

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 017 461**

51 Int. Cl.:

A61K 31/5025	(2006.01)	A61K 9/00	(2006.01)
A61K 31/506	(2006.01)		
A61K 31/517	(2006.01)		
A61K 31/519	(2006.01)		
A61K 31/5377	(2006.01)		
A61K 31/541	(2006.01)		
A61K 31/553	(2006.01)		
A61K 45/06	(2006.01)		
A61P 35/00	(2006.01)		
A61P 35/02	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.09.2019 PCT/US2019/050224**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **19.03.2020 WO20055755**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.09.2019 E 19858883 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.03.2025 EP 3849534**

54 Título: **Combinación de dasatinib y adagrasib para su uso en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico**

30 Prioridad:
10.09.2018 US 201862729169 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.05.2025

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 y
CHRISTENSEN, JAMES, GAIL**

74 Agente/Representante:
VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 3 017 461 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

Combinación de dasatinib y adagrasib para su uso en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico

5 **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 dasatinib y adagrasib para su uso en un método de tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico, y a composiciones farmacéuticas que comprenden los inhibidores para su uso en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico.

Antecedentes de la invención

15 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 Pharmacol.* 13: 394-401).

20 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 Poulidakos (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).

30 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 hasta la fecha suficiente seguridad y/o eficacia para obtener la aprobación reglamentaria (es decir, véase McCormick (2015) *Clin Cancer Res.* 21 (8):1797-1801).

40 Los compuestos que inhiben la actividad de KRas son 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/anie.201201358), 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.

45 El documento US 2016/166571 se refiere a terapias de combinación para el tratamiento de cánceres asociados a mutaciones en el gen KRAS. También se divulgan composiciones que comprenden agentes terapéuticos para el tratamiento de cánceres asociados a mutaciones en el gen KRAS.

50 El documento US 2016/108019 se refiere a compuestos de estructura (I) como se definen en el mismo o a una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, estereoisómero o profármaco de los mismos, que tienen actividad como inhibidores de la proteína KRAS mutante G12C. También se proporcionan métodos asociados a la preparación y el uso de dichos compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos y métodos para modular la actividad de la proteína KRAS mutante G12C para el tratamiento de trastornos, tales como el cáncer.

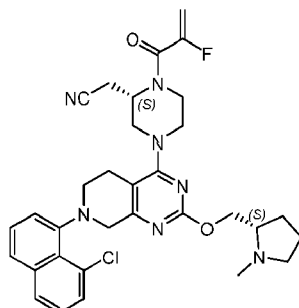
55 El documento US 2018/072723 se refiere a compuestos que inhiben KRas G12C. En particular, a compuestos que inhiben irreversiblemente la actividad de KRas G12C, a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos y a métodos de uso de los mismos.

60 *Eur. J. Cancer* 2018, 99, 37 se refiere a dasatinib y la sensibilización de las células cancerosas mutantes de KRAS al inhibidor de proteínas cinasas activadas por mitógenos a través de la inhibición de la actividad de TAZ.

65 El documento WO 2018/140600 se refiere a compuestos de estructura (I) como se definen en el mismo, o a una sal farmacéuticamente aceptable, estereoisómero o profármaco de los mismos, que tienen actividad como inhibidores de la proteína KRAS mutante G12C. También se proporcionan métodos asociados a la preparación y el uso de dichos compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos y métodos para modular la actividad de la proteína KRAS mutante G12C para el tratamiento de trastornos, tales como el cáncer.

lo necesite, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de la combinación de un inhibidor de cinasas de la familia Src o una sal farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica del mismo y un inhibidor de KRAS G12C, en donde el inhibidor de cinasas de la familia Src es dasatinib, en donde el inhibidor de KRas G12C es:

5



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y en donde el cáncer es cáncer de pulmón no microcítico. La presente invención se refiere además a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de la combinación de inhibidores de la presente invención y un excipiente farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico.

10

Las combinaciones de un inhibidor de cinasas de la familia Src con un inhibidor de KRas G12C o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la presente invención aumentan sinérgicamente la potencia del inhibidor de KRas G12C o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo contra las células cancerosas que expresan KRas G12C, aumentando de este modo la eficacia del inhibidor de KRas G12C y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

15

Definiciones

20

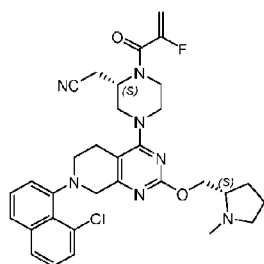
A menos que se defina otra cosa, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que el entendido habitualmente por un experto en la materia a la que pertenece la presente invención.

25

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.

30

Como se usa en el presente documento, un "inhibidor de KRas G12C" se refiere a:



y sales farmacéuticamente aceptables del mismo como se describen en el presente documento. Este compuesto es capaz de modular negativamente o inhibir toda o parte de la actividad enzimática de KRas G12C. El inhibidor de KRas G12C útil para la presente invención interactúa con KRas G12C y se une 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. El inhibidor de KRas G12C es el compuesto N.º 478, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35

40

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 de enfermedad o trastorno asociado a KRas G12C es un cáncer asociado a KRas G12C.

45

Como se usa en el presente documento, una "cinasa de la familia Src" se refiere a un miembro de una familia de

tirosina cinasas no receptoras de mamíferos incluyendo: Src, Yes, Fyn y Fgr (subfamilia SrcA); Lck, Hck, Blk y Lyn (subfamilia SrcB), y subfamilia Frk.

5 Como se usa en el presente documento, un "inhibidor de cinasas de la familia Src" se refiere a un compuesto capaz de modular negativamente o inhibir toda o una porción de la actividad enzimática de uno o más miembros de las cinasas de la familia Src.

10 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).

25 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.

35 En algunas realizaciones de cualquiera de los 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, microscopía 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.

45 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).

50 El término "amino" se refiere a $-NH_2$;

El término "acetilo" se refiere a $-C(O)CH_3$.

55 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.

60 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 "haloalquilo" se refiere a $-O$ -haloalquilo.

65 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.

5 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.

10 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.

15 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.

20 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.

25 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 hidroxilo o hidroxialquilo.

30 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, antraceno, fluoreno y dihidrobenzofuranilo.

35 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.

40 Un grupo "heterociclilo" 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 heterociclilo 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, alcoxicarbonilo, aralcoxicarbonilo, o en azufre con oxo o alquilo inferior. Los ejemplos de grupos heterocíclicos incluyen, sin limitación, epoxi, azetidino, aziridino, tetrahydrofuranilo, tetrahydropiranilo, pirrolidinilo, pirrolidinonilo, piperidinilo, piperazinilo, imidazolidinilo, tiazolidinilo, ditanilo, tritanilo, dioxolanilo, oxazolidinilo, oxazolidinonilo, decahidroquinolinilo, piperidonilo, 4-piperidinonilo, tiomorfolinilo, 1,1-dióxido de tiomorfolinilo, morfolinilo, oxazepanilo, azabicyclohexanos, azabicycloheptanos y oxa azabicycloheptanos. Se excluyen específicamente del alcance de este término los compuestos que tienen átomos de O y/o S anulares adyacentes.

50 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 hidroxilo o hidroxialquilo.

55 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, cremenilo, cinolinilo, furanilo, furazanilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolenilo, indolinilo, indolizininilo, indolilo, 3H-indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, metilendioxfenilo, 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, piridooxazol, piridoimidazol, piridotiazol, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizino, 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, tiantrenilo, 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, isoindilmetilo, 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 cinasa de la familia Src o KRas G12C. Dicha cantidad puede administrarse como una dosis única o puede administrarse de acuerdo con una pauta, de modo 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 cinasas de la familia Src 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 sinérgicamente 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 cinasas de la familia Src y un compuesto inhibidor de KRas G12C de la presente invención, o sales o composiciones farmacéuticas farmacéuticamente aceptables de los mismos, 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 cinasas de la familia Src y un compuesto inhibidor de KRas G12C de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica de los mismos, 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 cinasas de la familia Src y un compuesto inhibidor de KRas G12C de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica de los mismos, 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 cinasas de la familia Src y un compuesto inhibidor de KRas G12C de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica de los mismos, 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 cinasas de la familia Src y un compuesto inhibidor de KRas G12C de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o composición farmacéutica de los mismos, 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 sinérgica. 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.

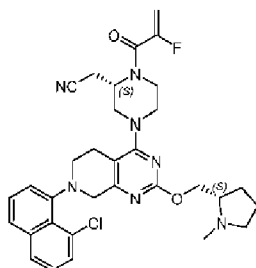
Como se usa en el presente documento, la mejoría de los síntomas de un trastorno particular mediante la administración de una composición farmacéutica particular se refiere a cualquier disminución, ya sea permanente o temporal, duradera o transitoria, que puede atribuirse a o asociarse a la administración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

5 COMPUESTOS INHIBIDORES

En un aspecto de la invención, en el presente documento se proporciona una combinación de un inhibidor de cinasas de la familia Src 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 cinasas de la familia Src y un inhibidor de KRAS G12C o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde el inhibidor de cinasas de la familia Src es dasatinib, en donde el inhibidor de KRas G12C es:



15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y en donde el cáncer es cáncer de pulmón no microcítico.

1. Inhibidores de cinasas de la familia Src

La familia Src de cinasas está compuesta por tirosina cinasas no receptoras con funciones clave en la regulación de las vías de transducción de señales que están implicadas en la regulación de la proliferación y la supervivencia celulares. Todas las cinasas de la familia Src comparten dominios funcionales comunes, incluyendo una secuencia de miristoilación N-terminal para el direccionamiento a la membrana, dominios SH3 (dominio de homología Src 3), SH2 y SH1 (proteína cinasa). La familia Src de cinasas incluye nueve miembros: Src, Yes, Fyn y Fgr que forman la subfamilia SrcA; Lck, Hck, Blk y Lyn en la subfamilia SrcB, y Frk en su propia subfamilia. Varias cinasas de la familia Src se expresan de forma ubicua en todos los tipos de tejido, mientras que otras sólo se expresan en un subconjunto de tipos de tejido (por ejemplo, Brown, M.T. y Cooper, J.A. (1996) *Biochim. Biophys. Acta.* 1287, 121-149).

Se ha informado de que las cinasas de la familia Src se activan y/o sobreexpresan en diversos tipos de cáncer (Halpern *et al.*, *Proc Natl Acad Sci USA.* 1996 93(2): 824-827) y, como tales, han sido una diana prometedora para las terapias contra el cáncer. Se han desarrollado varios inhibidores con actividad contra las cinasas de la familia Src, algunos de los cuales ya han sido aprobados para su comercialización, en particular para cánceres hemáticos.

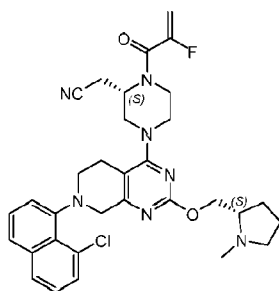
El inhibidor de cinasas de la familia Src utilizado en la presente invención es Dasatinib (N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-((6-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)-2-metilpirimidin-4-il)amino)tiazol-5-carboxamida). Otros ejemplos de referencia de inhibidores de cinasas de la familia Src incluyen: Ponatinib (3-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-iletinil)-4-metil-N-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)benzamida); Vandetanib (N-(4-bromo-2-fluorofenil)-6-metoxi-7-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)quinazolin-4-amina); Bosutinib (4-((2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino)-6-metoxi-7-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi)quinolina-3-carbonitrilo); Saracatinib (N-(5-clorobenzo[d][1,3]dioxol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)-5-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)quinazolin-4-amina); KX2-391 (N-bencil-2-(5-(4-(2-morfolinoetoxi)fenil)piridin-2-il)acetamida); SU6656 ((Z)-N,N-dimetil-2-oxo-3-((4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-2-il)metil)indolina-5-sulfonamida); PP1 (1-(*tert*-butil)-3-(*p*-tolil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina); WH-4-023 ((2,4-dimetoxifenil)(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)carbamato de 2,6-dimetilfenilo) y KX-01 (N-bencil-2-(5-(4-(2-morfolinoetoxi)fenil)piridin-2-il)acetamida). En la presente invención, el inhibidor de Src es dasatinib.

Los métodos para fabricar inhibidores de cinasas de la familia Src son bien conocidos por los expertos en la materia y pueden obtenerse inhibidores de cinasas de la familia Src de una amplia diversidad de proveedores comerciales, en formas adecuadas tanto para la investigación como para el uso humano. Además, se divulgan inhibidores de cinasas de la familia Src y métodos para preparar dichos inhibidores en la Publicación de Solicitud de Patente de los EE.UU. N.º: US20160102054; US20150191467; US20150133389; US20140200239; US20110319436; US20100099710; US20090227608; US20060122199; US20050049246; US 20040014676; y US20030171389.

2. Inhibidores de KRas G12C

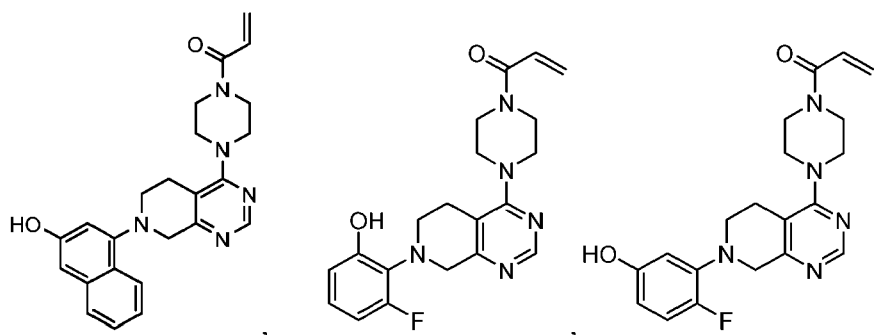
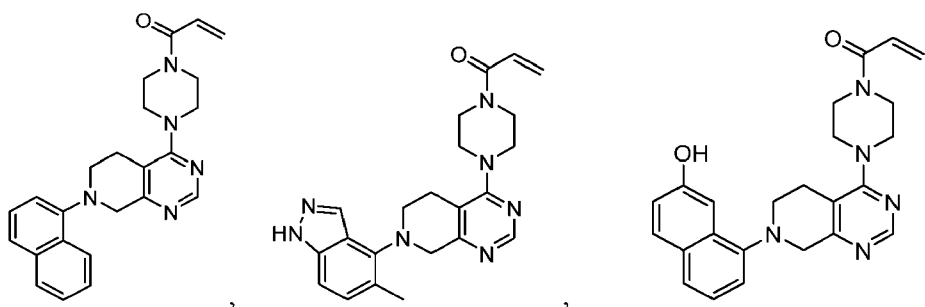
El inhibidor de KRas G12C utilizado en la presente invención es:

