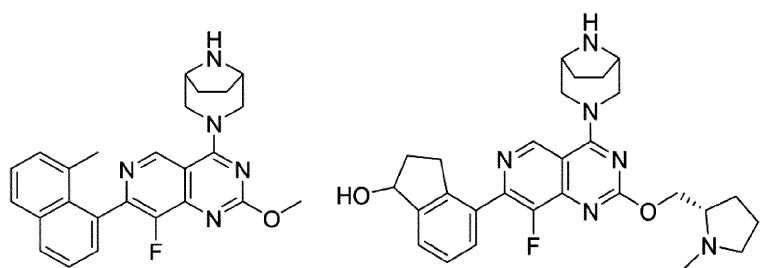
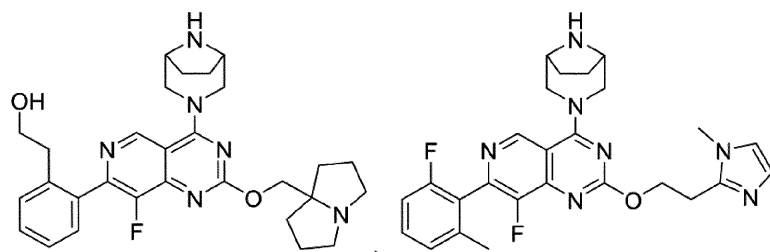
40

50

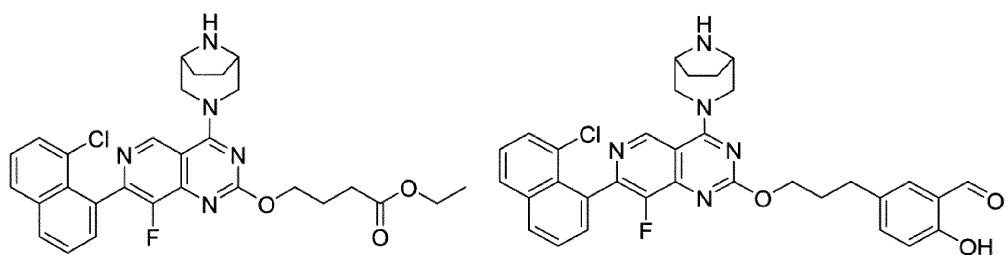
【化 4 - 2 3】



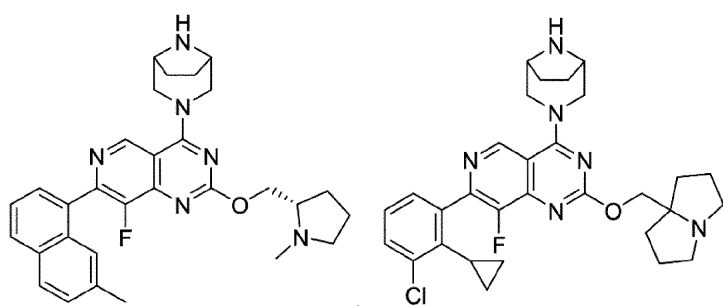
10



20



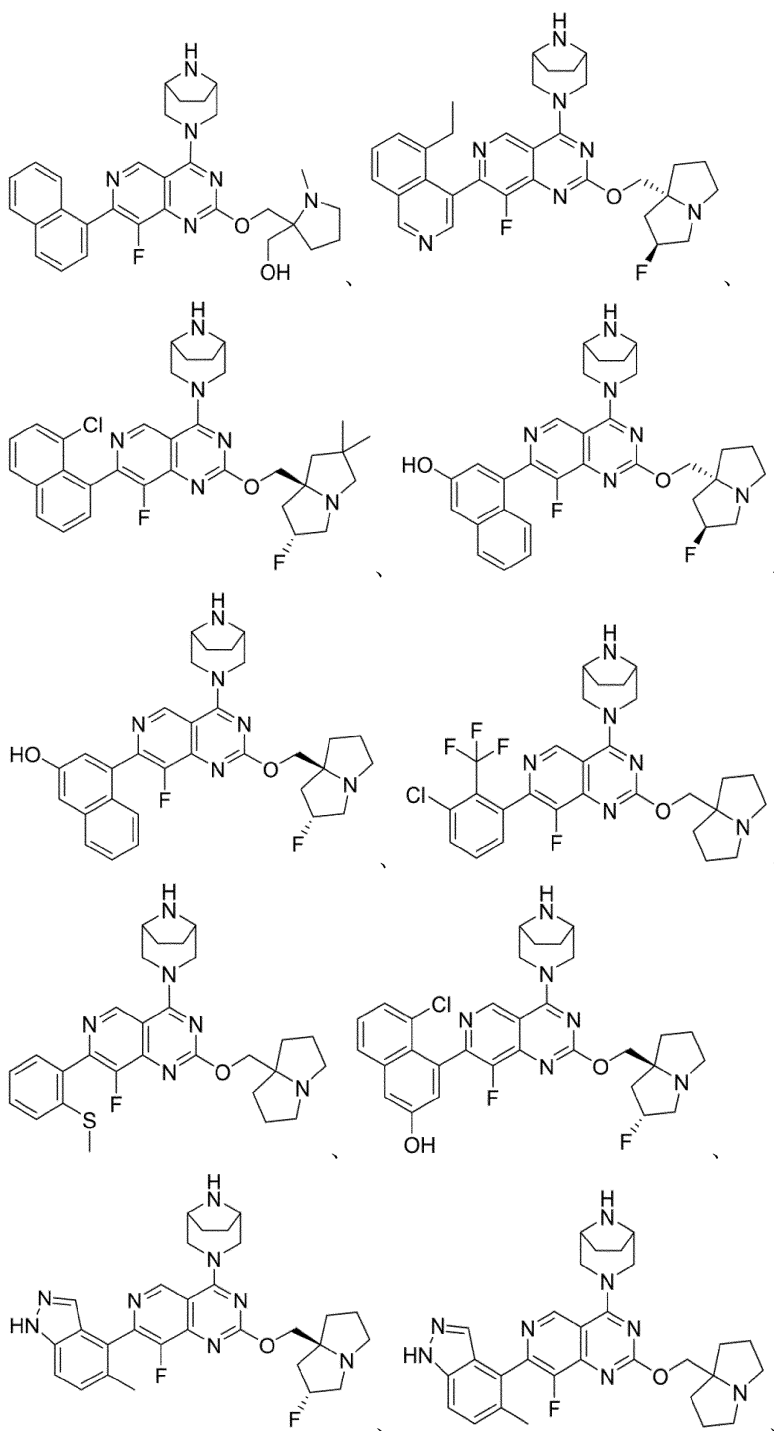
30



40

50

【化 4 - 2 4】



10

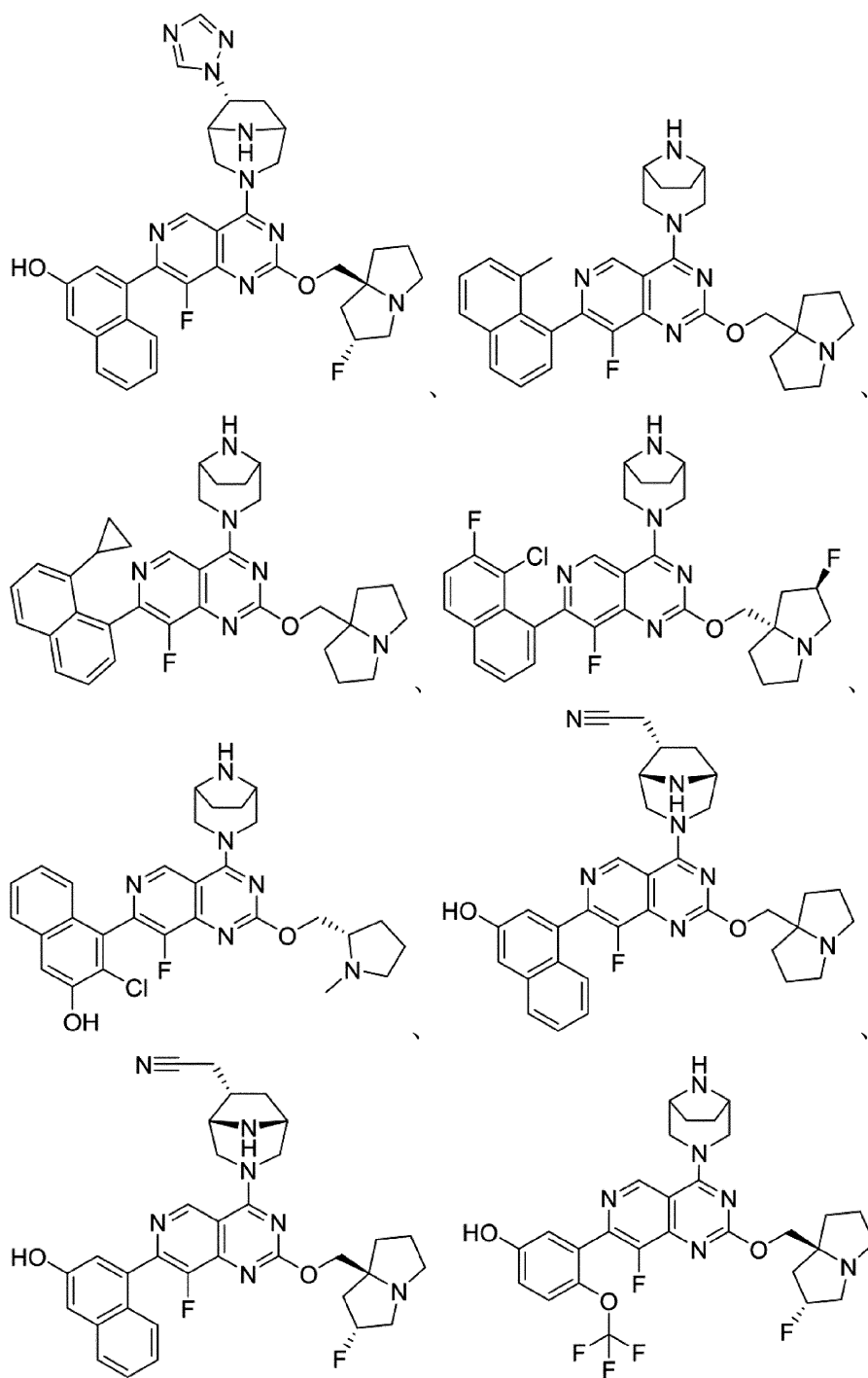
20

30

40

50

【化 4 - 2 5】



10

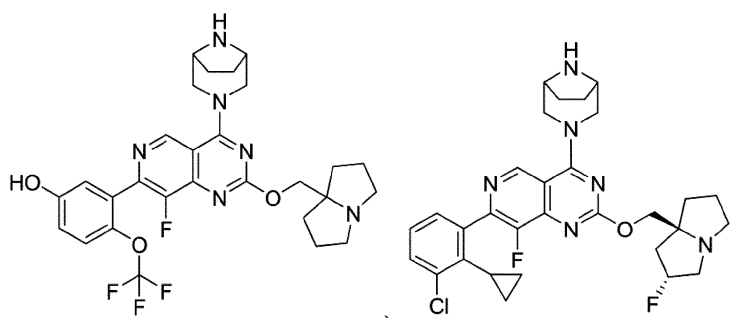
20

30

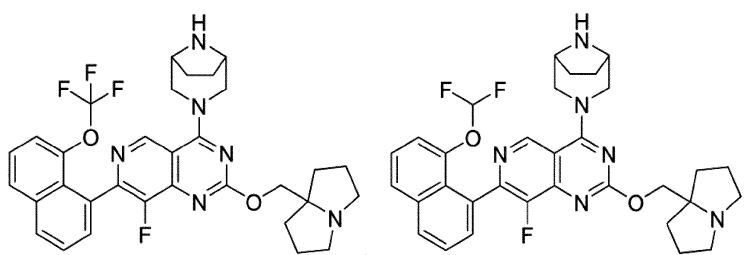
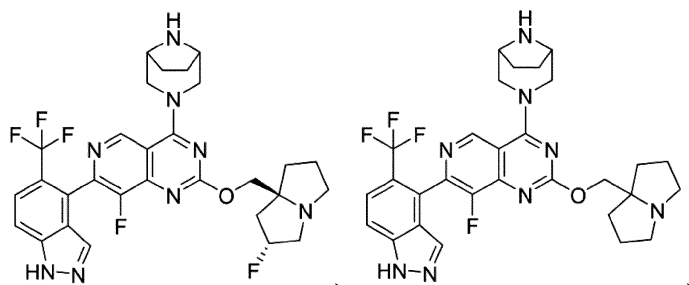
40

