

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **3 004 338**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/18 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61K 31/4523 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.09.2019 PCT/US2019/050233**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **19.03.2020 WO20055758**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.09.2019 E 19859991 (2)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.10.2024 EP 3849537**

(54) Título: **Terapias de combinación**

(30) Prioridad:

10.09.2018 US 201862729205 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

12.03.2025

(73) Titular/es:

**MIRATI THERAPEUTICS, INC. (100.00%)
Route 206 and Province Line Road
Princeton, New Jersey 08543, US**

(72) Inventor/es:

**ENGSTROM, LARS DANIEL;
ARANDA, RUTH WEI;
OLSON, PETER;
CHRISTENSEN, JAMES GAIL y
HALLIN, JILL**

(74) Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 3 004 338 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Terapias de combinación

Campo de la invención

La presente invención se refiere a terapias de combinación útiles para tratar el cáncer. En particular, la presente invención se refiere a combinaciones terapéuticamente eficaces de un inhibidor de una cinasa dependiente de ciclina 4 y/o 6 ("CDK 4/6") y un inhibidor de KRas G12C, a composiciones farmacéuticas que comprenden los inhibidores, a kits que comprenden las composiciones, a métodos de uso de los mismos y a usos médicos de los mismos.

Antecedentes de la invención

El homólogo del oncogén vírico del sarcoma de rata 2 de Kirsten ("KRas", por sus siglas en inglés) es una GTPasa pequeña y miembro de la familia Ras de oncogenes. KRas actúa como un interruptor molecular que oscila entre los estados inactivo (unido a GDP) y activo (unido a GTP) para transducir señales celulares previas recibidas de múltiples tirosina cinasas a efectores posteriores que regulan una amplia diversidad de procesos, incluyendo la proliferación celular (es decir, véase Alamgeer *et al.*, (2013) *Current Opin Pharmcol.* 13: 394-401).

La función de KRas activado en la malignidad se observó hace más de treinta años (es decir, véase Santos *et al.*, (1984) *Science* 223: 661-664). La expresión aberrante de KRas es responsable de hasta el 20 % de todos los cánceres, y en el 25-30 % de los adenocarcinomas de pulmón se han descrito mutaciones oncogénicas de KRas que estabilizan la unión a GTP y conducen a la activación constitutiva de KRas y la señalización posterior. (por ejemplo, véase Samatar y Poulikakos (2014) *Nat Rev Drug Disc* 13(12): 928-942 doi: 10.1038/nrd428). Las sustituciones de un solo nucleótido que dan como resultado mutaciones de sentido erróneo en los codones 12 y 13 de la secuencia primaria de aminoácidos de KRas comprenden aproximadamente el 40 % de estas mutaciones impulsoras de KRas en adenocarcinoma de pulmón, siendo una transversión G12C la mutación activadora más común (por ejemplo, véase Dogan *et al.*, (2012) *Clin. Cancer Res.* 18(22): 6169-6177, publicado en línea el 26 de septiembre de 2012. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-3265).

La función bien conocida de KRas en la malignidad y el descubrimiento de estas mutaciones frecuentes en KRas en diversos tipos de tumores hicieron de KRas una diana muy atractiva de la industria farmacéutica para la terapia contra el cáncer. A pesar de treinta años de esfuerzos de descubrimiento a gran escala para desarrollar inhibidores de KRas para el tratamiento del cáncer, ningún inhibidor de KRas ha demostrado suficiente seguridad y/o eficacia para obtener la aprobación reglamentaria (es decir, véase McCormick (2015) *Clin Cancer Res.* 21 (8): 1797-1801).

Los compuestos que inhiben la actividad de KRas siguen siendo muy deseables y se están investigando, incluidos aquellos que alteran efectores tales como los factores de intercambio de nucleótidos de guanina (por ejemplo, véase Sun *et al.*, (2012) *Agnew Chem Int Ed Engl.* 51(25):6140-6143 doi: 10.1002/ame201201358), así como aquellos dirigidos contra KRas G12C (por ejemplo, véase Ostrem *et al.*, (2013) *Nature* 503: 548-551). Está claro que sigue habiendo un interés y un esfuerzo continuos por desarrollar inhibidores de KRas, en particular inhibidores de la activación de mutantes de KRas, incluyendo KRas G12C.

Aunque los inhibidores de KRas G12C divulgados en el presente documento son inhibidores potentes de la actividad enzimática de KRas G12C y presentan actividad de agente único inhibiendo la proliferación *in vitro* de estirpes celulares que albergan una mutación de KRas G12C, la potencia relativa y/o el efecto máximo observado de cualquier inhibidor de KRas G12C dado puede variar entre estirpes celulares mutantes de KRAS. No se conoce totalmente la razón o las razones de la gama de potencias y del efecto máximo observado, pero determinadas estirpes celulares parecen poseer una resistencia intrínseca diferente. Por lo tanto, existe la necesidad de desarrollar enfoques alternativos para maximizar la potencia, la eficacia, el índice terapéutico y/o el beneficio clínico de los inhibidores de KRas G12C *in vitro* e *in vivo*.

El documento WO 2017/201161 se refiere a compuestos que inhiben KRas G12C, en particular a compuestos que inhiben irreversiblemente la actividad de KRas G12C, a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos y a métodos de uso de los mismos.

El documento WO 2018/140600 se refiere a compuestos que tienen actividad como inhibidores de la proteína KRAS mutante G12C, a métodos asociados a la preparación y uso de dichos compuestos, a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos y a métodos para modular la actividad de la proteína KRAS mutante G12C para el tratamiento de trastornos, tales como el cáncer.

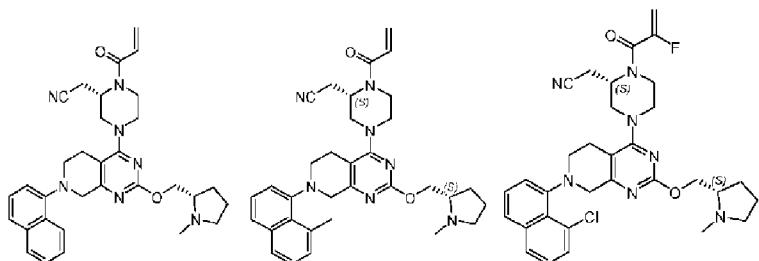
Vicki Brower, *Cell Cycle Inhibitors Make Progress, JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, Volumen 106, Número 7, Julio de 2014, se refiere a inhibidores de CDK4/6.

La terapia de combinación de la presente invención, en un aspecto, aumenta sinéricamente la potencia de los inhibidores de KRas G12C dando como resultado una eficacia mejorada de los inhibidores de KRas G12C divulgados en el presente documento. La terapia de combinación de la presente invención, en otro aspecto, proporciona un beneficio clínico mejorado a los pacientes en comparación con el tratamiento con los inhibidores de KRas G12C divulgados en el presente documento como agente único.

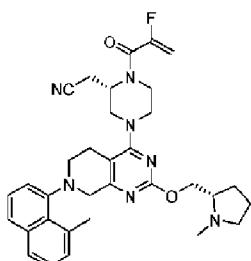
Sumario de la invención

En un aspecto de la invención, en el presente documento se proporciona una combinación de un inhibidor de CDK 4/6 y un inhibidor de KRAS G12C para su uso en un método de tratamiento del cáncer en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de la combinación de un inhibidor de CDK 4/6 y un inhibidor de KRAS G12C,

en donde el inhibidor de CDK 4/6 es abemaciclib o palbociclib, y
en donde el inhibidor de KRas G12C se selecciona del grupo que consiste en:



y



o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otro aspecto de la invención, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación de un inhibidor de CDK 4/6 de la invención y un compuesto inhibidor de KRas G12C de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En un aspecto de la invención, en el presente documento se proporciona un inhibidor de CDK 4/6 de la invención o una composición farmacéutica del mismo y un inhibidor de KRAS G12C de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o una composición farmacéutica del mismo para su uso en un método de tratamiento del cáncer en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de la combinación de un inhibidor de CDK 4/6 de la invención o una composición farmacéutica del mismo y un inhibidor de KRAS G12C de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o una composición farmacéutica del mismo. En una realización, el cáncer es un cáncer asociado a KRas G12C. En una realización, el cáncer asociado a KRas G12C es cáncer de pulmón.

En algunos aspectos de la invención, los compuestos inhibidores de KRas G12C y los inhibidores de CDK 4/6 son los únicos agentes activos en las combinaciones, métodos y usos médicos proporcionados.

Los ejemplos de inhibidores de CDK 4/6 incluyen palbociclib, abemaciclib, ribociclib, trilaciclib y PF-06873600.

En el presente documento también se proporciona un método *in vitro* para aumentar la sensibilidad de una célula cancerosa a un inhibidor de KRas G12C, que comprende poner en contacto la célula cancerosa con una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación de un compuesto inhibidor de KRas G12C de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o una composición farmacéutica del mismo, y un inhibidor de CDK 4/6 de la invención o una composición farmacéutica del mismo, en donde el inhibidor de CDK 4/6 aumenta sinérgicamente la sensibilidad de la célula cancerosa al inhibidor de KRas G12C. En el presente documento también se proporciona una combinación de un compuesto inhibidor de KRas G12C de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o una composición farmacéutica del mismo y un inhibidor de CDK 4/6 de la invención o una composición farmacéutica del mismo para su uso en un método para aumentar la sensibilidad de una célula cancerosa a un inhibidor de KRas G12C, que comprende poner en contacto la célula cancerosa con una cantidad terapéuticamente eficaz de la combinación de un compuesto inhibidor de KRas G12C de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o una composición farmacéutica del

mismo, y un inhibidor de CDK 4/6 de la invención o una composición farmacéutica del mismo, en donde el inhibidor de CDK 4/6 aumenta sinéricamente la sensibilidad de la célula cancerosa al inhibidor de KRas G12C.

En el presente documento también se proporciona una combinación de un inhibidor de CDK 4/6 de la invención o una composición farmacéutica del mismo y un compuesto inhibidor de KRas G12C de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o una composición farmacéutica del mismo para su uso en un método para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesite, comprendiendo el método (a) determinar que el cáncer se asocia a una mutación de KRas G12C (por ejemplo, un cáncer asociado a KRas G12C) (por ejemplo, como se determina usando un ensayo o kit aprobado por una agencia reguladora, por ejemplo, aprobado por la FDA); y (b) administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de la combinación de un inhibidor de CDK 4/6 de la invención o una composición farmacéutica del mismo y un compuesto inhibidor de KRas G12C de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o una composición farmacéutica del mismo, en donde el inhibidor de CDK 4/6 aumenta sinéricamente la sensibilidad del cáncer asociado a KRas G12C al inhibidor de KRas G12C.

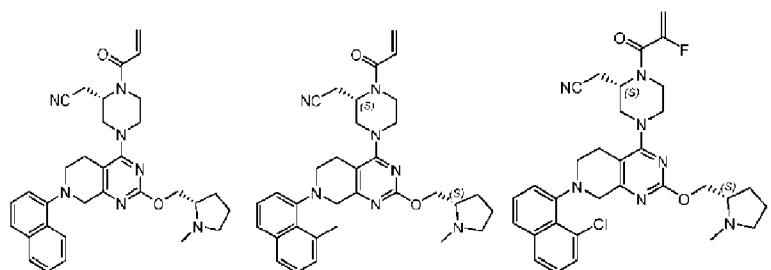
En la presente memoria también se proporcionan kits que comprenden un inhibidor de CDK 4/6 de la invención o una composición farmacéutica del mismo y un compuesto inhibidor de KRas G12C de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o una composición farmacéutica del mismo. También se proporciona un kit que comprende un inhibidor de CDK 4/6 de la invención o una composición farmacéutica del mismo y un compuesto inhibidor de KRas G12C de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o una composición farmacéutica del mismo, para su uso en el tratamiento de un cáncer de KRas G12C.

En un aspecto relacionado, la invención proporciona un kit que contiene una dosis de un inhibidor de CDK 4/6 de la invención o una composición farmacéutica del mismo y un compuesto inhibidor de KRas G12C de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o una composición farmacéutica del mismo, en una cantidad eficaz para inhibir la proliferación de células cancerosas en un sujeto. El kit en algunos casos incluye un prospecto con instrucciones para la administración de un inhibidor de CDK 4/6 de la invención o una composición farmacéutica del mismo y un compuesto inhibidor de KRas G12C de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o una composición farmacéutica del mismo. El prospecto puede proporcionar a un usuario un conjunto de instrucciones para usar un inhibidor de CDK 4/6 de la invención o una composición farmacéutica del mismo junto con un compuesto inhibidor de KRas G12C de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o una composición farmacéutica del mismo.

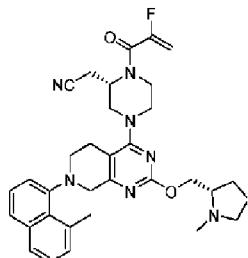
En algunas realizaciones de cualquiera de los aspectos descritos en el presente documento, antes del tratamiento con las composiciones de la invención, el paciente fue tratado con uno o más de entre una quimioterapia, un agente antineoplásico dirigido, radioterapia y cirugía y, opcionalmente, el tratamiento anterior no tuvo éxito; y/o al paciente se le ha practicado una intervención quirúrgica y, opcionalmente, la cirugía no tuvo éxito; y/o el paciente ha sido tratado con un agente quimioterápico a base de platino y, opcionalmente, se ha determinado anteriormente que el paciente no responde al tratamiento con el agente quimioterápico a base de platino; y/o el paciente ha sido tratado con un inhibidor de cinasas y, opcionalmente, el tratamiento anterior con el inhibidor de cinasas no tuvo éxito; y/o el paciente fue tratado con uno o más de otros agentes terapéuticos. El alcance de la invención se define mediante las reivindicaciones. Las referencias a métodos de tratamiento en el sumario y la descripción detalla de la invención de la presente descripción han de interpretarse como referencias a los compuestos, las composiciones farmacéuticas y los medicamentos de la presente invención para su uso en un método para el tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia. Cualquier realización que esté fuera del alcance de las reivindicaciones se proporciona únicamente con fines informativos.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a terapias de combinación para tratar cánceres de KRas G12C. En particular, la presente invención se refiere a una combinación de un inhibidor de CDK 4/6 y un inhibidor de KRAS G12C para su uso en un método de tratamiento del cáncer en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de la combinación de un inhibidor de CDK 4/6 o una composición farmacéutica del mismo y un inhibidor de KRAS G12C, o una sal farmacéuticamente aceptable o una composición farmacéutica del mismo, en donde el inhibidor de CDK 4/6 es abemaciclib o palbociclib, y en donde el inhibidor de KRas G12C se selecciona del grupo que consiste en:



y



o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, a composiciones farmacéuticas que comprenden cantidades terapéuticamente eficaces de los inhibidores, a kits que comprenden las composiciones, a métodos de uso de los mismos y a usos médicos de los mismos.

Las combinaciones de un inhibidor de CDK 4/6 de la invención con un compuesto inhibidor de KRas G12C de la invención o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, aumentan sinéricamente la potencia de los compuestos inhibidores de KRas G12C de la invención contra las células cancerosas que expresan KRas G12C aumentando de este modo la eficacia y el índice terapéutico de los compuestos inhibidores de KRas G12C de la invención, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Definiciones

A menos que se defina otra cosa, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que el entendido habitualmente por un experto en la materia a la que pertenece la presente invención.

Como se usa en el presente documento, "KRas G12C" se refiere a una forma mutante de una proteína KRas de mamífero que contiene una sustitución de aminoácido de una glicina por cisteína en la posición 12 del aminoácido. La asignación de posiciones de codones y restos de aminoácidos para la KRas humana se basa en la secuencia de aminoácidos identificada por UniProtKB/Swiss-Prot P01116: Variante p.Gly12Cys.

Como se usa en el presente documento, un "inhibidor de KRas G12C" se refiere a compuestos de la presente invención. Estos compuestos son capaces de modular negativamente o inhibir toda o parte de la actividad enzimática de KRas G12C. Los inhibidores de KRas G12C de la presente invención interactúan con KRas G12C y se unen irreversiblemente a la misma formando un aducto covalente con la cadena lateral de sulfhidrilo del resto de cisteína en la posición 12, dando como resultado la inhibición de la actividad enzimática de KRas G12C.