55

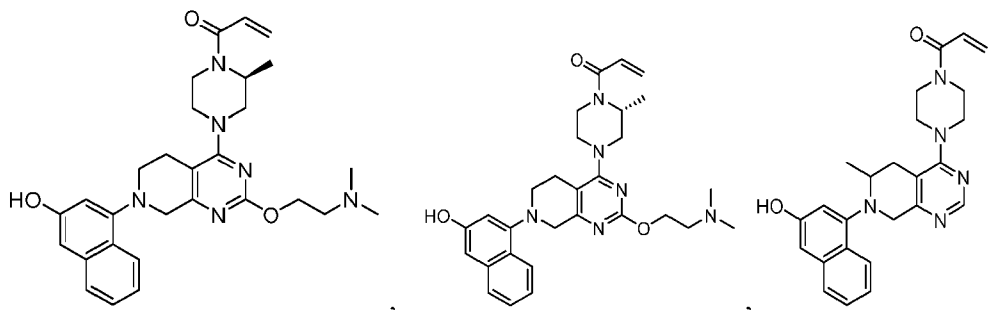


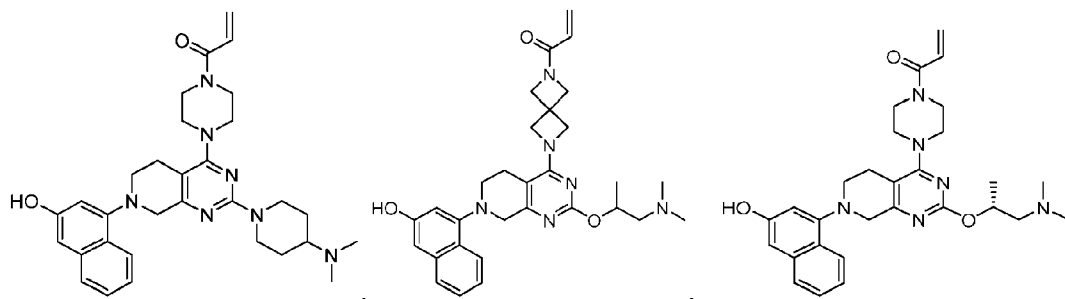
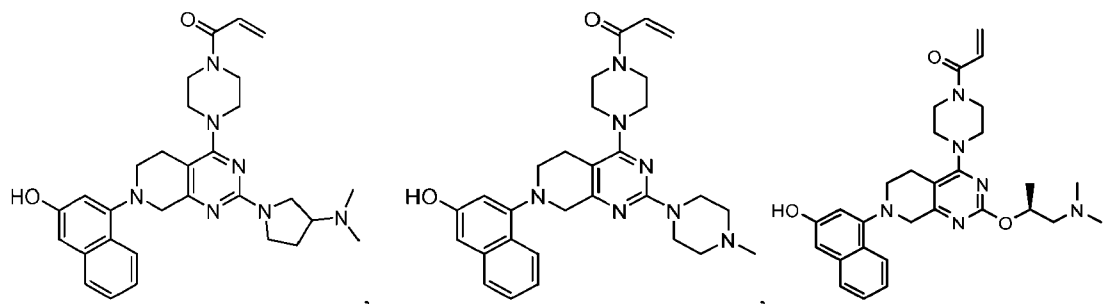
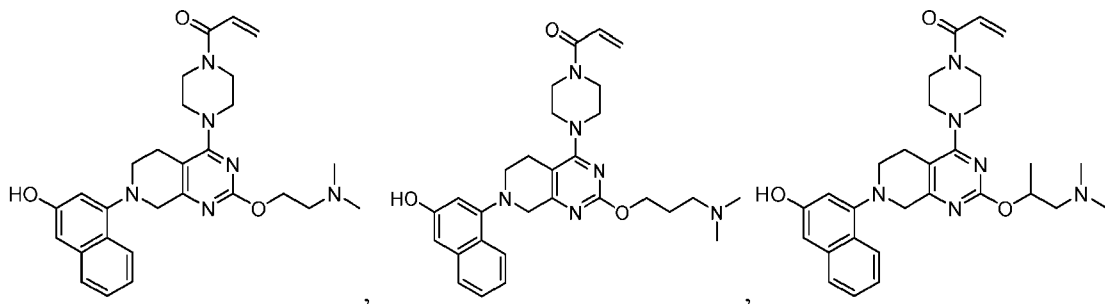
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 Otros ejemplos de referencia de compuestos inhibidores de KRas G12C tienen las siguientes estructuras:

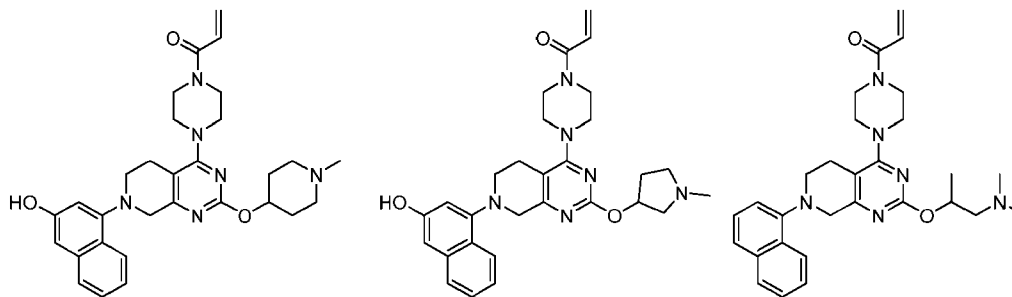
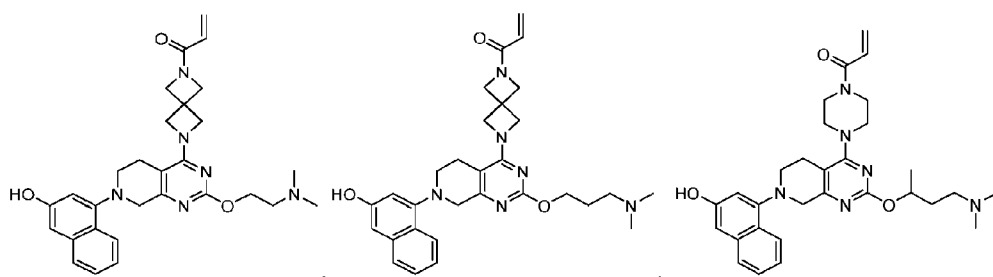


10

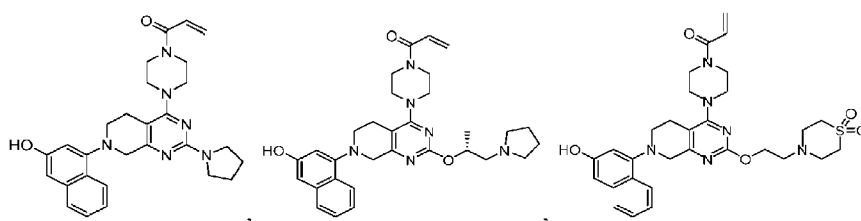
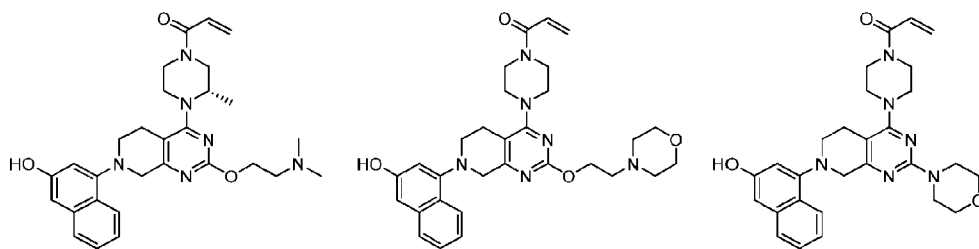
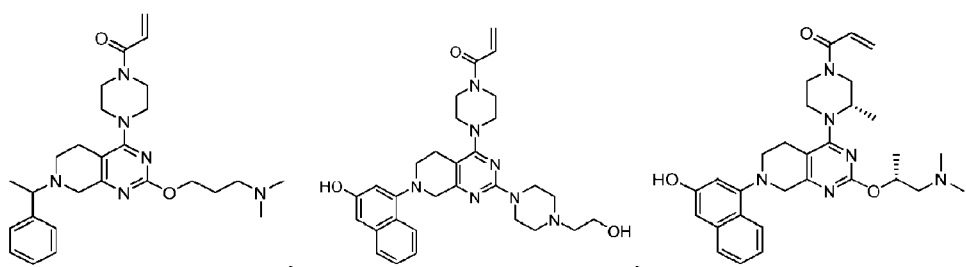




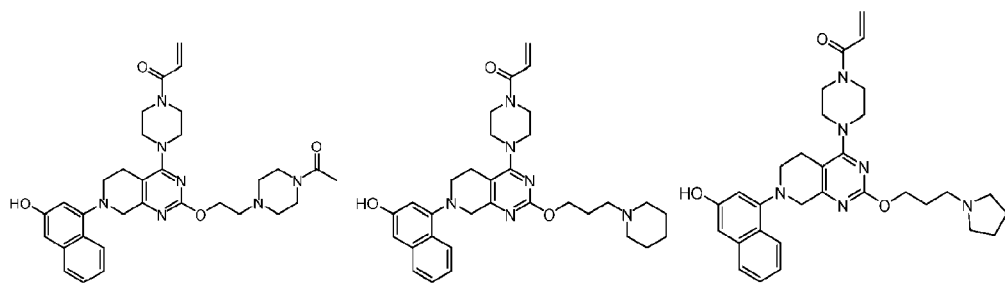
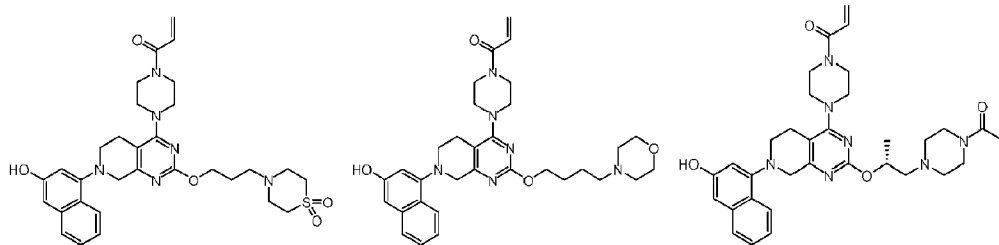
5



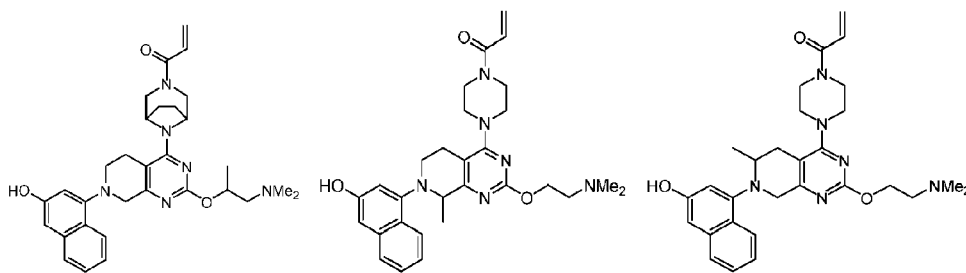
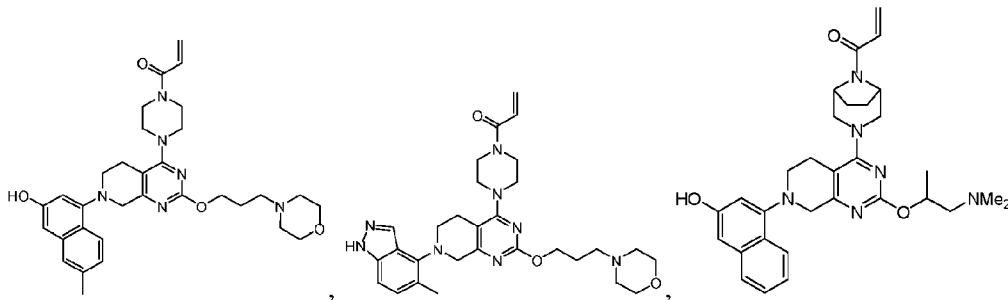
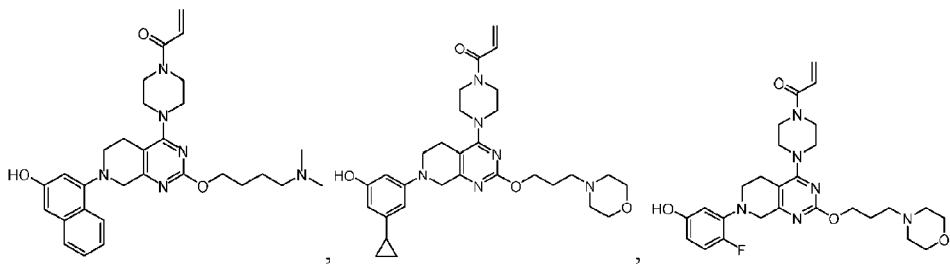
10



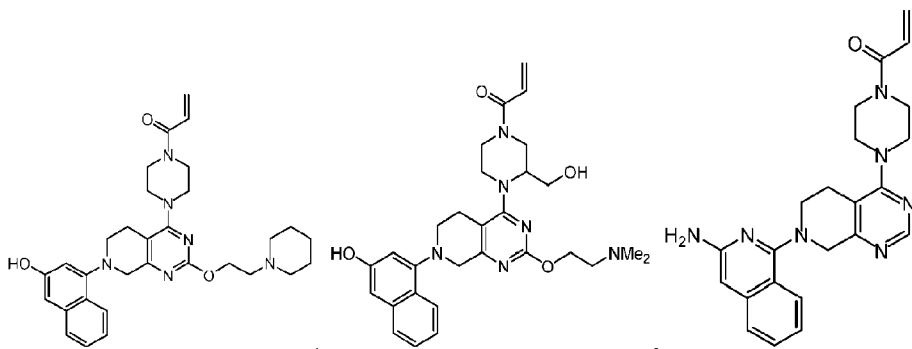
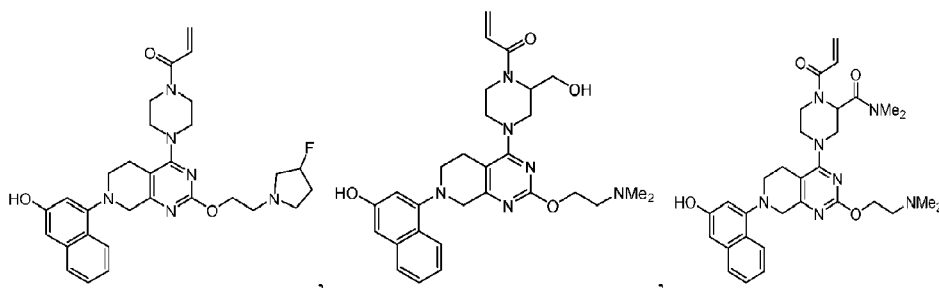
5



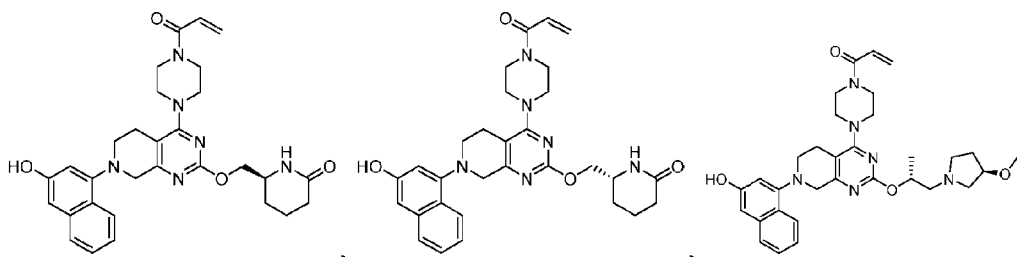
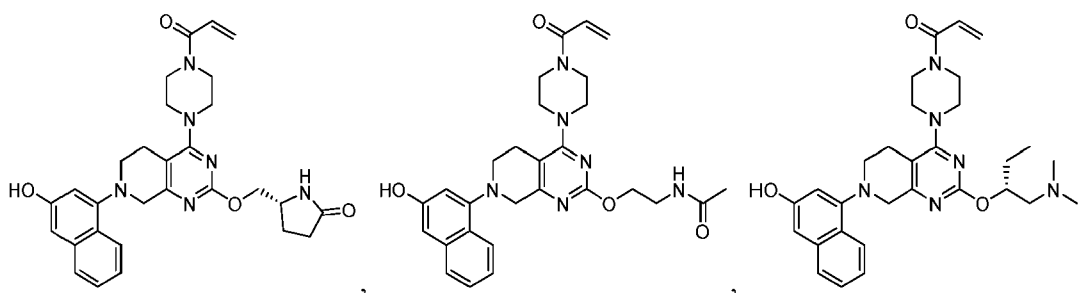
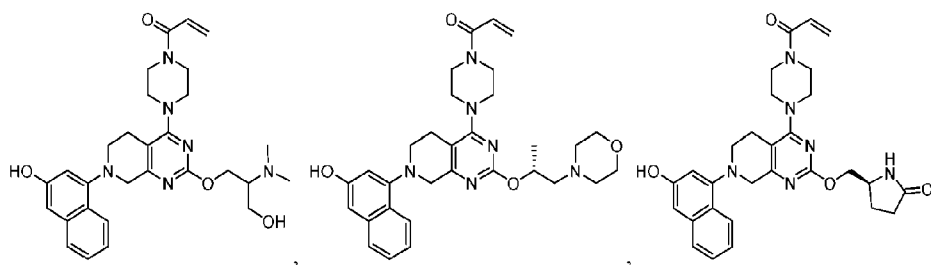
10