50

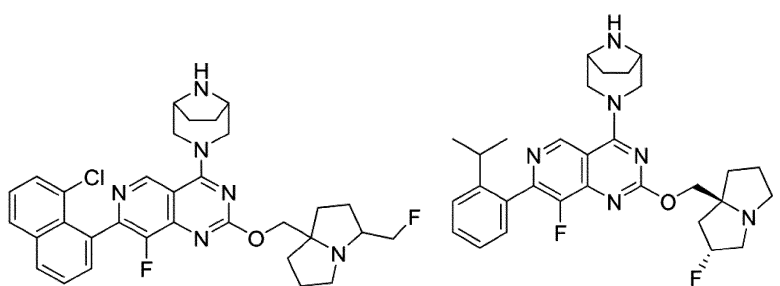
【化 4 - 2 6】



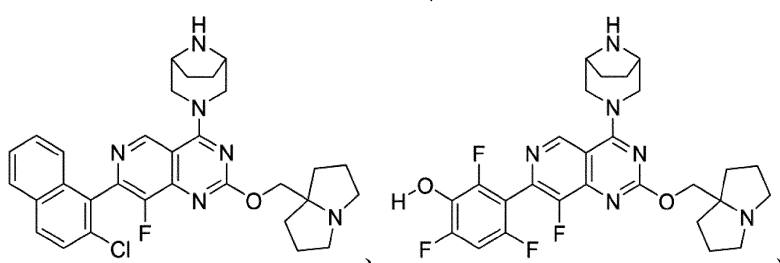
10



20



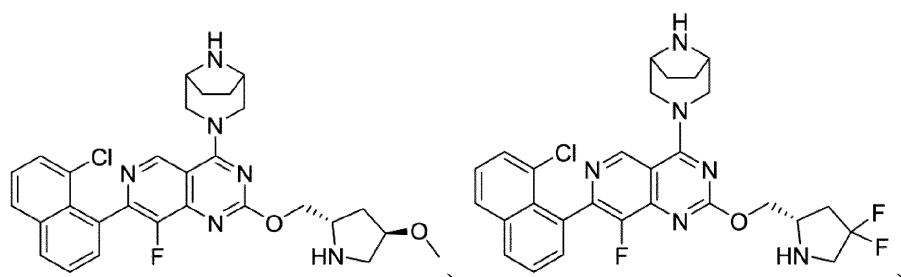
30



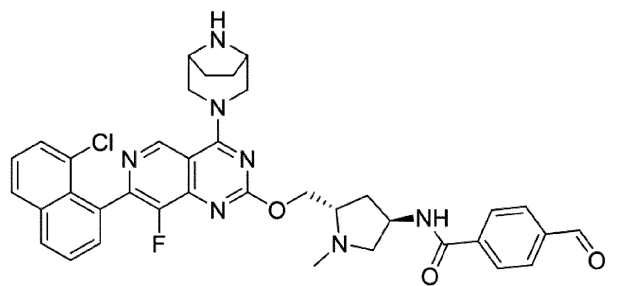
40

50

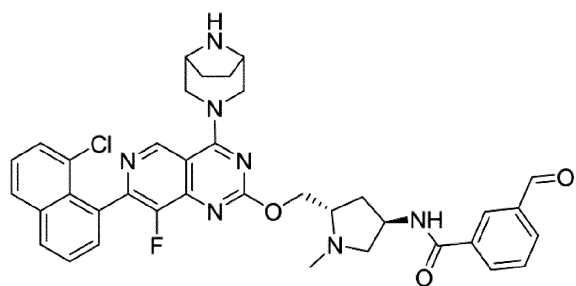
【化 4 - 2 7】



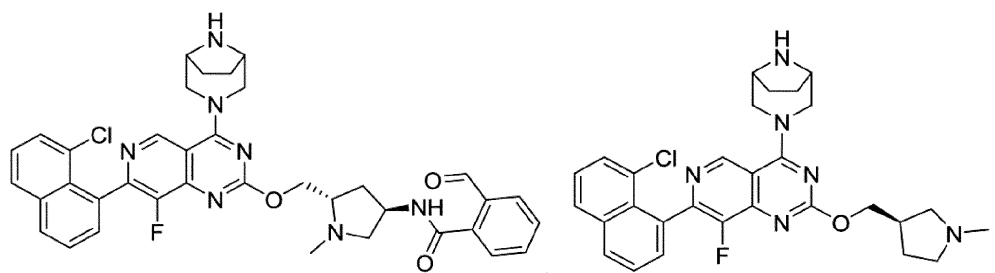
10



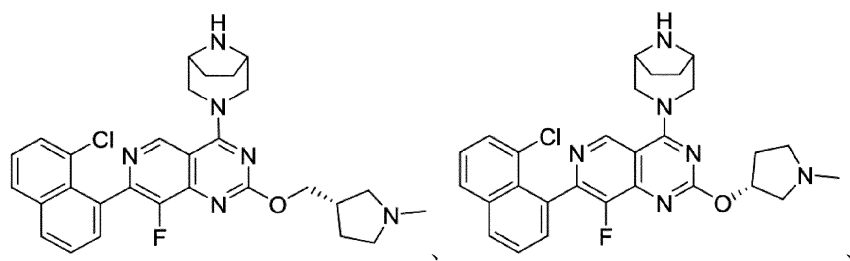
20



30

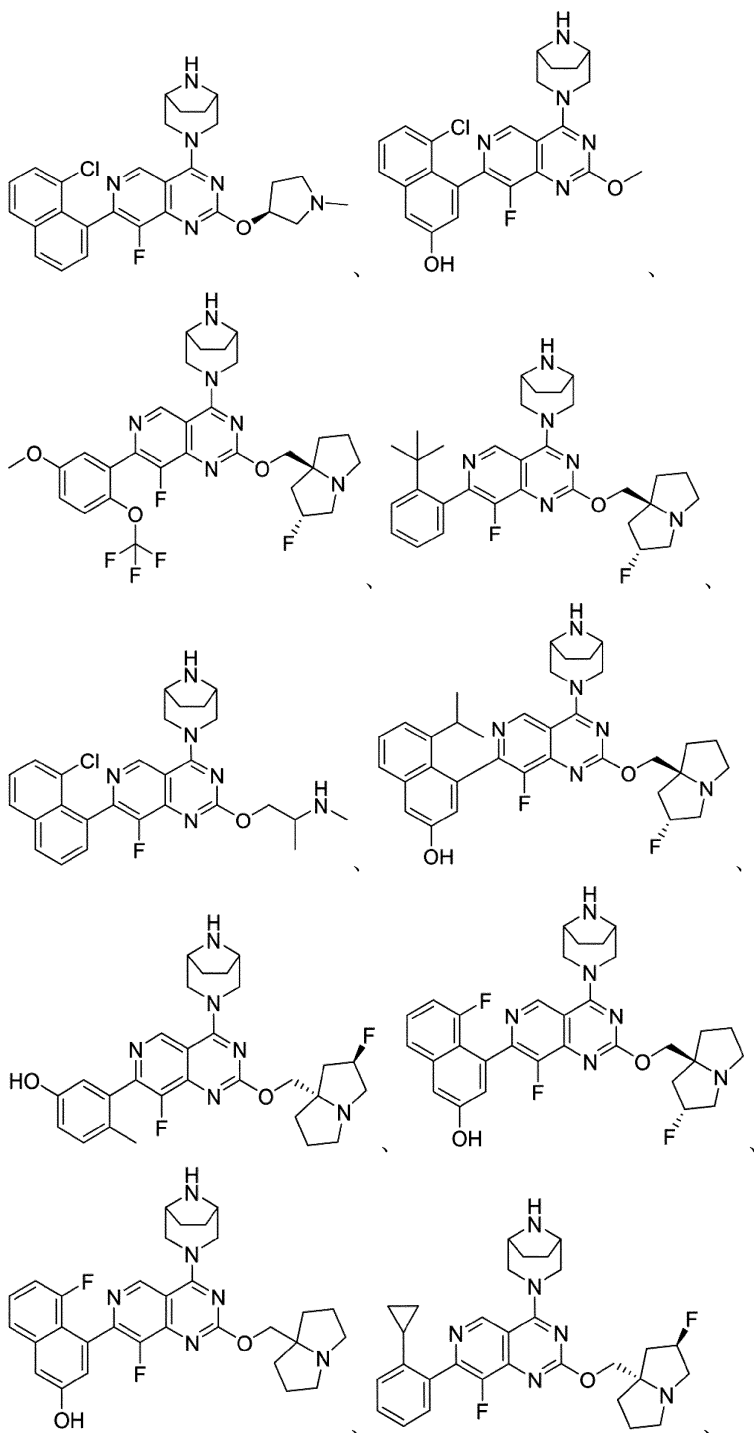


40



50

【化 4 - 2 8】



10

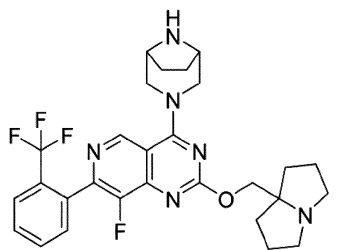
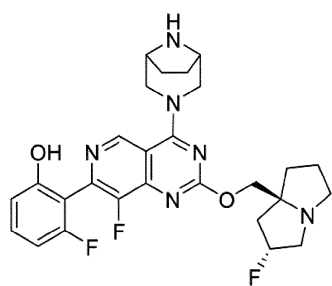
20

30

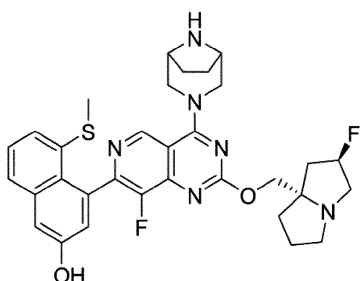
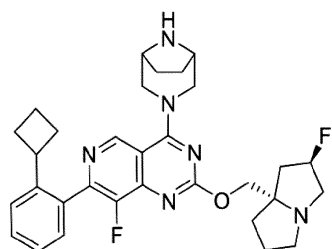
40

50

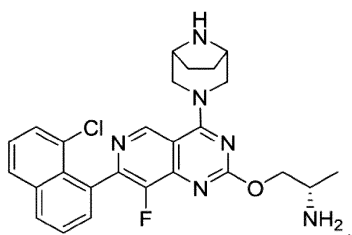
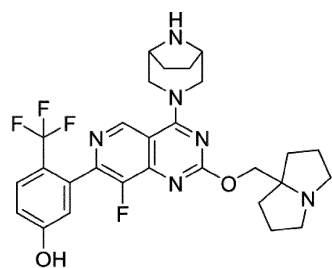
【化 4 - 2 9】



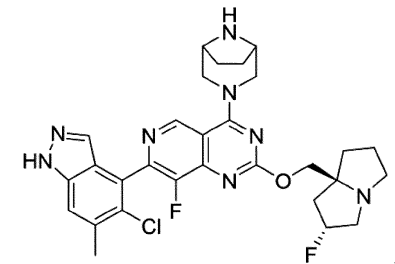
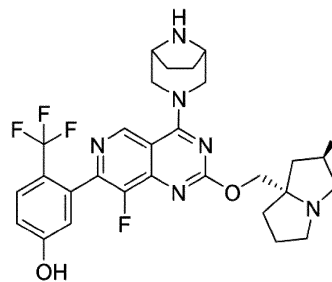
10



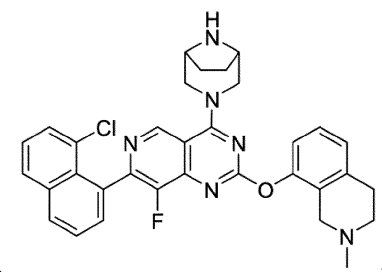
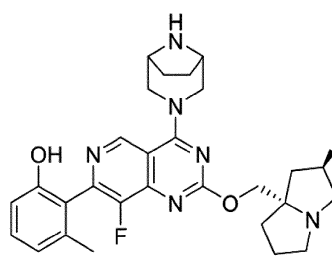
20



30

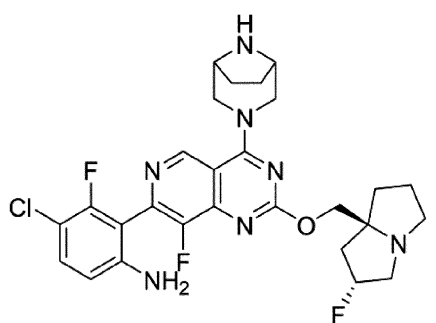
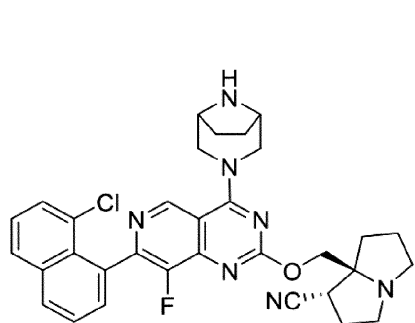


40

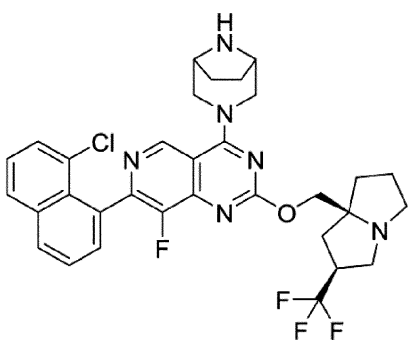
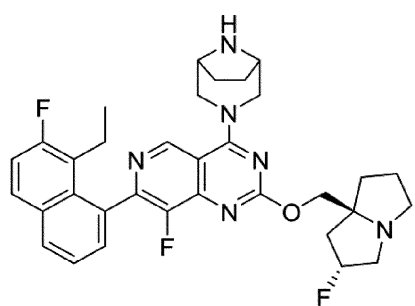


50

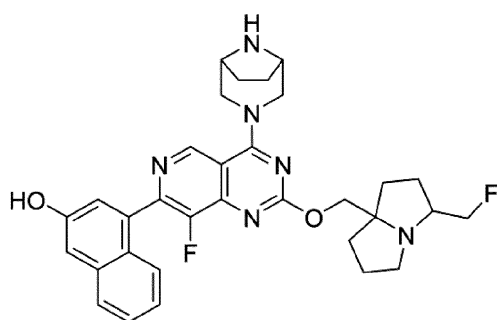
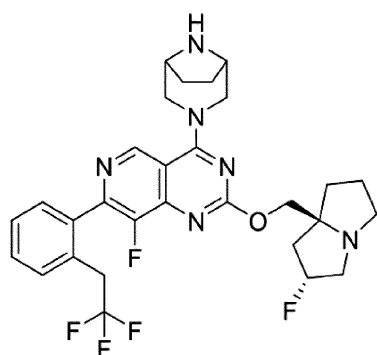
【化 4 - 3 0】



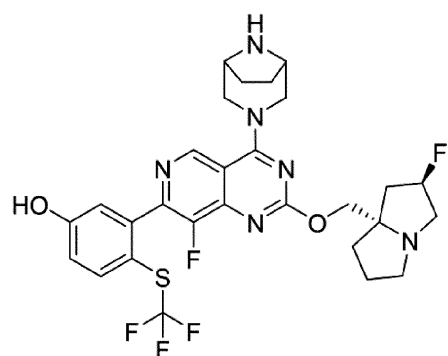
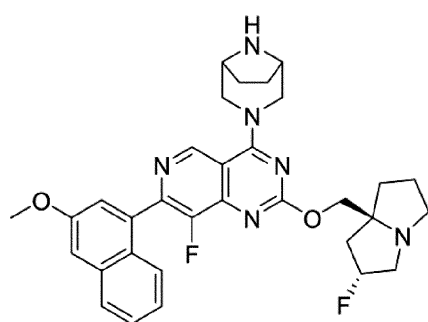
10



20



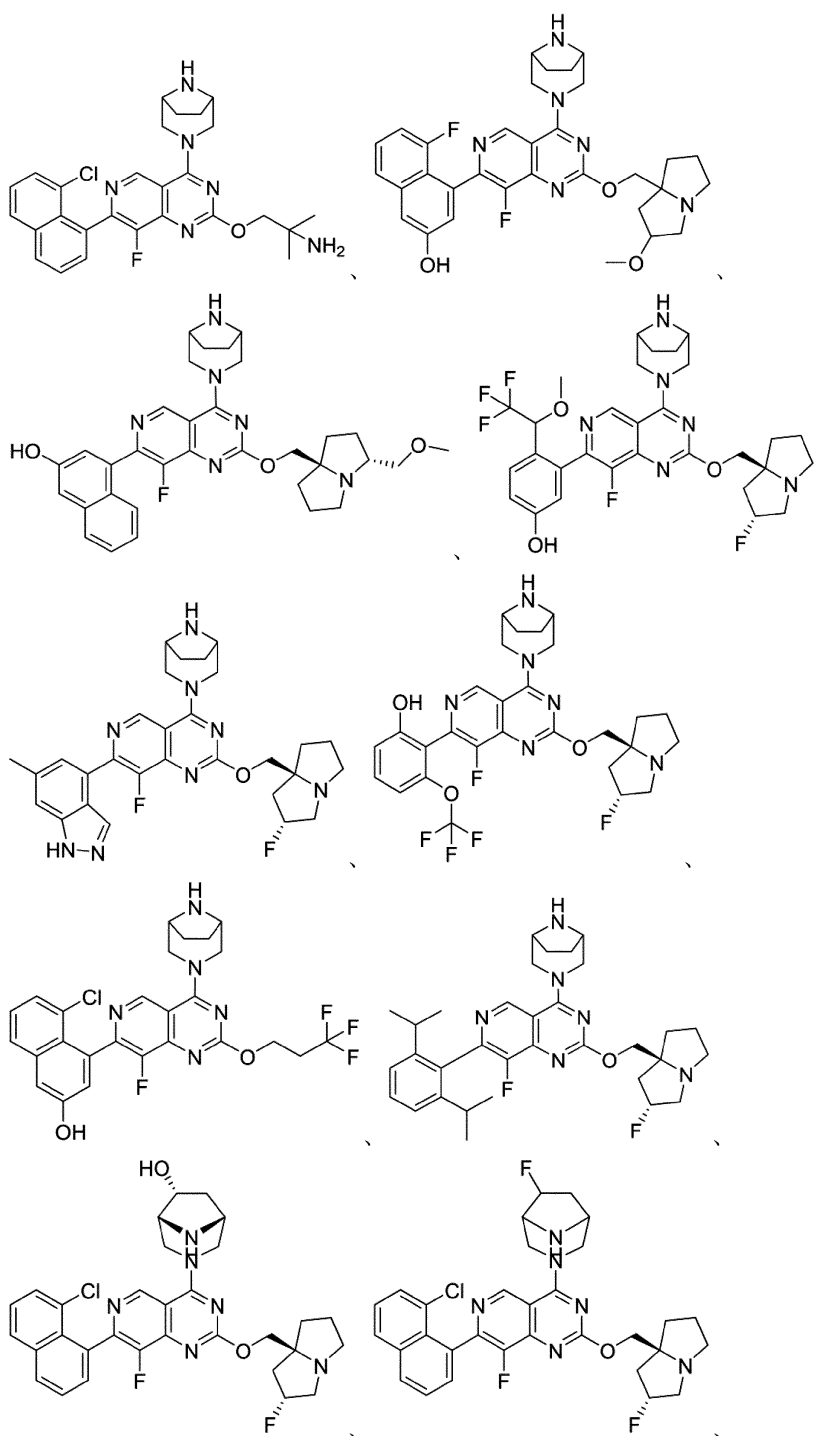
30



40

50

【化 4 - 3 1】



10

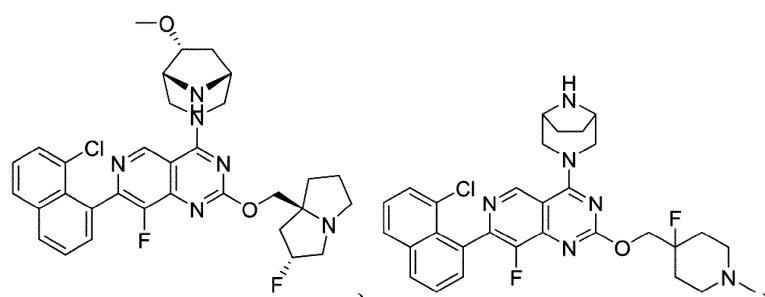
20

30

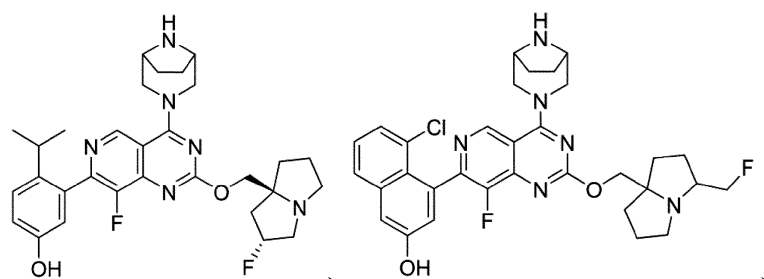
40

50

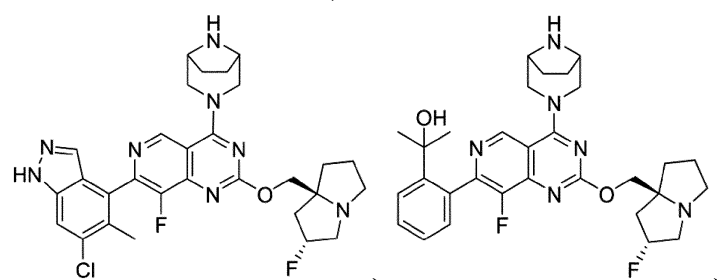
【化 4 - 3 2】



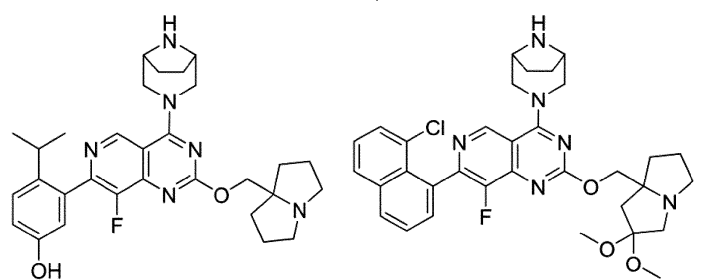
10



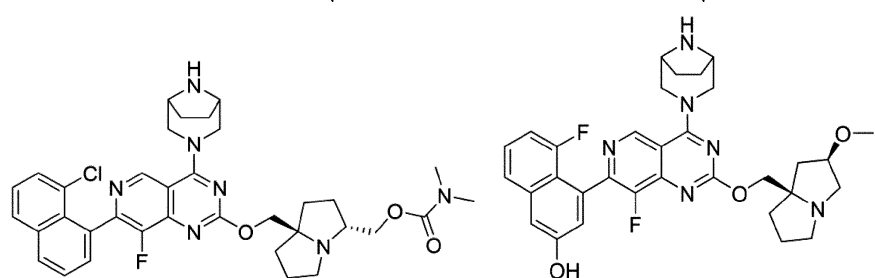
20



30

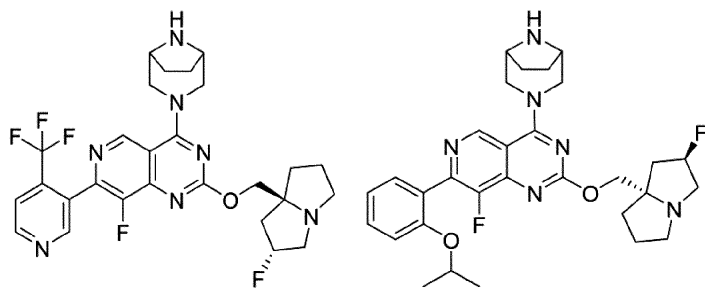
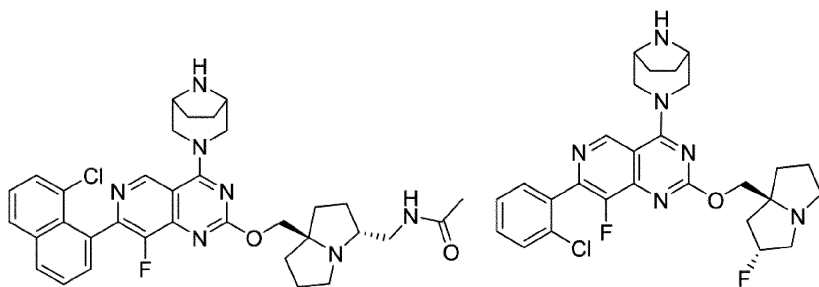
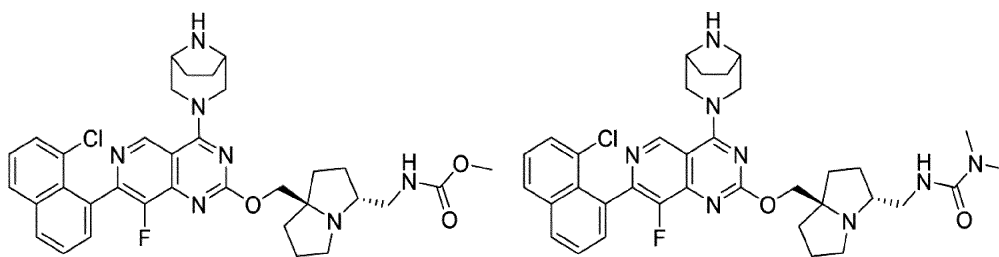
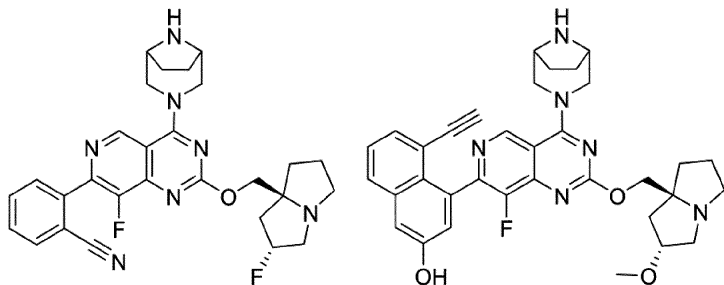
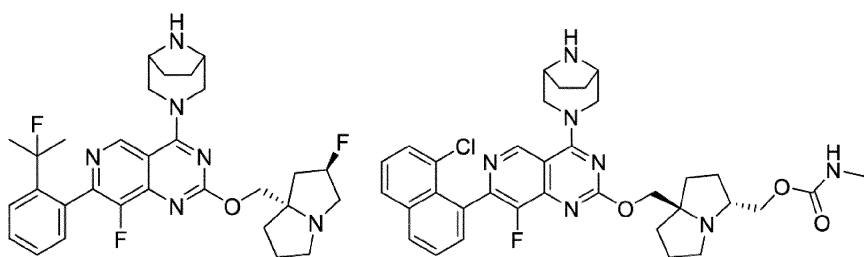