Una "enfermedad o trastorno asociado a KRas G12C", como se usa en el presente documento, se refiere a enfermedades o trastornos asociados a, mediados por o que tienen una mutación de KRas G12C. Un ejemplo no limitante de enfermedad o trastorno asociado a KRas G12C es un cáncer asociado a KRas G12C.

Como se usa en el presente documento, "CDK 4/6" se refiere a los miembros de las serina/treonina cinasas de mamíferos CDK 4 y CDK 6 que desempeñan funciones clave en la transición de la fase G1 a la fase S del ciclo celular.

Como se usa en el presente documento, un "inhibidor de CDK 4/6" se refiere a un compuesto capaz de modular negativamente o inhibir toda o parte de la actividad enzimática de CDK 4 y/o 6.

Como se usan en el presente documento, los términos "sujeto", "individuo" o "paciente", utilizados indistintamente, se refieren a cualquier animal, incluyendo mamíferos tales como ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, vacas, ovejas, caballos, primates y seres humanos. En algunas realizaciones, el paciente es un ser humano. En algunas realizaciones, el sujeto ha experimentado y/o presentado al menos un síntoma de la enfermedad o trastorno que se ha de tratar y/o prevenir. En algunas realizaciones, se ha identificado o diagnosticado que el sujeto tiene un cáncer con una mutación de KRas G12C (por ejemplo, como se determina usando un ensayo o kit aprobado por una agencia reguladora, por ejemplo, aprobado por la FDA). En algunas realizaciones, el sujeto tiene un tumor que es positivo para una mutación de KRas G12C (por ejemplo, como se determina usando un ensayo o kit aprobado por una agencia reguladora). El sujeto puede ser un sujeto con un tumor o tumores positivos para una mutación de KRas G12C (por ejemplo, identificados como positivos usando un ensayo o kit aprobado por una agencia reguladora, por ejemplo, aprobado por la FDA). El sujeto puede ser un sujeto cuyos tumores tienen una mutación de KRas G12C (por ejemplo, cuando el tumor se identifica como tal usando un kit o ensayo aprobado por agencia reguladora, por ejemplo, aprobado por la FDA). En algunas realizaciones, se sospecha que el sujeto tiene un cáncer asociado al gen KRas G12C. En algunas realizaciones, el sujeto tiene un historial clínico que indica que el sujeto tiene un tumor que tiene una mutación de KRas G12C (y opcionalmente el historial clínico indica que el sujeto debe ser tratado con

cualquiera de las composiciones proporcionadas en el presente documento).

Como se usa en el presente documento, la expresión "paciente pediátrico" se refiere a un paciente menor de 16 años de edad en el momento del diagnóstico o tratamiento. El término "pediátrico" puede además dividirse en diversas subpoblaciones, incluyendo: neonatos (desde el nacimiento hasta el primer mes de vida); lactantes (desde 1 mes a dos años de edad); niños (desde dos años de edad hasta los 12 años de edad); y adolescentes (desde 12 años de edad a 21 años de edad (hasta, pero sin incluir, el vigésimo segundo cumpleaños)). Berhman RE, Kliegman R, Arvin AM, Nelson WE. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 15.^a Ed. Filadelfia: W.B. Saunders Company, 1996; Rudolph AM, et al. *Rudolph's Pediatrics*, 21.^a Ed. Nueva York: McGraw-Hill, 2002; y Avery MD, First LR. *Pediatric Medicine*, 2.^a ed. Baltimore: Williams y Wilkins; 1994.

En algunas realizaciones de cualquiera de los métodos o usos descritos en el presente documento, se usa un ensayo para determinar si el paciente tiene la mutación de KRas G12C usando una muestra (por ejemplo, una muestra biológica o una muestra de biopsia tal como una muestra de biopsia incrustada en parafina) de un paciente (por ejemplo, un paciente que se sospecha que tiene un cáncer asociado a KRas G12C, un paciente que tiene uno o más síntomas de un cáncer asociado a KRas G12C y/o un paciente que tiene un mayor riesgo de desarrollar un cáncer asociado a KRas G12C) que puede incluir, por ejemplo, secuenciación de nueva generación, inmunohistoquímica, microscopia de fluorescencia, análisis FISH de separación, transferencia Southern, transferencia Western, análisis por FACS, transferencia Northern y amplificación basada en PCR (por ejemplo, RT-PCR, RT-PCR cuantitativa en tiempo real, genotipado específico de alelo o ddPCR). Como se sabe bien en la técnica, los ensayos se realizan normalmente, por ejemplo, con al menos una sonda marcada de ácido nucleico o al menos un anticuerpo marcado o fragmento de unión a antígeno del mismo.

La expresión "agencia reguladora" se refiere a la agencia de un país para la aprobación del uso médico de agentes farmacéuticos en el país. Por ejemplo, un ejemplo no limitante de una agencia reguladora es la Administración de Alimentos y Fármacos de los Estados Unidos (FDA).

El término "amino" se refiere a -NH₂;

El término "acetilo" se refiere a "-C(O)CH₃.

El término "alquilo", como se emplea en el presente documento, se refiere a grupos alifáticos de cadena lineal y ramificada que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, 1-8 átomos de carbono, 1-6 átomos de carbono o 1-3 átomos de carbono que están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, sin limitación, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo y hexilo.

El término "haloalquilo" se refiere a una cadena de alquilo en la que uno o más hidrógenos se han reemplazado por un halógeno. Son ejemplos de haloalquilos trifluorometilo, difluorometilo y fluorometilo.

El término "haloalquiloxi" se refiere a -O-haloalquilo.

Un grupo "alquileno" es un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente en el presente documento, que se coloca entre otros dos grupos químicos y sirve para conectarlos. Los grupos alquileno ilustrativos incluyen, sin limitación, metileno, etileno, propileno y butileno.

El término "alcoxi" se refiere a -O-alquilo C1 - C6.

El término "cicloalquilo", como se emplea en el presente documento, incluye grupos hidrocarburo cíclicos saturados y parcialmente insaturados que tienen de 3 a 12 carbonos, por ejemplo, de 3 a 8 carbonos y, como ejemplo adicional, de 3 a 6 carbonos, en donde el grupo cicloalquilo adicionalmente está opcionalmente sustituido. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

El término "heteroalquilo" se refiere a un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente en el presente documento, en donde uno o más átomos de carbono de la cadena se reemplazan por un heteroátomo que se selecciona del grupo que consiste en O, S y N.

Como se usa en el presente documento, el término "hidroxialquilo" se refiere a -alquil-OH.

El término "dihidroxialquilo" se refiere a un grupo alquilo como se define en el presente documento en donde dos átomos de carbono están sustituidos cada uno con un grupo hidroxilo.

El término "alquilamino" se refiere a -NR^x-alquilo, en donde R^x es hidrógeno. En una realización, R^x es hidrógeno.

El término "dialquilaminilo" se refiere a -N(R^y)₂, en donde cada R^y es alquilo C1 - C3.

El término "alquilaminilalquilo" se refiere a -alquil-NR^x-alquilo, en donde R^x es hidrógeno. En una realización, R^x es hidrógeno.

El término "dialquilaminilalquilo" se refiere a -alquil-N(R^y)₂, en donde cada R^y es alquilo C1 - C4, en donde el alquilo del -alquil-N(R^y)₂ puede estar opcionalmente sustituido con hidroxi o hidroxialquilo.

Un grupo "arilo" es un resto C₆-C₁₄ aromático que comprende de uno a tres anillos aromáticos, que está opcionalmente sustituido. Como una realización, el grupo arilo es un grupo arilo C₆-C₁₀. Los ejemplos de grupos arilo incluyen, sin limitación, fenilo, naftilo, antracenilo, fluorenilo y dihidrobenzofuranilo.

Un grupo "aralquilo" o "arilalquilo" comprende un grupo arilo unido covalentemente a un grupo alquilo, cualquiera de los cuales puede estar independientemente opcionalmente sustituido o sin sustituir. Un ejemplo de grupo aralquilo es alquil (C₁-C₆)arilo(C₆-C₁₀), incluyendo, sin limitación, bencilo, fenetilo y naftilmetilo. Un ejemplo de aralquilo sustituido es en donde el grupo alquilo está sustituido con hidroxialquilo.

Un grupo "heterociclico" o "heterocíclico" es una estructura de anillo que tiene de aproximadamente 3 a aproximadamente 12 átomos, por ejemplo, de 4 a 8 átomos, en donde uno o más átomos se seleccionan del grupo que consiste en N, O y S, siendo el resto de los átomos de anillo, carbono. El heterociclico puede ser un sistema de anillos monocíclico, bicíclico, espirocíclico o con puente. El grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido con R⁷ en carbono o nitrógeno en una o más posiciones, en donde R⁷ es como se define para la Fórmula I. El grupo heterocíclico está también independientemente opcionalmente sustituido en el nitrógeno con alquilo, arilo, aralquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilcarbonilo, arilsulfonilo, alcoxcarbonilo, aralcoxcarbonilo, o en azufre con oxo o alquilo inferior. Los ejemplos de grupos heterocíclicos incluyen, sin limitación, epoxi, azetidinilo, aziridinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, pirrolidinonilo, piperidinilo, piperazinilo, imidazolidinilo, tiazolidinilo, ditianilo, tritanilo, dioxolanilo, oxazolidinilo, oxazolidinonilo, decahydroquinolinilo, piperidonilo, 4-piperidinonilo, tiomorfolinilo, 1,1-dióxido de tiomorfolinilo, morfolinilo, oxazepanilo, azabaciclohexanos, azabacicloheptanos y oxaazabiocicloheptanos. Se excluyen específicamente del alcance de este término los compuestos que tienen átomos de O y/o S anulares adyacentes.

El término "heterocicloalquilo" se refiere a un grupo heterociclo como se define en el presente documento unido a la porción restante de la molécula mediante un enlazador alquilo, en donde el enlazador alquilo del heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con hidroxi o hidroxialquilo.

Como se usa en el presente documento, el término "heteroarilo" se refiere a grupos que tienen de 5 a 14 átomos de anillo, preferentemente 5, 6, 9 o 10 átomos de anillo; que tiene 6, 10, o 14 electrones π compartidos en un sistema cíclico; y que tiene, además de átomos de carbono, de uno a tres heteroátomos por anillo seleccionados del grupo que consiste en N, O y S. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen acridinilo, azocinilo, benzoimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzoimidazolinilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, furanilo, furazanilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolenilo, indolinilo, indolizinilo, indolilo, 3H-indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, metilendioxifenilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridoxazol, piridoimidazol, piridotiazol, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinalazinilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrazolilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tianthrenilo, tiazolilo, tienilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo.

Un grupo "heteroarilalquilo" comprende un grupo heteroarilo unido covalentemente a un grupo alquilo, en donde el radical está en el grupo alquilo, cualquiera de los cuales está independientemente opcionalmente sustituido o sin sustituir. Los ejemplos de grupos heteroarilalquilo incluyen un grupo heteroarilo que tiene 5, 6, 9 o 10 átomos de anillo unidos a un grupo alquilo C1-C6. Los ejemplos de grupos heteroaralquilo incluyen piridilmetilo, piridiletilo, pirrolilmetilo, pirroliletilo, imidazolilmetilo, imidazoliletilo, tiazolilmetilo, tiazoliletilo, bencimidazolilmetilo, bencimidazoliletil-quinazolinilmetilo, quinolinilmetilo, quinoliniletilo, benzofuranilmetilo, indoliniletil-isoquinolinilmetilo, isoindolilmetilo, cinolinilmetilo y benzotiofeniletilo. Se excluyen específicamente del alcance de este término los compuestos que tienen átomos de O y/o S anulares adyacentes.

Como se usa en el presente documento, "una cantidad eficaz" de un compuesto es una cantidad que es suficiente para modular o inhibir negativamente la actividad de la diana deseada, es decir, una CDK 4/6 o KRas G12C. Dicha cantidad puede administrarse como dosis única o puede administrarse de acuerdo con una pauta mediante la que sea eficaz.

Como se usa en el presente documento, una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto es una cantidad que es suficiente para mejorar o reducir de alguna manera un síntoma, o detener o revertir la progresión de una

afección, o modular negativamente o inhibir la actividad de CDK 4/6s o KRas G12C. Dicha cantidad puede administrarse como dosis única o puede administrarse de acuerdo con una pauta mediante la que sea eficaz.

Como se usa en el presente documento, una "cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación" de dos compuestos es una cantidad que en conjunto aumenta sinéricamente la actividad de la combinación en comparación con la cantidad terapéuticamente eficaz de cada compuesto de la combinación, es decir, más que de forma meramente aditiva. Como alternativa, *in vivo*, la cantidad terapéuticamente eficaz de la combinación de un inhibidor de CDK 4/6 de la invención o una composición farmacéutica del mismo y un compuesto inhibidor de KRas G12C de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o una composición farmacéutica del mismo, da como resultado un aumento de la duración de la supervivencia global ("SG") en los sujetos con respecto al tratamiento únicamente con el inhibidor de KRas G12C. En una realización, la cantidad terapéuticamente eficaz de la combinación de un inhibidor de CDK 4/6 de la invención o una composición farmacéutica del mismo y un compuesto inhibidor de KRas G12C de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o una composición farmacéutica del mismo, da como resultado un aumento de la duración de la supervivencia sin progresión ("SSP") en los sujetos con respecto al tratamiento únicamente con el inhibidor de KRas G12C. En una realización, la cantidad terapéuticamente eficaz de la combinación de un inhibidor de CDK 4/6 de la invención o una composición farmacéutica del mismo y un compuesto inhibidor de KRas G12C de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o una composición farmacéutica del mismo, da como resultado una mayor regresión tumoral en los sujetos con respecto al tratamiento únicamente con el inhibidor de KRas G12C. En una realización, la cantidad terapéuticamente eficaz de la combinación de un inhibidor de CDK 4/6 de la invención o una composición farmacéutica del mismo y un compuesto inhibidor de KRas G12C de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o una composición farmacéutica del mismo, da como resultado una mayor inhibición del crecimiento tumoral en los sujetos con respecto al tratamiento únicamente con el inhibidor de KRas G12C. En una realización, la cantidad terapéuticamente eficaz de la combinación de un inhibidor de CDK 4/6 de la invención o una composición farmacéutica del mismo y un compuesto inhibidor de KRas G12C de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o una composición farmacéutica del mismo, da como resultado una mejora de la duración de la enfermedad estable en los sujetos en comparación con el tratamiento únicamente con el inhibidor de KRas G12C. La cantidad de cada compuesto en la combinación puede ser igual o diferente que la cantidad terapéuticamente eficaz de cada compuesto cuando se administra solo como monoterapia, siempre que la combinación sea sinérica. Dichas cantidades pueden administrarse como dosis única o pueden administrarse de acuerdo con una pauta mediante la que sean eficaces.

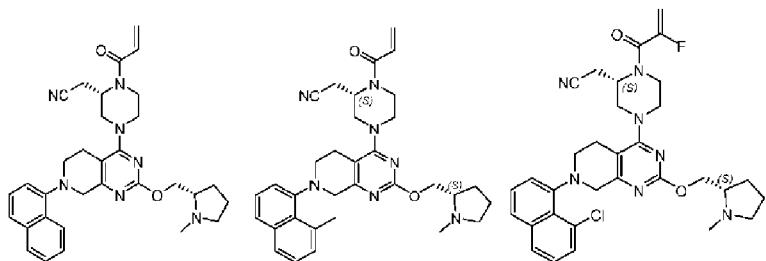
Como se usa en el presente documento, tratamiento significa cualquier manera en que los síntomas o la patología de una afección, trastorno o enfermedad mejoran o se modifican beneficiosamente. El tratamiento también abarca cualquier uso farmacéutico de las composiciones del presente documento.

Como se usa en el presente documento, la mejoría de los síntomas de un trastorno particular mediante la administración de una composición farmacéutica particular se refiere a cualquier disminución, ya sea permanente o temporal, duradera o transitoria, que puede atribuirse a o asociarse a la administración de la composición.