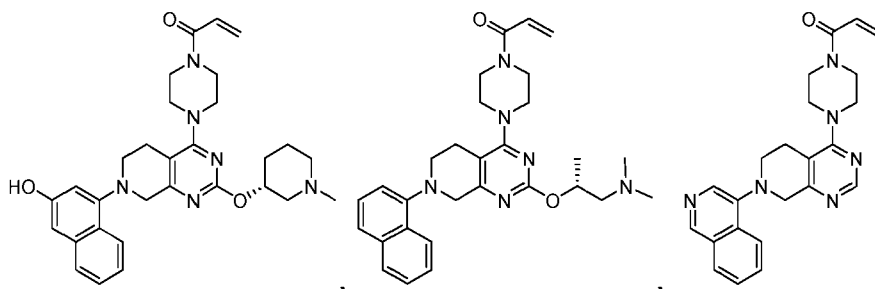
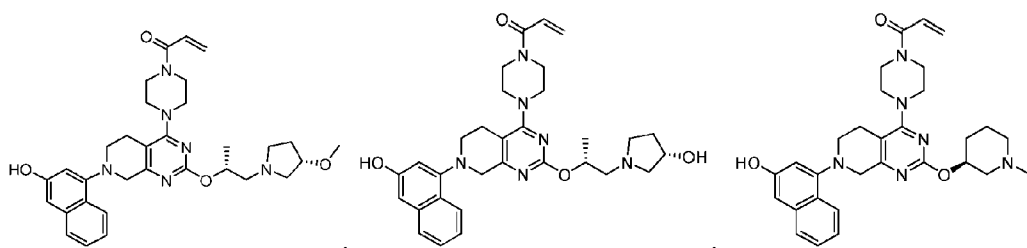
5



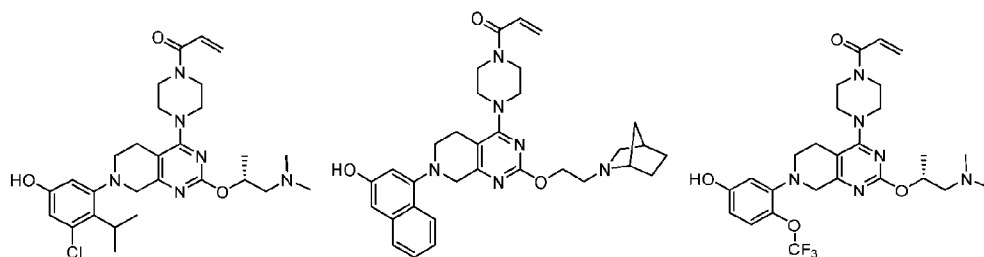
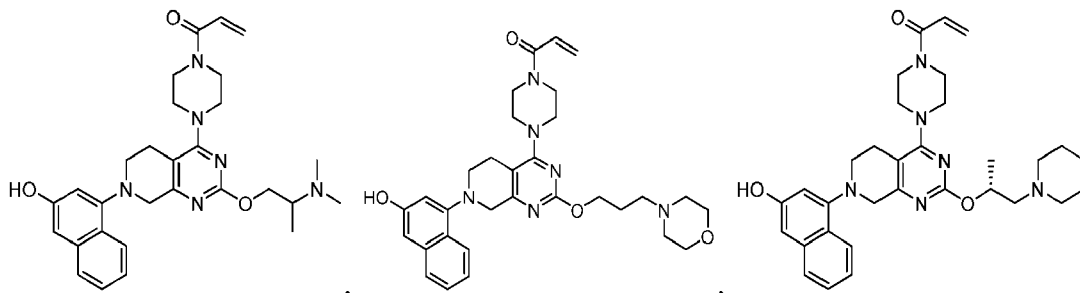
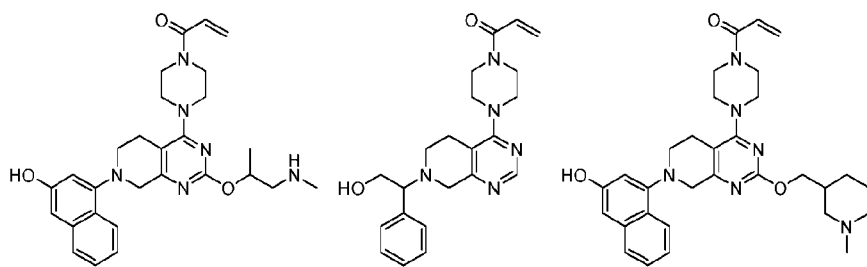
10



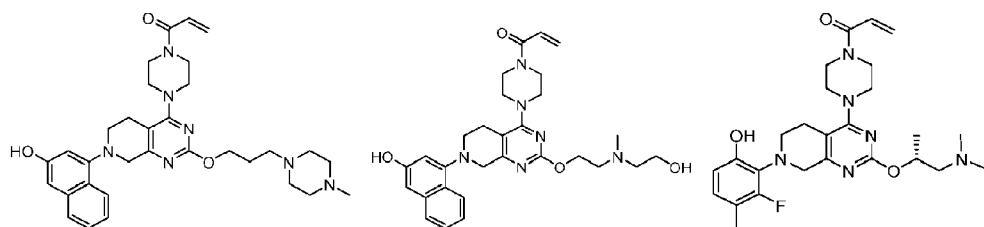
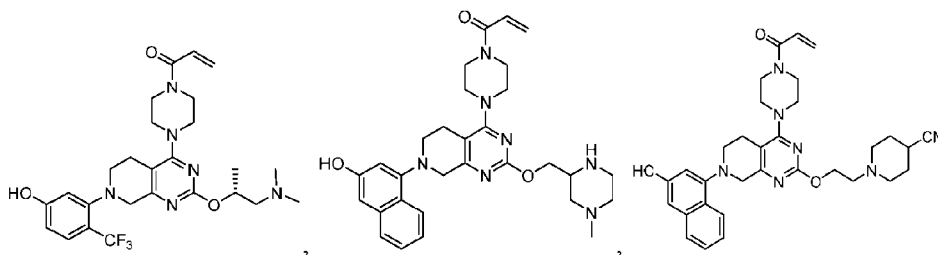
5



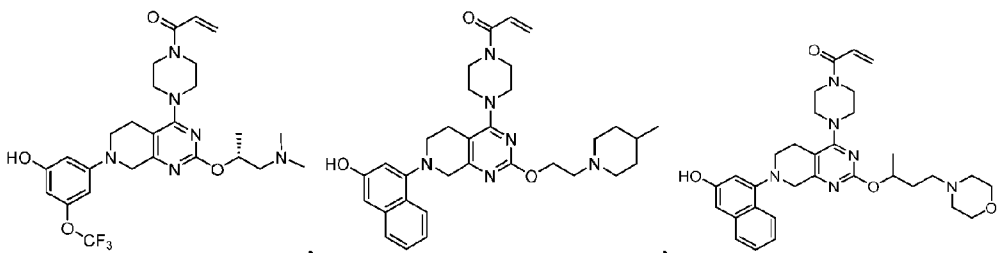
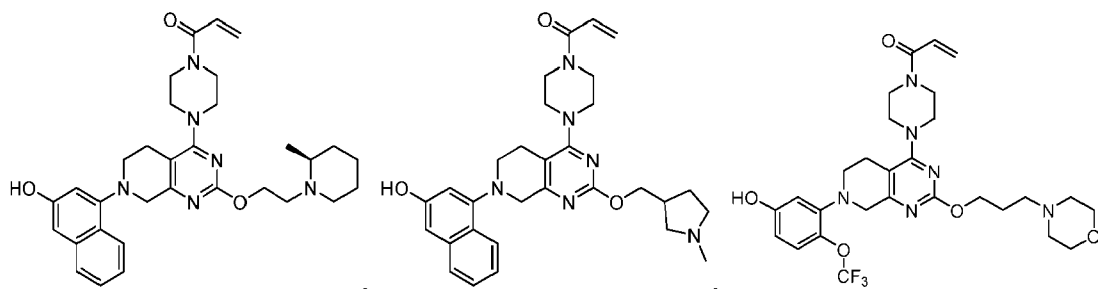
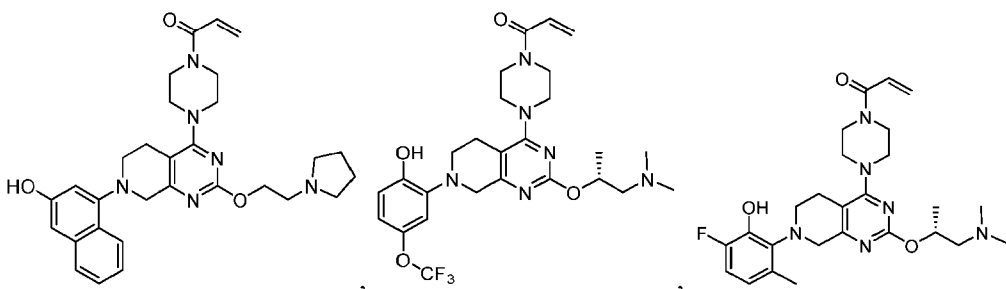
10



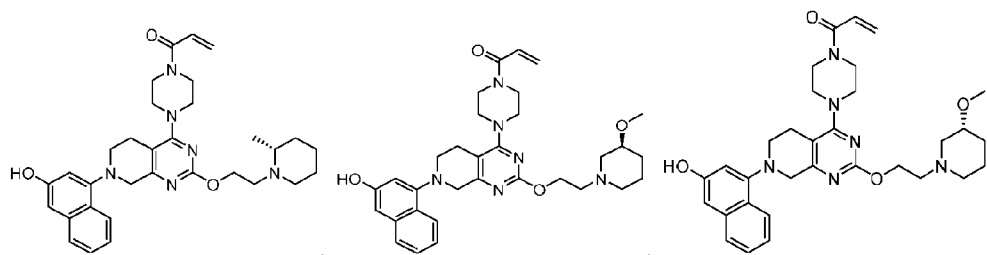
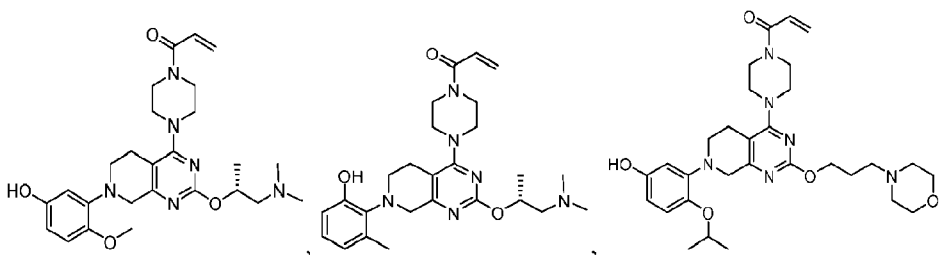
5



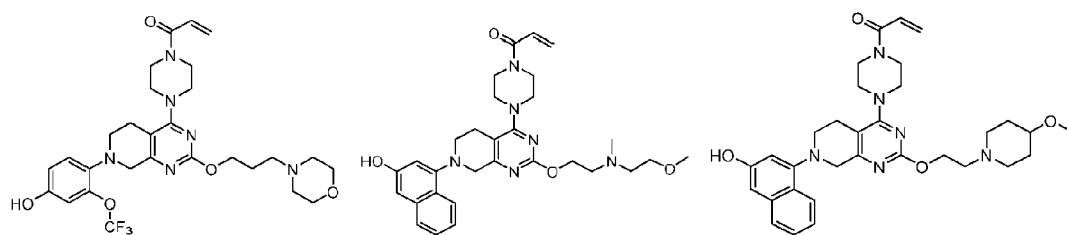
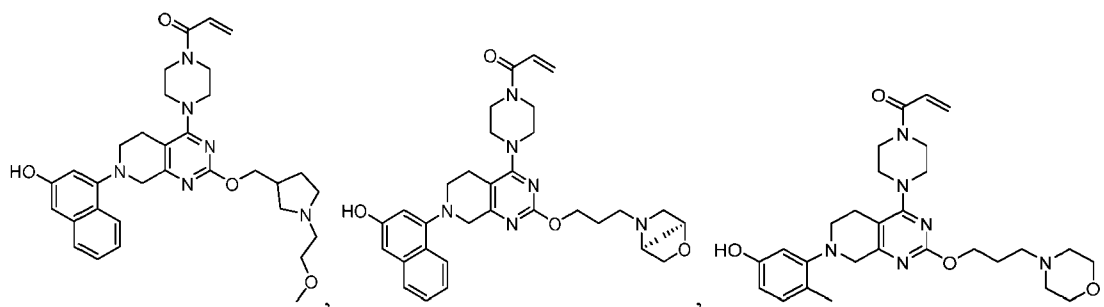
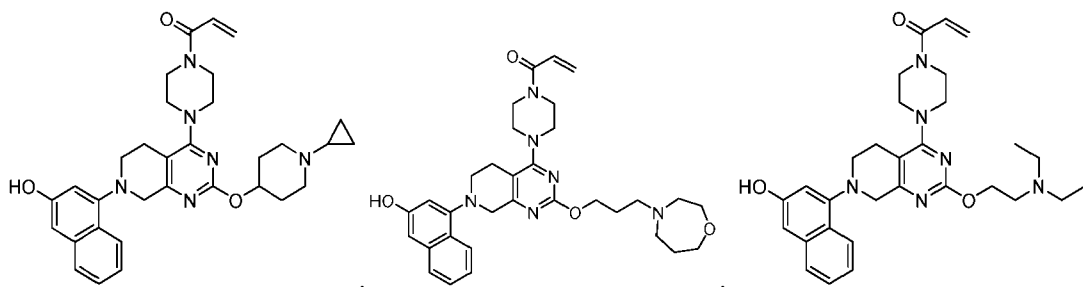
10



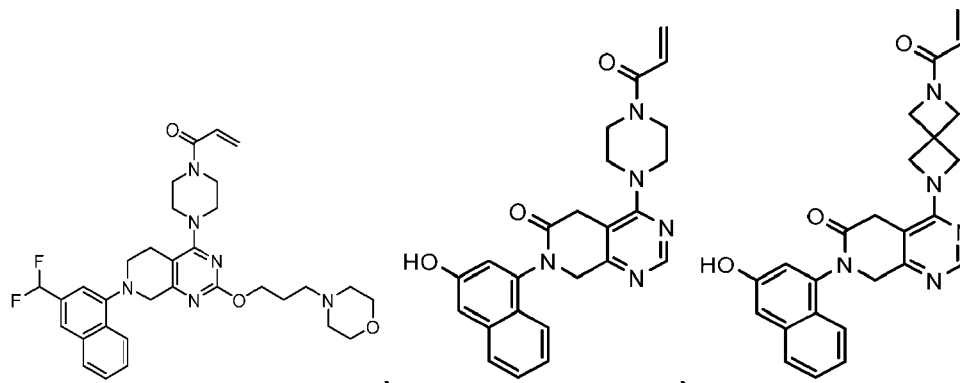
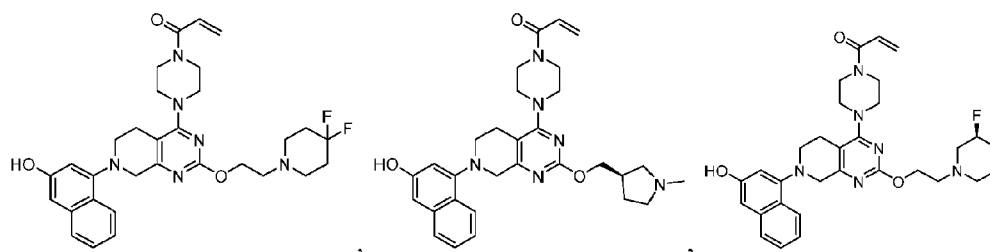
5