40

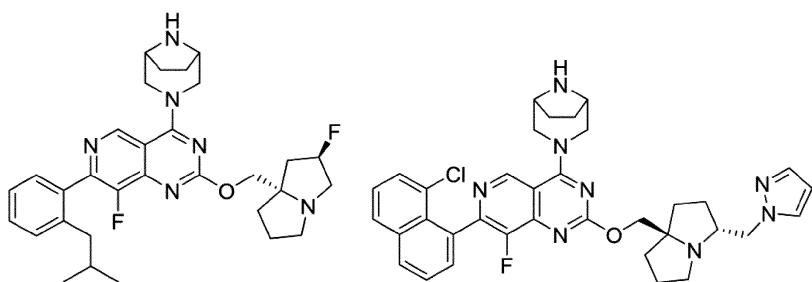


50

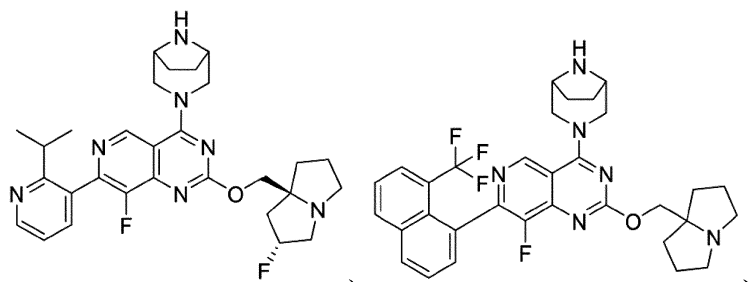
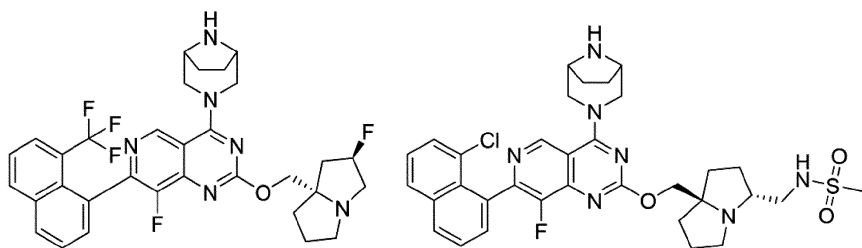
10



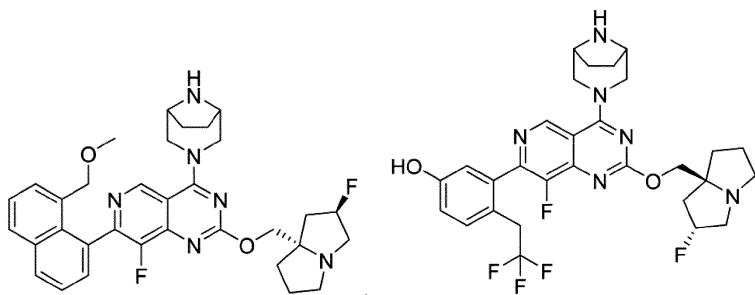
【化 4 - 3 4】



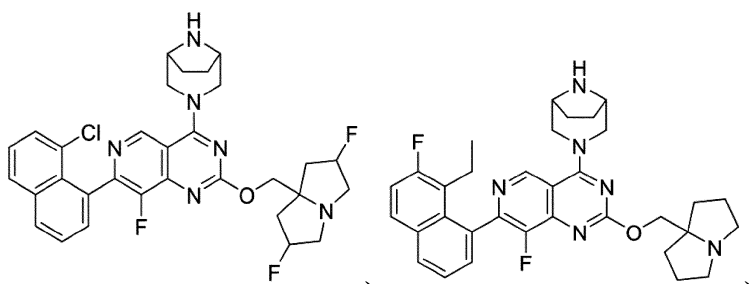
10



20



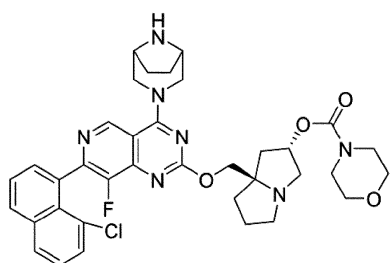
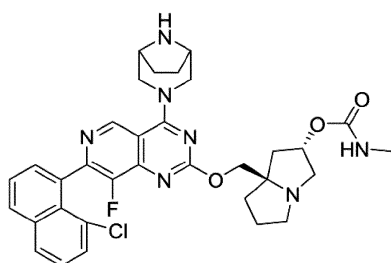
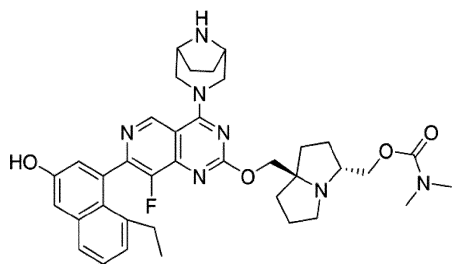
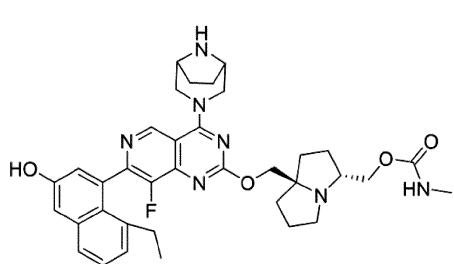
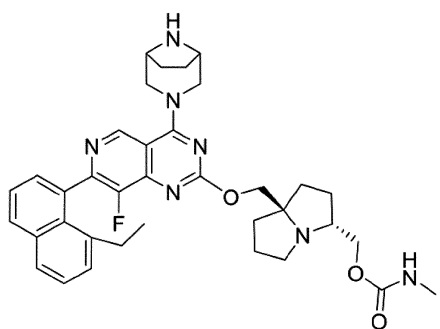
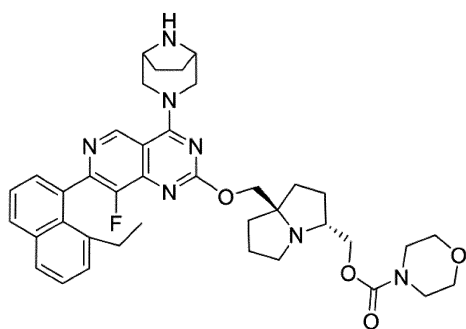
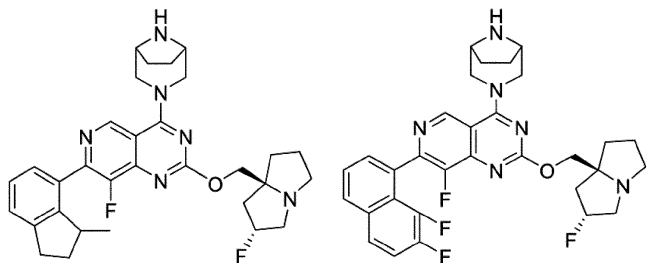
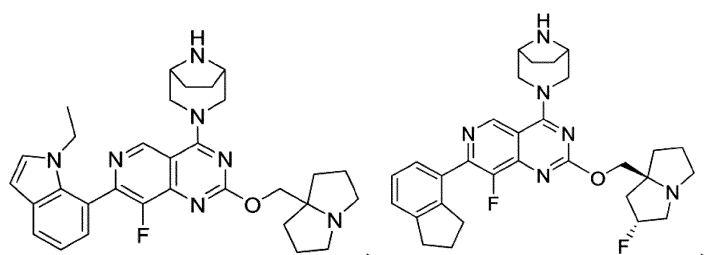
30



40

50

【化 4 - 3 5】



10

20

30

40

50

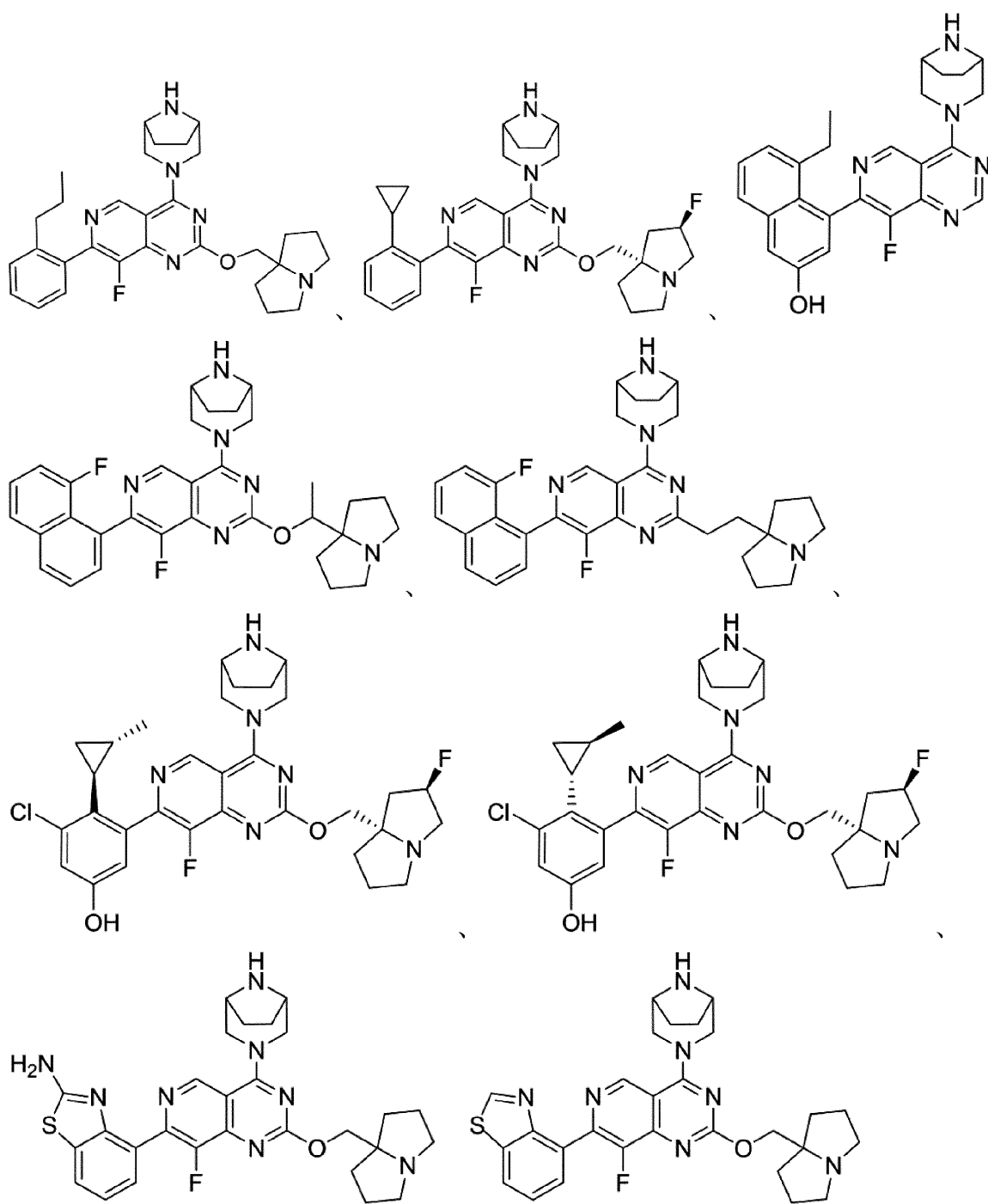
10



30

40

【化 4 - 3 7】



10

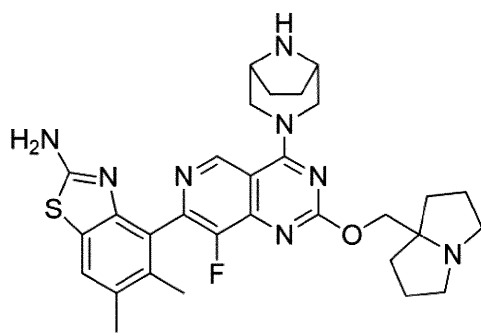
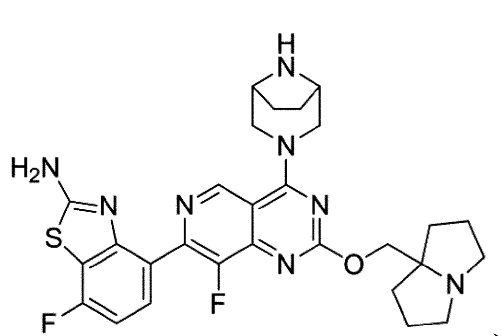
20

30

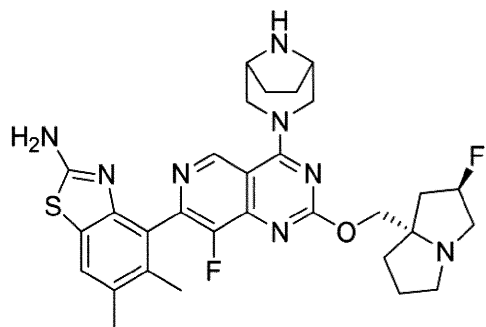
40

50

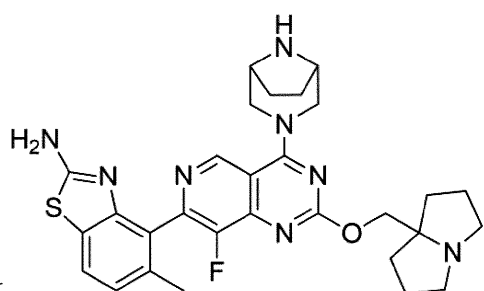
【化 4 - 3 8】



10



、若しくは



20

又はそれらの薬学的に許容される塩から選択される。

【0071】

本発明の一態様では、KRas G12D阻害剤は、化合物MRTX1133又はMRTX1133類似体、及びWIPO公報WO2021/041671に開示及び記載される化合物のいずれかなどの関連化合物を含み、Ex. 252 (MRTX1133)、4-(4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-(((2R, 7aS)-2-フルオロヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-7-イル)-5-エチニル-6-フルオロナフタレン-2-オール、Ex. 243、4-(4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-(((2R, 7aS)-2-フルオロヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-7-イル)-5-エチニルナフタレン-2-オール、Ex. 246、4-(4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-(((2R, 7aS)-2-フルオロヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-7-イル)-5, 6-ジフルオロナフタレン-2-オール、Ex. 251、4-(4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-(((2R, 7aS)-2-フルオロヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-7-イル)-5-クロロナフタレン-2-オール、Ex. 253、4-(4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-(((2R, 7aS)-2-フルオロヘキサヒドロ-1H-ピロリジン-7a-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-7-イル)-5-エチル-6-フルオロナフタレン-2-オール、Ex. 259、4-(4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-(((2R, 7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メトキシ)ピリド[4, 3-d]ピリミジン-7-イル)-5-エチルナフタレン-2-オール、及びEx. 282、4-(4-((1R, 5S)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)-8-フルオロ-2-(((2R, 7aS)-2-フルオロヘキサヒドロ-1H-ピロリジン

30

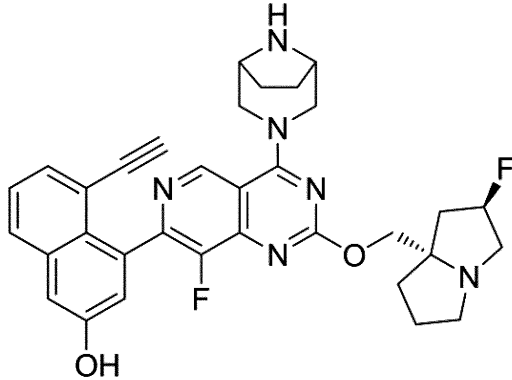
40

50

ー 7 a -イル) メトキシ) ピリド [4, 3-d] ピリミジン-7-イル) -5-フルオロ
ナフタレン-2-オール、又はそれらの薬学的に許容される塩及び薬学的に許容される賦
形剤を含むが、これらに限定されない。