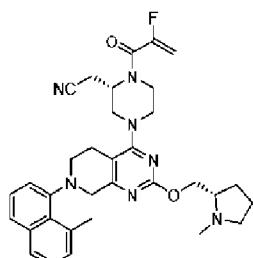
Como se usa en el presente documento, el término "aproximadamente", cuando se usa para modificar un parámetro definido numéricamente (por ejemplo, la dosis de un inhibidor de KRAS o un inhibidor de CDK 4/6 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o la duración del tratamiento con una terapia de combinación descrita en el presente documento), significa que el parámetro puede variar hasta un 10 % por debajo o por encima del valor numérico establecido para ese parámetro. Por ejemplo, una dosis de aproximadamente 5 mg/kg puede variar entre 4,5 mg/kg y 5,5 mg/kg. "Aproximadamente", cuando se usa al principio de un listado de parámetros, se refiere a la modificación de cada parámetro. Por ejemplo, aproximadamente 0,5 mg, 0,75 mg o 1,0 mg significa aproximadamente 0,5 mg, aproximadamente 0,75 mg o aproximadamente 1,0 mg. Asimismo, aproximadamente el 5 % o más, el 10 % o más, el 15 % o más, el 20 % o más y el 25 % o más significan aproximadamente el 5 % o más, aproximadamente el 10 % o más, aproximadamente el 15 % o más, aproximadamente el 20 % o más y aproximadamente el 25 % o más.

COMPUESTOS INHIBIDORES

En un aspecto de la invención, en el presente documento se proporciona una combinación de un inhibidor de CDK 4/6 y un inhibidor de KRAS G12C para su uso en un método de tratamiento del cáncer en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de la combinación de un inhibidor de CDK 4/6 y un inhibidor de KRAS G12C, en donde el inhibidor de CDK 4/6 es abemaciclib o palbociclib, y en donde el inhibidor de KRas G12C se selecciona del grupo que consiste en:



y



o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

1. Inhibidores de CDK 4/6

Las cinasas dependientes de ciclinas ("CDK") 4 y 6 son serina/treonina proteína cinasas que desempeñan una función fundamental en la transición de la fase G1 a la fase S del ciclo celular. Tanto CDK4 como CDK6, junto con sus ciclinas compañeras afines, regulan esta transición fosforilando el supresor tumoral retinoblastoma ("Rb"), que regula la progresión del ciclo celular. La fosforilación de Rb interrumpe la asociación entre los factores de transcripción Rb y E2F, impulsando la expresión de genes regulados por E2F cuyos productos son necesarios para la replicación del ADN en la fase S (para una revisión, véase, por ejemplo, de Groot *et al.*, *Cancer Treat Rev.* Noviembre de 2017; 60: 130-138. doi: 10.1016/j.ctrv.2017.09.003. Epub de 20 de septiembre de 2017).

Se ha publicado la amplificación de CDK4 y/o CDK6 en varios tipos de tumores, incluyendo cáncer de mama, sarcomas, gliomas y cáncer de pulmón no microcítico. La sobreexpresión de CDK6, por ejemplo, da como resultado resistencia al tratamiento con temozolomida y a tratamientos de hormonoterapia, por ejemplo, fulvestrant, en pacientes con cáncer de mama.

Además, la actividad de CDK4 y CDK6 está regulada negativamente por el inhibidor de cinasas dependiente de ciclina p16, codificado por el gen CDKN2A. CDKN2A actúa normalmente inhibiendo la actividad de la cinasa CDK4/6, impidiendo de este modo la fosforilación de Rb. Como resultado, Rb permanece unido en complejo con los factores de transcripción E2F reprimiendo la expresión de los productos génicos regulados por E2F, bloqueando la transición de la fase G1 a la fase S e inhibiendo la proliferación celular. Las mutaciones inactivadoras en CDKN2A, en particular las supresiones homocigóticas, dan como resultado una actividad de CDK4/6 potenciada y una progresión descontrolada del ciclo celular. Dichas mutaciones y supresiones inactivadoras se han publicado en varios tipos de cáncer, incluyendo el cáncer de vejiga, melanoma, glioma, pancreático, colorrectal y de pulmón no microcítico. En este sentido, la inhibición de CDK 4/6 ha cobrado interés como enfoque para terapias antineoplásicas más allá de la indicación actual aprobada por la FDA para el cáncer de mama avanzado o metastásico positivo para receptores hormonales y negativo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano.

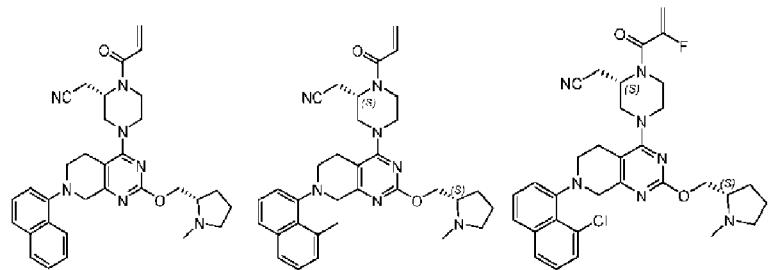
Se han desarrollado varios inhibidores que presentan actividad contra CDK 4/6 y algunos de ellos han recibido la aprobación para su comercialización. Por ejemplo, los inhibidores de CDK 4/6 aprobados incluyen: abemaciclib (N-(5-(4-etylpirazin-1-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(4-fluoro-1-isopropil-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)pirimidin-2-amina); palbociclib (6-acetil-8-ciclopentil-5-metil-2-((5-(piperazin-1-il)piridin-2-il)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona) y ribociclib (7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-((5-(piperazin-1-il)piridin-2-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-6-carboxamida) mientras que el inhibidor de CDK 4/6 trilaciclib (2'-(5-(piperazin-1-il)piridin-2-il)amino)-7',8'-dihidro-6'H-espiro[ciclohexano-1,9'-pirazino[1',2':1,5']pirrolo[2,3-d]pirimidin]-6'-ona) se encuentra en la fase final de los ensayos clínicos. Otro inhibidor de CDK 4/6 útil en los métodos del presente documento es el inhibidor de CDK 2/4/6 PF-06873600 (Pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona, 6-(difluorometil)-8-[(1R,2R)-2-hidroxi-2-metilciclopentil]-2-[(1-metilsulfonil)-4-piperidinil]amino]).

Se conocen bien en la técnica métodos para fabricar inhibidores de CDK 4/6 y pueden obtenerse inhibidores de CDK 4/6 de una amplia diversidad de proveedores comerciales, en formas adecuadas tanto para la investigación como para el uso humano. Además, se divulan inhibidores de CDK 4/6 en las Publicaciones de solicitud de patente de los EE.UU.

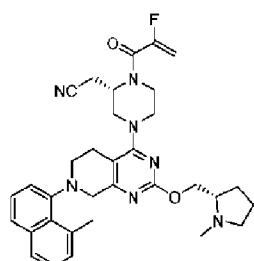
N.º: US20180201619; US20180201618; US 20180148431; US20170218018; US20170157212; US20170057971; US20150246926; US20150246925; US20150031880; US20150011730; US20140296484; US20140227222; US20140142306; US20140142299; US20130289240; US20130237544; US20130237534; US20130237533; US20130237495; US20130184288; US20130045993; US20120295948; US20120165335; US20110294838; US20110257365; US20110251222; US20110224222; US20110009353; US20100280065; US20100143384; US20080249025; e US20080081811.

2. Inhibidores de KRas G12C

En la presente invención, el inhibidor de KRas G12C se selecciona del grupo que consiste en:

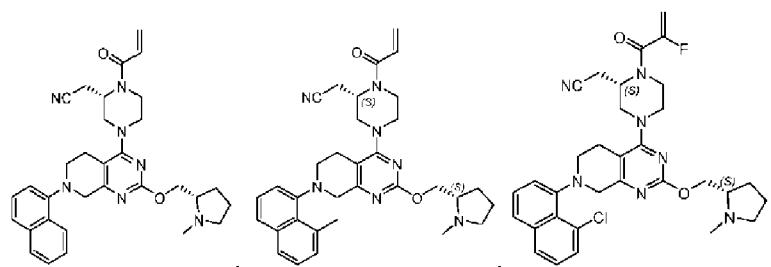


y

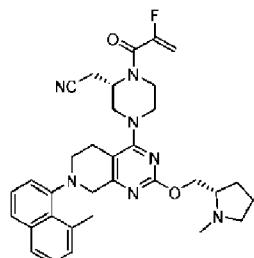


o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En la presente invención, el inhibidor de KRas G12C se selecciona de:

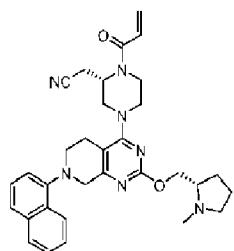


y



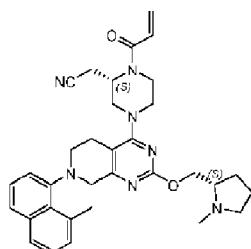
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización, el inhibidor de KRas G12C es:



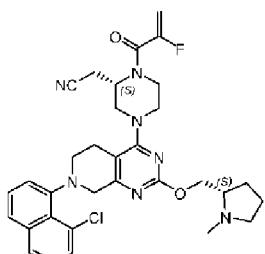
(también denominado Ejemplo 234) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

En una realización, el inhibidor de KRas G12C es:



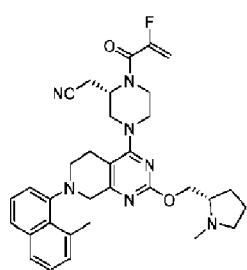
(también denominado Ejemplo 359) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

En una realización, el inhibidor de KRas G12C es:



(también denominado Ejemplo 478) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

En una realización, el inhibidor de KRas G12C es:



(también denominado Ejemplo 507) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Los inhibidores de KRas G12C para su uso en los métodos de la presente invención pueden tener uno o más centros quirales y pueden sintetizarse como mezclas estereoisoméricas, isómeros de idéntica constitución que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio. Los compuestos pueden usarse en forma de mezclas o los componentes/isómeros individuales pueden separarse usando reactivos disponibles en el mercado y métodos convencionales para el aislamiento de estereoisómeros y enantiómeros bien conocidos por los expertos en la materia, por ejemplo, usando columnas cromatográficas quirales de HPLC CHIRALPAK® (Sigma-Aldrich) o CHIRALCEL® (Diacel Corp) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Como alternativa, los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse usando reactivos quirales ópticamente puros y productos intermedios para preparar isómeros o enantiómeros individuales. A menos que se indique lo contrario, todas las formas quirales (enantioméricas y diastereoméricas) y racémicas se encuentran dentro del alcance de la invención. A menos que se indique lo contrario, siempre que la memoria descriptiva, incluyendo las reivindicaciones, se refiera a compuestos de la invención, ha de

entenderse que el término "compuesto" abarca todas las formas quirales (enantioméricas y diastereoméricas) y racémicas.

En una realización, los compuestos inhibidores de KRas G12C de la invención para su uso en los métodos incluyen sales de ácido trifluoroacético de los compuestos anteriores.

Se conocen métodos para fabricar los inhibidores de KRas G12C divulgados en el presente documento. Por ejemplo, las solicitudes internacionales PCT de propiedad común publicadas con los números WO2017201161 y WO2019099524 describen esquemas de reacción generales para preparar compuestos inhibidores de KRas G12C de la invención y también proporcionan vías de síntesis detalladas para la preparación de cada inhibidor de KRas G12C divulgado en el presente documento.

Los inhibidores CDK 4/6 de la invención y los compuestos de KRas G12C de la invención, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden formularse en composiciones farmacéuticas.

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

En otro aspecto, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un inhibidor de CDK 4/6 y un inhibidor de KRas G12C de acuerdo con la invención y un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable que puede usarse en los métodos divulgados en el presente documento. El inhibidor de CDK 4/6 y el inhibidor de KRas G12C pueden formularse independientemente mediante cualquier método bien conocido en la técnica y pueden prepararse para su administración por cualquier vía, incluyendo, sin limitación, parenteral, oral, sublingual, transdérmica, tópica, intranasal, intratraqueal o intrarrectal. En determinadas realizaciones, el inhibidor de CDK 4/6 y/o el inhibidor de KRas G12C se administran por vía intravenosa en un entorno hospitalario. En una realización, la administración puede ser por vía oral.

Las características del portador dependerán de la vía de administración. Como se usa en el presente documento, la expresión "farmacéuticamente aceptable" significa un material no tóxico que es compatible con un sistema biológico tal como una célula, cultivo celular, un tejido u un organismo, y que no interfiere con la eficacia de la actividad biológica del principio o principios activos. Por lo tanto, las composiciones pueden contener, además del inhibidor, diluyentes, cargas, sales, tampones, estabilizantes, solubilizantes y otros materiales bien conocidos en la técnica. La preparación de formulaciones farmacéuticamente aceptables se describe en, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18.^a edición, ed. A. Gennaro, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1990.

Como se usa en el presente documento, la expresión sal farmacéuticamente aceptable se refiere a sales que conservan la actividad biológica deseada de los compuestos identificados anteriormente y que presentan efectos toxicológicos mínimos o no deseados. Los ejemplos de dichas sales incluyen, pero sin limitación, sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico y similares), y sales formadas con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido málico, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido tánico, ácido pamoico, ácido algínico, ácido poliglutámico, ácido naftalenosulfónico, ácido naftalendisulfónico y ácido poligalacturónico. Los compuestos también pueden administrarse en forma de sales cuaternarias farmacéuticamente aceptables conocidas por los expertos en la materia, que incluyen específicamente la sal de amonio cuaternario de fórmula $-NR+Z-$, en donde R es hidrógeno, alquilo o bencilo, y Z es un contrión, incluyendo cloruro, bromuro, yoduro, $-O\text{-}alquilo$, toluenosulfonato, metilsulfonato, sulfonato, fosfato o carboxilato (tal como benzoato, succinato, acetato, glicolato, maleato, malato, citrato, tartrato, ascorbato, benzoato, cinamoato, mandelato, benciloato y difenilacetato).

El compuesto activo se incluye en el portador o diluyente farmacéuticamente aceptable en una cantidad suficiente para administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz sin provocar efectos tóxicos graves en el paciente tratado. En una realización, una dosis del compuesto activo para todas las afecciones mencionadas anteriormente está en el intervalo de aproximadamente 0,01 a 300 mg/kg, por ejemplo, de 0,1 a 100 mg/kg al día y, como ejemplo adicional, de 0,5 a aproximadamente 25 mg por kilogramo de peso corporal del receptor al día. Una dosis tópica habitual variará del 0,01 al 3 % p/p en un portador adecuado. El intervalo posológico eficaz de los derivados farmacéuticamente aceptables puede calcularse basándose en el peso del compuesto precursor que ha de administrarse. Si el derivado presenta actividad por sí mismo, la posología eficaz puede estimarse como anteriormente usando el peso del derivado, o por otros medios conocidos por los expertos en la materia.

Las composiciones farmacéuticas que comprenden un inhibidor de CDK 4/6 y un inhibidor de KRas G12C pueden ser para su uso en los métodos descritos en el presente documento.

COADMINISTRACIÓN

El inhibidor de CDK 4/6, o una sal farmacéuticamente aceptable o una composición farmacéutica del mismo y el inhibidor de KRas G12C, o una sal farmacéuticamente aceptable o una composición farmacéutica del mismo, pueden formularse en formas farmacéuticas separadas o individuales que pueden coadministrarse una después de la otra. Otra opción es que, si la vía de administración es la misma (por ejemplo, oral), puedan formularse dos compuestos

activos en una única forma para la coadministración, siendo ambos métodos de coadministración, sin embargo, parte de la misma pauta o tratamiento terapéutico.

Las composiciones farmacéuticas que comprenden un inhibidor de CDK 4/6 y/o un inhibidor de KRas G12C, o una sal farmacéuticamente aceptable o una composición farmacéutica de los mismos, para su uso en los métodos pueden ser su uso simultáneo, separado o secuencial. En una realización, el inhibidor de CDK 4/6 de la invención o una composición farmacéutica del mismo se administra antes de la administración del compuesto inhibidor de KRas G12C de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o una composición farmacéutica del mismo. En otra realización, el inhibidor de CDK 4/6 de la invención o una composición farmacéutica del mismo se administra después de la administración del compuesto inhibidor de KRas G12C de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o una composición farmacéutica del mismo. En otra realización, el inhibidor de CDK 4/6 de la invención o una composición farmacéutica del mismo se administra aproximadamente al mismo tiempo que la administración del compuesto inhibidor de KRas G12C de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o una composición farmacéutica del mismo.