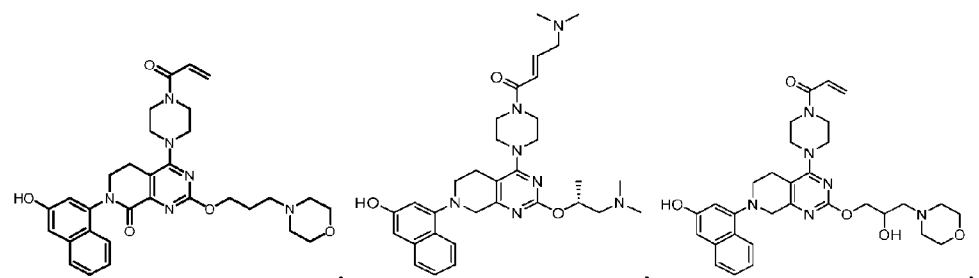
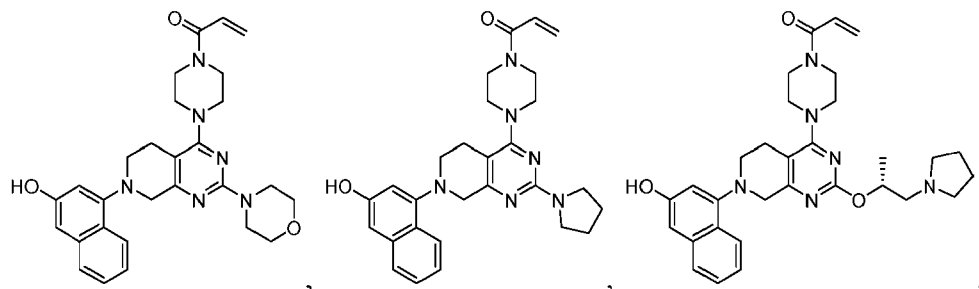
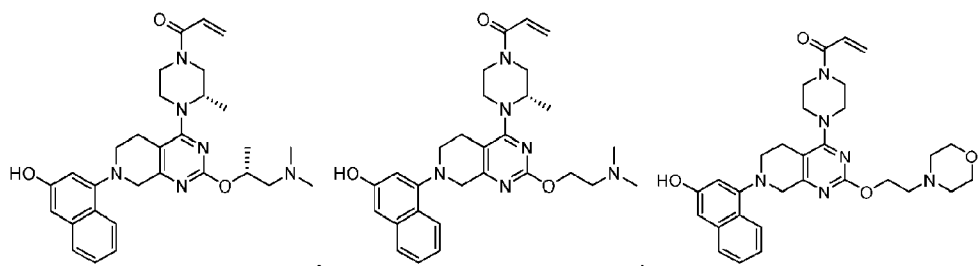
10



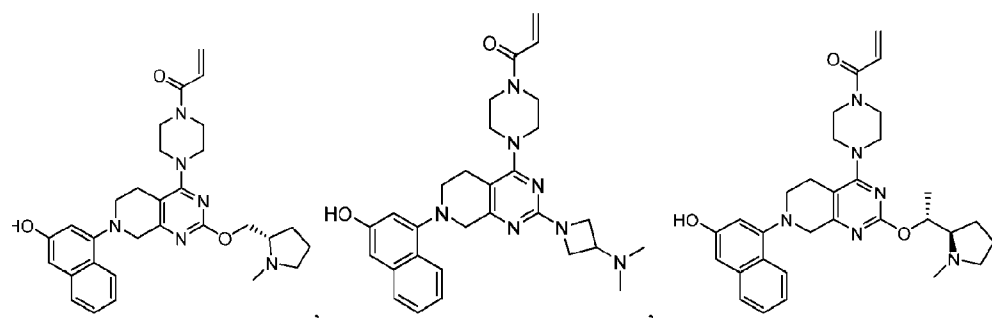
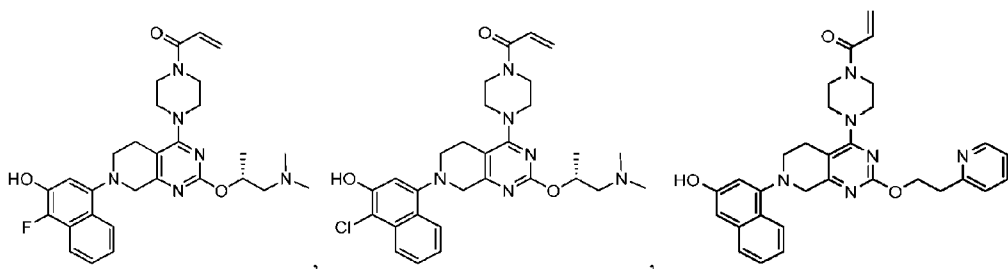
5



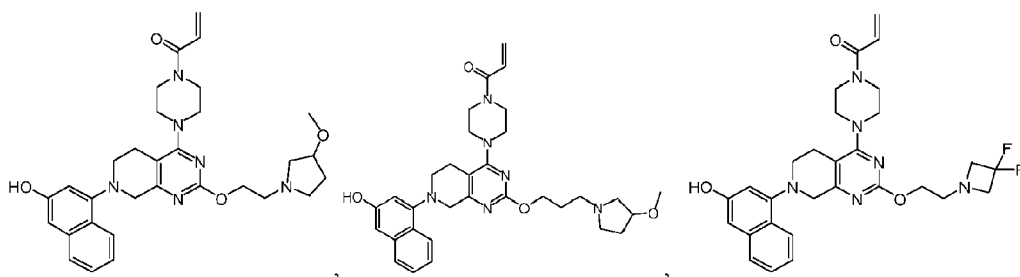
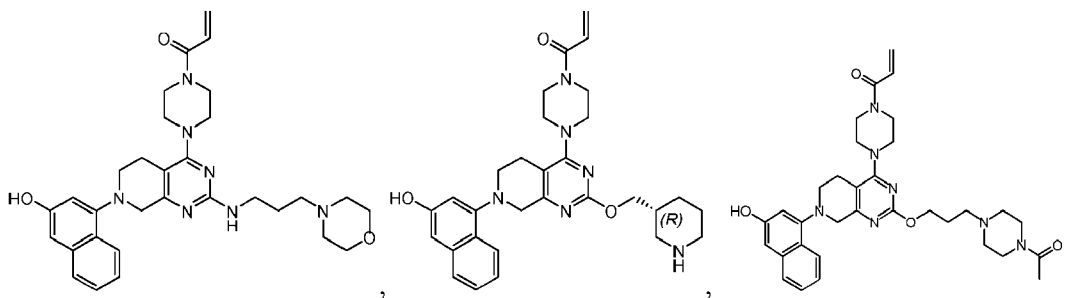
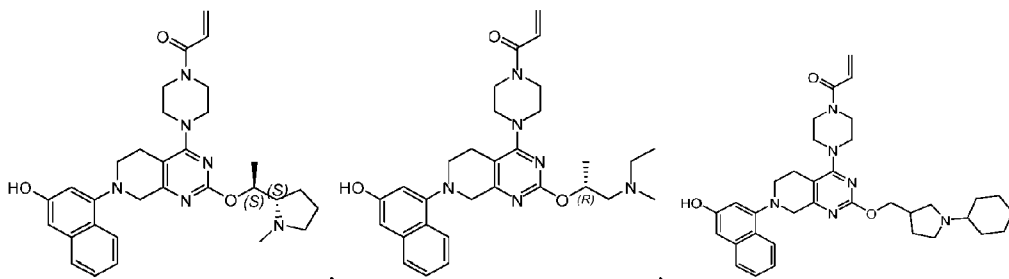
10



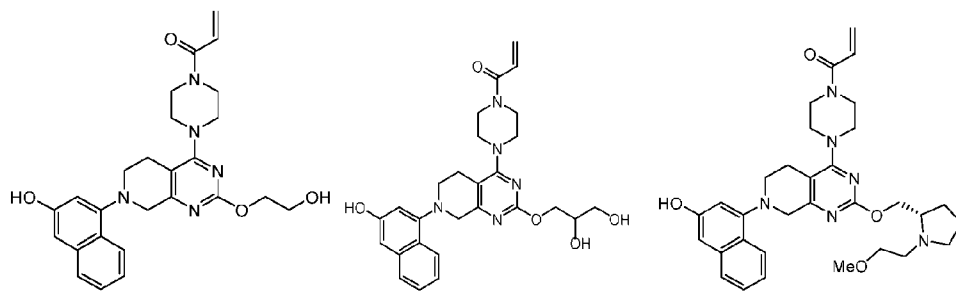
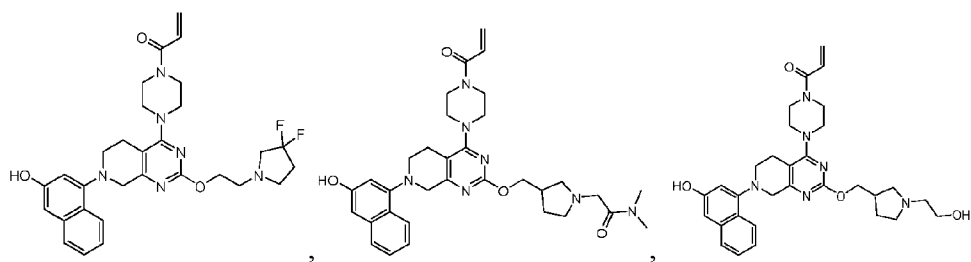
5



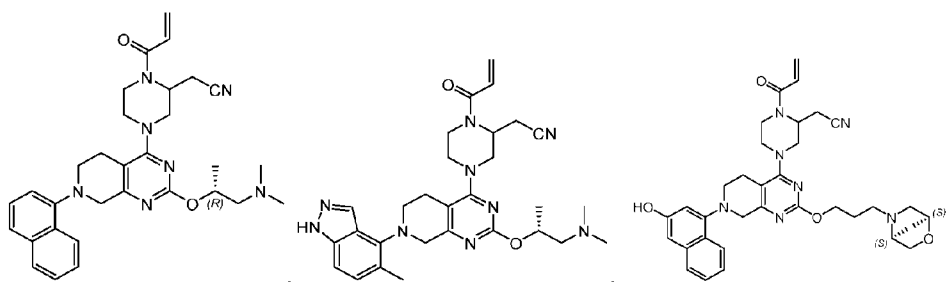
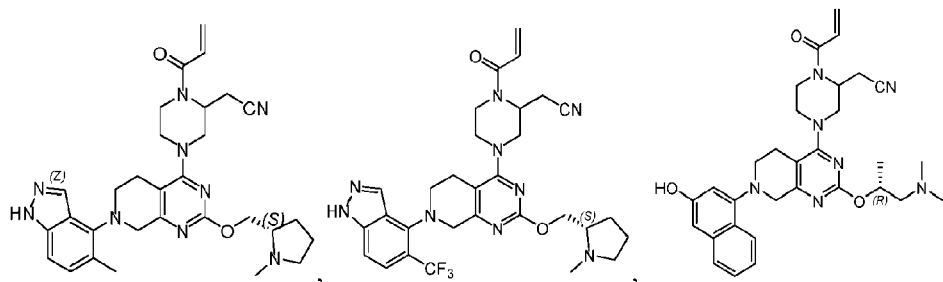
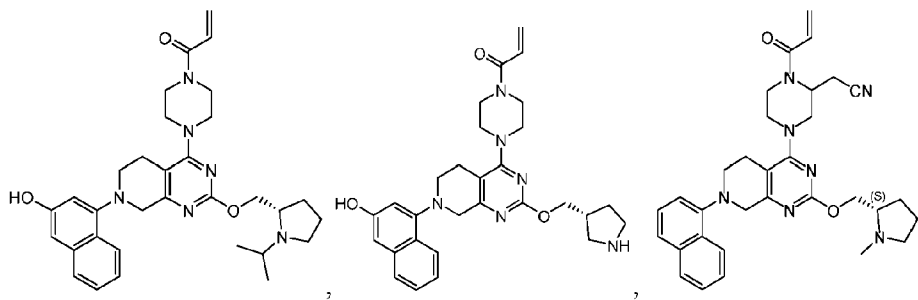
10



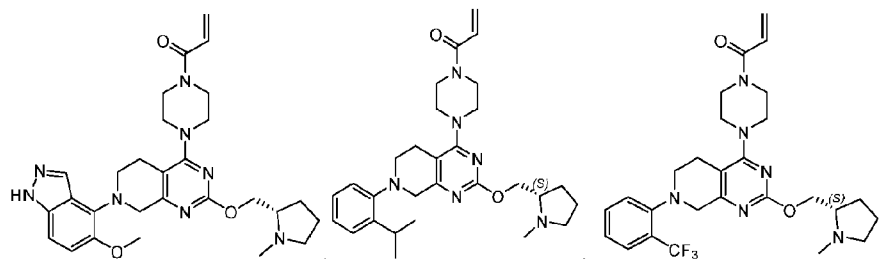
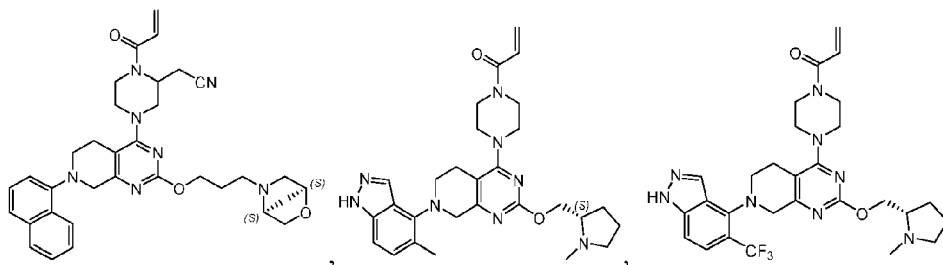
5



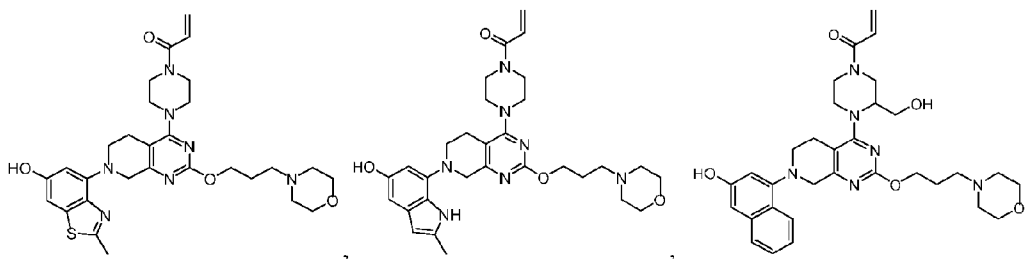
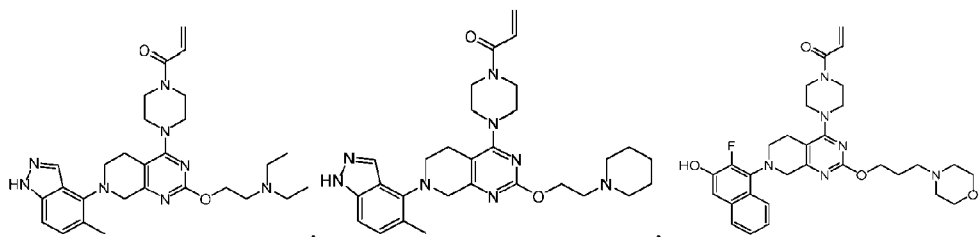
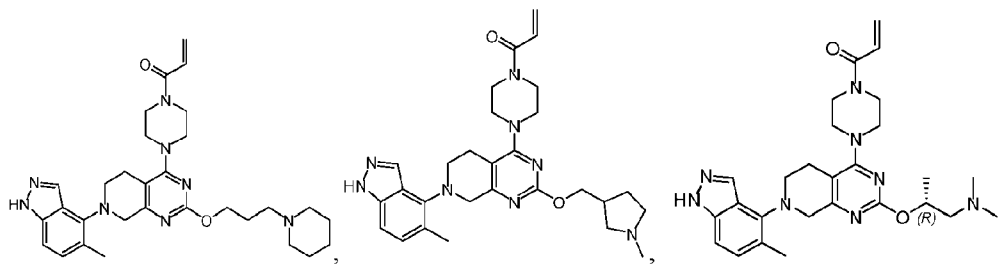
10



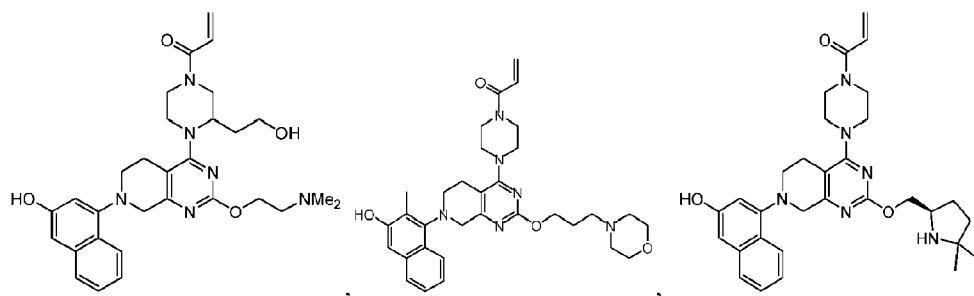
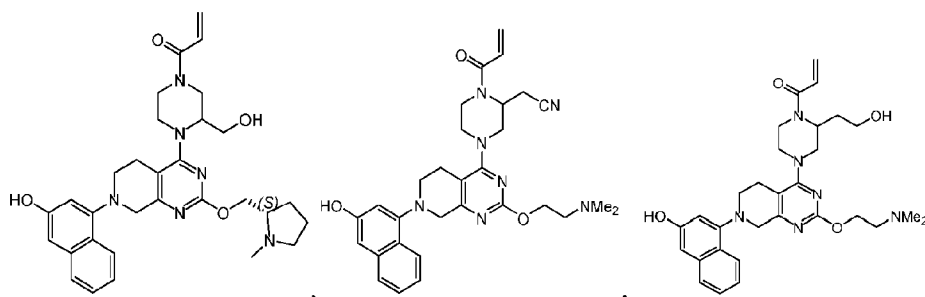
5