【0072】

一実施形態では、KRas G12D阻害剤は、
【化5】

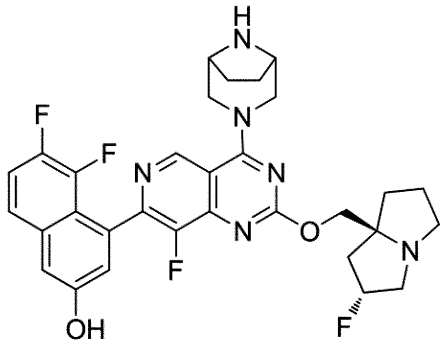


10

(WO2021/041671において実施例243とも称される) 又はその薬学的に許
容される塩である。

【0073】

一実施形態では、KRas G12D阻害剤は、
【化6】

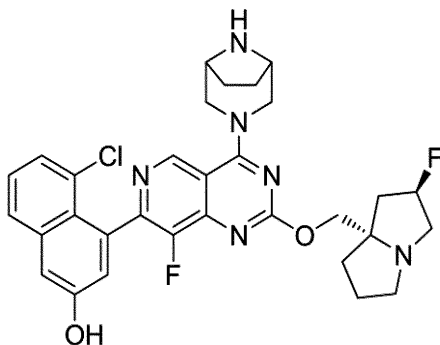


30

(WO2021/041671において実施例246とも称される) 又はその薬学的に
許容される塩である。

【0074】

一実施形態では、KRas G12D阻害剤は、
【化7】



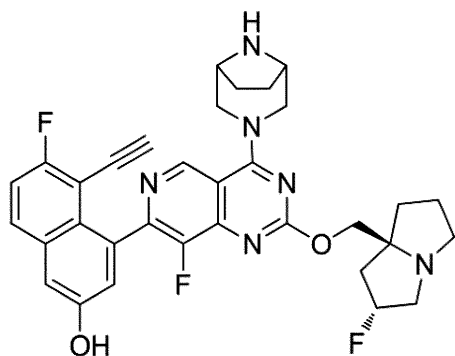
40

(WO2021/041671において実施例251とも称される) 又はその薬学的に
許容される塩である。

【0075】

50

一実施形態では、K R a s G 1 2 D 阻害剤は、
【化 8】

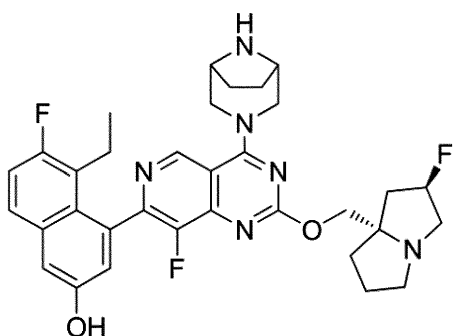


10

(W O 2 0 2 1 / 0 4 1 6 7 1 において実施例 2 5 2 とも称される) 又はその薬学的に許容される塩である。この化合物は、M R T X 1 1 3 3 としても知られており、本出願において「M R T X 1 1 3 3」と称され得る。

【0 0 7 6】

一実施形態では、K R a s G 1 2 D 阻害剤は、
【化 9】

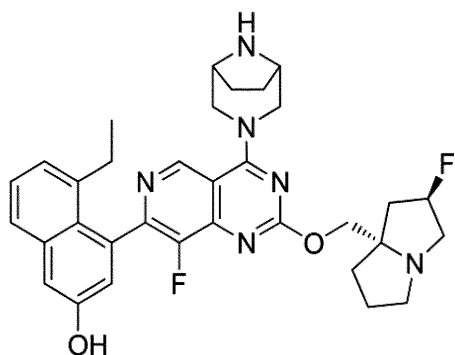


20

(W O 2 0 2 1 / 0 4 1 6 7 1 において実施例 2 5 3 とも称される) 又はその薬学的に許容される塩である。

【0 0 7 7】

一実施形態では、K R a s G 1 2 D 阻害剤は、
【化 1 0】



40

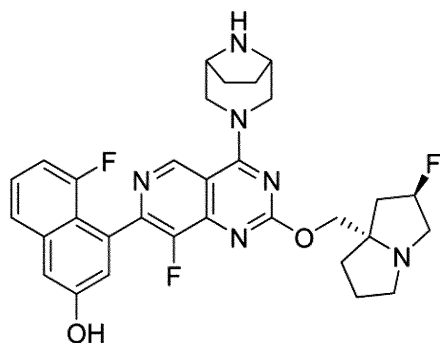
(W O 2 0 2 1 / 0 4 1 6 7 1 において実施例 2 5 9 とも称される) 又はその薬学的に許容される塩である。

【0 0 7 8】

一実施形態では、K R a s G 1 2 D 阻害剤は、

50

【化 1 1】



10

(W O 2 0 2 1 / 0 4 1 6 7 1 において実施例 2 8 2 とも称される) 又はその薬学的に許容される塩である。

【0079】

本発明の方法において使用される K R a s G 1 2 D 阻害剤は、1 つ以上のキラル中心を有し得、立体異性体混合物、すなわち空間におけるそれらの原子の配置が異なる同一の構成の異性体として合成され得る。化合物は、混合物として使用され得るか、又は個々の成分／異性体は、市販の試薬及び当業者に周知の立体異性体及び鏡像異性体の単離のための従来の方法を使用して、例えば、C H I R A L P A K (登録商標) (S i g m a - A l d r i c h) 又は C H I R A L C E L (登録商標) (D i a c e l C o r p) キラルクロマトグラフィー H P L C カラムを製造業者の指示に従って使用して分離され得る。代替的に、本発明の化合物は、個々の異性体又はエナンチオマーを調製するために、光学的に純粋なキラル試薬及び中間体を使用して合成され得る。別段の指示がない限り、全てのキラル (エナンチオマー及びジアステレオマー) 及びラセミ形態は、本発明の範囲内である。別段の指示がない限り、特許請求の範囲を含む、本明細書が本発明の化合物を指すときはいつでも、「化合物」という用語は、全てのキラル (エナンチオマー及びジアステレオマー) 及びラセミ形態を包含すると理解されるべきである。

20

【0080】

一実施形態では、方法において使用される式 I の K R a s G 1 2 D 阻害剤化合物は、上記化合物のトリフルオロ酢酸塩を含む。

30

【0081】

本明細書に開示される K R a s G 1 2 D 阻害剤を製造するための方法は、既知である。例えば、共同所有の公開国際 P C T 出願第 2 0 2 1 / 0 4 1 6 7 1 号は、式 I の化合物を調製するための一般的な反応スキームを記載し、また本明細書に開示される各 K R a s G 1 2 D 阻害剤の調製のための詳細な合成経路を提供する。

【0082】

S O S 1 阻害剤及び式 (I) の K R a s G 1 2 D 化合物又はその薬学的に許容される塩は、薬学的組成物に製剤化され得る。

【0083】

薬学的組成物

別の態様では、本発明は、本発明による S O S 1 阻害剤、又はその薬学的に許容される塩、及び K R a s G 1 2 D 阻害剤、又はその薬学的に許容される塩、並びに本明細書に開示される方法において使用され得る薬学的に許容される担体、賦形剤、又は希釈剤を含む、薬学的組成物を提供する。S O S 1 阻害剤、又はその薬学的に許容される塩、及び K R a s G 1 2 D 阻害剤、又はその薬学的に許容される塩は、独立して、当該技術分野で周知の任意の方法によって製剤化され得、限定なしに、非経口、経口、舌下、経皮、局所、鼻腔内、気管内、又は直腸内を含む、任意の経路による投与のために調製され得る。ある特定の実施形態では、S O S 1 阻害剤、又はその薬学的に許容される塩、及び K R a s G 1 2 D 阻害剤、又はその薬学的に許容される塩は、病院環境において静脈内投与される。一実施形態では、投与は、経口経路によるものであり得る。

40

50

【0084】

担体の特徴は、投与経路に依存するであろう。本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される」という用語は、細胞、細胞培養物、組織、又は生物などの生体系と適合性があり、かつ活性成分（複数可）の生物学的活性の有効性を妨害しない非毒性材料を意味する。よって、組成物は、阻害剤に加えて、希釈剤、充填剤、塩、緩衝液、安定剤、可溶化剤、及び当該技術分野において周知の他の材料を含有し得る。薬学的に許容される製剤の調製は、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, ed. A. Gennaro, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1990に記載されている。

【0085】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される塩」という用語は、上記で特定された化合物の望ましい生物学的活性を保持し、かつ望ましくない毒物学的効果を最小限呈するか又は呈さない塩を指す。そのような塩の例としては、無機酸（例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸など）により形成される酸付加塩、並びに酢酸、シュウ酸、酒石酸、コハク酸、リンゴ酸、アスコルビン酸、安息香酸、タンニン酸、パモ酸、アルギン酸、ポリグルタミン酸、ナフタレンスルホン酸、ナフタレンジスルホン酸、及びポリガラクトツロ酸などの有機酸により形成される酸が挙げられるが、これらに限定されない。化合物はまた、当業者に既知である薬学的に許容される四級塩として投与され得、これには特に式 $-NR^+Z^-$ の四級アンモニウム塩が含まれ、式中、Rは、水素、アルキル、又はベンジルであり、Zは、塩化物、臭化物、ヨウ化物、 $-O-$ アルキル、トルエンスルホン酸、メチルスルホン酸、スルホン酸、リン酸塩、又はカルボン酸（例えば、安息香酸、コハク酸、酢酸、グリコール酸、マレイン酸、リンゴ酸、クエン酸、酒石酸、アスコルビン酸、安息香酸、ケイ皮酸塩、マンデル酸、ベンジル酸、及びジフェニル酢酸）を含む、対イオンである。

【0086】

活性化合物は、治療される患者に深刻な毒性作用を引き起こすことなく治療有効量を患者に送達するのに十分な量で、薬学的に許容される担体又は希釈剤中に含まれる。一実施形態では、上記条件の全てについての活性化合物の用量は、1日当たり約0.01～300mg/kg、例えば、0.1～100mg/kg、更なる例として1日当たりレシピエントの体重1キログラム当たり0.5～約25mgの範囲である。典型的な局所投与量は、好適な担体中の0.01～3重量/重量%の範囲である。薬学的に許容される誘導体の有効投与量範囲は、送達される親化合物の重量を基準にして計算され得る。誘導体がそれ自体で活性を呈する場合は、有効投与量は、誘導体の重量を使用して上記のように推定され得、又は当業者に既知の他の手段で推定され得る。

【0087】

SOS1阻害剤、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物、及びKRas G12D阻害剤、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物を含む薬学的組成物は、本明細書に記載される使用方法において使用され得る。

【0088】

同時投与

SOS1阻害剤、又はその薬学的に許容される塩、及びKRas G12D阻害剤、又はその薬学的に許容される塩は、別個の又は個々の剤形に製剤化することができ、これらは、次々に同時投与することができる。別の選択肢は、投与の経路が同じ（例えば、経口）である場合、2つの活性化合物を同時投与のための単一形態に製剤化することができるが、同時投与の両方の方法は、同じ治療処置又はレジメンの一部であることである。

【0089】

方法における使用のための、SOS1阻害剤、若しくはその薬学的に許容される塩、及び／又はKRas G12D阻害剤、若しくはその薬学的に許容される塩を含む薬学的組成物は、同時、別個、又は順次使用のためであり得る。一実施形態では、SOS1阻害剤、又はその薬学的に許容される塩は、式（I）のKRas G12D阻害剤化合物、又は

10

20

30

40

50

その薬学的に許容される塩の投与前に投与される。別の実施形態では、S O S 1 阻害剤、又はその薬学的に許容される塩は、式 (I) の K R a s G 1 2 D 阻害剤化合物、又はその薬学的に許容される塩の投与後に投与される。別の実施形態では、S O S 1 阻害剤、又はその薬学的に許容される塩は、式 (I) の K R a s G 1 2 D 阻害剤化合物、又はその薬学的に許容される塩の投与とほぼ同時に投与される。

【0090】

異なる時間での及び異なる経路による、各阻害剤の別々の投与は、いくつかの場合において有利であろう。したがって、組み合わせ中の成分、すなわち、式 (I) の K R a s G 1 2 D 阻害剤化合物、又はその薬学的に許容される塩、及び S O S 1 阻害剤、又はその薬学的に許容される塩は、必ずしも本質的に同時に又はいかなる順序でも投与される必要はない。

10

【0091】

腫瘍学薬物は、典型的には、許容されない副作用を引き起こさない薬物の最高用量である、最大耐量 (「MTD」) で投与される。一実施形態では、K R a s G 1 2 D 阻害剤、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物、及び S O S 1 阻害剤、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物は、各々、それらのそれぞれの MTD で投与される。一実施形態では、K R a s G 1 2 D 阻害剤、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物は、その MTD で投与され、S O S 1 阻害剤、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物は、その MTD 未満の量で投与される。一実施形態では、K R a s G 1 2 D 阻害剤、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物は、その MTD 未満の量で投与され、S O S 1 阻害剤、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物は、その MTD で投与される。一実施形態では、K R a s G 1 2 D 阻害剤、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物、及び S O S 1 阻害剤、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物は、各々、それらのそれぞれの MTD 未満で投与される。投与は、一方の化合物のピーク薬物動態効果が他方のピーク薬物動態効果と一致するようにタイミングを合わせることができる。

20

【0092】

一実施形態では、式 (I) の K R a s G 1 2 D 阻害剤化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物の単一用量が、1日当たり (すなわち、約 24 時間間隔で) (すなわち、QD) 投与される。別の実施形態では、式 (I) の K R a s G 1 2 D 阻害剤化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物の 2 用量が、1日当たり (すなわち、BID) 投与される。別の実施形態では、式 (I) の K R a s G 1 2 D 阻害剤化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物の 3 用量が、1日当たり (すなわち、TID) 投与される。

30

【0093】

一実施形態では、S O S 1 阻害剤、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物は、QD 投与される。別の実施形態では、S O S 1 阻害剤、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物は、BID 投与される。別の実施形態では、本発明の、S O S 1 阻害剤、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物は、TID 投与される。

【0094】

40

一実施形態では、式 (I) の K R a s G 1 2 D 阻害剤化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物、及び S O S 1 阻害剤、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物は、各々 1 日 1 回投与される。

【0095】

提供される組成物及び方法に好適な S O S 1 阻害剤の例としては、B I - 1 7 0 1 9 6 3 (B o e h r i n g e r I n g e l h e i m) 及び B I - 3 4 0 6 (B o e h r i n g e r I n g e l h e i m) が挙げられるが、これらに限定されない。

【0096】

併用療法

本発明の一態様では、がんの治療を必要とする対象においてがんを治療する方法であつ

50

て、対象に、治療有効量の、S O S 1 阻害剤、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物、及び式 (I) の K R A S G 1 2 D 阻害剤、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物の組み合わせを投与することを含む、方法が本明細書に提供される。一実施形態では、がんは、K R a s G 1 2 D 関連がんである。一実施形態では、K R a s G 1 2 D 関連がんは、膵臓がん、大腸がん、子宮内膜がん、及び非小細胞肺がんである。

【0097】

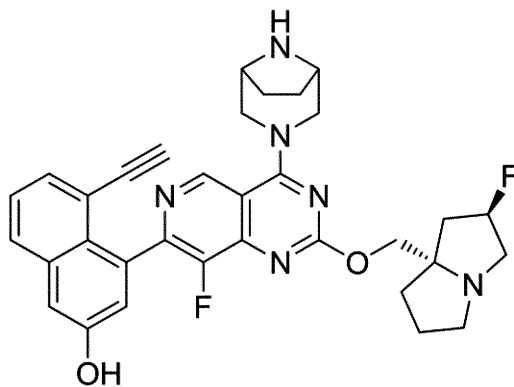
更に別の態様では、本発明は、K R a s G 1 2 D 阻害剤に対するがん細胞の感受性を増加させるための方法であって、がん細胞を、有効量の、式 (I) の K R a s G 1 2 D 阻害剤化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物、及び S O S 1 阻害剤、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物の組み合わせと接触させることを含み、S O S 1 阻害剤が、K R a s G 1 2 D 阻害剤に対するがん細胞の感受性を相乗的に増加させる、方法を提供する。一実施形態では、接触は、インビトロで行われる。一実施形態では、接触は、インビボで行われる。

10

【0098】

一実施形態では、併用療法は、式：

【化12】



20

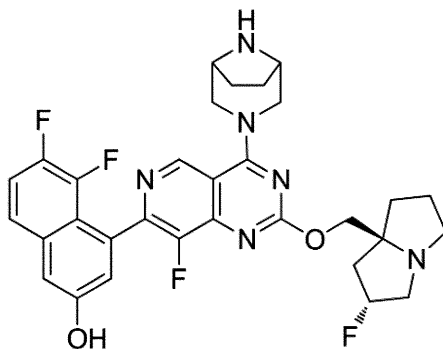
を有する化合物又はその薬学的に許容される塩と、S O S 1 阻害剤との組み合わせを含む。一実施形態では、S O S 1 阻害剤は、B I - 3 4 0 6 である。

30

【0099】

一実施形態では、併用療法は、式：

【化13】



40

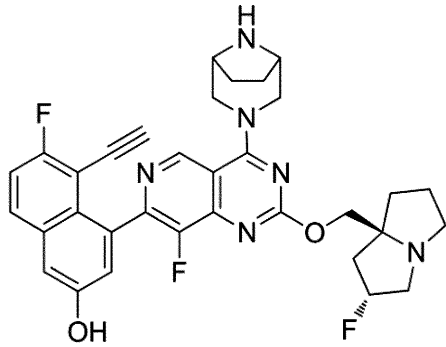
を有する化合物又はその薬学的に許容される塩と、S O S 1 阻害剤との組み合わせを含む。一実施形態では、S O S 1 阻害剤は、B I - 3 4 0 6 である。

【0100】

一実施形態では、併用療法は、式：

50

【化 1 4】



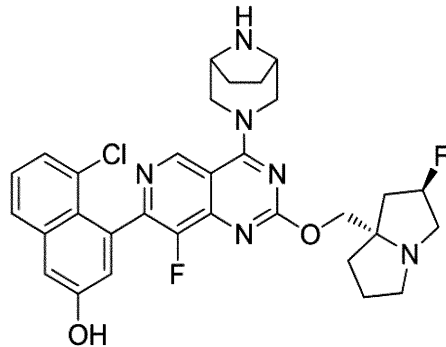
10

を有する化合物又はその薬学的に許容される塩と、SOS1阻害剤との組み合わせを含む。
一実施形態では、SOS1阻害剤は、BI-3406である。

【0101】

一実施形態では、併用療法は、式：

【化 1 5】



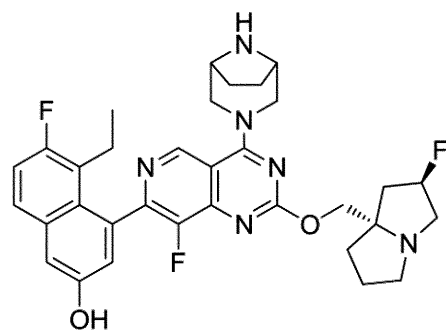
20

を有する化合物又はその薬学的に許容される塩と、SOS1阻害剤との組み合わせを含む。
一実施形態では、SOS1阻害剤は、BI-3406である。

【0102】

一実施形態では、併用療法は、式：

【化 1 6】



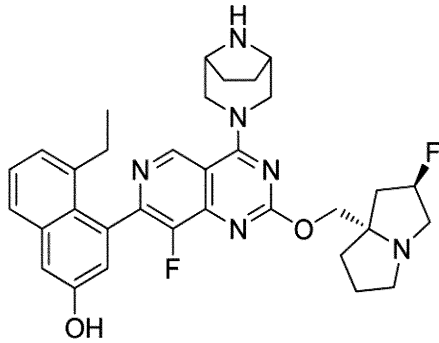
40

を有する化合物又はその薬学的に許容される塩と、SOS1阻害剤との組み合わせを含む。
一実施形態では、SOS1阻害剤は、BI-3406である。

【0103】

一実施形態では、併用療法は、式：

【化 1 7】



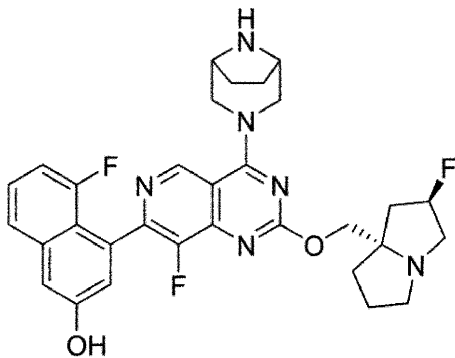
10

を有する化合物又はその薬学的に許容される塩と、SOS1阻害剤との組み合わせを含む。一実施形態では、SOS1阻害剤は、BI-3406である。

【0104】

一実施形態では、併用療法は、式：

【化 1 8】



20

を有する化合物又はその薬学的に許容される塩と、SOS1阻害剤との組み合わせを含む。一実施形態では、SOS1阻害剤は、BI-3406である。

【0105】

本明細書で使用される場合、「接触させること」という用語は、インビトロ系又はインビボ系において示される部分を一緒にすることを指す。例えば、がん細胞を「接触させること」は、KRAS G12Dを有する、ヒトなどの、個体又は対象への本明細書に提供される組み合わせの投与、及び、例えば、本明細書に提供される組み合わせを、KRAS G12Dを含有する細胞又は精製調製物を含有する試料中に導入することを含む。