La administración por separado de cada inhibidor, en diferentes momentos y por diferentes vías, en algunos casos sería ventajosa. Por lo tanto, los componentes de la combinación, es decir, el compuesto inhibidor de KRas G12C de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o una composición farmacéutica del mismo y el inhibidor de CDK 4/6 de la invención o una composición farmacéutica del mismo, no tienen por qué administrarse prácticamente al mismo tiempo ni en ningún orden. En una realización, el inhibidor de CDK 4/6 y el inhibidor de KRAS G12C se administran el mismo día. En una realización, el inhibidor de CDK 4/6 y el inhibidor de KRAS G12C se administran en días diferentes.

Los fármacos oncológicos normalmente se administran a la dosis máxima tolerada ("DMT"), que es la dosis más alta de fármaco que no provoca efectos secundarios inaceptables. En una realización, el inhibidor de KRas G12C, o una sal farmacéuticamente aceptable o una composición farmacéutica del mismo y el inhibidor de CDK 4/6 o una composición farmacéutica del mismo se dosifican cada uno a sus respectivas DMT. En una realización, el inhibidor de KRas G12C, o una sal farmacéuticamente aceptable o una composición farmacéutica del mismo, se dosifica a su DMT y el inhibidor de CDK 4/6 o una composición farmacéutica del mismo se dosifica en una cantidad inferior a su DMT. En una realización, el inhibidor de KRas G12C, o una sal farmacéuticamente aceptable o una composición farmacéutica del mismo, se dosifica en una cantidad inferior a su DMT y el inhibidor de CDK 4/6 o una composición farmacéutica del mismo se dosifica a su DMT. En una realización, el inhibidor de KRas G12C, o una sal farmacéuticamente aceptable o una composición farmacéutica del mismo y el inhibidor de CDK 4/6 o una composición farmacéutica del mismo se dosifican cada uno a menos de sus respectivas DMT. La administración puede programarse de forma que el efecto farmacocinético máximo de un compuesto coincida con el efecto farmacocinético máximo del otro.

En una realización, se administra una dosis única del compuesto inhibidor de KRas G12C de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o una composición farmacéutica del mismo, por día (es decir, en intervalos de aproximadamente 24 horas) (es decir, C.D.). En otra realización, se administran dos dosis del compuesto inhibidor de KRas G12C de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o una composición farmacéutica del mismo, por día (es decir, 2 V.D.). En otra realización, se administran tres dosis del compuesto inhibidor de KRas G12C de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o una composición farmacéutica del mismo, por día (es decir, 3 V.D.).

En una realización, el inhibidor de CDK 4/6 o una composición farmacéutica del mismo se administra C.D. En otra realización, el inhibidor de CDK 4/6 o una composición farmacéutica del mismo se administran 2 V.D. En otra realización, el inhibidor de CDK 4/6 o una composición farmacéutica del mismo de la invención se administran 3 V.D.

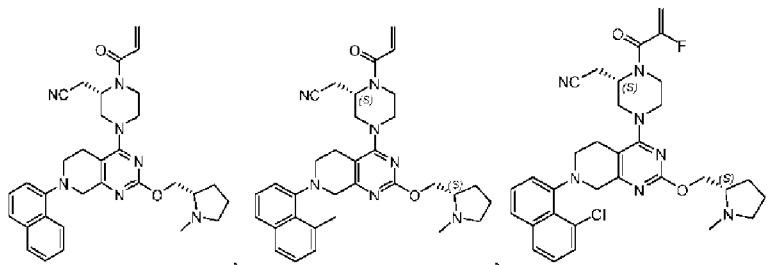
En una realización, una dosis única del compuesto inhibidor de KRas G12C de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o una composición farmacéutica del mismo y el inhibidor de CDK 4/6 o una composición farmacéutica del mismo se administran cada uno una vez al día.

Los inhibidores de CDK 4/6 de ejemplo incluyen: abemaciclib (N-(5-((4-etylpirazin-1-il)metil)piridin-2-il)-5-fluoro-4-(4-fluoro-1-isopropil-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-il)pirimidin-2-amina); palbociclib (6-acetil-8-ciclopentil-5-metil-2-((5-(piperazin-1-il)piridin-2-il)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona) y ribociclib (7-ciclopentil-N,N-dimetil-2-((5-(piperazin-1-il)piridin-2-il)amino)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-carboxamida), trilaciclib (2'-((5-(piperazin-1-il)piridin-2-il)amino)-7',8'-dihidro-6'H-espiro[ciclohexano-1,9'-pirazino[1',2':1,5]pirrolo[2,3-d]pirimidin]-6'-ona) y PF-06873600 (Pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona, 6-(difluorometil)-8-[(1R,2R)-2-hidroxi-2-metilciclopentil]-2-[[1-(metilsulfonil)-4-piperidinil]amino]).

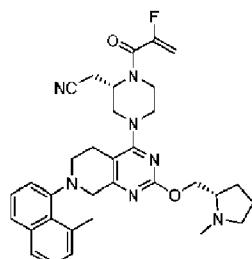
TERAPIAS DE COMBINACIÓN

En un aspecto de la invención, en el presente documento se proporciona una combinación de un inhibidor de CDK 4/6 y un inhibidor de KRAS G12C para su uso en un método de tratamiento del cáncer en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de la combinación de un inhibidor de CDK 4/6 y un inhibidor de KRAS G12C, en donde el inhibidor de CDK 4/6 es abemaciclib o palbociclib, y en donde el inhibidor

de KRas G12C se selecciona del grupo que consiste en:



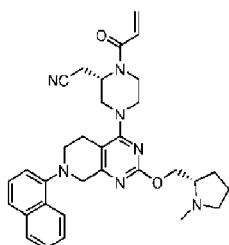
y



o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En una realización, el cáncer es un cáncer asociado a KRas G12C. En una realización, el cáncer asociado a KRas G12C es cáncer de pulmón.

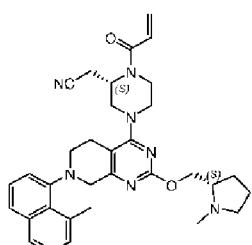
En el presente documento se proporciona un método *in vitro* para aumentar la sensibilidad de una célula cancerosa a un inhibidor de KRas G12C, que comprende poner en contacto la célula cancerosa con una cantidad eficaz de una combinación de un compuesto inhibidor de KRas G12C de la invención y un inhibidor de CDK 4/6 de la invención o composiciones farmacéuticas de los mismos, en donde el inhibidor de CDK 4/6 aumenta sinéricamente la sensibilidad de la célula cancerosa al inhibidor de KRas G12C. En el presente documento también se proporciona una combinación de un compuesto inhibidor de KRas G12C de la invención y un inhibidor de CDK 4/6 de la invención o composiciones farmacéuticas de los mismos para su uso en un método para aumentar la sensibilidad de una célula cancerosa a un inhibidor de KRas G12C, que comprende poner en contacto la célula cancerosa con una cantidad eficaz de la combinación de un compuesto inhibidor de KRas G12C de la invención y un inhibidor de CDK 4/6 de la invención o composiciones farmacéuticas de los mismos, en donde el inhibidor de CDK 4/6 aumenta sinéricamente la sensibilidad de la célula cancerosa al inhibidor de KRas G12C.

En una realización, la terapia de combinación comprende una combinación de un compuesto que tiene la fórmula:



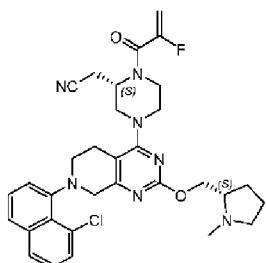
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un inhibidor de CDK 4/6 de la invención. En una realización, el inhibidor de CDK 4/6 es palbociclib. En una realización, el inhibidor de CDK 4/6 es abemaciclib.

En una realización, la terapia de combinación comprende una combinación de un compuesto que tiene la fórmula:



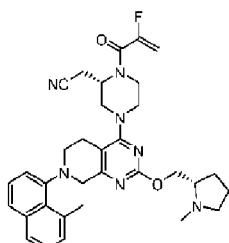
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un inhibidor de CDK 4/6 de la invención. En una realización, el inhibidor de CDK 4/6 es palbociclib. En una realización, el inhibidor de CDK 4/6 es abemaciclib.

En una realización, la terapia de combinación comprende una combinación de un compuesto que tiene la fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un inhibidor de CDK 4/6 de la invención. En una realización, el inhibidor de CDK 4/6 es palbociclib. En una realización, el inhibidor de CDK 4/6 es abemaciclib.

En una realización, la terapia de combinación comprende una combinación de un compuesto que tiene la fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un inhibidor de CDK 4/6 de la invención. En una realización, el inhibidor de CDK 4/6 es palbociclib. En una realización, el inhibidor de CDK 4/6 es abemaciclib.

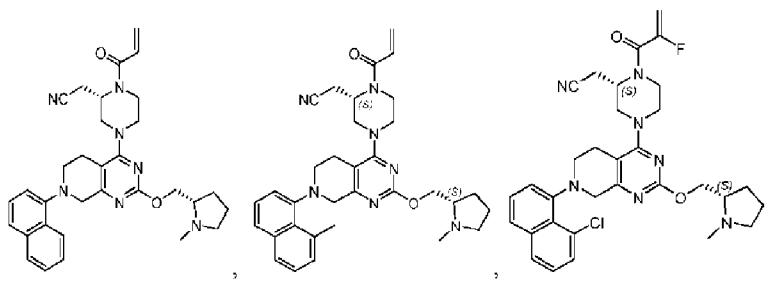
Como se usa en el presente documento, la expresión "poner en contacto" se refiere a poner juntos los restos indicados en un sistema *in vitro* o un sistema *in vivo*. Por ejemplo, "poner en contacto" una célula cancerosa incluye la administración de una combinación proporcionada en el presente documento a un individuo o sujeto, tal como un ser humano, que tiene KRas G12C, así como, por ejemplo, introducir una combinación proporcionada en el presente documento en una muestra que contiene una preparación celular o purificada que contiene KRas G12C.

Al modular negativamente la actividad de KRas G12C, los métodos descritos en el presente documento se diseñan para inhibir la proliferación celular no deseada resultado de la actividad potenciada de KRas G12C dentro de la célula. El grado de modificación covalente de KRas G12C puede controlarse *in vitro* usando métodos bien conocidos, incluyendo los descritos en las solicitudes internacionales PCT publicadas con los números WO2017201161 y WO2019099524. Además, la actividad inhibidora de la combinación en las células puede controlarse, por ejemplo, midiendo la inhibición de la actividad de KRas G12C de la cantidad de ERK fosforilada para evaluar la eficacia del tratamiento y las dosificaciones pueden ajustarse en consecuencia por el médico especialista.

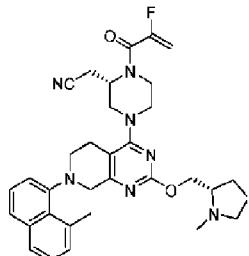
En el presente documento se proporciona una combinación de un inhibidor de CDK 4/6 de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o una composición farmacéutica del mismo y un compuesto inhibidor de KRas G12C de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o una composición farmacéutica del mismo para su uso en el tratamiento de un cáncer asociado a KRas G12C en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de la combinación de un inhibidor de CDK 4/6 de la invención o una composición farmacéutica del mismo y un compuesto inhibidor de KRas G12C de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o una composición farmacéutica del mismo, en donde el inhibidor de CDK 4/6 aumenta sinéricamente la sensibilidad del cáncer asociado a KRas G12C al inhibidor de KRas G12C. En una realización, el cáncer asociado a KRas G12C es cáncer de pulmón.

En una realización, la cantidad terapéuticamente eficaz de la combinación de un inhibidor de CDK 4/6 de la invención o una composición farmacéutica del mismo y un compuesto inhibidor de KRas G12C de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o una composición farmacéutica del mismo, da como resultado un aumento de la duración de la supervivencia global ("SG") en los sujetos con respecto al tratamiento únicamente con el inhibidor de KRas G12C. En una realización, la cantidad terapéuticamente eficaz de la combinación de un inhibidor de CDK 4/6 de la invención o una composición farmacéutica del mismo y un compuesto inhibidor de KRas G12C de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o una composición farmacéutica del mismo, da como resultado un aumento de

la duración de la supervivencia sin progresión ("SSP") en los sujetos con respecto al tratamiento únicamente con el inhibidor de KRas G12C. En una realización, la cantidad terapéuticamente eficaz de la combinación de un inhibidor de CDK 4/6 de la invención o una composición farmacéutica del mismo y un compuesto inhibidor de KRas G12C de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o una composición farmacéutica del mismo, da como resultado una mayor regresión tumoral en los sujetos con respecto al tratamiento únicamente con el inhibidor de KRas G12C. En una realización, la cantidad terapéuticamente eficaz de la combinación de un inhibidor de CDK 4/6 de la invención o una composición farmacéutica del mismo y un compuesto inhibidor de KRas G12C de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o una composición farmacéutica del mismo, da como resultado una mayor inhibición del crecimiento tumoral en los sujetos con respecto al tratamiento únicamente con el inhibidor de KRas G12C. En una realización, la cantidad terapéuticamente eficaz de la combinación de un inhibidor de CDK 4/6 de la invención o una composición farmacéutica del mismo y un compuesto inhibidor de KRas G12C de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o una composición farmacéutica del mismo, da como resultado una mejora de la duración de la enfermedad estable en los sujetos en comparación con el tratamiento únicamente con el inhibidor de KRas G12C. En la presente invención, el inhibidor de KRas G12C se selecciona del grupo que consiste en:

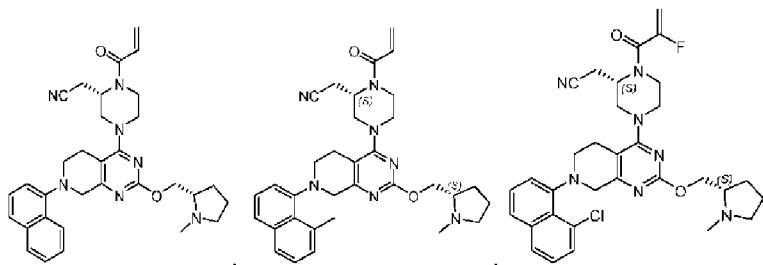


y

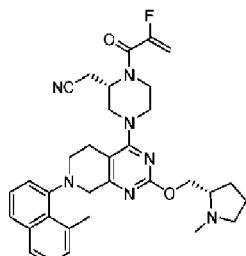


o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En la presente invención, el inhibidor de CDK 4/6 se selecciona de palbociclib o abemaciclib. En una realización, la combinación terapéutica comprende cantidades terapéuticamente eficaces del Ejemplo N.º 234 y palbociclib. En una realización, la combinación terapéutica comprende cantidades terapéuticamente eficaces del Ejemplo N.º 234 y abemaciclib. En una realización, la combinación terapéutica comprende cantidades terapéuticamente eficaces del Ejemplo N.º 359 y palbociclib. En una realización, la combinación terapéutica comprende cantidades terapéuticamente eficaces del Ejemplo N.º 359 y abemaciclib. En una realización, la combinación terapéutica comprende cantidades terapéuticamente eficaces del Ejemplo N.º 478 y palbociclib. En una realización, la combinación terapéutica comprende cantidades terapéuticamente eficaces del Ejemplo N.º 478 y abemaciclib. En una realización, la combinación terapéutica comprende cantidades terapéuticamente eficaces del Ejemplo N.º 507 y palbociclib. En una realización, la combinación terapéutica comprende cantidades terapéuticamente eficaces del Ejemplo N.º 507 y abemaciclib.