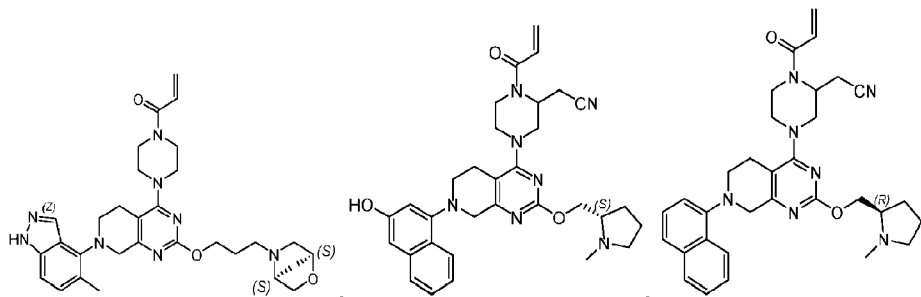
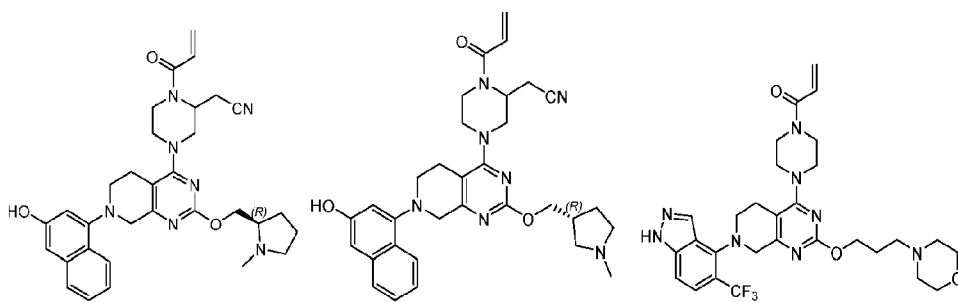
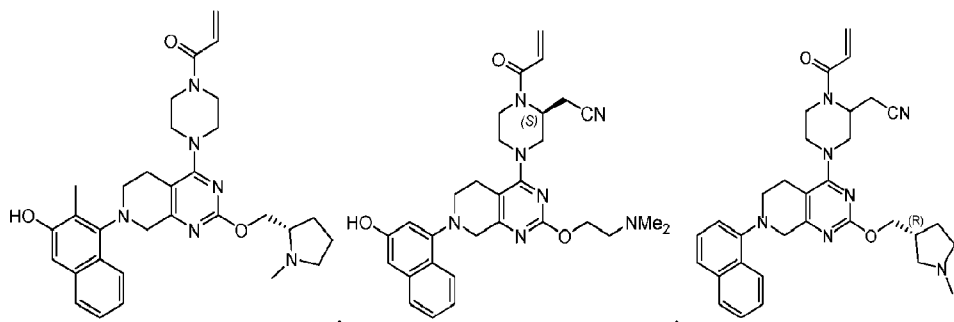
10



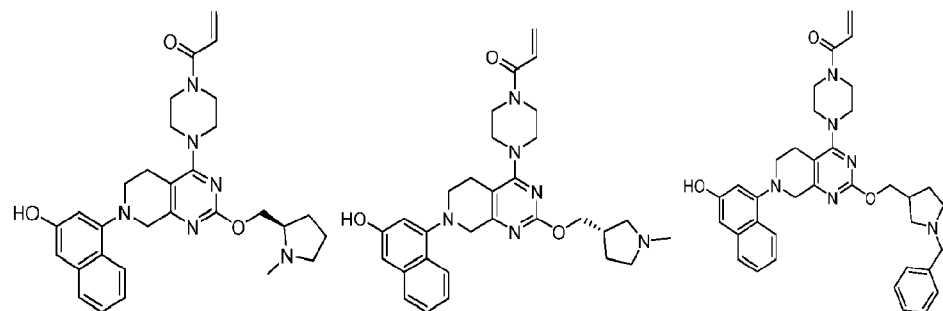
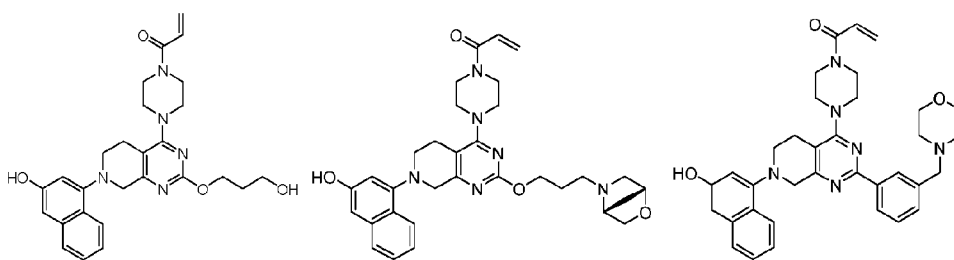
5



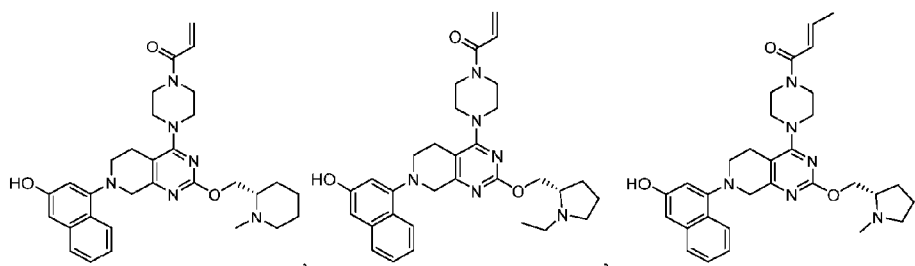
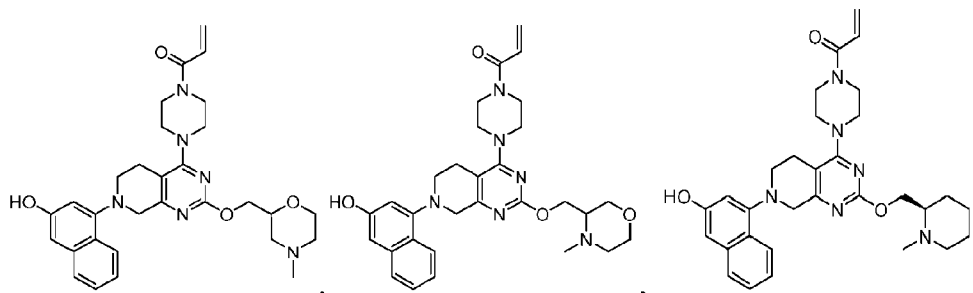
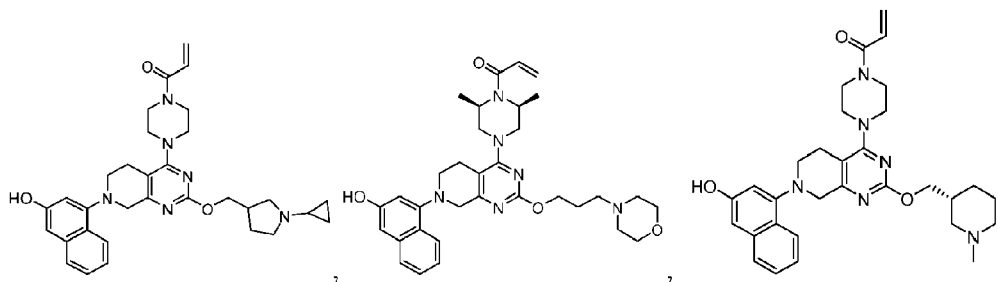
10



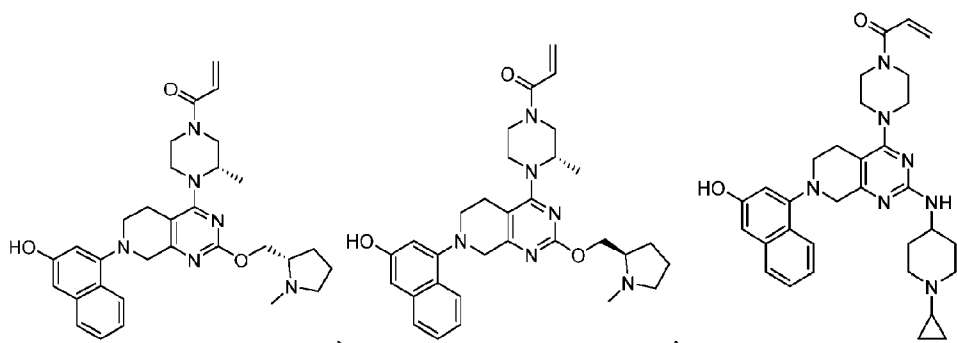
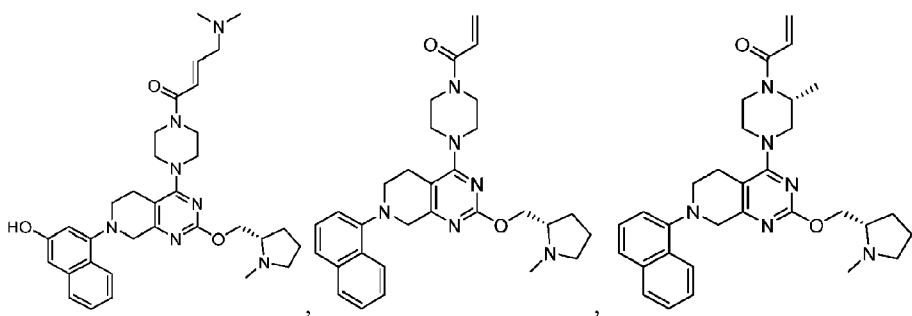
5



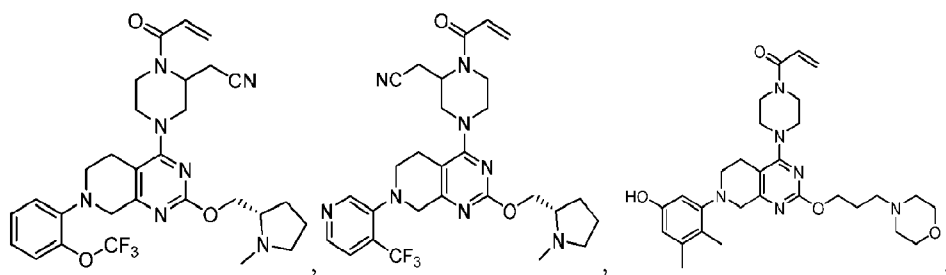
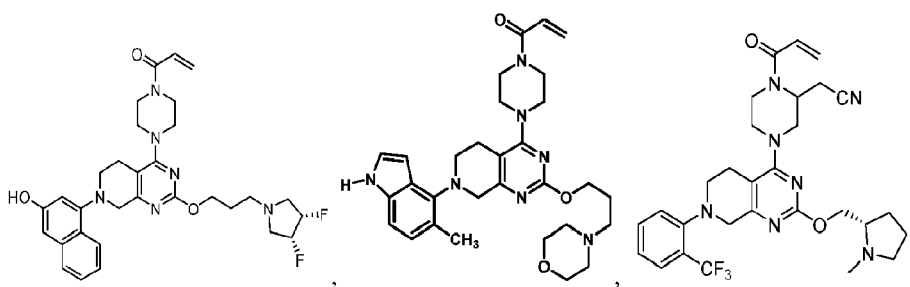
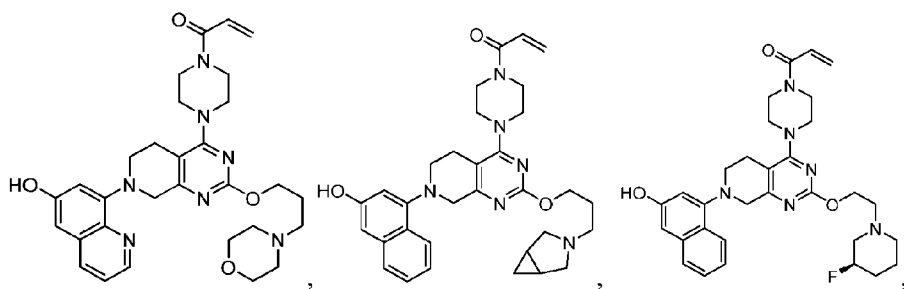
10



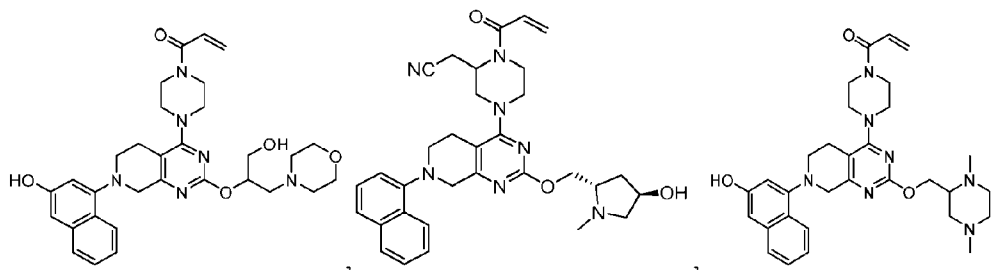
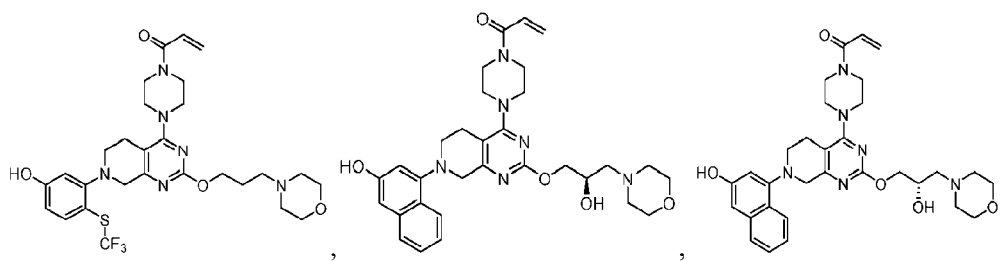
5



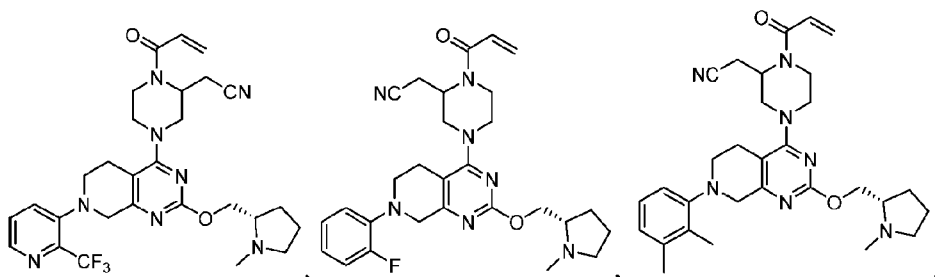
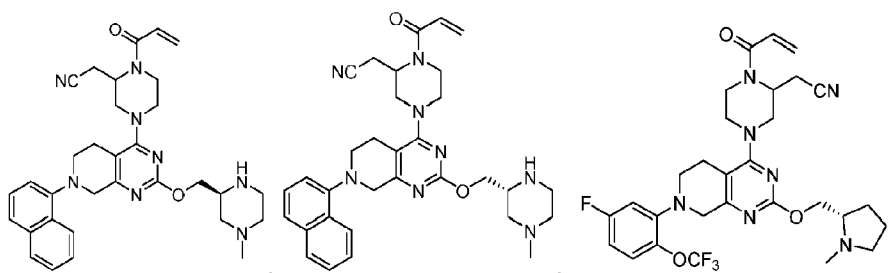
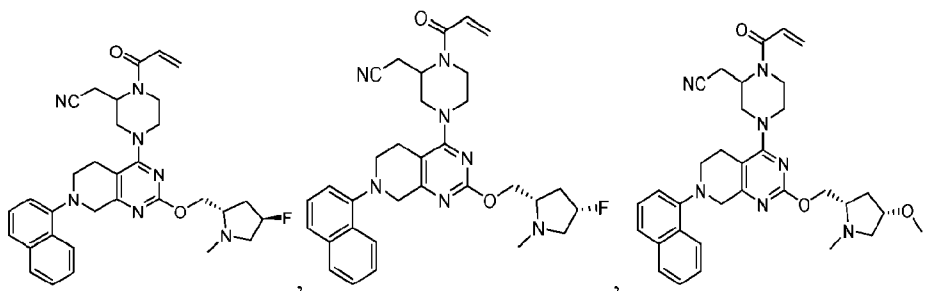
10