30

【0106】

KRAS G12Dの活性を負に調節することによって、本明細書に記載される方法は、細胞内の増強されたKRAS G12D活性に起因する望ましくない細胞増殖を阻害するように設計される。KRAS G12Dを阻害する化合物の能力は、公表された国際PCT出願第2021/041671号に記載されるものを含む、周知の方法を使用してインビトロで監視され得る。同様に、細胞における組み合わせの阻害活性は、例えば、治療の有効性を評価するためにリン酸化ERKの量のKRAS G12D活性の阻害を測定することによって監視され得、投与量は、それに応じて主治医によって調整され得る。

40

【0107】

本明細書に提供される組成物及び方法は、治療を必要とする対象におけるKRAS G12D関連がんの治療であって、当該対象に、治療有効量のSOS1阻害剤、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物、及び式(I)のKRAS G12D阻害剤化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物の組み合わせを投与することを含み、SOS1阻害剤が、KRAS G12D阻害剤に対するKRAS G12D関連がんの感受性を相乗的に増加させる、治療に使用され得る。一実施形態では、KRAS G12D関連がんは、膵臓がん、大腸がん、子宮内膜がん、及び非小細胞肺癌である。

50

【0108】

一実施形態では、治療有効量の、SOS1阻害剤、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物、及び式(I)のKRas G12D阻害剤化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物の組み合わせは、KRas G12D阻害剤のみでの治療と比較して対象における増加した全生存期間(「OS」)をもたらす。一実施形態では、治療有効量の、SOS1阻害剤、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物、及び式(I)のKRas G12D阻害剤化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物の組み合わせは、KRas G12D阻害剤のみでの治療と比較して対象における増加した無増悪生存期間(「PFS」)をもたらす。一実施形態では、治療有効量の、SOS1阻害剤、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物、及び式(I)のKRas G12D阻害剤化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物の組み合わせは、KRas G12D阻害剤のみでの治療と比較して対象における増加した腫瘍退縮をもたらす。一実施形態では、治療有効量の、SOS1阻害剤、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物、及び式(I)のKRas G12D阻害剤化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物の組み合わせは、KRas G12D阻害剤のみでの治療と比較して対象における増加した腫瘍成長阻害をもたらす。一実施形態では、治療有効量の、SOS1阻害剤、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物、及び式(I)のKRas G12D阻害剤化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物の組み合わせは、KRas G12D阻害剤のみでの治療と比較して対象における安定期間の改善をもたらす。一実施形態では、KRas G12D阻害剤は、化合物番号1～458(WO2021/041671において付番される)、又はその薬学的に許容される塩(例えば、実施例番号252、243、246、251、253、259、若しくは282、又はそれらの薬学的に許容される塩)から選択される化合物である。一実施形態では、SOS1阻害剤は、BI-3406である。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号252及びBI-3406を含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号243及びBI-3406を含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号246及びBI-3406を含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号251及びBI-3406を含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号253及びBI-3406を含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号259及びBI-3406を含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号282及びBI-3406を含む。

【0109】

別の実施形態では、SOS1阻害剤、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物は、KRas G12D単剤療法について疾患進行が観察されると、KRas G12D阻害剤、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物との組み合わせで投与され、併用療法は、患者におけるOS、PFS、腫瘍退縮、腫瘍成長阻害、又は安定期間を増加させることによって、患者についての増強された臨床的利益をもたらす。一実施形態では、KRas G12D阻害剤は、化合物番号1～458(WO2021/041671において付番される)、又はその薬学的に許容される塩(例えば、実施例番号252、243、246、251、253、259、若しくは282、又はそれらの薬学的に許容される塩)から選択される化合物である。一実施形態では、SOS1阻害剤は、BI-3406である。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号252及びBI-3406を含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号243及びBI-3406を含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号246及びBI-3406を含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号251及びBI-3406を含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号253及びBI-3406を含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号259及びBI-3406を含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号282及びBI-3406を含む。

【0110】

本明細書に提供される組成物及び方法は、肺、大腸、膵臓、前立腺、乳房、脳、皮膚、子宮頸がん、精巣がんなどのような腫瘍を含む多種多様ながんの治療に使用され得る。より具体的には、本発明の組成物及び方法によって治療され得るがんには、星状細胞、乳房、子宮頸部、結腸直腸、子宮内膜、食道、胃、頭頸部、肝細胞、喉頭、肺、口腔、卵巣、前立腺、及び甲状腺のがん並びに肉腫が含まれるが、これらに限定されない。より具体的には、これらの化合物は、以下を治療するために使用することができる。心臓：肉腫（血管肉腫、線維肉腫、横紋筋肉腫、脂肪肉腫）、粘液腫、横紋筋腫、線維腫、脂肪腫、及び奇形腫；肺：気管支原性がん（扁平上皮細胞、未分化小細胞、未分化大細胞、腺がん）、肺胞（細気管支）がん、気管支腺腫、肉腫、リンパ腫、軟骨腫性過誤腫、中皮腫；消化管：食道（扁平上皮がん、腺がん、平滑筋肉腫、リンパ腫）、胃（がん腫、リンパ腫、平滑筋肉腫）、膵臓（管腺がん、インスリノーマ、グルカゴノーマ、ガストリノーマ、カルチノイド腫瘍、ピポーマ）、小腸（腺がん、リンパ腫、カルチノイド腫瘍、カポジ肉腫、平滑筋腫、血管腫、脂肪腫、神経線維腫、線維腫）、大腸（腺がん、管状腺腫、絨毛腺腫、過誤腫、平滑筋腫）；泌尿生殖路：腎臓（腺がん、ウィルムス腫瘍（腎芽腫）、リンパ腫、白血病）、膀胱及び尿道（扁平上皮がん、移行上皮がん、腺がん）、前立腺（腺がん、肉腫）、精巣（精上皮腫、奇形腫、胎児がん、奇形がん、絨毛がん、肉腫、間質細胞がん、線維腫、線維腺腫、腺腫様腫瘍、脂肪腫）；肝臓：肝細胞腫（肝細胞がん）、胆管がん、肝芽腫、血管肉腫、肝細胞腺腫、血管腫；胆道：胆嚢がん、十二指腸乳頭部がん、胆管がん；骨：骨原性肉腫（骨肉腫）、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性リンパ腫（細網細胞肉腫）、多発性骨髄腫、悪性巨細胞腫瘍脊索腫、骨軟骨腫（osteochondroma）（骨軟骨性外骨腫）、良性軟骨腫、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液線維腫、類骨骨腫、及び巨細胞腫瘍；神経系：頭蓋骨（骨腫、血管腫、肉芽腫、黄色腫、変形性骨炎）、髄膜（髄膜腫、髄膜肉腫、神経膠腫症）、脳（星状細胞腫、髄芽腫、神経膠腫、上衣腫、胚細胞腫（松果体腫）、多形膠芽腫、乏突起膠腫、神経鞘腫、網膜芽腫、先天性腫瘍）、脊髄神経線維腫、髄膜腫、神経膠腫、肉腫）；婦人科系：子宮（子宮内膜がん）、子宮頸部（子宮頸がん、前腫瘍子宮頸部異形成）、卵巣（卵巣がん（漿液性嚢胞腺がん、粘液性嚢胞腺がん、未分類がん）、顆粒膜鞘細胞腫瘍、セルトリ・ライディッヒ細胞腫瘍、未分化胚細胞腫、悪性奇形腫）、外陰部（扁平上皮がん、上皮内がん、腺がん、線維肉腫、黒色腫）、膣（明細胞がん、扁平上皮がん、ブドウ状肉腫（胎児性横紋筋肉腫）、卵管（がん腫）；血液系：血液（骨髄性白血病（急性及び慢性）、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ性白血病、骨髄増殖性疾患、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群）、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫（悪性リンパ腫）；皮膚：悪性黒色腫、基底細胞がん、扁平上皮がん、カポジ肉腫、ほくろ異形成母斑、脂肪腫、血管腫、皮膚線維腫、ケロイド、乾癬；並びに副腎：神経芽細胞腫。ある特定の実施形態では、がんは、非小細胞肺がんである。

【0111】

また本明細書では、がんの治療を必要とする対象においてがんを治療するための方法であって、（a）（例えば、規制当局承認の、例えば、FDA承認の、アッセイ又はキットを使用して決定されるように）がんがKRAS G12D変異に関連していること（例えば、KRAS G12D関連がん）を決定することと、（b）患者に、治療有効量のSOS1阻害剤、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物、及び式IのKRAS G12D阻害剤化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物の組み合わせを投与することと、を含み、SOS1阻害剤が、KRAS G12D阻害剤に対するKRAS G12D関連がんの感受性を相乗的に増加させる、方法が提供される。一実施形態では、KRAS G12D阻害剤は、化合物番号1～458（WO2021/041671において付番される）、又はその薬学的に許容される塩（例えば、実施例番号252、243、246、251、253、259、若しくは282、又はそれらの薬学的に許容される塩）から選択される化合物である。一実施形態では、SOS1阻害剤は、選択されたBI-3406である。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番

10

20

30

40

50

号 2 5 2 及び B I - 3 4 0 6 を含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号 2 4 3 及び B I - 3 4 0 6 を含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号 2 4 6 及び B I - 3 4 0 6 を含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号 2 5 1 及び B I - 3 4 0 6 を含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号 2 5 3 及び B I - 3 4 0 6 を含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号 2 5 9 及び B I - 3 4 0 6 を含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号 2 8 2 及び B I - 3 4 0 6 を含む。

【 0 1 1 2 】

一実施形態では、式 I の化合物は、期間中にカプセルとして投与される。一実施形態では、式 I の化合物の錠剤又はカプセル製剤は、約 1 0 m g ～約 1 0 0 m g （例えば、約 1 0 m g ～約 9 5 m g 、約 1 0 m g ～約 9 0 m g 、約 1 0 m g ～約 8 5 m g 、約 1 0 m g ～約 8 0 m g 、約 1 0 m g ～約 7 5 m g 、約 1 0 m g ～約 7 0 m g 、約 1 0 m g ～約 6 5 m g 、約 1 0 m g ～約 6 0 m g 、約 1 0 m g ～約 5 5 m g 、約 1 0 m g ～約 5 0 m g 、約 1 0 m g ～約 4 5 m g 、約 1 0 m g ～約 4 0 m g 、約 1 0 m g ～約 3 5 m g 、約 1 0 m g ～約 3 0 m g 、約 1 0 m g ～約 2 5 m g 、約 1 0 m g ～約 2 0 m g 、約 1 0 m g ～約 1 5 m g 、約 1 5 m g ～約 1 0 0 m g 、約 1 5 m g ～約 9 5 m g 、約 1 5 m g ～約 9 0 m g 、約 1 5 m g ～約 8 5 m g 、約 1 5 m g ～約 8 0 m g 、約 1 5 m g ～約 7 5 m g 、約 1 5 m g ～約 7 0 m g 、約 1 5 m g ～約 6 5 m g 、約 1 5 m g ～約 6 0 m g 、約 1 5 m g ～約 5 5 m g 、約 1 5 m g ～約 5 0 m g 、約 1 5 m g ～約 4 5 m g 、約 1 5 m g ～約 4 0 m g 、約 1 5 m g ～約 3 5 m g 、約 1 5 m g ～約 3 0 m g 、約 1 5 m g ～約 2 5 m g 、約 1 5 m g ～約 2 0 m g 、約 2 0 m g ～約 1 0 0 m g 、約 2 0 m g ～約 9 5 m g 、約 2 0 m g ～約 9 0 m g 、約 2 0 m g ～約 8 5 m g 、約 2 0 m g ～約 8 0 m g 、約 2 0 m g ～約 7 5 m g 、約 2 0 m g ～約 7 0 m g 、約 2 0 m g ～約 6 5 m g 、約 2 0 m g ～約 6 0 m g 、約 2 0 m g ～約 5 5 m g 、約 2 0 m g ～約 5 0 m g 、約 2 0 m g ～約 4 5 m g 、約 2 0 m g ～約 4 0 m g 、約 2 0 m g ～約 3 5 m g 、約 2 0 m g ～約 3 0 m g 、約 2 0 m g ～約 2 5 m g 、約 2 5 m g ～約 1 0 0 m g 、約 2 5 m g ～約 9 5 m g 、約 2 5 m g ～約 9 0 m g 、約 2 5 m g ～約 8 5 m g 、約 2 5 m g ～約 8 0 m g 、約 2 5 m g ～約 7 5 m g 、約 2 5 m g ～約 7 0 m g 、約 2 5 m g ～約 6 5 m g 、約 2 5 m g ～約 6 0 m g 、約 2 5 m g ～約 5 5 m g 、約 2 5 m g ～約 5 0 m g 、約 2 5 m g ～約 4 5 m g 、約 2 5 m g ～約 4 0 m g 、約 2 5 m g ～約 3 5 m g 、約 2 5 m g ～約 3 0 m g 、約 3 0 m g ～約 1 0 0 m g 、約 3 0 m g ～約 9 5 m g 、約 3 0 m g ～約 9 0 m g 、約 3 0 m g ～約 8 5 m g 、約 3 0 m g ～約 8 0 m g 、約 3 0 m g ～約 7 5 m g 、約 3 0 m g ～約 7 0 m g 、約 3 0 m g ～約 6 5 m g 、約 3 0 m g ～約 6 0 m g 、約 3 0 m g ～約 5 5 m g 、約 3 0 m g ～約 5 0 m g 、約 3 0 m g ～約 4 5 m g 、約 3 0 m g ～約 4 0 m g 、約 3 0 m g ～約 3 5 m g 、約 3 5 m g ～約 1 0 0 m g 、約 3 5 m g ～約 9 5 m g 、約 3 5 m g ～約 9 0 m g 、約 3 5 m g ～約 8 5 m g 、約 3 5 m g ～約 8 0 m g 、約 3 5 m g ～約 7 5 m g 、約 3 5 m g ～約 7 0 m g 、約 3 5 m g ～約 6 5 m g 、約 3 5 m g ～約 6 0 m g 、約 3 5 m g ～約 5 5 m g 、約 3 5 m g ～約 5 0 m g 、約 3 5 m g ～約 4 5 m g 、約 3 5 m g ～約 4 0 m g 、約 4 0 m g ～約 1 0 0 m g 、約 4 0 m g ～約 9 5 m g 、約 4 0 m g ～約 9 0 m g 、約 4 0 m g ～約 8 5 m g 、約 4 0 m g ～約 8 0 m g 、約 4 0 m g ～約 7 5 m g 、約 4 0 m g ～約 7 0 m g 、約 4 0 m g ～約 6 5 m g 、約 4 0 m g ～約 6 0 m g 、約 4 0 m g ～約 5 5 m g 、約 4 0 m g ～約 5 0 m g 、約 4 0 m g ～約 4 5 m g 、約 4 5 m g ～約 1 0 0 m g 、約 4 5 m g ～約 9 5 m g 、約 4 5 m g ～約 9 0 m g 、約 4 5 m g ～約 8 5 m g 、約 4 5 m g ～約 8 0 m g 、約 4 5 m g ～約 7 5 m g 、約 4 5 m g ～約 7 0 m g 、約 4 5 m g ～約 6 5 m g 、約 4 5 m g ～約 6 0 m g 、約 4 5 m g ～約 5 5 m g 、約 4 5 m g ～約 5 0 m g 、約 5 0 m g ～約 1 0 0 m g 、約 5 0 m g ～約 9 5 m g 、約 5 0 m g ～約 9 0 m g 、約 5 0 m g ～約 8 5 m g 、約 5 0 m g ～約 8 0 m g 、約 5 0 m g ～約 7 5 m g 、約 5 0 m g ～約 7 0 m g 、約 5 0 m g ～約 6 5 m g 、約 5 0 m g ～約 6 0 m g 、約 5 0 m g ～約 5 5 m g 、約 5 5 m g ～約 1 0 0 m g 、約 5 5 m g ～約 9 5 m g 、約 5 5 m g ～約 9 0 m g 、約 5 5 m g ～約 8 5 m g 、約 5 5 m g