En otra realización, el inhibidor de CDK 4/6 o una composición farmacéutica del mismo se administra junto con el inhibidor de KRas G12C, o una sal farmacéuticamente aceptable o una composición farmacéutica del mismo una vez que se ha observado progresión de la enfermedad con la monoterapia de KRas G12C, en la que la terapia de combinación da como resultado un beneficio clínico potenciado para el paciente al aumentar la SG, la SSP, la regresión tumoral, la inhibición del crecimiento tumoral o la duración de la enfermedad estable en el paciente. En la presente invención, el inhibidor de KRas G12C se selecciona del grupo que consiste en:



y

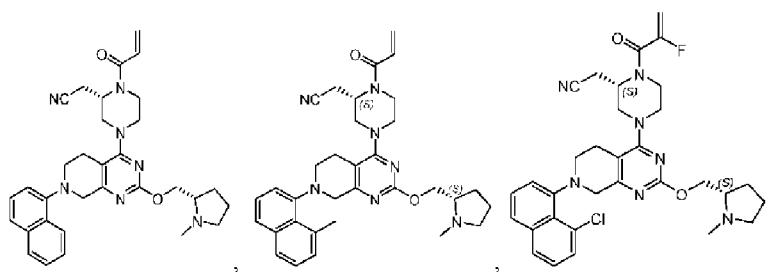


o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En la presente invención, el inhibidor de CDK 4/6 se selecciona de palbociclib o abemaciclib. En una realización, la combinación terapéutica comprende cantidades terapéuticamente eficaces del Ejemplo N.º 234 y palbociclib. En una realización, la combinación terapéutica comprende cantidades terapéuticamente eficaces del Ejemplo N.º 234 y abemaciclib. En una realización, la combinación terapéutica comprende cantidades terapéuticamente eficaces del Ejemplo N.º 359 y palbociclib. En una realización, la combinación terapéutica comprende cantidades terapéuticamente eficaces del Ejemplo N.º 359 y abemaciclib. En una realización, la combinación terapéutica comprende cantidades terapéuticamente eficaces del Ejemplo N.º 478 y palbociclib. En una realización, la combinación terapéutica comprende cantidades terapéuticamente eficaces del Ejemplo N.º 478 y abemaciclib. En una realización, la combinación terapéutica comprende cantidades terapéuticamente eficaces del Ejemplo N.º 507 y palbociclib. En una realización, la combinación terapéutica comprende cantidades terapéuticamente eficaces del Ejemplo N.º 507 y abemaciclib.

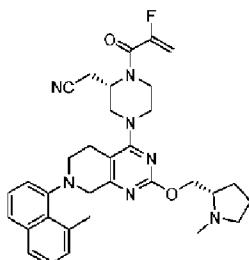
Las composiciones proporcionadas en el presente documento pueden usarse para el tratamiento de una amplia diversidad de cánceres, incluyendo tumores tales como de pulmón, colorrectales, de páncreas, de próstata, de mama, de cerebro, de piel, carcinomas de cuello de útero, carcinomas testiculares, etc. De manera más particular, los cánceres que pueden tratarse con las composiciones de la invención incluyen, pero sin limitación, tipos de tumores tales como carcinomas y sarcomas astrocíticos, de mama, de cuello del útero, colorrectales, de endometrio, de esófago, gástricos, de cabeza y cuello, hepatocelulares, laringeos, de pulmón, bucales, de ovario, de próstata y de tiroides. Más específicamente, estos compuestos pueden usarse para tratar: Corazón: sarcoma (angiosarcoma, fibrosarcoma, rhabdomiosarcoma, liposarcoma), mixoma, rhabdomioma, fibroma, lipoma y teratoma; Pulmón: carcinoma broncogénico (escamocelular, microcítico indiferenciado, macrocítico indiferenciado, adenocarcinoma), carcinoma alveolar (bronquiolar), adenoma bronquial, sarcoma, linfoma, hamartoma condromatoso, mesotelioma; Tracto gastrointestinal: esófago (carcinoma escamocelular, adenocarcinoma, leiomiosarcoma, linfoma), estómago (carcinoma, linfoma, leiomiosarcoma), páncreas (adenocarcinoma ductal, insulinoma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoides, vipoma), intestino delgado (adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinoides, sarcoma de Kaposi, leiomioma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma), intestino grueso (adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma veloso, hamartoma, leiomioma); Tracto genitourinario: riñón (adenocarcinoma, tumor de Wilm (nefroblastoma), linfoma, leucemia), vejiga y uretra (carcinoma escamocelular, carcinoma de células transicionales, adenocarcinoma), próstata (adenocarcinoma, sarcoma), testículo (seminoma, teratoma, carcinoma embrionario, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de células intersticiales, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatoides, lipoma); Hígado: hepatoma (carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, adenoma hepatocelular, hemangioma; Tracto biliar: carcinoma de vesícula biliar, carcinoma ampular, colangiocarcinoma; Huesos: sarcoma osteogénico (osteosarcoma), fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma de células del retículo), mieloma múltiple, cordoma maligno de tumor de células gigantes, osteocondroma (exostosis osteocartilaginosa), condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide y tumores de células gigantes; Sistema nervioso: cráneo (osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, osteitis deformante), meninges (meningioma, meningiosarcoma, gliomatosis), cerebro (astrocitoma, meduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma (pinealoma), glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congénitos), neurofibroma de médula espinal, meningioma, glioma, sarcoma); Ginecológico: útero (carcinoma endometrial), cuello de útero (carcinoma de cuello de útero, displasia de cuello de útero pretumoral), ovarios (carcinoma de ovario [cistoadenocarcinoma seroso, cistoadenocarcinoma mucinoso, carcinoma no clasificado]), tumores de células granulosas-tecales, tumores de células de Sertoli-Leydig, disgerminoma, teratoma maligno), vulva (carcinoma escamocelular, carcinoma intraepitelial,

adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma), vagina (carcinoma de células claras, carcinoma escamocelular, sarcoma botriode (raramiossarcoma embrionario), trompas de Falopio (carcinoma); Hemático: sangre (leucemia mieloide (aguda y crónica), leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, enfermedades mieloproliferativas, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico), enfermedad de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin (linfoma maligno); Piel: melanoma maligno, carcinoma basocelular, carcinoma escamocelular, sarcoma de Kaposi, lunares nevo displásicos, lipoma, angioma, dermatofibroma, queloides, psoriasis; y Glándulas suprarrenales: neuroblastoma. En determinadas realizaciones, el cáncer es cáncer de pulmón no microcítico.

En el presente documento también se proporciona una combinación de un inhibidor de CDK 4/6 o una composición farmacéutica del mismo y un compuesto inhibidor de KRas G12C, o una sal farmacéuticamente aceptable o una composición farmacéutica del mismo para su uso en un método para tratar el cáncer en un sujeto que lo necesite, comprendiendo el método (a) determinar que el cáncer se asocia a una mutación de KRas G12C (por ejemplo, un cáncer asociado a KRas G12C) (por ejemplo, como se determina usando un ensayo o kit aprobado por una agencia reguladora, por ejemplo, aprobado por la FDA); y (b) administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de la combinación de un inhibidor de CDK 4/6 o una composición farmacéutica del mismo y un compuesto inhibidor de KRas G12C, o una sal farmacéuticamente aceptable o una composición farmacéutica del mismo, en donde el inhibidor de CDK 4/6 es abemaciclib o palbociclib, en donde el inhibidor de KRas G12C se selecciona del grupo que consiste en:



y



o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y en donde el inhibidor de CDK 4/6 aumenta sinéricamente la sensibilidad del cáncer asociado a KRas G12C al inhibidor de KRas G12C. En una realización, la combinación terapéutica comprende cantidades terapéuticamente eficaces del Ejemplo N.º 234 y palbociclib. En una realización, la combinación terapéutica comprende cantidades terapéuticamente eficaces del Ejemplo N.º 234 y abemaciclib. En una realización, la combinación terapéutica comprende cantidades terapéuticamente eficaces del Ejemplo N.º 359 y palbociclib. En una realización, la combinación terapéutica comprende cantidades terapéuticamente eficaces del Ejemplo N.º 359 y abemaciclib. En una realización, la combinación terapéutica comprende cantidades terapéuticamente eficaces del Ejemplo N.º 478 y palbociclib. En una realización, la combinación terapéutica comprende cantidades terapéuticamente eficaces del Ejemplo N.º 478 y abemaciclib. En una realización, la combinación terapéutica comprende cantidades terapéuticamente eficaces del Ejemplo N.º 507 y palbociclib. En una realización, la combinación terapéutica comprende cantidades terapéuticamente eficaces del Ejemplo N.º 507 y abemaciclib.

En una realización, el inhibidor de KRas G12C de la invención se administra en forma de cápsula durante el período de tiempo. En una realización, una formulación de comprimido o cápsula de un compuesto de Fórmula I comprende de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg (por ejemplo, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 95 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 90 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 85 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 80 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 75 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 70 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 65 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 60 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 55 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 45 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 40 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 35 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 30 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 25 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 20 mg, de aproximadamente 10 mg a

En una realización, la terapia de combinación comprende la administración oral del inhibidor de KRas G12C de la invención una o dos veces al día a diario (durante un período de tiempo), por ejemplo, en una cantidad de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 400 mg (por ejemplo, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 380 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 360 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 340 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 320 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 280 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 260 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 240 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 220 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 180 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 160 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 140 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 120 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 80 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 60 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 40 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 20 mg, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 400 mg, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 380 mg, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 360 mg, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 340 mg, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 320 mg, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 280 mg, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 260 mg, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 240 mg, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 220 mg, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 180 mg, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 160 mg, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 140 mg, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 120 mg, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 80 mg, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 60 mg, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 40 mg, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 20 mg, de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 380 mg, de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 360 mg, de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 340 mg, de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 320 mg, de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 280 mg, de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 260 mg, de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 240 mg, de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 220 mg, de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 180 mg, de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 160 mg, de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 140 mg, de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 120 mg, de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 80 mg, de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 60 mg, de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 40 mg, de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 20 mg).

400 mg, de aproximadamente 240 mg a aproximadamente 380 mg, de aproximadamente 240 mg a aproximadamente 360 mg, de aproximadamente 240 mg a aproximadamente 340 mg, de aproximadamente 240 mg a aproximadamente 320 mg, de aproximadamente 240 mg a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 240 mg a aproximadamente 280 mg, de aproximadamente 240 mg a aproximadamente 260 mg, de aproximadamente 260 mg a aproximadamente 400 mg, de aproximadamente 260 mg a aproximadamente 380 mg, de aproximadamente 260 mg a aproximadamente 360 mg, de aproximadamente 260 mg a aproximadamente 340 mg, de aproximadamente 260 mg a aproximadamente 320 mg, de aproximadamente 260 mg a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 260 mg a aproximadamente 280 mg, de aproximadamente 280 mg a aproximadamente 400 mg, de aproximadamente 280 mg a aproximadamente 380 mg, de aproximadamente 280 mg a aproximadamente 360 mg, de aproximadamente 280 mg a aproximadamente 340 mg, de aproximadamente 280 mg a aproximadamente 320 mg, de aproximadamente 280 mg a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 400 mg, de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 380 mg, de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 360 mg, de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 340 mg, de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 320 mg, de aproximadamente 320 mg a aproximadamente 380 mg, de aproximadamente 320 mg a aproximadamente 360 mg, de aproximadamente 340 mg a aproximadamente 360 mg, de aproximadamente 340 mg a aproximadamente 380 mg, de aproximadamente 360 mg a aproximadamente 400 mg, de aproximadamente 360 mg a aproximadamente 380 mg, de aproximadamente 380 mg a aproximadamente 400 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 300 mg o aproximadamente 400 mg), y la administración oral del inhibidor de CDK 4/6 de la invención que se administra, por ejemplo, una vez al día a diario (durante un período de tiempo). En una realización, el inhibidor de KRAS se administra por vía oral una vez al día. En una realización, el inhibidor de KRAS se administra por vía oral dos veces al día.

Un experto en la materia reconocerá que, los ensayos *in vivo* e *in vitro* usando modelos celulares y/o animales adecuados, conocidos y generalmente aceptados son predictivos de la capacidad de un compuesto de ensayo de la combinación o de la combinación para tratar o prevenir un trastorno determinado.

Un experto en la materia reconocerá además que los ensayos clínicos en seres humanos, incluyendo los primeros en seres humanos, los de intervalo de dosis y los de eficacia, en pacientes sanos y/o aquellos que padecen un trastorno determinado, pueden completarse de acuerdo con métodos bien conocidos en las técnicas clínicas y médicas.

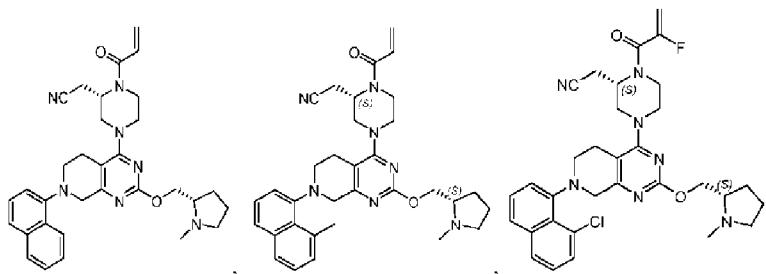
SINERGIA

En una realización, la adición de un inhibidor de CDK 4/6 de la invención o una composición farmacéutica del mismo aumenta sinéricamente la actividad del compuesto inhibidor de KRas G12C de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o una composición farmacéutica del mismo contra el cáncer o estirpes celulares cancerosas que expresan KRas G12C. Puede usarse cualquier método para determinar si dos compuestos presentan sinergia para determinar el efecto sinético de la combinación.

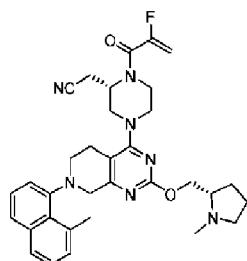
Se han desarrollado varios modelos matemáticos para determinar si dos compuestos actúan de forma sinética, es decir, más allá de un efecto meramente aditivo. Por ejemplo, Aditividad de Loewe (Loewe (1928) *Physiol.* 27: 47-187), Independencia de Bliss (Bliss (1939) *Ann. Appl. Biol.* 26: 585-615), Agente único más alto, ZIP (Yadav *et al.* (2015) *Comput Struct Biotech J* 13: 504-513) y otros modelos (Chou y Talalay (1984) *Adv Enzyme Regul* 22: 27-55. N.º 6382953; y Greco *et al.* (1995) *Pharmacol Rev* 47(2): 331-85. N.º 7568331) son modelos bien conocidos en la industria farmacéutica y pueden usarse para calcular una "puntuación de sinergia" que indique si se ha detectado sinergia y la magnitud de dicha sinergia. La combinación de estas puntuaciones de sinergia produce una puntuación de sinergia compuesta que puede usarse para evaluar y caracterizar los compuestos inhibidores de KRas G12C de la invención junto con un inhibidor de CDK 4/6 de la invención.

En general, los modelos matemáticos usan datos obtenidos de los valores de un único agente para determinar el efecto aditivo previsto de la combinación, que se compara con el efecto observado para la combinación. Si el efecto observado es mayor que el efecto previsto, la combinación se considera sinética. Por ejemplo, el modelo de independencia de Bliss compara la respuesta observada de la combinación (Y_O) con la respuesta prevista de la combinación (Y_P), que se obtuvo basándose en el supuesto de que no hay efecto de interacciones fármaco-fármaco. Normalmente, el efecto de la combinación se declara sinético si Y_O es mayor que Y_P .

En algunas realizaciones, "efecto sinético", como se usa en el presente documento, se refiere a la combinación de un inhibidor de KRAS o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un inhibidor de CDK 4/6 que produce un efecto, por ejemplo, cualquiera de los resultados beneficiosos o deseados, incluyendo los resultados clínicos o los criterios de valoración como se describen en el presente documento, que es mayor que la suma del efecto observado cuando el inhibidor de KRas G12C de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un inhibidor de CDK 4/6 de la invención se administran solos. En la presente invención, el inhibidor de KRas G12C se selecciona del grupo que consiste en:



y



o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En la presente invención, el inhibidor de CDK 4/6 se selecciona de palbociclib o abemaciclib. En una realización, la combinación terapéutica comprende cantidades terapéuticamente eficaces del Ejemplo N.º 234 y palbociclib. En una realización, la combinación terapéutica comprende cantidades terapéuticamente eficaces del Ejemplo N.º 234 y abemaciclib. En una realización, la combinación terapéutica comprende cantidades terapéuticamente eficaces del Ejemplo N.º 359 y palbociclib. En una realización, la combinación terapéutica comprende cantidades terapéuticamente eficaces del Ejemplo N.º 359 y abemaciclib. En una realización, la combinación terapéutica comprende cantidades terapéuticamente eficaces del Ejemplo N.º 478 y palbociclib. En una realización, la combinación terapéutica comprende cantidades terapéuticamente eficaces del Ejemplo N.º 478 y abemaciclib. En una realización, la combinación terapéutica comprende cantidades terapéuticamente eficaces del Ejemplo N.º 507 y palbociclib. En una realización, la combinación terapéutica comprende cantidades terapéuticamente eficaces del Ejemplo N.º 507 y abemaciclib.