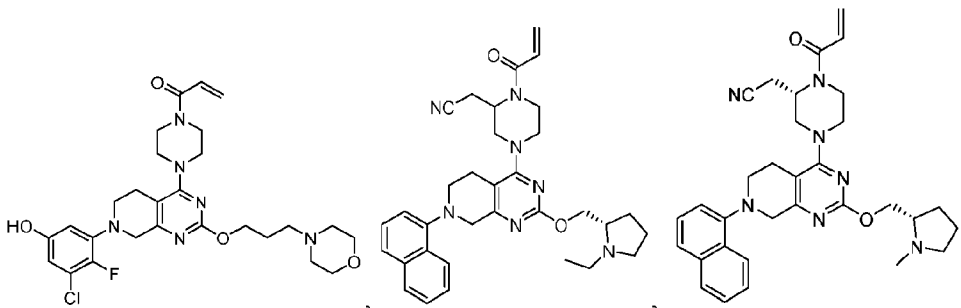
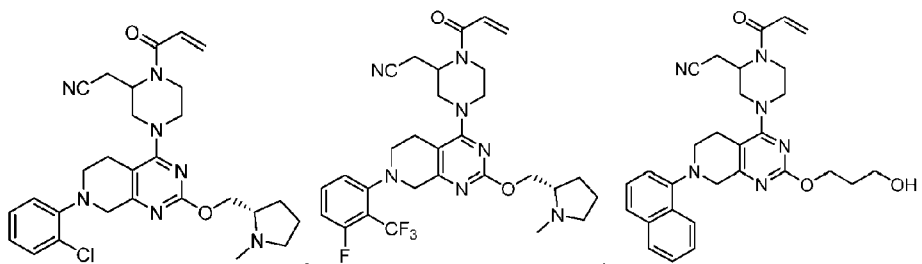
5



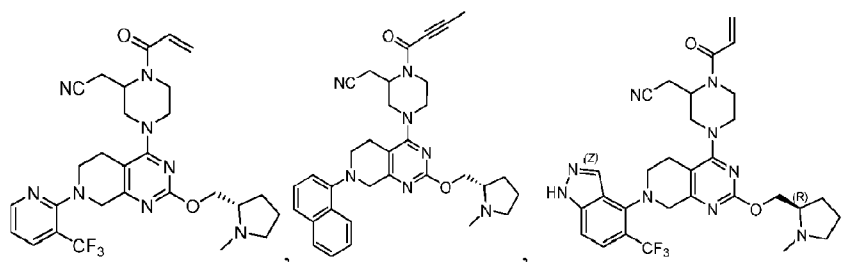
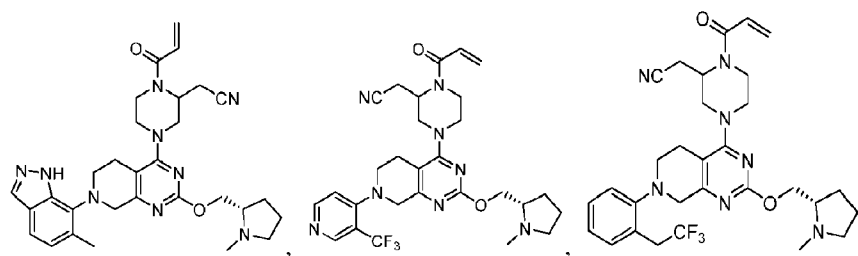
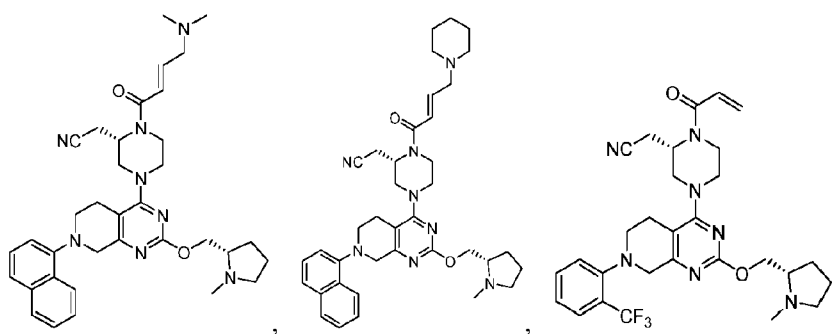
10



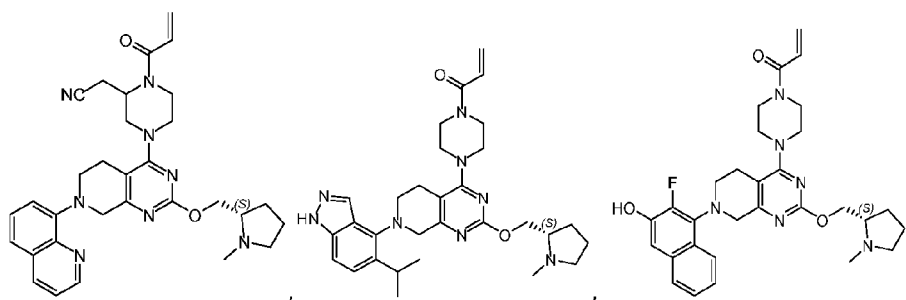
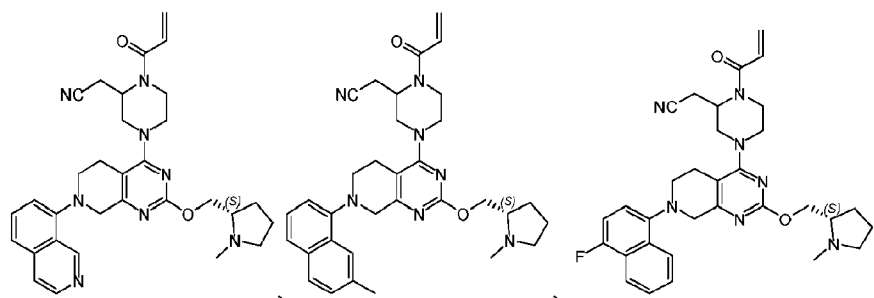
5



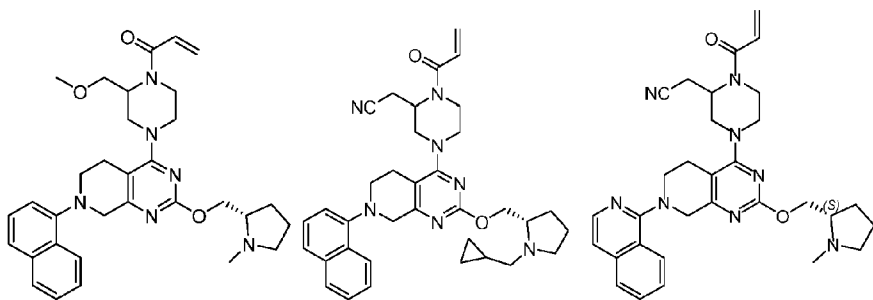
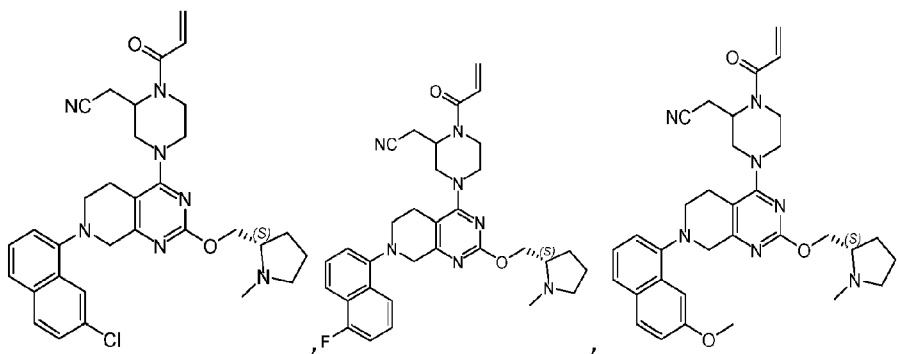
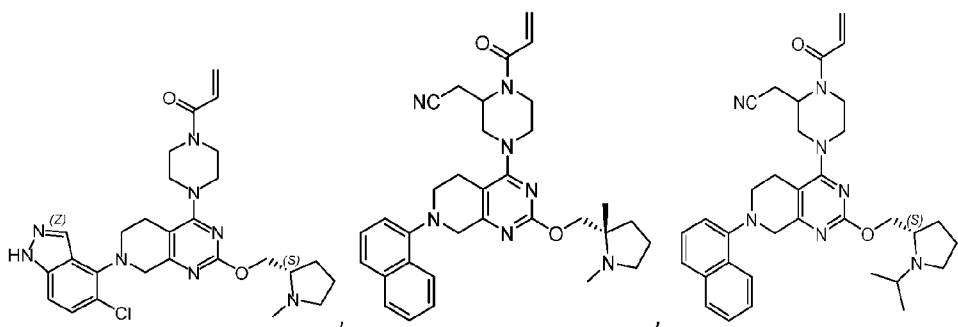
10



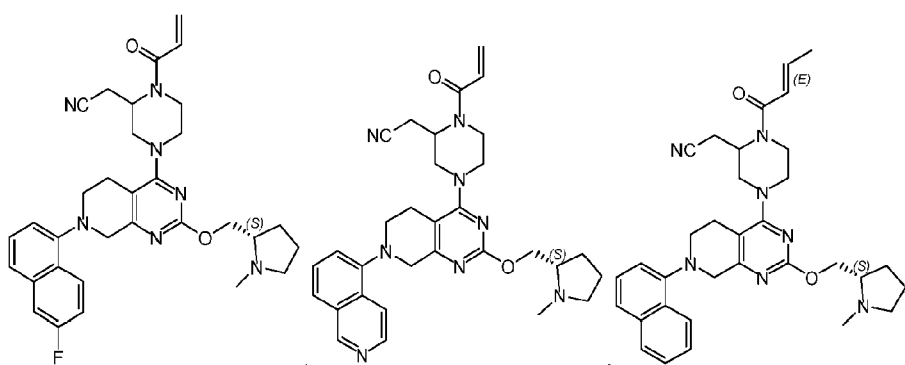
5

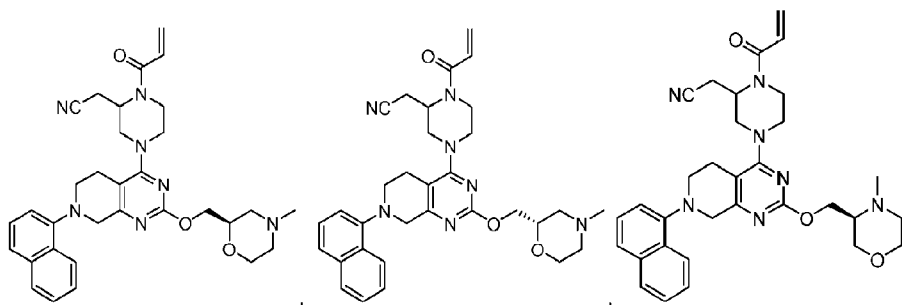
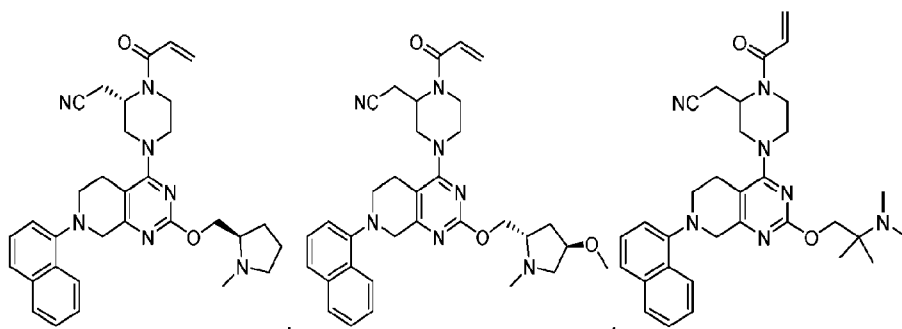
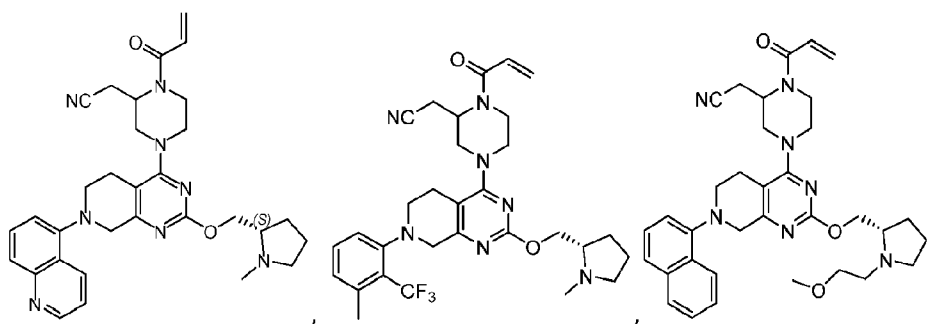


10

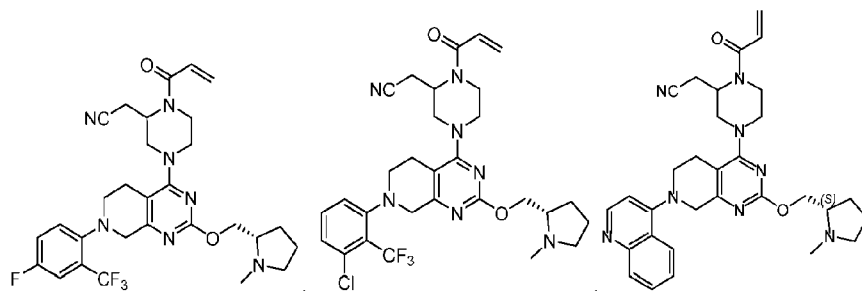
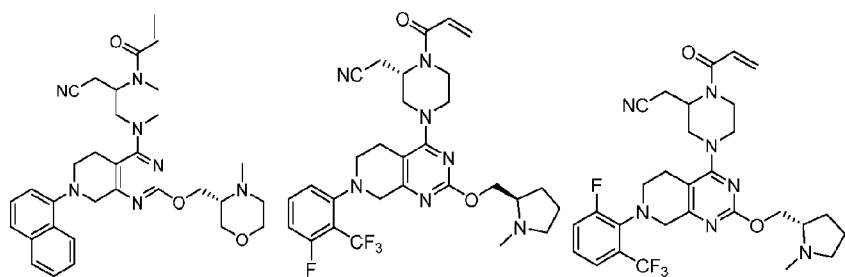


5

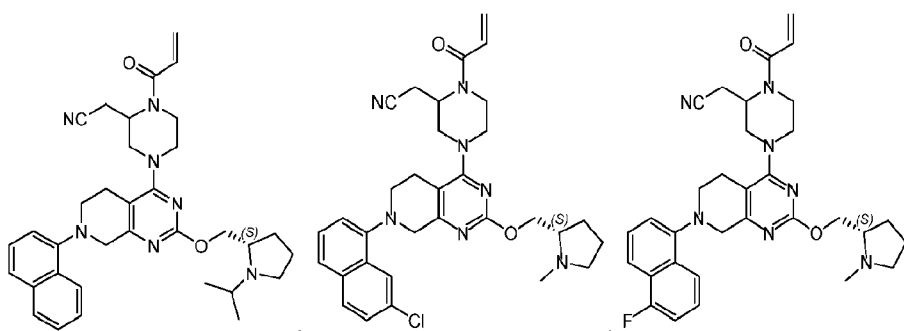
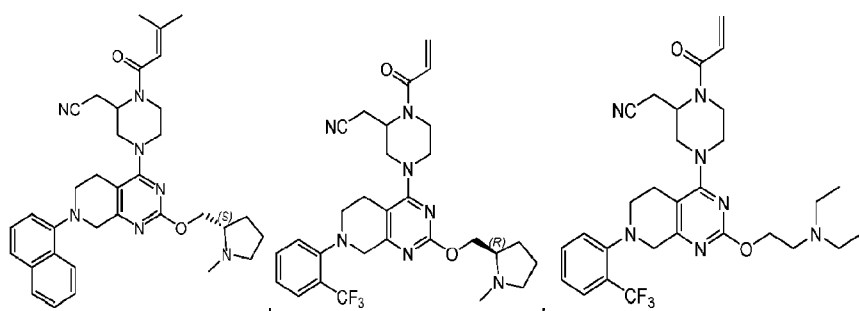
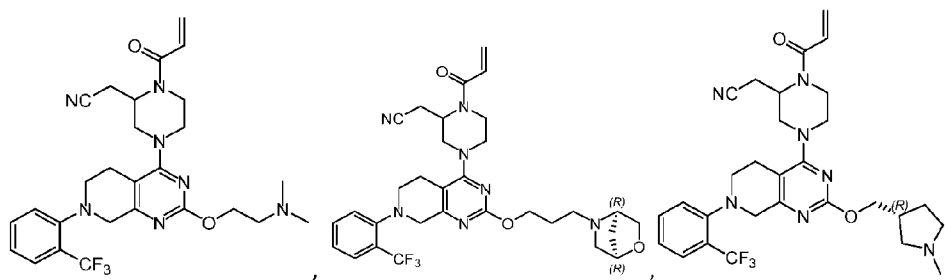