10

20

30

40

50

～約80mg、約55mg～約75mg、約55mg～約70mg、約55mg～約65mg、約55mg～約60mg、約60mg～約100mg、約60mg～約95mg、約60mg～約90mg、約60mg～約85mg、約60mg～約80mg、約60mg～約75mg、約60mg～約70mg、約60mg～約65mg、約65mg～約100mg、約65mg～約95mg、約65mg～約90mg、約65mg～約85mg、約65mg～約80mg、約65mg～約75mg、約65mg～約70mg、約70mg～約100mg、約70mg～約95mg、約70mg～約90mg、約70mg～約85mg、約70mg～約80mg、約70mg～約75mg、約75mg～約100mg、約75mg～約95mg、約75mg～約90mg、約75mg～約85mg、約75mg～約80mg、約80mg～約100mg、約80mg～約95mg、約80mg～約90mg、約80mg～約85mg、約85mg～約100mg、約85mg～約95mg、約85mg～約90mg、約90mg～約100mg、約90mg～約95mg、約95mg～約100mg、約10mg、約15mg、約20mg、約25mg、約30mg、約35mg、約40mg、約45mg、約50mg、約55mg、約60mg、約65mg、約70mg、約75mg、約80mg、約85mg、約90mg、約95mg、又は約100mg)の式Iの化合物(例えば、化合物番号1～553から選択される化合物、例えば、化合物番号234、359、478、又は507)を含む。一実施形態では、式Iの化合物は、期間中に毎日1日1回(QD)経口投与される。一実施形態では、式Iの化合物は、期間中に毎日1日2回(BID)経口投与される。一実施形態では、式Iの化合物は、期間中に、約20mg～約500mg(例えば、約20mg～約480mg、約20mg～約460mg、約20mg～約440mg、約20mg～約420mg、約20mg～約400mg、約20mg～約380mg、約20mg～約360mg、約20mg～約340mg、約20mg～約320mg、約20mg～約300mg、約20mg～約280mg、約20mg～約260mg、約20mg～約240mg、約20mg～約220mg、約20mg～約200mg、約20mg～約180mg、約20mg～約160mg、約20mg～約140mg、約20mg～約120mg、約20mg～約100mg、約20mg～約80mg、約20mg～約60mg、約40mg～約500mg、約40mg～約480mg、約40mg～約460mg、約40mg～約440mg、約40mg～約420mg、約40mg～約400mg、約40mg～約380mg、約40mg～約360mg、約40mg～約340mg、約40mg～約320mg、約40mg～約300mg、約40mg～約280mg、約40mg～約260mg、約40mg～約240mg、約40mg～約220mg、約40mg～約200mg、約40mg～約180mg、約40mg～約160mg、約40mg～約140mg、約40mg～約120mg、約40mg～約100mg、約40mg～約80mg、約40mg～約60mg、約60mg～約500mg、約60mg～約480mg、約60mg～約460mg、約60mg～約440mg、約60mg～約420mg、約60mg～約400mg、約60mg～約380mg、約60mg～約360mg、約60mg～約340mg、約60mg～約320mg、約60mg～約300mg、約60mg～約280mg、約60mg～約260mg、約60mg～約240mg、約60mg～約220mg、約60mg～約200mg、約60mg～約180mg、約60mg～約160mg、約60mg～約140mg、約60mg～約120mg、約60mg～約100mg、約60mg～約80mg、約80mg～約500mg、約80mg～約480mg、約80mg～約460mg、約80mg～約440mg、約80mg～約420mg、約80mg～約400mg、約80mg～約380mg、約80mg～約360mg、約80mg～約340mg、約80mg～約320mg、約80mg～約300mg、約80mg～約280mg、約80mg～約260mg、約80mg～約240mg、約80mg～約220mg、約80mg～約200mg、約80mg～約180mg、約80mg～約160mg、約80mg～約140mg、約80mg～約120mg、約80mg～約100mg、約100mg～約500mg、約100mg～約480mg、約100mg～約460mg、約100mg～約440mg、約1

10

20

30

40

50

50

0 mg ~ 約 500 mg、約 280 mg ~ 約 480 mg、約 280 mg ~ 約 460 mg、約 280 mg ~ 約 440 mg、約 280 mg ~ 約 420 mg、約 280 mg ~ 約 400 mg、約 280 mg ~ 約 380 mg、約 280 mg ~ 約 360 mg、約 280 mg ~ 約 340 mg、約 280 mg ~ 約 320 mg、約 280 mg ~ 約 300 mg、約 300 mg ~ 約 500 mg、約 300 mg ~ 約 480 mg、約 300 mg ~ 約 460 mg、約 300 mg ~ 約 440 mg、約 300 mg ~ 約 420 mg、約 300 mg ~ 約 400 mg、約 300 mg ~ 約 380 mg、約 300 mg ~ 約 360 mg、約 300 mg ~ 約 340 mg、約 300 mg ~ 約 320 mg、約 320 mg ~ 約 500 mg、約 320 mg ~ 約 480 mg、約 320 mg ~ 約 460 mg、約 320 mg ~ 約 440 mg、約 320 mg ~ 約 420 mg、約 320 mg ~ 約 400 mg、約 320 mg ~ 約 380 mg、約 320 mg ~ 約 360 mg、約 320 mg ~ 約 340 mg、約 340 mg ~ 約 500 mg、約 340 mg ~ 約 480 mg、約 340 mg ~ 約 460 mg、約 340 mg ~ 約 440 mg、約 340 mg ~ 約 420 mg、約 340 mg ~ 約 400 mg、約 340 mg ~ 約 380 mg、約 340 mg ~ 約 360 mg、約 360 mg ~ 約 500 mg、約 360 mg ~ 約 480 mg、約 360 mg ~ 約 460 mg、約 360 mg ~ 約 440 mg、約 360 mg ~ 約 420 mg、約 360 mg ~ 約 400 mg、約 360 mg ~ 約 380 mg、約 380 mg ~ 約 500 mg、約 380 mg ~ 約 480 mg、約 380 mg ~ 約 460 mg、約 380 mg ~ 約 440 mg、約 380 mg ~ 約 420 mg、約 380 mg ~ 約 400 mg、約 400 mg ~ 約 500 mg、約 400 mg ~ 約 480 mg、約 400 mg ~ 約 460 mg、約 400 mg ~ 約 440 mg、約 400 mg ~ 約 420 mg、約 420 mg ~ 約 500 mg、約 420 mg ~ 約 480 mg、約 420 mg ~ 約 460 mg、約 420 mg ~ 約 440 mg、約 440 mg ~ 約 500 mg、約 440 mg ~ 約 480 mg、約 440 mg ~ 約 460 mg、約 460 mg ~ 約 500 mg、約 460 mg ~ 約 480 mg、約 480 mg ~ 約 500 mg、約 25、約 50、約 75、約 100、約 150、約 200、約 250、約 300、約 350、約 400、約 450、又は約 500 mg) の量で経口投与される。

10

20

30

40

50

【0113】

一実施形態では、併用療法は、式 I の化合物の、(期間中の) 毎日 1 日 1 回又は 2 回の、例えば、約 10 mg ~ 約 400 mg (例えば、約 10 mg ~ 約 380 mg、約 10 mg ~ 約 360 mg、約 10 mg ~ 約 340 mg、約 10 mg ~ 約 320 mg、約 10 mg ~ 約 300 mg、約 10 mg ~ 約 280 mg、約 10 mg ~ 約 260 mg、約 10 mg ~ 約 240 mg、約 10 mg ~ 約 220 mg、約 10 mg ~ 約 200 mg、約 10 mg ~ 約 180 mg、約 10 mg ~ 約 160 mg、約 10 mg ~ 約 140 mg、約 10 mg ~ 約 120 mg、約 10 mg ~ 約 100 mg、約 10 mg ~ 約 80 mg、約 10 mg ~ 約 60 mg、約 10 mg ~ 約 40 mg、約 10 mg ~ 約 20 mg、約 20 mg ~ 約 400 mg、約 20 mg ~ 約 380 mg、約 20 mg ~ 約 360 mg、約 20 mg ~ 約 340 mg、約 20 mg ~ 約 320 mg、約 20 mg ~ 約 300 mg、約 20 mg ~ 約 280 mg、約 20 mg ~ 約 260 mg、約 20 mg ~ 約 240 mg、約 20 mg ~ 約 220 mg、約 20 mg ~ 約 200 mg、約 20 mg ~ 約 180 mg、約 20 mg ~ 約 160 mg、約 20 mg ~ 約 140 mg、約 20 mg ~ 約 120 mg、約 20 mg ~ 約 100 mg、約 20 mg ~ 約 80 mg、約 20 mg ~ 約 60 mg、約 40 mg ~ 約 400 mg、約 40 mg ~ 約 380 mg、約 40 mg ~ 約 360 mg、約 40 mg ~ 約 340 mg、約 40 mg ~ 約 320 mg、約 40 mg ~ 約 300 mg、約 40 mg ~ 約 280 mg、約 40 mg ~ 約 260 mg、約 40 mg ~ 約 240 mg、約 40 mg ~ 約 220 mg、約 40 mg ~ 約 200 mg、約 40 mg ~ 約 180 mg、約 40 mg ~ 約 160 mg、約 40 mg ~ 約 140 mg、約 40 mg ~ 約 80 mg、約 40 mg ~ 約 60 mg、約 60 mg ~ 約 400 mg、約 60 mg ~ 約 380 mg、約 60 mg ~ 約 360 mg、約 60 mg ~ 約 340 mg、約 60 mg ~ 約 320 mg、約 60 mg ~ 約 300 mg、約 60 mg ~ 約 280 mg、約 60 mg ~ 約 260 mg、約 60 mg ~ 約 240 mg、約 60 mg ~ 約 220 mg、約 60 mg ~ 約 200 mg、約 60 mg ~ 約 180 mg、約 60 mg ~ 約 160 mg、約 60 mg ~ 約 140

mg、約60mg～約120mg、約60mg～約100mg、約60mg～約80mg、約80mg～約400mg、約80mg～約380mg、約80mg～約360mg、約80mg～約340mg、約80mg～約320mg、約80mg～約300mg、約80mg～約280mg、約80mg～約260mg、約80mg～約240mg、約80mg～約220mg、約80mg～約200mg、約80mg～約180mg、約80mg～約160mg、約80mg～約140mg、約80mg～約120mg、約80mg～約100mg、約100mg～約400mg、約100mg～約380mg、約100mg～約360mg、約100mg～約340mg、約100mg～約320mg、約100mg～約300mg、約100mg～約280mg、約100mg～約260mg、約100mg～約240mg、約100mg～約220mg、約100mg～約200mg、約100mg～約180mg、約100mg～約160mg、約100mg～約140mg、約100mg～約120mg、約120mg～約400mg、約120mg～約380mg、約120mg～約360mg、約120mg～約340mg、約120mg～約320mg、約120mg～約300mg、約120mg～約280mg、約120mg～約260mg、約120mg～約240mg、約120mg～約220mg、約120mg～約200mg、約120mg～約180mg、約120mg～約160mg、約120mg～約140mg、約140mg～約400mg、約140mg～約380mg、約140mg～約360mg、約140mg～約340mg、約140mg～約320mg、約140mg～約300mg、約140mg～約280mg、約140mg～約260mg、約140mg～約240mg、約140mg～約220mg、約140mg～約200mg、約140mg～約180mg、約140mg～約160mg、約160mg～約400mg、約160mg～約380mg、約160mg～約360mg、約160mg～約340mg、約160mg～約320mg、約160mg～約300mg、約160mg～約280mg、約160mg～約260mg、約160mg～約240mg、約160mg～約220mg、約160mg～約200mg、約160mg～約180mg、約180mg～約400mg、約180mg～約380mg、約180mg～約360mg、約180mg～約340mg、約180mg～約320mg、約180mg～約300mg、約180mg～約280mg、約180mg～約260mg、約180mg～約240mg、約180mg～約220mg、約180mg～約200mg、約200mg～約400mg、約200mg～約380mg、約200mg～約360mg、約200mg～約340mg、約200mg～約320mg、約200mg～約300mg、約200mg～約280mg、約200mg～約260mg、約200mg～約240mg、約200mg～約220mg、約220mg～約400mg、約220mg～約380mg、約220mg～約360mg、約220mg～約340mg、約220mg～約320mg、約220mg～約300mg、約220mg～約280mg、約220mg～約260mg、約220mg～約240mg、約240mg～約400mg、約240mg～約380mg、約240mg～約360mg、約240mg～約340mg、約240mg～約320mg、約240mg～約300mg、約240mg～約280mg、約240mg～約260mg、約260mg～約400mg、約260mg～約380mg、約260mg～約360mg、約260mg～約340mg、約260mg～約320mg、約260mg～約300mg、約260mg～約280mg、約280mg～約400mg、約280mg～約380mg、約280mg～約360mg、約280mg～約340mg、約280mg～約320mg、約280mg～約300mg、約300mg～約400mg、約300mg～約380mg、約300mg～約360mg、約300mg～約340mg、約300mg～約320mg、約320mg～約400mg、約320mg～約380mg、約320mg～約360mg、約340mg～約400mg、約340mg～約380mg、約340mg～約360mg、約360mg～約400mg、約360mg～約380mg、約380mg～約400mg、約100mg、約200mg、約300mg、又は約400mg)の量での経口投与、及び例えば、(期間中に)毎日1日1回

10

20

30

40

50

投与される、S O S 1 阻害剤、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物の経口投与を含む。一実施形態では、K R A S G 1 2 D 阻害剤、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物は、毎日1回経口投与される。一実施形態では、K R A S G 1 2 D 阻害剤、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物は、毎日2回経口投与される。

【0114】

当業者であれば、好適な、既知で、かつ一般に受け入れられている細胞及び／又は動物モデルを使用するインビボ及びインビトロ試験の両方が、所与の障害を治療又は予防する組み合わせの試験化合物又は組み合わせの能力を予測することを認識するであろう。

【0115】

当業者であれば更に、健康な患者及び／又は所与の障害に罹患している患者における、ヒト初の、用量範囲及び有効性試験を含むヒト臨床試験が、臨床及び医療分野で周知の方法に従って完了され得ることを認識するであろう。

【0116】

相乗作用

一実施形態では、S O S 1 阻害剤、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物の添加は、K R a s G 1 2 D を発現するがん又はがん細胞株に対する式 (I) の K R a s G 1 2 D 阻害剤化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物の活性を相乗的に増加させる。2つの化合物が相乗作用を示すかを決定するための任意の方法は、組み合わせの相乗効果を決定するために使用され得る。

【0117】

2つの化合物が相乗的に、すなわち、単なる相加効果を超えて作用するかを決定するために、いくつかの数学的モデルが開発されている。例えば、L o e w e 相加性 (L o e w e (1928) P h y s i o l . 27:47-187)、B l i s s 独立性 (B l i s s (1939) A n n . A p p l . B i o l . 26:585-615)、H i g h e s t S i n g l e A g e n t、Z I P (Y a d a v e t a l (2015) C o m p u t S t r u c t B i o t e c h J 13:504-513)、及び他のモデル (C h o u & T a l a l a y (1984) A d v E n z y m e R e g u l 22:27-55. #6382953、及びG r e c o e t a l . (1995) P h a r m a c o l R e v 47(2):331-85. #7568331) は、製薬業界において周知のモデルであり、相乗作用が検出されたか及びそのような相乗作用の大きさを示す「相乗作用スコア」を計算するために使用され得る。これらの相乗作用スコアを組み合わせることにより、複合相乗作用スコアを生成し、これは、S O S 1 阻害剤との組み合わせでの式 (I) の K R a s G 1 2 D 阻害剤化合物を評価及び特徴分析するために使用され得る。

【0118】

概して、数学的モデルは、単剤値から得られたデータを使用して、組み合わせの予測される相加効果を決定し、これは、組み合わせについて観察された効果と比較される。観察された効果が予測される効果よりも大きい場合、組み合わせは、相乗的であるとみなされる。例えば、B l i s s 独立性モデルは、観察された組み合わせ応答 (Y_O) を、薬物間相互作用からの影響がないという仮定に基づいて得られた、予測される組み合わせ応答 (Y_P) と比較する。組み合わせ効果は、典型的には、 Y_O が Y_P よりも大きい場合、相乗的であると断言される。

【0119】

いくつかの実施形態では、本明細書で使用される「相乗効果」は、式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩 (例えば、W O 2 0 2 1 / 0 4 1 6 7 1 において付番される化合物番号 1 ~ 4 5 8 から選択される化合物) 及び S O S 1 阻害剤又はその薬学的に許容される塩が単独で投与されるときに観察される効果の合計よりも大きい、効果、例えば、本明細書に記載される臨床結果又はエンドポイントを含む有益な又は望ましい結果のいずれかをもち、K R A S 阻害剤又はその薬学的に許容される塩、及び S O S 1 阻害剤又はその薬学的に許容される塩の組み合わせを指す。一実施形態では、K R a s G 1 2 D 阻害

10

20

30

40

50

剤は、化合物番号1～458（WO2021／041671において付番される）、又はその薬学的に許容される塩（例えば、実施例番号252、243、246、251、253、259、若しくは282、又はそれらの薬学的に許容される塩）から選択される化合物である。一実施形態では、SOS1阻害剤は、BI-3406である。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号252及びBI-3406を含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号243及びBI-3406を含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号246及びBI-3406を含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号251及びBI-3406を含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号253及びBI-3406を含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号259及びBI-3406を含む。一実施形態では、治療組み合わせは、治療有効量の実施例番号282及びBI-3406を含む。

10

【0120】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供される方法は、（例えば、治療前の患者における1つ以上の固形腫瘍のサイズと比較して）1日～2年（例えば、1日～22ヶ月、1日～20ヶ月、1日～18ヶ月、1日～16ヶ月、1日～14ヶ月、1日～12ヶ月、1日～10ヶ月、1日～9ヶ月、1日～8ヶ月、1日～7ヶ月、1日～6ヶ月、1日～5ヶ月、1日～4ヶ月、1日～3ヶ月、1日～2ヶ月、1日～1ヶ月、1週間～2年、1週間～22ヶ月、1週間～20ヶ月、1週間～18ヶ月、1週間～16ヶ月、1週間～14ヶ月、1週間～12ヶ月、1週間～10ヶ月、1週間～9ヶ月、1週間～8ヶ月、1週間～7ヶ月、1週間～6ヶ月、1週間～5ヶ月、1週間～4ヶ月、1週間～3ヶ月、1週間～2ヶ月、1週間～1ヶ月、2週間～2年、2週間～22ヶ月、2週間～20ヶ月、2週間～18ヶ月、2週間～16ヶ月、2週間～14ヶ月、2週間～12ヶ月、2週間～10ヶ月、2週間～9ヶ月、2週間～8ヶ月、2週間～7ヶ月、2週間～6ヶ月、2週間～5ヶ月、2週間～4ヶ月、2週間～3ヶ月、2週間～2ヶ月、2週間～1ヶ月、1ヶ月～2年、1ヶ月～22ヶ月、1ヶ月～20ヶ月、1ヶ月～18ヶ月、1ヶ月～16ヶ月、1ヶ月～14ヶ月、1ヶ月～12ヶ月、1ヶ月～10ヶ月、1ヶ月～9ヶ月、1ヶ月～8ヶ月、1ヶ月～7ヶ月、1ヶ月～6ヶ月、1ヶ月～5ヶ月、1ヶ月～4ヶ月、1ヶ月～3ヶ月、1ヶ月～2ヶ月、2ヶ月～2年、2ヶ月～22ヶ月、2ヶ月～20ヶ月、2ヶ月～18ヶ月、2ヶ月～16ヶ月、2ヶ月～14ヶ月、2ヶ月～12ヶ月、2ヶ月～10ヶ月、2ヶ月～9ヶ月、2ヶ月～8ヶ月、2ヶ月～7ヶ月、2ヶ月～6ヶ月、又は2ヶ月～5ヶ月、2ヶ月～4ヶ月、3ヶ月～2年、3ヶ月～22ヶ月、3ヶ月～20ヶ月、3ヶ月～18ヶ月、3ヶ月～16ヶ月、3ヶ月～14ヶ月、3ヶ月～12ヶ月、3ヶ月～10ヶ月、3ヶ月～8ヶ月、3ヶ月～6ヶ月、4ヶ月～2年、4ヶ月～22ヶ月、4ヶ月～20ヶ月、4ヶ月～18ヶ月、4ヶ月～16ヶ月、4ヶ月～14ヶ月、4ヶ月～12ヶ月、4ヶ月～10ヶ月、4ヶ月～8ヶ月、4ヶ月～6ヶ月、6ヶ月～2年、6ヶ月～22ヶ月、6ヶ月～20ヶ月、6ヶ月～18ヶ月、6ヶ月～16ヶ月、6ヶ月～14ヶ月、6ヶ月～12ヶ月、6ヶ月～10ヶ月、又は6ヶ月～8ヶ月）の期間にわたる併用療法での治療後の患者における1つ以上の固形腫瘍の体積における1%～99%（例えば、1%～98%、1%～95%、1%～90%、1%～85%、1%～80%、1%～75%、1%～70%、1%～65%、1%～60%、1%～55%、1%～50%、1%～45%、1%～40%、1%～35%、1%～30%、1%～25%、1%～20%、1%～15%、1%～10%、1%～5%、2%～99%、2%～90%、2%～85%、2%～80%、2%～75%、2%～70%、2%～65%、2%～60%、2%～55%、2%～50%、2%～45%、2%～40%、2%～35%、2%～30%、2%～25%、2%～20%、2%～15%、2%～10%、2%～5%、4%～99%、4%～95%、4%～90%、4%～85%、4%～80%、4%～75%、4%～70%、4%～65%、4%～60%、4%～55%、4%～50%、4%～45%、4%～40%、4%～35%、4%～30%、4%～25%、4%～20%、4%～15%、4%～10%、6%～99%、6%～95%、6%～90%、6%～85%、6%～80%、6%～75