En algunas realizaciones, las composiciones proporcionadas en el presente documento pueden dar como resultado una reducción del 1 % al 99 % (por ejemplo, del 1 % al 98 %, del 1 % al 95 %, del 1 % al 90 %, del 1 al 85 %, del 1 al 80 %, del 1 % al 75 %, del 1 % al 70 %, del 1 % al 65 %, del 1 % al 60 %, del 1 % al 55 %, del 1 % al 50 %, del 1 % al 45 %, del 1 % al 40 %, del 1 % al 35 %, del 1 % al 30 %, del 1 % al 25 %, del 1 % al 20 %, del 1 % al 15 %, del 1 % al 10 %, del 1 % al 5 %, del 2 % al 99 %, del 2 % al 90 %, del 2 % al 85 %, del 2 % al 80 %, del 2 % al 75 %, del 2 % al 70 %, del 2 % al 65 %, del 2 % al 60 %, del 2 % al 55 %, del 2 % al 50 %, del 2 % al 45 %, del 2 % al 40 %, del 2 % al 35 %, del 2 % al 30 %, del 2 % al 25 %, del 2 % al 20 %, del 2 % al 15 %, del 2 % al 10 %, del 2 % al 5 %, del 4 % al 99 %, del 4 % al 95 %, del 4 % al 90 %, del 4 % al 85 %, del 4 % al 80 %, del 4 % al 75 %, del 4 % al 70 %, del 4 % al 65 %, del 4 % al 60 %, del 4 % al 55 %, del 4 % al 50 %, del 4 % al 45 %, del 4 % al 40 %, del 4 % al 35 %, del 4 % al 30 %, del 4 % al 25 %, del 4 % al 20 %, del 4 % al 15 %, del 4 % al 10 %, del 6 % al 99 %, del 6 % al 95 %, del 6 % al 90 %, del 6 % al 85 %, del 6 % al 80 %, del 6 % al 75 %, del 6 % al 70 %, del 6 % al 65 %, del 6 % al 60 %, del 6 % al 55 %, del 6 % al 50 %, del 6 % al 45 %, del 6 % al 40 %, del 6 % al 35 %, del 6 % al 30 %, del 6 % al 25 %, del 6 % al 20 %, del 6 % al 15 %, del 6 % al 10 %, del 8 % al 99 %, del 8 % al 95 %, del 8 % al 90 %, del 8 % al 85 %, del 8 % al 80 %, del 8 % al 75 %, del 8 % al 70 %, del 8 % al 65 %, del 8 % al 60 %, del 8 % al 55 %, del 8 % al 50 %, del 8 % al 45 %, del 8 % al 40 %, del 8 % al 35 %, del 8 % al 30 %, del 8 % al 25 %, del 8 % al 20 %, del 8 % al 15 %, del 10 % al 99 %, del 10 % al 95 %, del 10 % al 90 %, del 10 % al 85 %, del 10 % al 80 %, del 10 % al 75 %, del 10 % al 70 %, del 10 % al 65 %, del 10 % al 60 %, del 10 % al 55 %, del 10 % al 50 %, del 10 % al 45 %, del 10 % al 40 %, del 10 % al 35 %, del 10 % al 30 %, del 10 % al 25 %, del 10 % al 20 %, del 10 % al 15 %, del 15 % al 99 %, del 15 % al 95 %, del 15 % al 90 %, del 15 % al 85 %, del 15 % al 80 %, del 15 % al 75 %, del 15 % al 70 %, del 15 % al 65 %, del 15 % al 60 %, del 15 % al 55 %, del 15 % al 50 %, del 15 % al 45 %, del 15 % al 40 %, del 15 % al 35 %, del 15 % al 30 %, del 15 % al 25 %, del 15 % al 20 %, del 20 % al 99 %, del 20 % al 95 %, del 20 % al 90 %, del 20 % al 85 %, del 20 % al 80 %, del 20 % al 75 %, del 20 % al 70 %, del 20 % al 65 %, del 20 % al 60 %, del 20 % al 55 %, del 20 % al 50 %, del 20 % al 45 %, del 20 % al 40 %, del 20 % al 35 %, del 20 % al 30 %, del 20 % al 25 %, del 25 % al 99 %, del 25 % al 95 %, del 25 % al 90 %, del 25 % al 85 %, del 25 % al 80 %, del 25 % al 75 %, del 25 % al 70 %, del 25 % al 65 %, del 25 % al 60 %, del 25 % al 55 %, del 25 % al 50 %, del 25 % al 45 %, del 25 % al 40 %, del 25 % al 35 %, del 25 % al 30 %, del 30 % al 99 %, del 30 % al 95 %, del 30 % al 90 %, del 30 % al 85 %, del 30 % al 80 %, del 30 % al 75 %, del 30 % al 70 %, del 30 % al 65 %, del 30 % al 60 %, del 30 % al 55 %, del 30 % al 50 %, del 30 % al 45 %, del 30 % al 40 %, del 30 % al 35 %, del 35 % al 99 %, del 35 % al 95 %, del 35 % al 90 %, del 35 % al 85 %, del 35 % al 80 %, del 35 % al 75 %, del 35 % al 70 %, del 35 % al 65 %, del 35 % al 60 %, del 35 % al 55 %, del 35 % al 50 %, del 35 % al 45 %, del 35 % al 40 %, del 40 % al 99 %, del 40 % al 95 %, del 40 % al 90 %,

del 40 % al 85 %, del 40 % al 80 %, del 40 % al 75 %, del 40 % al 70 %, del 40 % al 65 %, del 40 % al 60 %, del 40 % al 55 %, del 40 % al 60 %, del 40 % al 55 %, del 40 % al 50 %, del 40 % al 45 %, del 45 % al 99 %, del 45 % al 95 %, del 45 % al 95 %, del 45 % al 90 %, del 45 % al 85 %, del 45 % al 80 %, del 45 % al 75 %, del 45 % al 70 %, del 45 % al 65 %, del 45 % al 60 %, del 45 % al 55 %, del 45 % al 50 %, del 50 % al 99 %, del 50 % al 95 %, del 50 % al 90 %, del 50 % al 85 %, del 50 % al 80 %, del 50 % al 75 %, del 50 % al 70 %, del 50 % al 65 %, del 50 % al 60 %, del 50 % al 55 %, del 55 % al 99 %, del 55 % al 95 %, del 55 % al 90 %, del 55 % al 85 %, del 55 % al 80 %, del 55 % al 75 %, del 55 % al 70 %, del 55 % al 65 %, del 55 % al 60 %, del 60 % al 99 %, del 60 % al 95 %, del 60 % al 90 %, del 60 % al 85 %, del 60 % al 80 %, del 60 % al 75 %, del 60 % al 70 %, del 60 % al 65 %, del 65 % al 99 %, del 60 % al 95 %, del 60 % al 90 %, del 60 % al 85 %, del 60 % al 80 %, del 60 % al 75 %, del 60 % al 70 %, del 60 % al 65 %, del 70 % al 99 %, del 70 % al 95 %, del 70 % al 90 %, del 70 % al 85 %, del 70 % al 80 %, del 70 % al 75 %, del 75 % al 99 %, del 75 % al 95 %, del 75 % al 90 %, del 75 % al 85 %, del 75 % al 80 %, del 80 % al 99 %, del 80 % al 95 %, del 80 % al 90 %, del 80 % al 85 %, del 85 % al 99 %, del 85 % al 95 %, del 85 % al 90 %, del 90 % al 99 %, del 90 % al 95 % o del 95 % al 100 %) en el volumen de uno o más tumores sólidos en un paciente después del tratamiento con la terapia de combinación durante un período de tiempo entre 1 día y 2 años (por ejemplo, entre 1 día y 22 meses, entre 1 día y 20 meses, entre 1 día y 18 meses, entre 1 día y 16 meses, entre 1 día y 14 meses, entre 1 día y 12 meses, entre 1 día y 10 meses, entre 1 día y 9 meses, entre 1 día y 8 meses, entre 1 día y 7 meses, entre 1 día y 6 meses, entre 1 día y 5 meses, entre 1 día y 4 meses, entre 1 día y 3 meses, entre 1 día y 2 meses, entre 1 día y 1 mes, entre una semana y 2 años, entre 1 semana y 22 meses, entre 1 semana y 20 meses, entre 1 semana y 18 meses, entre 1 semana y 16 meses, entre 1 semana y 14 meses, entre 1 semana y 12 meses, entre 1 semana y 10 meses, entre 1 semana y 9 meses, entre 1 semana y 8 meses, entre 1 semana y 7 meses, entre 1 semana y 6 meses, entre 1 semana y 5 meses, entre 1 semana y 4 meses, entre 1 semana y 3 meses, entre 1 semana y 2 meses, entre 1 semana y 1 mes, entre 2 semanas y 2 años, entre 2 semanas y 22 meses, entre 2 semanas y 20 meses, entre 2 semanas y 18 meses, entre 2 semanas y 16 meses, entre 2 semanas y 14 meses, entre 2 semanas y 12 meses, entre 2 semanas y 10 meses, entre 2 semanas y 9 meses, entre 2 semanas y 8 meses, entre 2 semanas y 7 meses, entre 2 semanas y 6 meses, entre 2 semanas y 5 meses, entre 2 semanas y 4 meses, entre 2 semanas y 3 meses, entre 2 semanas y 2 meses, entre 2 semanas y 1 mes, entre 1 mes y 2 años, entre 1 mes y 22 meses, entre 1 mes y 20 meses, entre 1 mes y 18 meses, entre 1 mes y 16 meses, entre 1 mes y 14 meses, entre 1 mes y 12 meses, entre 1 mes y 10 meses, entre 1 mes y 9 meses, entre 1 mes y 8 meses, entre 1 mes y 7 meses, entre 1 mes y 6 meses, entre 1 mes y 5 meses, entre 1 mes y 4 meses, entre 1 mes y 3 meses, entre 1 mes y 2 meses, entre 2 meses y 2 años, entre 2 meses y 22 meses, entre 2 meses y 20 meses, entre 2 meses y 18 meses, entre 2 meses y 16 meses, entre 2 meses y 14 meses, entre 2 meses y 12 meses, entre 2 meses y 10 meses, entre 2 meses y 9 meses, entre 2 meses y 8 meses, entre 2 meses y 7 meses, entre 2 meses y 6 meses o entre 2 meses y 5 meses, entre 2 meses y 4 meses, entre 3 meses y 2 años, entre 3 meses y 22 meses, entre 3 meses y 20 meses, entre 3 meses y 18 meses, entre 3 meses y 16 meses, entre 3 meses y 14 meses, entre 3 meses y 12 meses, entre 3 meses y 10 meses, entre 3 meses y 8 meses, entre 3 meses y 6 meses, entre 4 meses y 2 años, entre 4 meses y 22 meses, entre 4 meses y 20 meses, entre 4 meses y 18 meses, entre 4 meses y 16 meses, entre 4 meses y 14 meses, entre 4 meses y 12 meses, entre 4 meses y 10 meses, entre 4 meses y 8 meses, entre 4 meses y 6 meses, entre 6 meses y 2 años, entre 6 meses y 22 meses, entre 6 meses y 20 meses, entre 6 meses y 18 meses, entre 6 meses y 16 meses, entre 6 meses y 14 meses, entre 6 meses y 12 meses, entre 6 meses y 10 meses, entre 6 meses y 8 meses, entre 6 meses y 6 meses) (por ejemplo, en comparación con el tamaño de uno o más tumores sólidos del paciente antes del tratamiento).

La expresión "tiempo de supervivencia" se refiere al tiempo transcurrido entre la identificación o el diagnóstico de cáncer (por ejemplo, cualquiera de los cánceres descritos en el presente documento) en un mamífero por un profesional médico y el momento de la muerte del mamífero (provocada por el cáncer). En el presente documento se describen métodos de aumento del tiempo de supervivencia de un mamífero que tiene un cáncer.

En algunas realizaciones, cualquiera de las composiciones proporcionadas en el presente documento puede dar como resultado un aumento (es decir, de un 1 % a un 400 %, del 1 % al 380 %, del 1 % al 360 %, del 1 % al 340 %, del 1 % al 320 %, del 1 % al 300 %, del 1 % al 280 %, del 1 % al 260 %, del 1 % al 240 %, del 1 % al 220 %, del 1 % al 200 %, del 1 % al 180 %, del 1 % al 160 %, del 1 % al 140 %, del 1 % al 120 %, del 1 % al 100 %, del 1 % al 95 %, del 1 % al 90 %, del 1 % al 85 %, del 1 % al 80 %, del 1 % al 75 %, del 1 % al 70 %, del 1 % al 65 %, del 1 % al 60 %, del 1 % al 55 %, del 1 % al 50 %, del 1 % al 45 %, del 1 % al 40 %, del 1 % al 35 %, del 1 % al 30 %, del 1 % al 25 %, del 1 % al 20 %, del 1 % al 15 %, del 1 % al 10 %, del 1 % al 5 %, del 5 % al 400 %, del 5 % al 380 %, del 5 % al 360 %, del 5 % al 340 %, del 5 % al 320 %, del 5 % al 300 %, del 5 % al 280 %, del 5 % al 260 %, del 5 % al 240 %, del 5 % al 220 %, del 5 % al 200 %, del 5 % al 180 %, del 5 % al 160 %, del 5 % al 140 %, del 5 % al 120 %, del 5 % al 100 %, del 5 % al 90 %, del 5 % al 80 %, del 5 % al 70 %, del 5 % al 60 %, del 5 % al 50 %, del 5 % al 40 %, del 5 % al 30 %, del 5 % al 20 %, del 5 % al 10 %, del 10 % al 400 %, del 10 % al 380 %, del 10 % al 360 %, del 10 % al 340 %, del 10 % al 320 %, del 10 % al 300 %, del 10 % al 280 %, del 10 % al 260 %, del 10 % al 240 %, del 10 % al 220 %, del 10 % al 200 %, del 10 % al 180 %, del 10 % al 160 %, del 10 % al 140 %, del 10 % al 120 %, del 10 % al 100 %, del 10 % al 90 %, del 10 % al 80 %, del 10 % al 70 %, del 10 % al 60 %, del 10 % al 50 %, del 10 % al 40 %, del 10 % al 30 %, del 10 % al 20 %, del 20 % al 400 %, del 20 % al 380 %, del 20 % al 360 %, del 20 % al 340 %, del 20 % al 320 %, del 20 % al 300 %, del 20 % al 280 %, del 20 % al 260 %, del 20 % al 240 %, del 20 % al 220 %, del 20 % al 200 %, del 20 % al 180 %, del 20 % al 160 %, del 20 % al 140 %, del 20 % al 120 %, del 20 % al 100 %, del 20 % al 90 %, del 20 % al 80 %, del 20 % al 70 %, del 20 % al 60 %, del 20 % al 50 %, del 20 % al 40 %, del 20 % al 30 %, del 30 % al 400 %, del 30 % al 380 %, del 30 % al 360 %, del 30 % al 340 %, del 30 % al 320 %, del 30 % al 300 %, del 30 % al 280 %, del 30 % al 260 %, del 30 % al 240 %, del 30 % al 220 %, del 30 % al 200 %, del 30 % al 180 %, del 30 % al 160 %