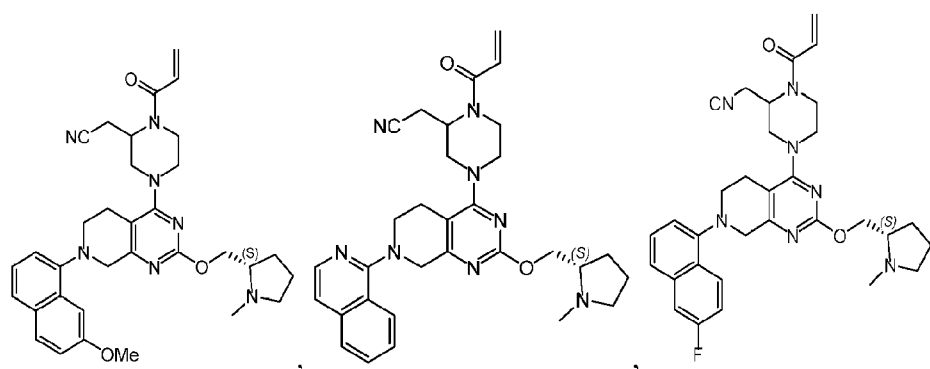
5

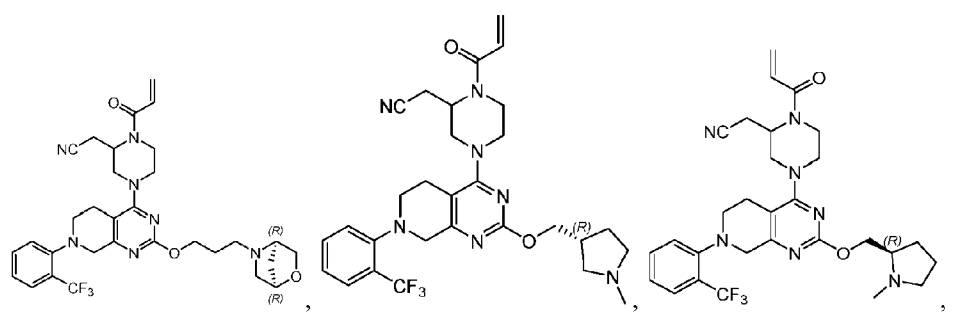
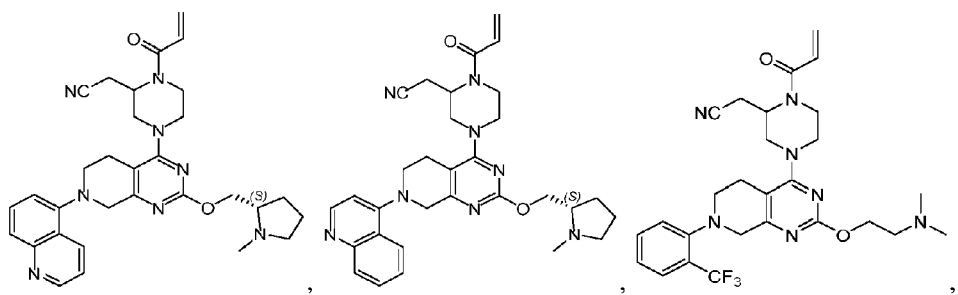
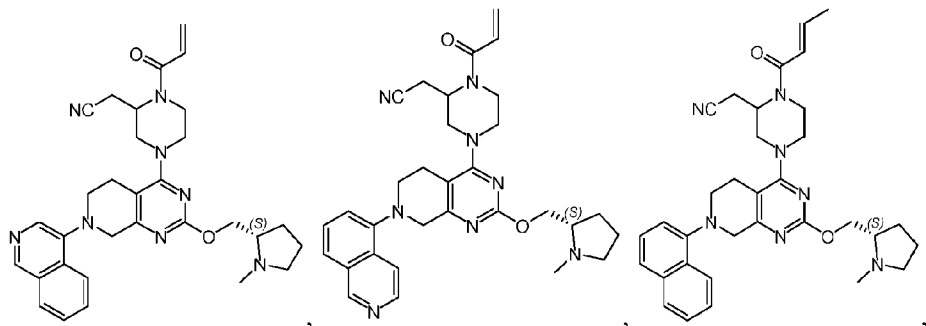


10

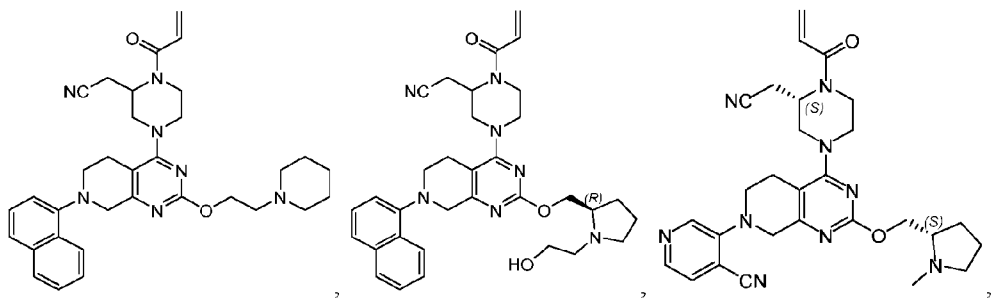
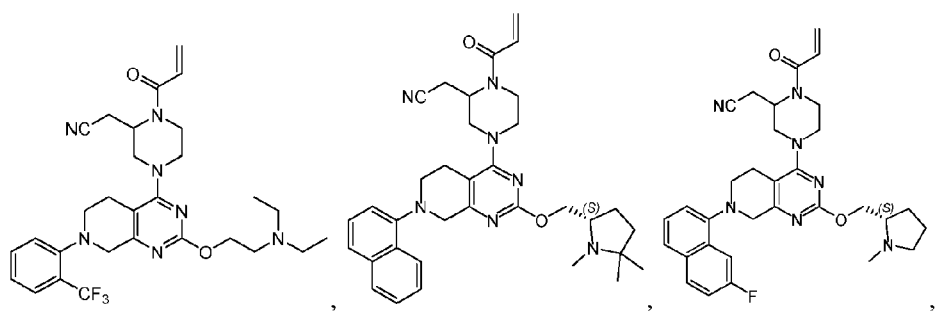


5

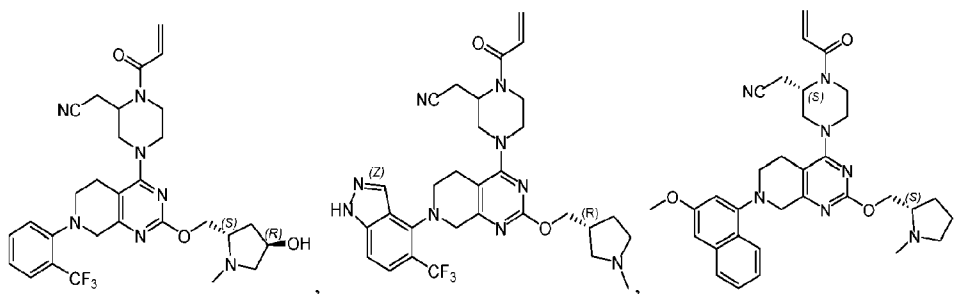
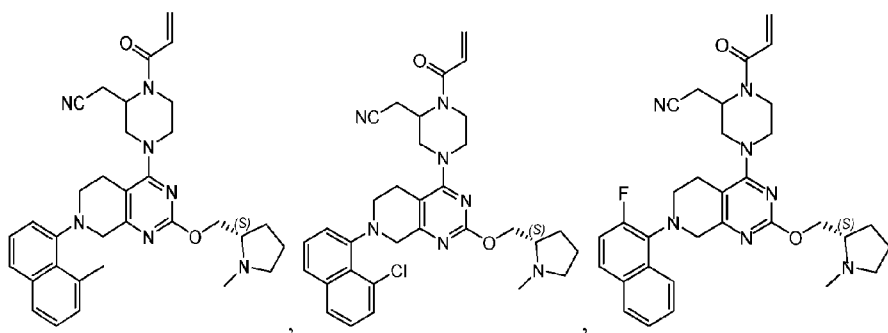
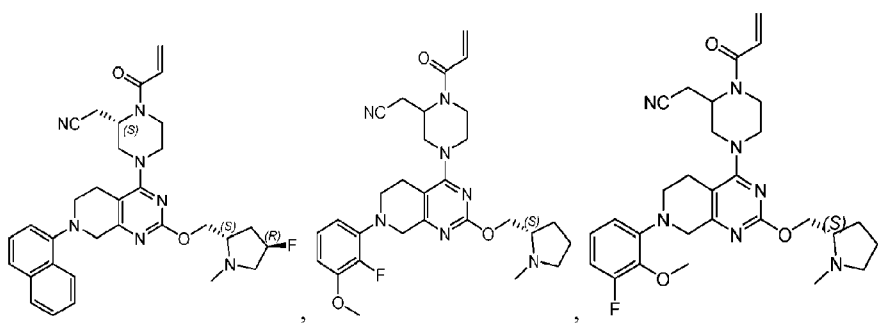




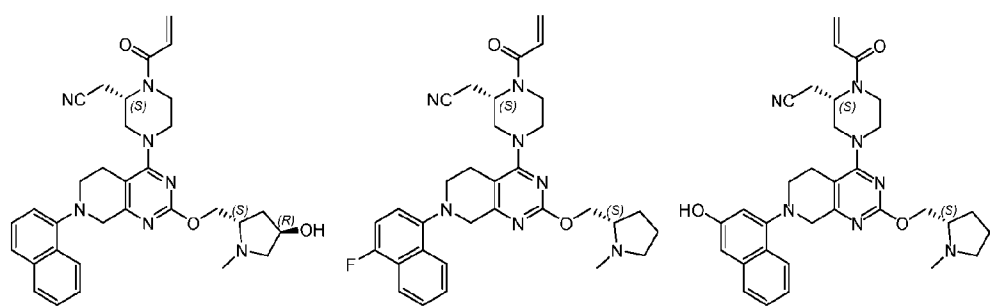
5

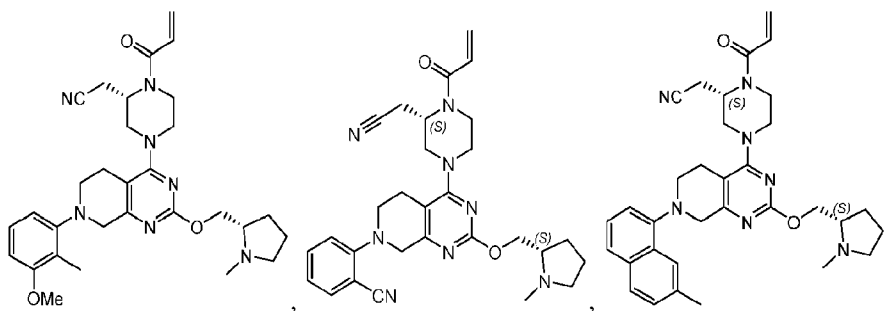
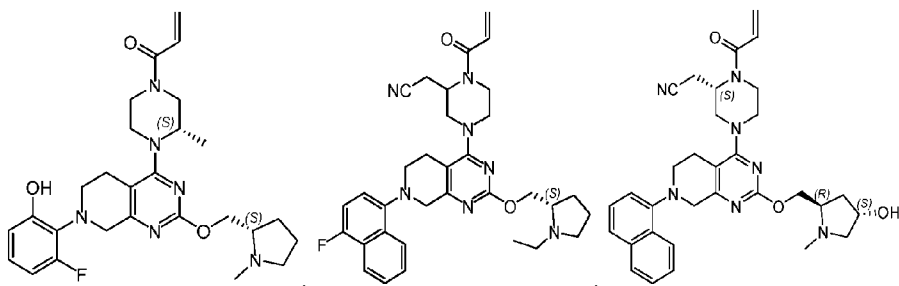
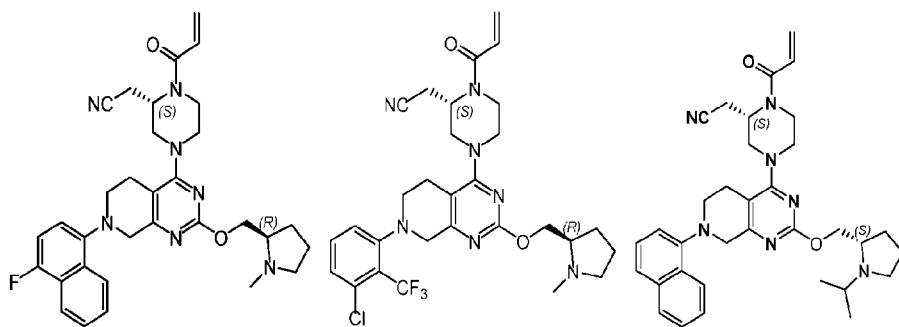