20

30

40

50

%、6%～70%、6%～65%、6%～60%、6%～55%、6%～50%、6%～45%、6%～40%、6%～35%、6%～30%、6%～25%、6%～20%、6%～15%、6%～10%、8%～99%、8%～95%、8%～90%、8%～85%、8%～80%、8%～75%、8%～70%、8%～65%、8%～60%、8%～55%、8%～50%、8%～45%、8%～40%、8%～35%、8%～30%、8%～25%、8%～20%、8%～15%、10%～99%、10%～95%、10%～90%、10%～85%、10%～80%、10%～75%、10%～70%、10%～65%、10%～60%、10%～55%、10%～50%、10%～45%、10%～40%、10%～35%、10%～30%、10%～25%、10%～20%、10%～15%、15%～99%、15%～95%、15%～90%、15%～85%、15%～80%、15%～75%、15%～70%、15%～65%、15%～60%、15%～55%、15%～50%、15%～45%、15%～40%、15%～35%、15%～30%、15%～25%、15%～20%、20%～99%、20%～95%、20%～90%、20%～85%、20%～80%、20%～75%、20%～70%、20%～65%、20%～60%、20%～55%、20%～50%、20%～45%、20%～40%、20%～35%、20%～30%、20%～25%、20%～20%、20%～15%、25%～99%、25%～95%、25%～90%、25%～85%、25%～80%、25%～75%、25%～70%、25%～65%、25%～60%、25%～55%、25%～50%、25%～45%、25%～40%、25%～35%、25%～30%、25%～25%、25%～20%、25%～15%、30%～99%、30%～95%、30%～90%、30%～85%、30%～80%、30%～75%、30%～70%、30%～65%、30%～60%、30%～55%、30%～50%、30%～45%、30%～40%、30%～35%、30%～30%、30%～25%、30%～20%、30%～15%、35%～99%、35%～95%、35%～90%、35%～85%、35%～80%、35%～75%、35%～70%、35%～65%、35%～60%、35%～55%、35%～50%、35%～45%、35%～40%、35%～35%、35%～30%、35%～25%、35%～20%、35%～15%、40%～99%、40%～95%、40%～90%、40%～85%、40%～80%、40%～75%、40%～70%、40%～65%、40%～60%、40%～55%、40%～50%、40%～45%、40%～40%、40%～35%、40%～30%、40%～25%、40%～20%、40%～15%、45%～99%、45%～95%、45%～90%、45%～85%、45%～80%、45%～75%、45%～70%、45%～65%、45%～60%、45%～55%、45%～50%、45%～45%、45%～40%、45%～35%、45%～30%、45%～25%、45%～20%、45%～15%、50%～99%、50%～95%、50%～90%、50%～85%、50%～80%、50%～75%、50%～70%、50%～65%、50%～60%、50%～55%、50%～50%、50%～45%、50%～40%、50%～35%、50%～30%、50%～25%、50%～20%、50%～15%、55%～99%、55%～95%、55%～90%、55%～85%、55%～80%、55%～75%、55%～70%、55%～65%、55%～60%、55%～55%、55%～50%、55%～45%、55%～40%、55%～35%、55%～30%、55%～25%、55%～20%、55%～15%、60%～99%、60%～95%、60%～90%、60%～85%、60%～80%、60%～75%、60%～70%、60%～65%、60%～60%、60%～55%、60%～50%、60%～45%、60%～40%、60%～35%、60%～30%、60%～25%、60%～20%、60%～15%、65%～99%、65%～95%、65%～90%、65%～85%、65%～80%、65%～75%、65%～70%、65%～65%、65%～60%、65%～55%、65%～50%、65%～45%、65%～40%、65%～35%、65%～30%、65%～25%、65%～20%、65%～15%、70%～99%、70%～95%、70%～90%、70%～85%、70%～80%、70%～75%、70%～70%、70%～65%、70%～60%、70%～55%、70%～50%、70%～45%、70%～40%、70%～35%、70%～30%、70%～25%、70%～20%、70%～15%、75%～99%、75%～95%、75%～90%、75%～85%、75%～80%、75%～75%、75%～70%、75%～65%、75%～60%、75%～55%、75%～50%、75%～45%、75%～40%、75%～35%、75%～30%、75%～25%、75%～20%、75%～15%、80%～99%、80%～95%、80%～90%、80%～85%、80%～80%、80%～75%、80%～70%、80%～65%、80%～60%、80%～55%、80%～50%、80%～45%、80%～40%、80%～35%、80%～30%、80%～25%、80%～20%、80%～15%、85%～99%、85%～95%、85%～90%、85%～85%、85%～80%、85%～75%、85%～70%、85%～65%、85%～60%、85%～55%、85%～50%、85%～45%、85%～40%、85%～35%、85%～30%、85%～25%、85%～20%、85%～15%、90%～99%、90%～95%、90%～90%、90%～85%、90%～80%、90%～75%、90%～70%、90%～65%、90%～60%、90%～55%、90%～50%、90%～45%、90%～40%、90%～35%、90%～30%、90%～25%、90%～20%、90%～15%、又は95%～100%)低減をもたらし得る。

10

20

30

40

50

【0121】

「生存期間」という語句は、医療従事者による哺乳動物におけるがん（例えば、本明細書に記載されるがんのいずれか）の特定又は診断と、哺乳動物の（がんによって引き起こされる）死亡時との間の時間の長さを意味する。がんを有する哺乳動物における生存期間を増加させる方法が、本明細書に記載される。

【0122】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法のいずれもが、（例えば、同様のがんを有し、異なる治療を受けているか又は治療を受けていない患者と比較して）患者の

生存期間における増加（例えば、1%～400%、1%～380%、1%～360%、1%～340%、1%～320%、1%～300%、1%～280%、1%～260%、1%～240%、1%～220%、1%～200%、1%～180%、1%～160%、1%～140%、1%～120%、1%～100%、1%～95%、1%～90%、1%～85%、1%～80%、1%～75%、1%～70%、1%～65%、1%～60%、1%～55%、1%～50%、1%～45%、1%～40%、1%～35%、1%～30%、1%～25%、1%～20%、1%～15%、1%～10%、1%～5%、5%～400%、5%～380%、5%～360%、5%～340%、5%～320%、5%～300%、5%～280%、5%～260%、5%～240%、5%～220%、5%～200%、5%～180%、5%～160%、5%～140%、5%～120%、5%～100%、5%～90%、5%～80%、5%～70%、5%～60%、5%～50%、5%～40%、5%～30%、5%～20%、5%～10%、10%～400%、10%～380%、10%～360%、10%～340%、10%～320%、10%～300%、10%～280%、10%～260%、10%～240%、10%～220%、10%～200%、10%～180%、10%～160%、10%～140%、10%～120%、10%～100%、10%～90%、10%～80%、10%～70%、10%～60%、10%～50%、10%～40%、10%～30%、10%～20%、20%～400%、20%～380%、20%～360%、20%～340%、20%～320%、20%～300%、20%～280%、20%～260%、20%～240%、20%～220%、20%～200%、20%～180%、20%～160%、20%～140%、20%～120%、20%～100%、20%～90%、20%～80%、20%～70%、20%～60%、20%～50%、20%～40%、20%～30%、30%～400%、30%～380%、30%～360%、30%～340%、30%～320%、30%～300%、30%～280%、30%～260%、30%～240%、30%～220%、30%～200%、30%～180%、30%～160%、30%～140%、30%～120%、30%～100%、30%～90%、30%～80%、30%～70%、30%～60%、30%～50%、30%～40%、40%～400%、40%～380%、40%～360%、40%～340%、40%～320%、40%～300%、40%～280%、40%～260%、40%～240%、40%～220%、40%～200%、40%～180%、40%～160%、40%～140%、40%～120%、40%～100%、40%～90%、40%～80%、40%～70%、40%～60%、40%～50%、50%～400%、50%～380%、50%～360%、50%～340%、50%～320%、50%～300%、50%～280%、50%～260%、50%～240%、50%～220%、50%～200%、50%～180%、50%～160%、50%～140%、50%～120%、50%～100%、50%～90%、50%～80%、50%～70%、50%～60%、60%～400%、60%～380%、60%～360%、60%～340%、60%～320%、60%～300%、60%～280%、60%～260%、60%～240%、60%～220%、60%～200%、60%～180%、60%～160%、60%～140%、60%～120%、60%～100%、60%～90%、60%～80%、60%～70%、70%～400%、70%～380%、70%～360%、70%～340%、70%～320%、70%～300%、70%～280%、70%～260%、70%～240%、70%～220%、70%～200%、70%～180%、70%～160%、70%～140%、70%～120%、70%～100%、70%～90%、70%～80%、80%～400%、80%～380%、80%～360%、80%～340%、80%～320%、80%～300%、80%～280%、80%～260%、80%～240%、80%～220%、80%～200%、80%～180%、80%～160%、80%～140%、80%～120%、80%～100%、80%～90%、90%～400%、90%～380%、90%～360%、90%～340%、90%～320%、90%～300%、90%～280%、90%～260%、90%～240%、90%～220%

10

20

30

40

50

%、90%～200%、90%～180%、90%～160%、90%～140%、90%～120%、90%～100%、100%～400%、100%～380%、100%～360%、100%～340%、100%～320%、100%～300%、100%～280%、100%～260%、100%～240%、100%～220%、100%～200%、100%～180%、100%～160%、100%～140%、100%～120%、120%～400%、120%～380%、120%～360%、120%～340%、120%～320%、120%～300%、120%～280%、120%～260%、120%～240%、120%～220%、120%～200%、120%～180%、120%～160%、120%～140%、140%～400%、140%～380%、140%～360%、140%～340%、140%～320%、140%～300%、140%～280%、140%～260%、140%～240%、140%～220%、140%～200%、140%～180%、140%～160%、160%～380%、160%～360%、160%～340%、160%～320%、160%～300%、160%～280%、160%～260%、160%～240%、160%～220%、160%～200%、160%～180%、180%～380%、180%～360%、180%～340%、180%～320%、180%～300%、180%～280%、180%～260%、180%～240%、180%～220%、180%～200%、200%～400%、200%～380%、200%～360%、200%～340%、200%～320%、200%～300%、200%～280%、200%～260%、200%～240%、200%～220%、200%～200%、220%～400%、220%～380%、220%～360%、220%～340%、220%～320%、220%～300%、220%～280%、220%～260%、220%～240%、220%～220%、220%～200%、240%～400%、240%～380%、240%～360%、240%～340%、240%～320%、240%～300%、240%～280%、240%～260%、240%～240%、240%～220%、240%～200%、260%～380%、260%～360%、260%～340%、260%～320%、260%～300%、260%～280%、260%～260%、260%～240%、260%～220%、260%～200%、280%～400%、280%～380%、280%～360%、280%～340%、280%～320%、280%～300%、280%～280%、280%～260%、280%～240%、280%～220%、280%～200%、300%～400%、300%～380%、300%～360%、300%～340%、又は300%～320%）をもたらしすることができる。

10

20

30

【0123】

本明細書に記載される方法のうちのいずれかのいくつかの実施形態では、本発明の組成物又は方法での治療前に、患者は、化学療法、標的化抗がん剤、放射線療法、及び手術のうちの1つ以上で治療され、任意に、以前の治療は不成功であり、かつ／又は患者は、手術が実施され、任意に、手術は不成功であり、かつ／又は患者は、白金系化学療法剤で治療され、任意に、患者は白金系化学療法剤での治療に非応答性であると以前に決定されており、かつ／又は患者は、キナーゼ阻害剤で治療され、任意に、キナーゼ阻害剤での以前の治療は不成功であり、かつ／又は患者は、1つ以上の他の治療剤（複数可）で治療された。

40

【0124】

キット

本発明はまた、SOS1阻害剤、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物、及び式(I)のKRAS G12D阻害剤化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物を含む、キットに関する。また、血液がんを治療することにおける使用のための、SOS1阻害剤、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物、及び式(I)のKRAS G12D阻害剤化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物を含む、キットが提供される。

【0125】

関連態様では、本発明は、SOS1阻害剤、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物の用量、及び式(I)のKRAS G12D阻害剤化合物、又はその薬学的に

50

許容される塩若しくは薬学的組成物の用量を、対象において、がん細胞、特にKRAS G12D発現がん細胞の増殖を阻害するのに有効な量で含有する、キットを提供する。いくつかの場合におけるキットは、SOS1阻害剤、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物、及び式(I)のKRAS G12D阻害剤化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物の投与についての指示を有する添付文書を含む。添付文書は、使用者に、SOS1阻害剤、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物を、式(I)のKRAS G12D阻害剤化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的組成物と組み合わせて使用するための、1セットの指示を提供し得る。

【実施例】

【0126】

10

実施例A

SOS1阻害剤はKRAS G12Dを発現する細胞株に対するKRAS G12D阻害剤の活性を相乗的に増加させる

この実施例は、式Iの例示的なKRAS G12D阻害剤化合物（すなわち、MRTX1133）及びSOS1阻害剤の組み合わせが、KRAS G12Dを発現する腫瘍細胞株の成長を相乗的に阻害することを示す。

【0127】

KRAS G12D変異を有する結腸、膵臓、肺、胃、及び子宮内膜細胞株のパネルを組み立てて、SOS1阻害剤を本明細書に開示される例示的なKRAS G12D阻害剤と組み合わせることが相乗活性をもたらすかを決定した。集団は、SNU61（結腸、KCLB#00061）、LS180（結腸、ATCC#CL-187）、Panc 05.04（膵臓、ATCC#CRL-2557）、Panc 02.03（膵臓ATCC#CRL-2553）、SNU-407（結腸、AddexBio#C0009016）、LS513（結腸、ATCC#CRL-2134）、A427（肺、ATCC#HTB-53）、HPAC（膵臓、ATCC#CRL-2119）、AGS（胃、ATCC#CRL-1739）、SNU-1197（結腸、KCLB#01197.1）、SNU-1033（結腸、KCLB#01033）、SNU-410（膵臓、KCLB#00410）、HEC-1-B（子宮内膜、ATCC#HTB-113）、SU.86.86（膵臓、ATCC#CRL-1837）、SNU-C2B（結腸、ATCC#CCL-250）、Panc 08.13（膵臓、ATCC#CRL-2551）、SUIT-2（膵臓、JCRB#JCRB1094）、HPAF-II（膵臓、ATCC#CRL-1997）、Panc 04.03（膵臓、ATCC#CRL-2555）、Panc 1005（膵臓、ATCC#CRL-2547）、HCC-1588（肺、KCLB#71588）、GP2D（結腸、SigmaAldrich#95090714）、AsPC-1（膵臓、ATCC#CRL-1682）、及びSW 1990（膵臓、ATCC#CRL-2172）を含んだ。

20

30

【0128】

各細胞株についてのペアワイズの組み合わせについての相乗作用スコアを決定するためのアッセイを3通り行った。ベースライン発光を決定するための3つの96ウェルプレート及び追加の4ウェルの別個の96ウェル対照プレートに、90µlの合計体積のその細胞株に好適な成長培地、例えば、10%FBSで補足されたRPMI 1640培地及び成長に必要な任意の細胞株特異的試薬中で特定の細胞株の2000細胞／ウェルを播種した。プレートを5%CO₂雰囲気中37℃で一晩インキュベートした。

40

【0129】

指定されたベースラインウェルの各々に、30µlのCell-Titer Glo試薬（CTG、Promega Corporation）を各ウェルに加え、プレートを室温で振盪させながら20分間インキュベートした。ベースライン発光を、BMG ClarioStarマルチモードプレートリーダーを製造業者の指示に従って使用して定量化した。

【0130】

50

MRTX1133の8点単剤希釈物及びSOS1阻害剤の5点単剤希釈物を含む、100%DMSO中の一連の作業ストック1000倍薬物希釈物を調製した。MRTX1133及びSOS1阻害剤に使用された希釈物は、個々の化合物毎に変動したが、3～6倍／段階希釈の範囲であった。

【0131】

10倍中間投与プレートを、整列された単剤希釈物MRTX1133又はSOS1阻害剤を含有する無血清RPMI培地中で調製した。加えて、MRTX1133及びSOS1阻害剤の40の希釈組み合わせのマトリックスを、試験試料として調製した。

【0132】

上記の適切な細胞株が播種された3つの96ウェルプレートの各対応するウェルに、100μlの各10倍単剤及び用量マトリックスの40の組み合わせを添加し、プレートを5%CO₂雰囲気中37℃で72時間インキュベートした。Cell-Titer Glo試薬（CTG）の30μlアリコートを各試験ウェルに添加し、プレートを室温で振盪させながら20分間インキュベートし、発光を、BMG ClarioStarマルチモードプレートリーダーを製造業者の指示に従って使用して定量化した。

【0133】

生データ及びメタデータファイルを入力ファイルとして使用して、各治療状態についての効果パーセントを計算し、2つの試験化合物が相乗作用を示すかを決定するように設計された4つの独立した数学的参照モデルを使用して分析した：Loewe相加性、Bliss独立性、Highest Single Agent、及びZIP。

【0134】

各数学的モデルからのデータの出力は、相対的な相乗作用スコアの割り当てである。表1において報告されるデータは、Loewe相加性、Bliss独立性、Highest Single Agent、及びZIPスコアの合計（「複合相乗作用スコア」）である。

10

20

30

40

50

【表 1】

表 1

K R a s G 1 2 D細胞株に対するM R T X 1 1 3 3 と組み合わされた例示的なS O S 1 阻害剤についての複合相乗作用スコア

MRTX1133 と組み 合わされた SOS1 阻害剤	BI-3406
細胞株	
SNU61	14
LS180	42
Panc0504	41
Panc0203	34
SNU407	34
LS513	29
A427	27
HPAC	25
AGS	25
SNU1197	24
SNU1033	19
SNU410	13
Hec1B	13
SU8684	12
SNUC2B	12
Panc0813	10
SUIT2	6
HPAFII	6
Panc0403	2
Panc1005	2
HCC1588	1
GP2D	1
ASPC1	-10
SW1990	-17