160 %, del 30 % al 140 %, del 30 % al 120 %, del 30 % al 100 %, del 30 % al 90 %, del 30 % al 80 %, del 30 % al 70 %, del 30 % al 60 %, del 30 % al 50 %, del 30 % al 40 %, del 40 % al 400 %, del 40 % al 380 %, del 40 % al 360 %, del 40 % al 340 %, del 40 % al 320 %, del 40 % al 300 %, del 40 % al 280 %, del 40 % al 260 %, del 40 % al 240 %, del 40 % al 220 %, del 40 % al 200 %, del 40 % al 180 %, del 40 % al 160 %, del 40 % al 140 %, del 40 % al 120 %, del 40 % al 100 %, del 40 % al 90 %, del 40 % al 80 %, del 40 % al 70 %, del 40 % al 60 %, del 40 % al 50 %, del 50 % al 400 %, del 50 % al 380 %, del 50 % al 360 %, del 50 % al 340 %, del 50 % al 240 %, del 50 % al 220 %, del 50 % al 200 %, del 50 % al 180 %, del 50 % al 160 %, del 50 % al 140 %, del 50 % al 120 %, del 50 % al 100 %, del 50 % al 90 %, del 50 % al 80 %, del 50 % al 70 %, del 50 % al 60 %, del 60 % al 400 %, del 60 % al 380 %, del 60 % al 360 %, del 60 % al 340 %, del 60 % al 320 %, del 60 % al 300 %, del 60 % al 280 %, del 60 % al 260 %, del 60 % al 240 %, del 60 % al 220 %, del 60 % al 200 %, del 60 % al 180 %, del 60 % al 160 %, del 60 % al 140 %, del 60 % al 120 %, del 60 % al 100 %, del 60 % al 90 %, del 60 % al 80 %, del 60 % al 70 %, del 70 % al 400 %, del 70 % al 380 %, del 70 % al 360 %, del 70 % al 340 %, del 70 % al 320 %, del 70 % al 300 %, del 70 % al 280 %, del 70 % al 260 %, del 70 % al 240 %, del 70 % al 220 %, del 70 % al 200 %, del 70 % al 180 %, del 70 % al 160 %, del 70 % al 140 %, del 70 % al 120 %, del 70 % al 100 %, del 70 % al 90 %, del 70 % al 80 %, del 70 % al 70 %, del 80 % al 400 %, del 80 % al 380 %, del 80 % al 360 %, del 80 % al 340 %, del 80 % al 320 %, del 80 % al 300 %, del 80 % al 280 %, del 80 % al 260 %, del 80 % al 240 %, del 80 % al 220 %, del 80 % al 200 %, del 80 % al 180 %, del 80 % al 160 %, del 80 % al 140 %, del 80 % al 120 %, del 80 % al 100 %, del 80 % al 90 %, del 90 % al 400 %, del 90 % al 380 %, del 90 % al 360 %, del 90 % al 340 %, del 90 % al 320 %, del 90 % al 300 %, del 90 % al 280 %, del 90 % al 260 %, del 90 % al 240 %, del 90 % al 220 %, del 90 % al 200 %, del 90 % al 180 %, del 90 % al 160 %, del 90 % al 140 %, del 90 % al 120 %, del 90 % al 100 %, del 100 % al 400 %, del 100 % al 380 %, del 100 % al 360 %, del 100 % al 340 %, del 100 % al 320 %, del 100 % al 300 %, del 100 % al 280 %, del 100 % al 260 %, del 100 % al 240 %, del 100 % al 220 %, del 100 % al 200 %, del 100 % al 180 %, del 100 % al 160 %, del 100 % al 140 %, del 100 % al 120 %, del 100 % al 100 %, del 120 % al 360 %, del 120 % al 340 %, del 120 % al 320 %, del 120 % al 300 %, del 120 % al 280 %, del 120 % al 260 %, del 120 % al 240 %, del 120 % al 220 %, del 120 % al 200 %, del 120 % al 180 %, del 120 % al 160 %, del 120 % al 140 %, del 120 % al 120 %, del 120 % al 100 %, del 140 % al 400 %, del 140 % al 380 %, del 140 % al 360 %, del 140 % al 340 %, del 140 % al 320 %, del 140 % al 300 %, del 140 % al 280 %, del 140 % al 260 %, del 140 % al 240 %, del 140 % al 220 %, del 140 % al 200 %, del 140 % al 180 %, del 140 % al 160 %, del 160 % al 400 %, del 160 % al 380 %, del 160 % al 360 %, del 160 % al 340 %, del 160 % al 320 %, del 160 % al 300 %, del 160 % al 280 %, del 160 % al 260 %, del 160 % al 240 %, del 160 % al 220 %, del 160 % al 200 %, del 160 % al 180 %, del 160 % al 160 %, del 160 % al 140 %, del 160 % al 120 %, del 160 % al 100 %, del 180 % al 380 %, del 180 % al 360 %, del 180 % al 340 %, del 180 % al 320 %, del 180 % al 300 %, del 180 % al 280 %, del 180 % al 260 %, del 180 % al 240 %, del 180 % al 220 %, del 180 % al 200 %, del 180 % al 180 %, del 180 % al 160 %, del 200 % al 400 %, del 200 % al 380 %, del 200 % al 360 %, del 200 % al 340 %, del 200 % al 320 %, del 200 % al 300 %, del 200 % al 280 %, del 200 % al 260 %, del 200 % al 240 %, del 200 % al 220 %, del 200 % al 200 %, del 200 % al 180 %, del 200 % al 160 %, del 200 % al 140 %, del 200 % al 120 %, del 200 % al 100 %, del 220 % al 360 %, del 220 % al 340 %, del 220 % al 320 %, del 220 % al 300 %, del 220 % al 280 %, del 220 % al 260 %, del 220 % al 240 %, del 220 % al 220 %, del 220 % al 200 %, del 220 % al 180 %, del 220 % al 160 %, del 240 % al 400 %, del 240 % al 380 %, del 240 % al 360 %, del 240 % al 340 %, del 240 % al 320 %, del 240 % al 300 %, del 240 % al 280 %, del 240 % al 260 %, del 240 % al 240 %, del 240 % al 220 %, del 240 % al 200 %, del 240 % al 180 %, del 240 % al 160 %, del 260 % al 400 %, del 260 % al 380 %, del 260 % al 360 %, del 260 % al 340 %, del 260 % al 320 %, del 260 % al 300 %, del 260 % al 280 %, del 260 % al 260 %, del 260 % al 240 %, del 260 % al 220 %, del 260 % al 200 %, del 260 % al 180 %, del 260 % al 160 %, del 280 % al 400 %, del 280 % al 380 %, del 280 % al 360 %, del 280 % al 340 %, del 280 % al 320 %, del 280 % al 300 %, del 280 % al 280 %, del 280 % al 260 %, del 280 % al 240 %, del 280 % al 220 %, del 280 % al 200 %, del 280 % al 180 %, del 280 % al 160 %, del 300 % al 400 %, del 300 % al 380 %, del 300 % al 360 %, del 300 % al 340 % o del 300 % al 320 %) en el tiempo de supervivencia del paciente (por ejemplo, en comparación con un paciente que tiene un cáncer similar y al que se le administra un tratamiento diferente o que no recibe tratamiento).

En algunas realizaciones de cualquiera de los aspectos descritos en el presente documento, antes del tratamiento con las composiciones de la invención, el paciente fue tratado con uno o más de entre una quimioterapia, un agente antineoplásico dirigido, radioterapia y cirugía y, opcionalmente, el tratamiento anterior no tuvo éxito; y/o al paciente se le ha practicado una intervención quirúrgica y, opcionalmente, la cirugía no tuvo éxito; y/o el paciente ha sido tratado con un agente quimioterápico a base de platino y, opcionalmente, se ha determinado anteriormente que el paciente no responde al tratamiento con el agente quimioterápico a base de platino; y/o el paciente ha sido tratado con un inhibidor de cinasas y, opcionalmente, el tratamiento anterior con el inhibidor de cinasas no tuvo éxito; y/o el paciente fue tratado con uno o más de otros agentes terapéuticos.

KITS

La presente invención también se refiere a un kit que comprende un inhibidor de CDK 4/6 de la invención o una composición farmacéutica del mismo y un compuesto inhibidor de KRas G12C de la invención. También se proporciona un kit que comprende un inhibidor de CDK 4/6 de la invención o una composición farmacéutica del mismo y un compuesto inhibidor de KRas G12C de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o una composición farmacéutica del mismo, para su uso en el tratamiento de un cáncer hemático.

En un aspecto relacionado, la invención proporciona un kit que contiene una dosis de un inhibidor de CDK 4/6 de la invención o una composición farmacéutica del mismo y una dosis de un compuesto inhibidor de KRas G12C de la invención en una cantidad eficaz para inhibir la proliferación de células cancerosas, en particular células cancerosas que expresan KRas G12C, en un sujeto. En algunos casos, el kit incluye un prospecto con instrucciones para la administración del inhibidor de CDK 4/6 o una composición farmacéutica del mismo y un compuesto inhibidor de KRas G12C de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o una composición farmacéutica del mismo. El

prospective puede proporcionar a un usuario un conjunto de instrucciones para usar el inhibidor de CDK 4/6 de la invención junto con un compuesto inhibidor de KRas G12C de la invención.

EJEMPLO A

Los inhibidores de CDK 4/6 aumentan sinérgicamente la actividad de los inhibidores de KRas G12C contra estirpes celulares que expresan KRas G12C

Este Ejemplo ilustra que la combinación de compuestos inhibidores de KRas G12C de la invención y un inhibidor de CDK 4/6 de la invención inhibe sinérgicamente el crecimiento de estirpes celulares tumorales que expresan KRas G12C.

Se reunió un panel de 8 estirpes celulares de cáncer de pulmón y 1 de cáncer colorrectal con mutaciones de KRas G12C para determinar si combinar inhibidores de CDK 4/6 con inhibidores de KRas G12C divulgados en el presente documento da como resultado una actividad sinérgica. La colección incluía NCI-H1373 (ATCC CRL-5866; mutación de CDKN2A C72); NCI-H1792 (ATCC CRL-5895; CDK 4 amplificado); NCI-H2030 (ATCC CRL-5985); NCI-H2122 (ATCC CRL-5985; CDKN2A suprimido; CDK 6 amplificado); HCC1171 (KCLB 71171; CDKN2A suprimido); HCC44 (DSMZ ACC-534); LU99 (RCB1900; CDKN2A suprimido); SW1573 (ATCC CRL-2170; CDKN2A suprimido) y SW837 (ATCC CCL-235).

Se realizaron ensayos para determinar la puntuación de sinergia de las combinaciones por pares para cada estirpe celular por triplicado. Se sembraron tres placas de 96 pocillos más 4 pocillos adicionales de una placa de control de 96 pocillos separada para determinar la luminiscencia de referencia con 2000 células/pocillo de una estirpe celular en particular en un volumen total de 90 μ l de un medio de crecimiento adecuado para esa estirpe celular, por ejemplo, medio RPMI 1640 suplementado con un FBS al 10 % y cualquier reactivo específico de la estirpe celular necesario para el crecimiento. Las placas se incubaron durante la noche a 37 °C en una atmósfera con CO₂ al un 5 %.

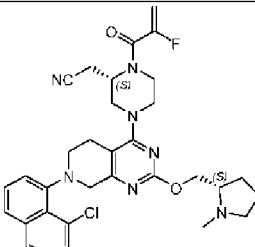
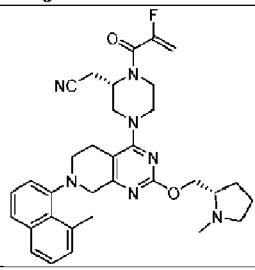
A cada uno de los pocillos basales designados, se le añadieron 30 μ l de reactivo Cell-Titer Glo (CTG; Promega Corporation) a cada pocillo y las placas se incubaron durante 20 min con agitación a temperatura ambiente. La luminiscencia basal se cuantificó usando un lector de placas multimodo BMG ClarioStar de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

Se preparó una serie de diluciones madre de trabajo 1000X del fármaco en DMSO al 100 % que incluía una dilución de agente único de 8 puntos del inhibidor de KRas G12C de la invención y una dilución de agente único de 5 puntos del inhibidor de CDK 4/6 de la invención. Las diluciones utilizadas para el inhibidor de KRas G12C y el inhibidor de CDK 4/6 variaron para cada compuesto individual, pero estuvieron en el intervalo de dilución de 3 a 6 veces/serie.

Los inhibidores de KRas G12C sometidos a ensayo en este ejemplo incluyeron:

N.º de Ejemplo	Estructura
234	
359	

(continuación)

N.º de Ejemplo	Estructura
478	
507	

*El número de ejemplo se refiere al número de ejemplo de cada compuesto como se ha descrito en la solicitud PCT WO2019099524 publicada pendiente.

Se preparó una placa de dosificación intermedia 10X en medio RPMI sin suero que contenía diluciones de agente único ordenadas del inhibidor de KRas G12C de la invención o del inhibidor de CDK 4/6 de la invención. Además, se preparó una matriz de 40 combinaciones de dilución del inhibidor de KRas G12C de la invención y del inhibidor de CDK 4/6 de la invención como muestras de ensayo.

A cada pocillo correspondiente de las tres placas de 96 pocillos sembradas anteriormente con la estirpe celular adecuada, se le añadieron 10 µl de cada agente único 10X y las 40 combinaciones de la matriz de dosis y las placas se incubaron durante 72 horas a 37°C en atmósfera de CO₂ al 5 %. Se añadió una alícuota de 30 µl del reactivo Cell-Titer Glo (CTG) a cada pocillo de ensayo, las placas se incubaron durante 20 min con agitación a temperatura ambiente, y la luminiscencia se cuantificó usando un lector de placas multimodo BMG ClarioStar de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

Los datos en bruto y los archivos de metadatos se usaron como archivos de entrada para calcular el efecto porcentual para cada condición de tratamiento y se analizaron usando cuatro modelos matemáticos de referencia independientes diseñados para determinar si los dos compuestos de ensayo demuestran sinergia: Aditividad de Loewe, Independencia de Bliss, Agente único más alto y ZIP.

El resultado de los datos de cada modelo matemático es la asignación de una puntuación relativa de sinergia. Los datos publicados en la Tabla 1 son la suma agregada de las puntuaciones de Aditividad de Loewe, Independencia de Bliss, Agente único más alto y ZIP ("Puntuación compuesta de Sinergia").

Tabla 1

Puntuaciones compuestas de sinergia para inhibidores de CDK 4/6 combinados con inhibidores de KRas G12C de la invención contra estirpes celulares de KRas G12C				
Inhibidor de CDK 4/6	Palbociclib	Palbociclib	Palbociclib	Abemaciclib
N.º de ejemplo de KRas G12C	234	478	478	478
Estirpe celular				
H1373	-10,0	18,5	16,3	25,7
H1792	39,8	30,7	24,7	24,4
H2030	24,2	13,4	17,4	20,8
H2122	2,8	25,5	23,1	13,8
HCC1171	-5,1	-10,3	11,7	34,8
HCC44	1,5	46,9	14,2	24,1

(continuación)

Inhibidor de CDK 4/6	Palbociclib	Palbociclib	Palbociclib	Abemaciclib
N.º de ejemplo de KRas G12C	234	478	478	478
Estirpe celular				
LU99	31,6	29,8	30,9	26,0
SW1573	-14,7	29,9	40,7	16,4
SW837	-23,9	22,3	31,2	20,4

Una puntuación compuesta igual o superior a 27 se interpretó como un acierto sinérgico, mientras que una puntuación compuesta entre 17 y 26 indica una sinergia potencial. Estos resultados demuestran que se observó un efecto sinérgico para la combinación de una diversidad de inhibidores de la familia CDK 4/6 con compuestos inhibidores de KRas G12C de la invención en una mayoría de estirpes celulares de la Tabla 1 que son menos sensibles al tratamiento de único agente de KRas G12C que albergan una mutación de KRas G12C, aumentando de este modo la sensibilidad de la estirpe celular de KRas G12C a la combinación de inhibidores de KRas G12C.

EJEMPLO B

Modelos *in vivo* para examinar combinaciones de inhibidor de KRas G12C más inhibidor de CDK 4/6

Se inocularon en el flanco posterior derecho ratones atípicos/inmunocomprometidos con células o muestras tumorales derivadas de pacientes que albergaban una mutación de KRas G12C. Cuando los volúmenes tumorales alcanzaron entre 200 - 400 mm³ de tamaño, los ratones se dividieron en cuatro grupos de 5-12 ratones cada uno. Al primer grupo se le administró vehículo solamente. Al segundo grupo se le administró una dosis de agente único del inhibidor de KRas G12C a una concentración que produce un efecto biológico máximo o un efecto biológico inferior al máximo, dependiendo de la estirpe celular y de la actividad del agente único, que no da como resultado una regresión tumoral completa. Al tercer grupo se le administró una dosis de agente único del inhibidor de CDK 4/6 a una concentración que produce un efecto biológico máximo o un efecto biológico inferior al máximo, dependiendo de la estirpe celular y de la actividad del agente único, que tampoco da como resultado una regresión tumoral completa. Al cuarto grupo se le administró la dosis de agente único del inhibidor de KRas G12C junto con la dosis de agente único del inhibidor de CDK 4/6. El período de tratamiento varía de una estirpe celular a otra, pero normalmente es de entre 21-35 días. Los volúmenes tumorales se midieron usando un calibre cada dos o tres días y los volúmenes tumorales se calcularon mediante la fórmula: 0,5 x (Largo x Ancho)². Un mayor grado de inhibición del crecimiento tumoral para la combinación en este modelo demostró que es probable que la terapia de combinación tenga un beneficio clínicamente significativo para los sujetos tratados con respecto al tratamiento con sólo un inhibidor de KRas G12C.