10

20

30

【0135】

実験パラメータ及び生データファイルを含むメタデータファイルをバッチ処理するために、オープンソースのBioconductorパッケージを統合した、カスタムRスクリプトを作成した。データを要約するために、様々な数値的及び図形出力を生成した。単剤パラメータは、GRmetrics Clark N, Hafner M, Kouril M, Muhlich J, Niepel M, Williams E, Sorger P, Medvedovic M (2016). “GRcalculator: an online tool for calculating and mining drug response data.” doi:10.6084/m9.figshare.4244408.v1, <http://www.grcalculator.org/>を使用して生成した。

40

【0136】

シナジーファインダーパッケージを使用して、2つの試験化合物が4つの独立した数学

50

的参照モデル (Loewe 相加性、Bliss 独立性、Highest Single Agent、及び ZIP) を使用して相乗作用を示すかを決定した (Hellet al) <https://bioconductor.statistik.tu-dortmund.de/packages/3.6/bioc/vignettes/synergyfinder/inst/doc/synergyfinder.pdf> 【0137】

22～80の複合スコアは、相乗的ヒットとして解釈され、一方11～21の複合スコアは、相加効果を示し、<0～10のスコアは、有益性がないことを示す。これらの結果は、KRAS G12D細胞株のパネルのある特定のメンバーが、SOS1阻害剤とMRTX1133との組み合わせについて相乗効果を示したことを実証し、インビボモデルにおける組み合わせ有効性試験の更なる調査を正当化する。

【0138】

実施例 B

KRAS G12D阻害剤－SOS1阻害剤組み合わせを調査するためのインビボモデル
免疫不全ヌード／ヌードマウスに、KRAS G12D変異を有するPanc 02.03細胞を右後脇腹において接種する。腫瘍体積が約300mm³のサイズに達したとき、マウスを、各5匹のマウスの4つの群に分けた。第1の群は、ビヒクルが1日2回投与される。第2の群は、完全な腫瘍退縮をもたらさない、細胞株及び単剤活性に応じて、最大限の生物学的効果又は最大限未満の生物学的効果をもたらす濃度でKRAS G12D阻害剤の単剤用量が1日2回、2日間連続投与され、5日間の休薬が続いた。第3の群は、同様に完全な腫瘍退縮をもたらさない、細胞株及び単剤活性に応じて、最大限の生物学的効果又は最大限未満の生物学的効果をもたらす濃度でSOS1阻害剤の単剤用量が1日2回投与された。第4の群は、SOS1阻害剤の単剤用量との組み合わせで、1日2回、2日間連続、続いて5日間休薬のスケジュールを用いて、KRAS G12D阻害剤の単剤用量が投与される。処置期間は22日間であった。腫瘍体積は、2～3日毎にキャリパーを使用して測定され、腫瘍体積は、以下の式によって計算される： $0.5 \times (\text{長さ} \times \text{幅})^2$ 。このモデルにおける組み合わせについての腫瘍成長阻害のより大きな程度は、併用療法が、KRAS G12D阻害剤のみでの治療と比較して、治療される対象に臨床的に有意な利益をもたらす可能性が高いことを実証する。試験当たり20匹のヌード／ヌードマウスに、右後肢において 5×10^6 個のPanc 02.03細胞を接種した。

【0139】

腫瘍体積が約300mm³（試験0日目）に達したとき、群の各々における5匹のマウスに、ビヒクルのみ（50mMクエン酸緩衝液中10%カプチゾールpH5.0）、1日2回、2日間連続、その後5日間の休薬のスケジュールでの30mg/kgのKRAS G12D阻害剤MRTX-1133（50mMクエン酸緩衝液中10%カプチゾール、pH5.0）、50mg/kgの1日2回のBI-3406（別名BI-I-13）（5%DMSO 45%PEG400 50%生理食塩水）SOS1阻害剤、又は30mg/kgのKRAS G12D阻害剤及びBI-3406をi.p.投与した。群当たり5匹のマウスについて、所定の日に測定された、腫瘍体積を平均し、表2においてPanc 02.03について報告する。

【0140】

実施例 C

SOS1阻害剤との組み合わせでのKRAS G12D阻害剤MRTX-1133（Panc 0203 TGI-43膵臓がん細胞株）

実験手順。20匹のヌード／ヌードマウスに、右後脇腹においてPanc 02.03細胞を接種した。腫瘍が約300mm³に達したとき、4つの処置群を、群当たり5匹のマウスで確立した。この試験の結果が表2に提供される。

10

20

30

40

50

【表 2】

表 2

単剤で及び組み合わせで処置された P a n c 0 2 0 3 T G I - 4 3 腫瘍担持マウスの平均腫瘍体積 (mm³)

試験日	ビヒクル BID 毎日	MRTX1133 30mg/kg BID 2 回/週	BI-3406 50mg/kg BID 毎日	BI-3406 BID 毎日+MRTX1133 BID 2 回/週
1	328.896	329.18	331.672	329.902
4	446.116	265.246	349.632	252.158
8	544.424	386.354	400.406	299.716
11	647.874	392.042	481.264	283.624
15	786.634	480.434	547.852	313.954
18	927.746	496.496	730.884	413.236
22	1113.464	549.618	892.786	482.426

10

【0 1 4 1】

表 2 に示されるように、単剤としての 3 0 m g / k g B I D (1 日 2 回) での M R T X 1 1 3 3 の投与は、2 2 日目に 7 2 % の腫瘍成長阻害を示した (週 2 回投与)。単剤としての毎日 5 0 m g / k g B I D での S O S 1 阻害剤 B I - 3 4 0 6 (別名 B I - I - 1 3) の投与は、2 2 日目に 2 8 % の腫瘍成長阻害を示した。週 2 回投与された S O S 1 阻害剤 B I - 3 4 0 6 及び M R T X 1 1 3 3 の組み合わせは、2 2 日目に 8 0 % の腫瘍成長阻害をもたらした。

20

【0 1 4 2】

結果はまた、図 1 にも示される。

【0 1 4 3】

実施例 D

S O S 1 阻害剤との組み合わせでの K R a s G 1 2 D 阻害剤 M R T X - 1 1 3 3 (A s P C - 1 膵臓がん細胞株)

実験手順。2 0 匹のヌード / ヌードマウスに、右後脇腹において A s P C - 1 細胞を接種した。腫瘍が約 2 0 0 m m ³ に達したとき、4 つの処置群を、群当たり 5 匹のマウスで確立した。この試験の結果が表 3 に提供される。

30

【表 3】

表 3

単剤で及び組み合わせで処置された A s P C - 1 T G I - 7 0 腫瘍担持マウスの平均腫瘍体積 (mm³)

試験日	ビヒクル BID 毎日	MRTX1133 30mg/kg BID 毎日	MRTX0902 50mg/kg BID 毎 日	MRTX0902 BID 毎日 +MRTX1133 BID 毎日
1	192.666	193.378	194.8	193.332
6	224.804	168.124	215.066	169.77
9	258.39	146.75	220.892	140.022
13	287.39	143.612	262.374	120.766
16	326.492	120.916	316.164	114.264
20	353.452	119.264	387.59	131.784
23	381.112	139.296	480.782	163.792

40

【0 1 4 4】

50

表 2 に示されるように、単剤としての毎日 30 mg/kg BID の MRTX1133 の投与は、13 日目に 26 % の腫瘍退縮を示した。単剤としての毎日 50 mg/kg BID の SOS1 阻害剤 MRTX0902 の投与は、13 日目に 26 % の腫瘍成長阻害を示した。各々 1 日 2 回投与された SOS1 阻害剤 MRTX0902 及び MRTX1133 の組み合わせは、13 日目に 38 % の腫瘍成長阻害をもたらした。

【0145】

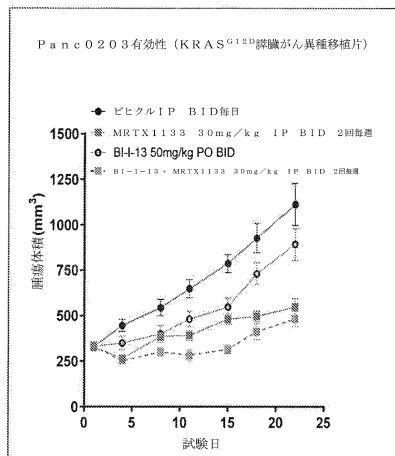
結果はまた、図 2 にも示される。

【0146】

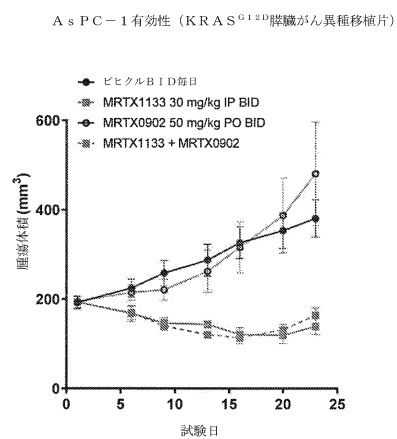
本発明をその特定の実施形態と関連付けて説明してきたが、その実施形態は更に修正が可能であり、本出願は、一般的に、本発明の原理に従った本発明の任意の変形、使用、又は改変を包含することが意図され、本発明が属する技術内の既知の又は日常的な実施の範囲に入り、上記に示される及び以下の添付の請求項の範囲に入る本質的な特徴に適用され得る本開示からの乖離を含むものと理解されよう。

【図面】

【図 1】



【図 2】



10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2022/045622

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(8) - INV. - A61P 35/00 (2022.01)

ADD. - A61K 31/4375; C07D 471/06 (2022.01)

CPC - INV. - A61P 35/00 (2022.08)

ADD. - C07D 471/06; A61K 31/4375 (2022.08)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

See Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

See Search History document

Electronic database consulted during the international search (name of database and, where practicable, search terms used)

See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2021/041671 A1 (MIRATI THERAPEUTICS INC. et al) 04 March 2021 (04.03.2021) entire document	1, 2, 34, 35, 44, 54, 68, 69, 71, 73, 75, 77, 78, 80
A	US 2021/0138517 A1 (REVOLUTION MEDICINES INC.) 13 May 2021 (13.05.2021) entire document	1, 2, 34, 35, 44, 54, 68, 69, 71, 73, 75, 77, 78, 80
A	WO 2020/146613 A1 (MIRATI THERAPEUTICS INC. et al) 16 July 2020 (16.07.2020) entire document	1, 2, 34, 35, 44, 54, 68, 69, 71, 73, 75, 77, 78, 80

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"D" document cited by the applicant in the international application

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 December 2022

Date of mailing of the international search report

JAN 25 2023

Name and mailing address of the ISA/

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents
P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450

Facsimile No. 571-273-8300

Authorized officer

Taina Matos

Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2022/045622

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☒ Claims Nos.: 63-67, 70, 72, 74, 76, 79, 81
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

10

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
See extra sheet(s).

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1, 2, 34, 35, 44, 54, 68, 69, 71, 73, 75, 77, 78, 80

20

30

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

40

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2022/045622

Continued from Box No. III Observations where unity of invention is lacking

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees need to be paid.

Group I+: claims 1-62, 68, 69, 71, 73, 75, 77, 78, and 80 are drawn to KRAS G12D inhibitors of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, methods of treating cancer in a subject in need thereof, pharmaceutical compositions thereof, methods for inhibiting KRas G12D activity in a cancer cell thereof, methods for increasing the sensitivity of a cancer cell to a KRas G12D inhibitor compound of Formula (I) thereof, and kits thereof.

The first invention of Group I+ is restricted to a KRAS G12D inhibitor of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R1 is hydrogen; Y is a bond; R2 is hydrogen; R3 is aryl, specifically unsubstituted phenyl; and R4 is hydrogen, methods of treating cancer in a subject in need thereof, pharmaceutical compositions thereof, methods for inhibiting KRas G12D activity in a cancer cell thereof, methods for increasing the sensitivity of a cancer cell to a KRas G12D inhibitor compound of Formula (I) thereof, and kits thereof. It is believed that claims 1, 2, 34, 35, 44, 54, 68, 69, 71, 73, 75, 77, 78, and 80 read on this first named invention and thus these claims will be searched without fee to the extent that they read on the above embodiment.

Applicant is invited to elect additional formula(e) for each additional compound to be searched in a specific combination by paying an additional fee for each set of election. Each additional elected formula(e) requires the selection of a single definition for each compound variable. An exemplary election would be a KRAS G12D inhibitor of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R1 is hydroxy; Y is a bond; R2 is hydrogen; R3 is aryl, specifically unsubstituted phenyl; and R4 is hydrogen, methods of treating cancer in a subject in need thereof, pharmaceutical compositions thereof, methods for inhibiting KRas G12D activity in a cancer cell thereof, methods for increasing the sensitivity of a cancer cell to a KRas G12D inhibitor compound of Formula (I) thereof, and kits thereof. Additional formula(e) will be searched upon the payment of additional fees. Applicants must specify the claims that read on any additional elected inventions. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which read on the first named invention if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched/examined.

The inventions listed in Groups I+ do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1, because under PCT Rule 13.2 they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

The Groups I+ formulae do not share a significant structural element requiring the selection of alternatives for the compound variables, R1, Y, R2, R3, R4, and accordingly these groups lack unity a priori.

Additionally, even if Groups I+ were considered to share the technical features of a compound having the core structure of a KRAS G12D inhibitor of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof; a method of treating cancer in a subject in need thereof, comprising administering to the subject a therapeutically effective amount of a combination of a SOS1 inhibitor and a KRAS G12D inhibitor; a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a combination of a SOS1 inhibitor and a KRas G12D inhibitor, and a pharmaceutically acceptable excipient; a method for inhibiting KRas G12D activity in a cancer cell, comprising contacting the cancer cell in which inhibition of KRas G12D activity is desired with an effective amount of a SOS1 inhibitor and a KRas G12D inhibitor, wherein the SOS1 inhibitor synergistically increases the sensitivity of the cancer cells to the KRas G12D inhibitor; a method for increasing the sensitivity of a cancer cell to a KRas G12D inhibitor comprising administering to a subject undergoing KRas G12D treatment with a compound, alone or combined with a pharmaceutically acceptable carrier, excipient or diluents, a therapeutically effective amount of a SOS1 inhibitor, wherein the SOS1 inhibitor synergistically increases the sensitivity of the cancer cell to the KRas G12D inhibitor; a kit comprising a pharmaceutical composition for treating KRas G12D cancer in a subject; and a kit comprising a pharmaceutical composition comprising a SOS1 inhibitor and a pharmaceutical composition comprising a KRas G12D inhibitor, for treating a KRas G12D cancer in a subject, these shared technical features do not represent a contribution over the prior art as disclosed by WO 2021/041671 A1 to Mirati Therapeutics Inc. et al. (hereinafter, "Mirati") and US 2021/0139517 A1 to Revolution Medicines, Inc. (hereinafter, "Revolution").

Mirati teaches a compound having the core structure of a KRAS G12D inhibitor of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof (Para. [0007], compounds are provided that inhibit KRas G12D activity. In certain embodiments, the compounds are represented by Formula (I)); a method of treating cancer in a subject in need thereof, comprising administering to the subject a therapeutically effective amount of a KRAS G12D inhibitor (Claim 49, method for treating a KRas G12D-associated cancer comprising administering to a patient in need thereof a therapeutically effective amount of a compound according to claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof; Abstract, present invention relates to compounds that inhibit KRas G12D); a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a KRas G12D inhibitor, and a pharmaceutically acceptable excipient (Claim 46, pharmaceutical composition, comprising a therapeutically effective amount of a compound of claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable excipient, Abstract, present invention relates to compounds that inhibit KRas G12D); a method for inhibiting KRas G12D activity in a cancer cell, comprising contacting the cancer cell in which inhibition of KRas G12D activity is desired with an effective amount of a KRas G12D inhibitor (Claim 47, method for inhibiting KRas G12D activity in a cell, comprising contacting the cell in which inhibition of KRas G12D activity is desired with an effective amount of a compound of according to claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof, Abstract, present invention relates to compounds that inhibit KRas G12D); a method for increasing the sensitivity of a cancer cell to a KRas G12D inhibitor comprising administering to a subject undergoing KRas G12D treatment with a compound, alone or combined with a pharmaceutically acceptable carrier, excipient or diluents (Para. [0184], [t]he compounds, pharmaceutically acceptable salts thereof and pharmaceutical compositions comprising such compounds and salts also may be co-administered with other anti-neoplastic compounds, e.g., chemotherapy, or used in combination with other treatments, such as radiation or surgical intervention, either as an adjuvant prior to surgery or post-operatively; Abstract, present invention relates to compounds that inhibit KRas G12D).

Revolution teaches a method comprising administering to the subject a therapeutically effective amount of a SOS1 inhibitor (Para. [0230], a method is provided of treating or preventing cancer in a subject in need thereof, comprising administering to the subject an effective amount of a compound of any formula disclosed herein); a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a SOS1 inhibitor (Para. [0315], kit includes (a) a pharmaceutical composition including an agent (e.g., a compound of the invention) described herein, (b) one or more additional therapies (e.g., non-drug treatment or therapeutic agent), and (c) a package insert with instructions to perform any of the methods described herein; Para. [0012], present disclosure relates to compounds capable

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/045622

of inhibiting the activity of SOS1); a kit comprising a pharmaceutical composition (Para. [0315], kit includes (a) a pharmaceutical composition including an agent (e.g., a compound of the invention) described herein, (b) one or more additional therapies (e.g., non-drug treatment or therapeutic agent), and (c) a package insert with instructions to perform any of the methods described herein); and a kit comprising a pharmaceutical composition comprising a SOS1 inhibitor (Para. [0315], kit includes (a) a pharmaceutical composition including an agent (e.g., a compound of the invention) described herein, (b) one or more additional therapies (e.g., non-drug treatment or therapeutic agent), and (c) a package insert with instructions to perform any of the methods described herein; Para. [0012], present disclosure relates to compounds capable of inhibiting the activity of SOS1).

The inventions listed in Groups 1+ therefore lack unity under Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical feature.

(51) 国際特許分類

テーマコード（参考）

1 2 1

1 2 1、サン・ディエゴ、クライ・コート・3 5 4 5、ミラティ・セラピューティクス・インコーポレイテッド気付

アメリカ合衆国、カリフォルニア・92121、サン・ディエゴ、クライ・コート・3545、ミラティ・セラピューティクス・インコーポレイテッド気付

アメリカ合衆国、カリフォルニア・92121、サン・ディエゴ、クライ・コート・3545、ミラティ・セラピューティクス・インコーポレイテッド気付

F ターム (参考)	4C084	AA19 MA02 NA05 NA14 ZA891 ZA892 ZB261 ZB262 ZB271 ZB272 ZC75
	4C086	AA01 AA02 BC46 CB09 GA02 GA07 GA16 MA02 MA04 NA05 NA14 ZA89 ZB26 ZB27 ZC75