Por ejemplo, se inocularon 28 ratones atípicos/atípicos en la extremidad posterior derecha con 5×10^6 células SW1573. Cuando el volumen tumoral alcanzó ~350 mm³ (Día 0 del estudio), a 7 ratones de cada uno de los cuatro grupos se les administró v.o. a diario durante 28 días: sólo vehículo (Captisol al 10 % en tampón de citrato 50 mM pH 5,0), 100 mg/kg del inhibidor de KRas G12C Compuesto 478 (Captisol al 10 % en tampón de citrato 50 mM, pH 5,0), 130 mg/kg del inhibidor de CDK 4/6 palbociclib (solución salina) o 100 mg/kg del inhibidor de KRas G12C Compuesto 478 y 130 mg/kg de palbociclib. En la Tabla 2 se publica el promedio de los volúmenes tumorales de los siete ratones de cada grupo, medidos en los días especificados previamente.

Tabla 2

Volúmenes tumorales promedio (mm ³) de ratones portadores del tumor SW1573 tratados con agentes únicos y en combinación				
Día del estudio	Vehículo	Compuesto 478 (100 mg/kg)	Palbociclib (130 mg/kg)	Combinación de Compuesto 478 + Palbociclib
0	353	357	356	356
3	349	443	444	408
6	403	404	484	298
9	407	435	508	295
11	489	444	515	300

(continuación)

Volúmenes tumorales promedio (mm^3) de ratones portadores del tumor SW1573 tratados con agentes únicos y en combinación				
Día del estudio	Vehículo	Compuesto 478 (100 mg/kg)	Palbociclib (130 mg/kg)	Combinación de Compuesto 478 + Palbociclib
14	643	523	748	257
16	691	575	807	248
18	927	607	706	194
21	1142	754	926	188
23	1239	758	1029	172
25	1468	741	1167	178
28	1635	785	1240	150

Como se muestra en la Tabla 2, la administración del Compuesto 478 o palbociclib como agente único presentó una inhibición del crecimiento tumoral del 71 % y del 40 % el Día 28, respectivamente. La combinación del inhibidor de CDK 4/6 palbociclib y el Compuesto 478 dio como resultado una regresión tumoral del 58 % el Día 28.

De manera similar, se inocularon 20 ratones atípicos/atípicos en la extremidad posterior derecha con 5×10^6 células H2122. Cuando el volumen tumoral alcanzó ~325 mm^3 (Día 0 del estudio), a 5 ratones de cada uno de los cuatro grupos se les administró v.o. a diario durante 21 días: sólo vehículo (Captisol al 10 % en tampón de citrato 50 mM pH 5,0), 100 mg/kg del inhibidor de KRas G12C Compuesto 478 (Captisol al 10 % en tampón de citrato 50 mM, pH 5,0), 130 mg/kg del inhibidor de CDK 4/6 palbociclib (solución salina) o 100 mg/kg del inhibidor de KRas G12C Compuesto 478 y 130 mg/kg de palbociclib. En la Tabla 3 se publica el promedio de los volúmenes tumorales de los cinco ratones de cada grupo, medidos en los días especificados previamente.

Tabla 3

Volúmenes tumorales promedio (mm^3) de ratones portadores del tumor H2122 tratados con agentes únicos y en combinación				
Día del estudio	Vehículo	Compuesto 478 (100 mg/kg)	Palbociclib (130 mg/kg)	Combinación de Compuesto 478 + Palbociclib
0	325	325	326	331
2	520	340	385	338
4	689	338	493	296
7	955	381	601	254
9	1127	462	646	203
11	1351	480	663	207
14	1505	493	748	178
16	1574	541	765	169
18	1619	537	790	151
21	1708	547	836	141
23	1766	547	834	144

Como se muestra en la Tabla 3, la administración del Compuesto 478 o palbociclib como agente único presentó una inhibición del crecimiento tumoral del 85 % y del 65 % el Día 23, respectivamente. La combinación del inhibidor de CDK 4/6 palbociclib y el Compuesto 478 dio como resultado una regresión tumoral del 56 % el Día 23.

En otro experimento, el Día 0, se inocularon 20 ratones atípicos/atípicos en la extremidad posterior derecha con 5×10^6 células LU6405. Cuando el volumen tumoral alcanzó ~350 mm^3 (Día 1 del estudio), a 5 ratones de cada uno de los cuatro grupos se les administró v.o. a diario durante 21 días: sólo vehículo (Captisol al 10 % en tampón de citrato 50 mM pH 5,0), 100 mg/kg del inhibidor de KRas G12C Compuesto 478 (Captisol al 10 % en tampón de citrato 50 mM, pH 5,0), 130 mg/kg del inhibidor de CDK 4/6 palbociclib (solución salina) o 100 mg/kg del inhibidor de KRas G12C Compuesto 478 y 130 mg/kg de palbociclib. En la Tabla 4 se publica el promedio de los volúmenes tumorales de los

cinco ratones de cada grupo, medidos en los días especificados previamente.

Tabla 4

Volúmenes tumorales promedio (mm ³) de ratones portadores del tumor LU6405 tratados con agentes únicos y en combinación					
Día del estudio	Vehículo	Compuesto 478 (100 mg/kg)	478	Palbociclib (130 mg/kg)	Combinación de Compuesto 478 - Palbociclib
1	256,45	256,06		255,36	257,48
4	447,44	308,98		440,79	275,54
8	877,95	324,46		659,01	267,08
11	1215,89	329,09		834,95	238,21
15	1727,56	310,21		1165,80	154,62
18	1950,09	290,88		1295,57	111,00
22	2074,33	257,34		1363,40	59,38
24	2074,33	249,19		1382,59	54,85

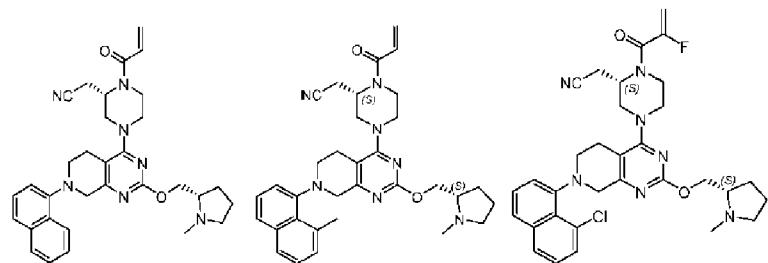
Como se muestra en la Tabla 4, la administración del Compuesto 478 presentó una inhibición del crecimiento tumoral del 96 % el Día 24. La combinación del inhibidor de CDK 4/6 palbociclib y el Compuesto 478 dio como resultado una regresión tumoral del 77 % el Día 24.

Estos resultados demuestran que la terapia de combinación dio como resultado una mayor cantidad de inhibición del crecimiento tumoral en comparación con cualquiera de los agentes individuales solos, lo que demuestra una eficacia antitumoral *in vivo* potenciada de la combinación contra el cáncer que expresa KRas G12C.

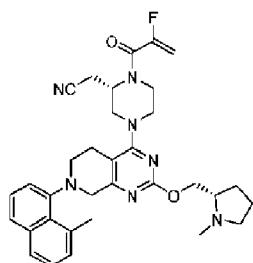
REIVINDICACIONES

1. Una combinación de un inhibidor de CDK 4/6 y un inhibidor de KRAS G12C para su uso en un método de tratamiento del cáncer en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de la combinación de un inhibidor de CDK 4/6 y un inhibidor de KRAS G12C,

en donde el inhibidor de CDK 4/6 es abemaciclib o palbociclib, y en donde el inhibidor de KRas G12C se selecciona del grupo que consiste en:

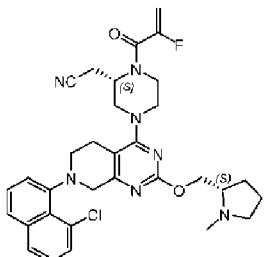


y



o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. La combinación de un inhibidor de CDK 4/6 y un inhibidor de KRAS G12C para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el inhibidor de KRas G12C es:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. La combinación de un inhibidor de CDK 4/6 y un inhibidor de KRAS G12C para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en donde la cantidad terapéuticamente eficaz de la combinación del inhibidor de CDK 4/6 y el inhibidor de KRAS G12C da como resultado un aumento de la duración de la supervivencia global, un aumento de la duración de la supervivencia sin progresión, un aumento de la regresión del crecimiento tumoral, un aumento de la inhibición del crecimiento tumoral o un aumento de la duración de la enfermedad estable en los sujetos con respecto al tratamiento únicamente con el inhibidor de KRas G12C.

4. Una composición farmacéutica, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación de un inhibidor de CDK 4/6 y un inhibidor de KRas G12C de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

5. Un método *in vitro* para inhibir la actividad de KRas G12C en una célula, que comprende poner en contacto la célula en la que se desea la inhibición de la actividad de KRas G12C con una cantidad eficaz de un inhibidor de CDK 4/6 y un compuesto inhibidor de KRas G12C de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, composiciones farmacéuticas o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde el inhibidor de CDK 4/6 aumenta sinéricamente la sensibilidad de las células cancerosas al inhibidor de KRas G12C.

6. Un inhibidor de CDK 4/6 y un compuesto inhibidor de KRas G12C de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, composiciones farmacéuticas o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para su uso en un método para inhibir la actividad de KRas G12C en una célula, que comprende poner en contacto la célula en la que se desea la inhibición de la actividad de KRas G12C con una cantidad eficaz del inhibidor de CDK 4/6 y el compuesto inhibidor de KRas G12C de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, composiciones farmacéuticas o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde el inhibidor de CDK 4/6 aumenta sinéricamente la sensibilidad de las células cancerosas al inhibidor de KRas G12C.

7. La combinación de un inhibidor de CDK 4/6 y un inhibidor de KRAS G12C para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en donde el inhibidor de CDK 4/6 aumenta sinéricamente la sensibilidad de las células cancerosas al inhibidor de KRas G12C.

8. Un inhibidor de CDK 4/6 para su uso en un método para aumentar la sensibilidad de una célula cancerosa a un compuesto inhibidor de KRas G12C, que comprende administrar a un sujeto en tratamiento con KRas G12C un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, solo o combinado con un portador, un excipiente o un diluyente farmacéuticamente aceptables, una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de CDK 4/6 de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en donde el inhibidor de CDK 4/6 aumenta sinéricamente la sensibilidad de la célula cancerosa al inhibidor de KRas G12C.

9. La combinación de un inhibidor de CDK 4/6 y un inhibidor de KRAS G12C para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 6 y 7, el método de acuerdo con la reivindicación 5 o el inhibidor de CDK 4/6 para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, en donde la cantidad terapéuticamente eficaz del inhibidor de KRas G12C en la combinación es de entre aproximadamente 0,01 y 100 mg/kg por día.

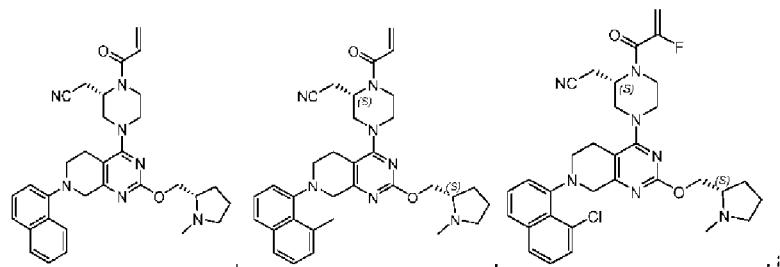
10. La combinación de un inhibidor de CDK 4/6 y un inhibidor de KRAS G12C para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, 6, 7 y 9, el método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 y 9, o el inhibidor de CDK 4/6 para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 8 o 9, en donde el cáncer es un cáncer asociado a KRas G12C seleccionado del grupo que consiste en Cardíaco: sarcoma (angiosarcoma, fibrosarcoma, rabbdomiosarcoma, liposarcoma), mixoma, rabbdomioma, fibroma, lipoma y teratoma; Pulmón: carcinoma broncogénico (escamocelular, microcítico indiferenciado, macrocítico indiferenciado, adenocarcinoma), carcinoma alveolar (bronquiolar), adenoma bronquial, sarcoma, linfoma, hamartoma condromatoso, mesotelioma; Tracto gastrointestinal: esófago (carcinoma escamocelular, adenocarcinoma, leiomiosarcoma, linfoma), estómago (carcinoma, linfoma, leiomiosarcoma), páncreas (adenocarcinoma ductal, insulinoma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoides, vipoma), intestino delgado (adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinoides, sarcoma de Kaposi, leiomiorra, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma), intestino grueso (adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma veloso, hamartoma, leiomiorra); Tracto genitourinario: riñón (adenocarcinoma, tumor de Wilm (nefroblastoma), linfoma, leucemia), vejiga y uretra (carcinoma escamocelular, carcinoma de células transicionales, adenocarcinoma), próstata (adenocarcinoma, sarcoma), testículo (seminoma, teratoma, carcinoma embrionario, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de células intersticiales, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatoides, lipoma); Hígado: hepatoma (carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, adenoma hepatocelular, hemangioma; Tracto biliar: carcinoma de vesícula biliar, carcinoma ampular, colangiocarcinoma; Huesos: sarcoma osteogénico (osteosarcoma), fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma de células del retículo), mieloma múltiple, cordoma maligno de tumor de células gigantes, osteocondroma (exostosis osteocartilaginosa), condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide y tumores de células gigantes; Sistema nervioso: cráneo (osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, osteitis deformante), meninges (meningioma, meningiosarcoma, gliomatosis), cerebro (astrocitoma, meduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma (pinealoma), glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congénitos), neurofibroma de médula espinal, meningioma, glioma, sarcoma); Ginecológico: útero (carcinoma endometrial (cistadenocarcinoma seroso, cistoadenocarcinoma mucinoso, carcinoma no clasificado), tumores de células granulosas-tecales, tumores de células de Sertoli-Leydig, disgerminoma, teratoma maligno), vulva (carcinoma escamocelular, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma), vagina (carcinoma de células claras, carcinoma escamocelular, sarcoma botriode (rabbdomiosarcoma embrionario), trompas de Falopio (carcinoma); Hemático: sangre (leucemia mieloide (aguda y crónica), leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, enfermedades mieloproliferativas, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico), enfermedad de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin (linfoma maligno); Piel: melanoma maligno, carcinoma basocelular, carcinoma escamocelular, sarcoma de Kaposi, lunares nevo displásicos, lipoma, angioma, dermatofibroma, queloides, psoriasis; y Glándulas suprarrenales: neuroblastoma.

11. La combinación de un inhibidor de CDK 4/6 y un inhibidor de KRAS G12C para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, el método de acuerdo con la reivindicación 10 o el inhibidor de CDK 4/6 para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el cáncer es cáncer de pulmón no microcítico.

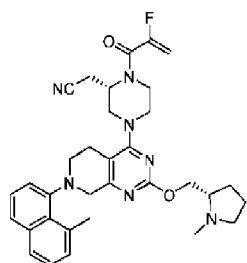
12. Un kit que comprende la composición farmacéutica de la reivindicación 4 para tratar un cáncer de KRas G12C en un sujeto.

13. Un kit que comprende: a) una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de CDK 4/6 y b) una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de KRas G12C para tratar un cáncer de KRas G12C en un sujeto,

en donde el inhibidor de CDK 4/6 es abemaciclib o palbociclib, y
en donde el inhibidor de KRas G12C se selecciona del grupo que consiste en:



y



o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.