10

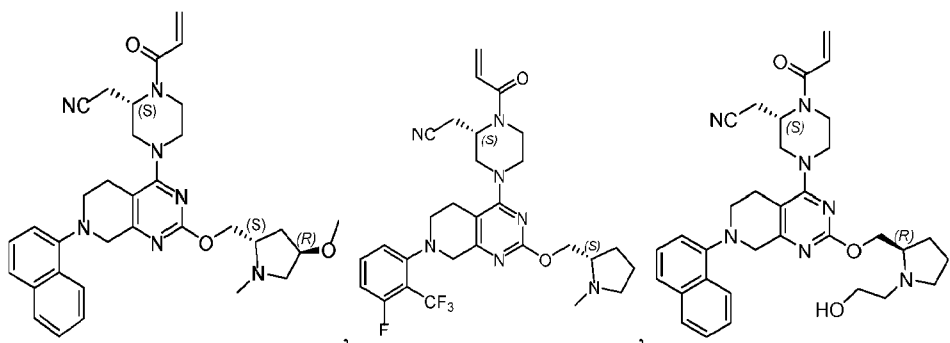


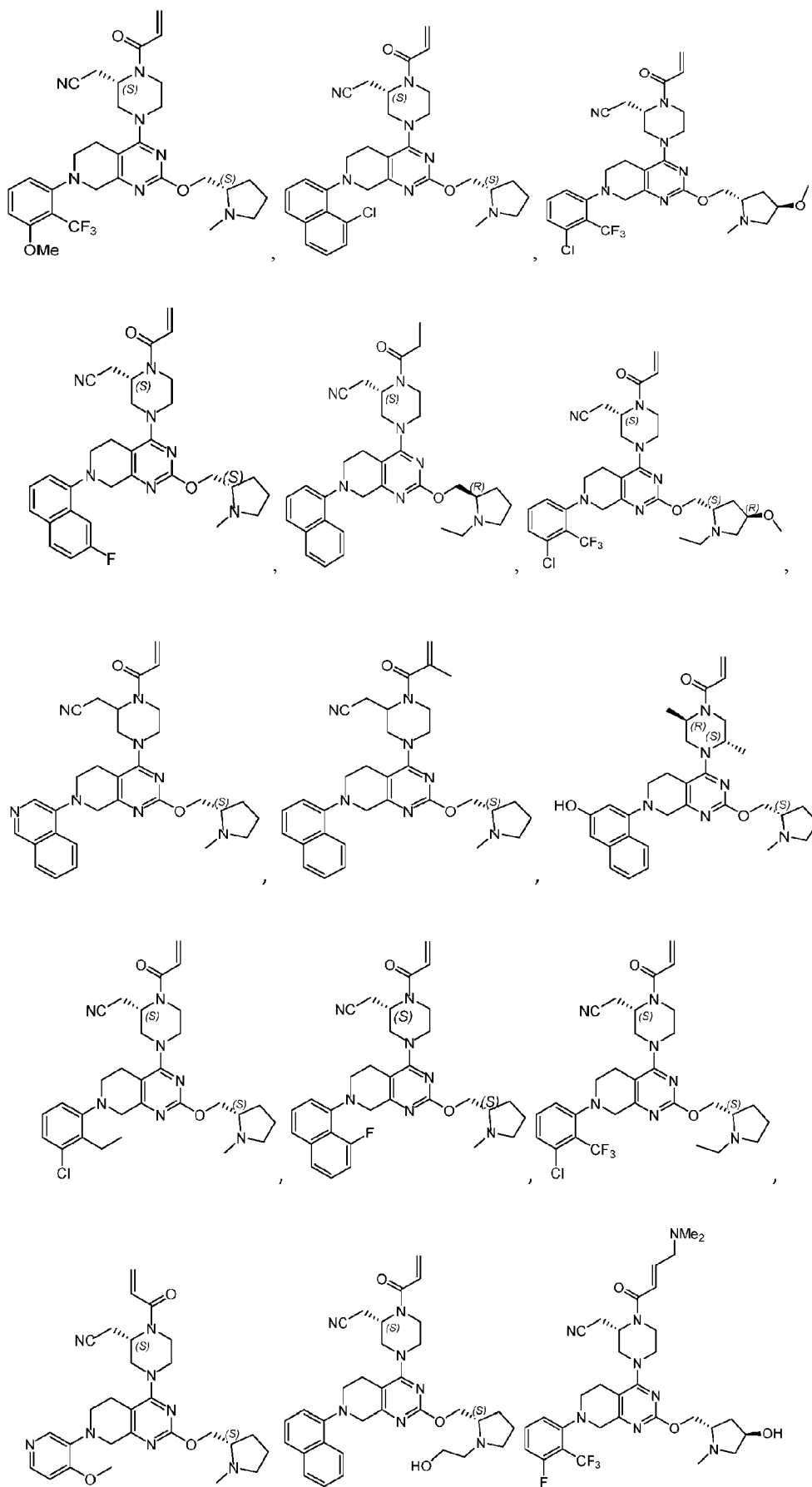
5



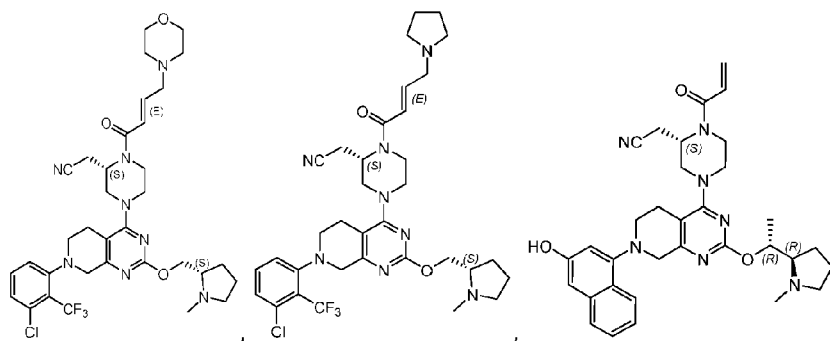
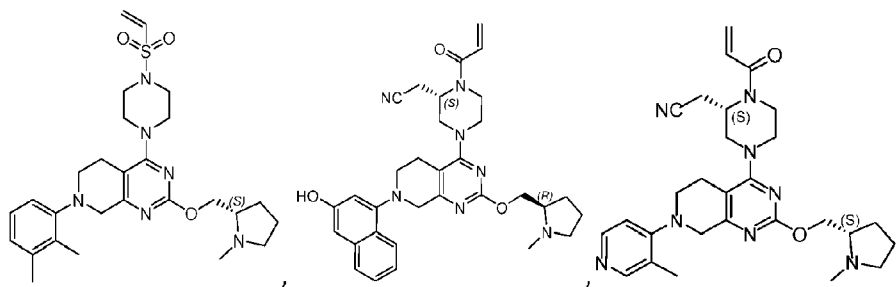


5

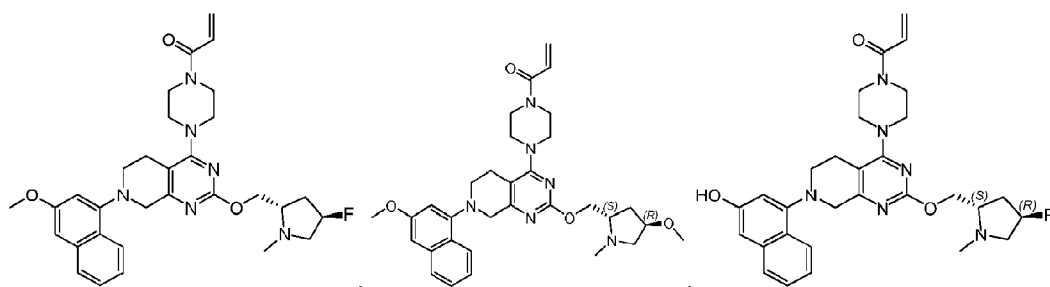
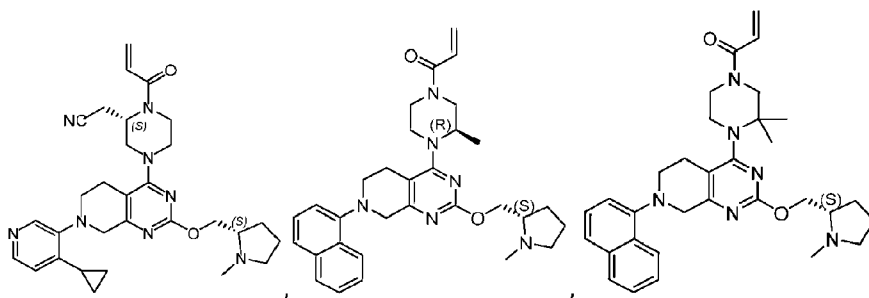
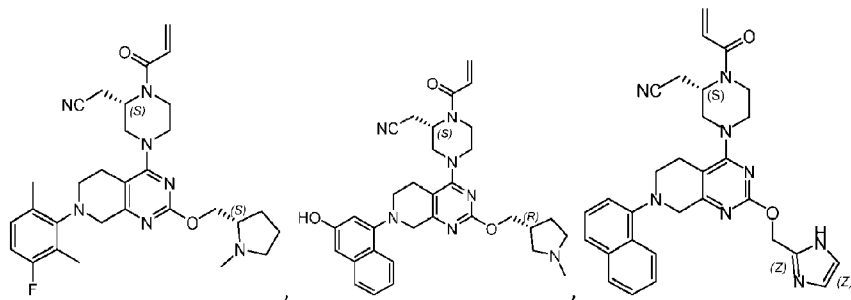




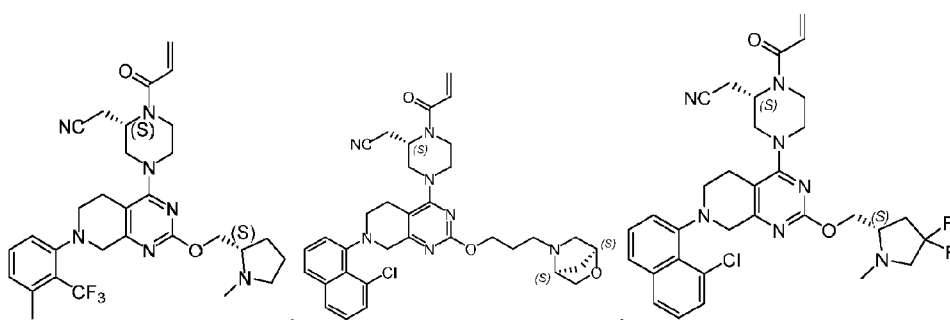
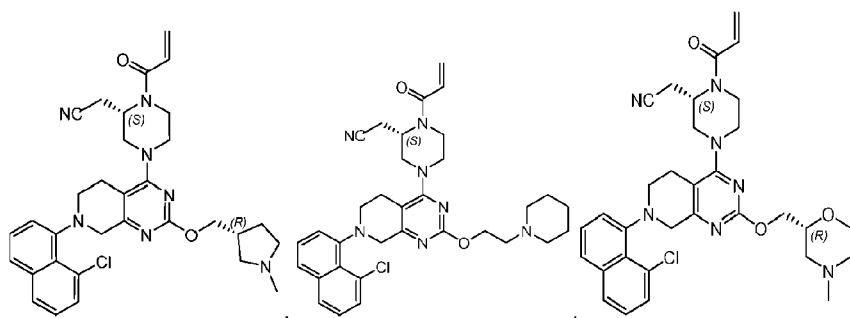
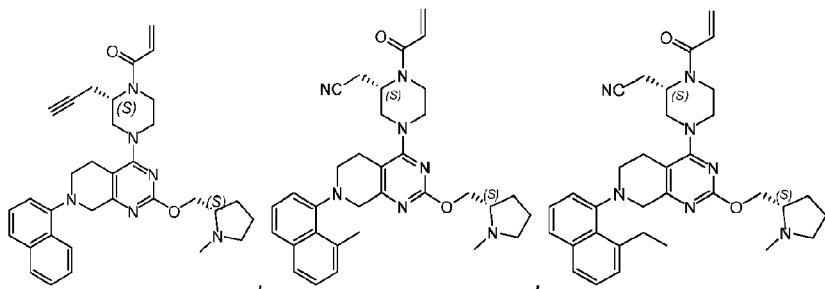
5



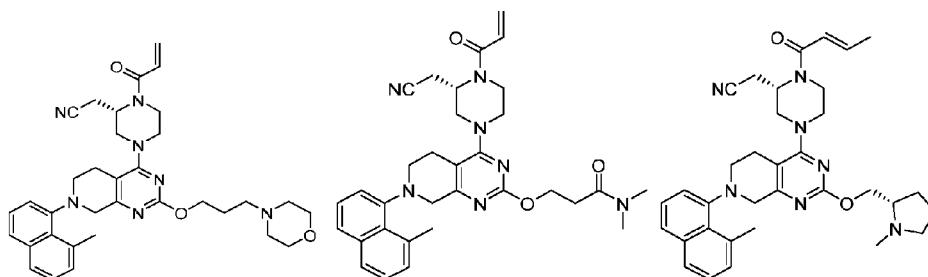
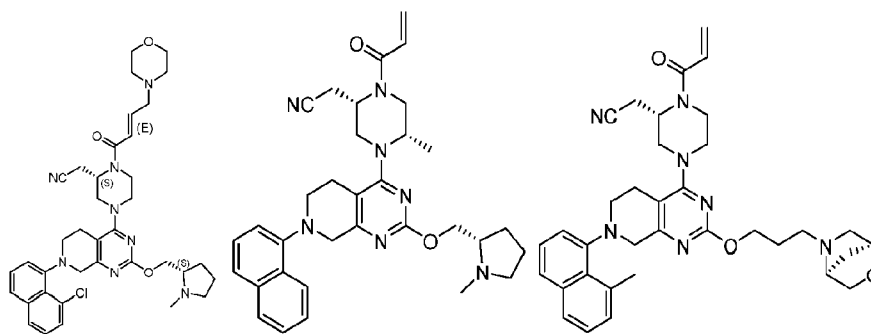
5



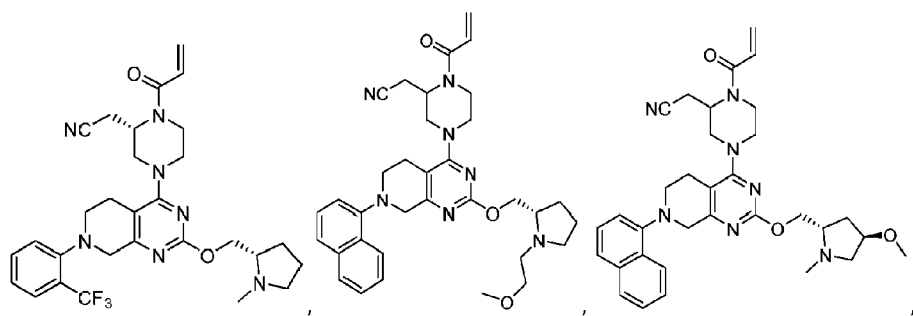
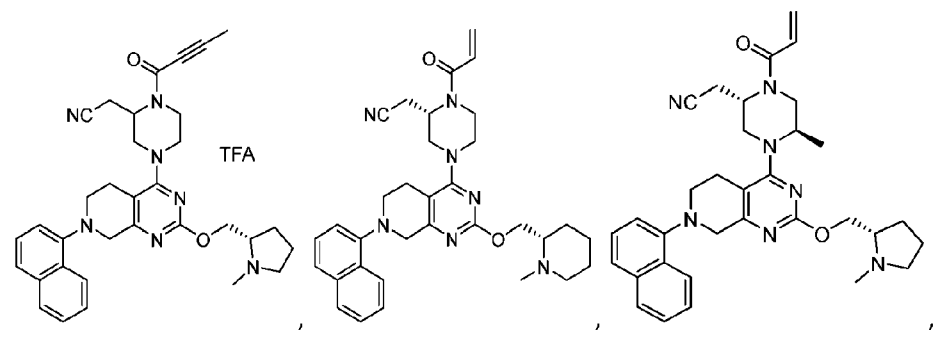
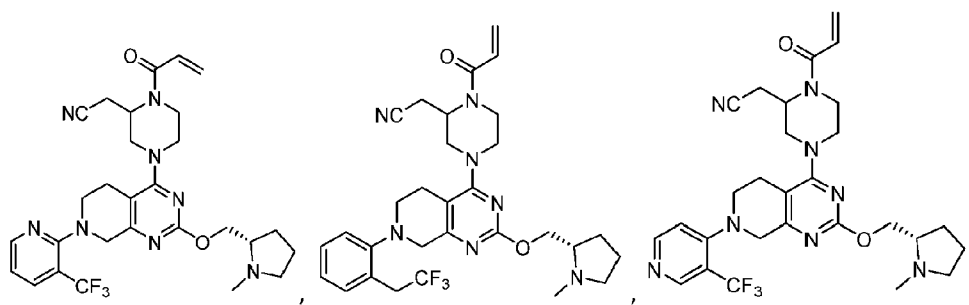
10



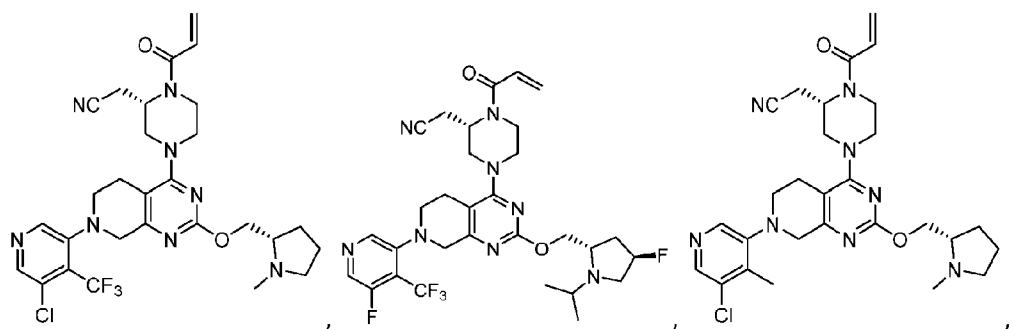
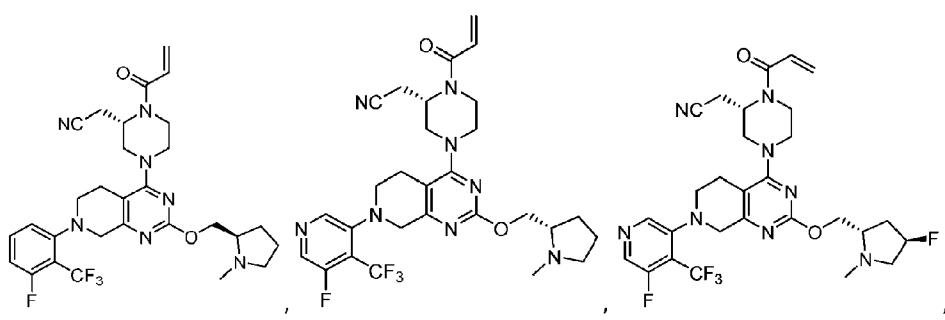
5



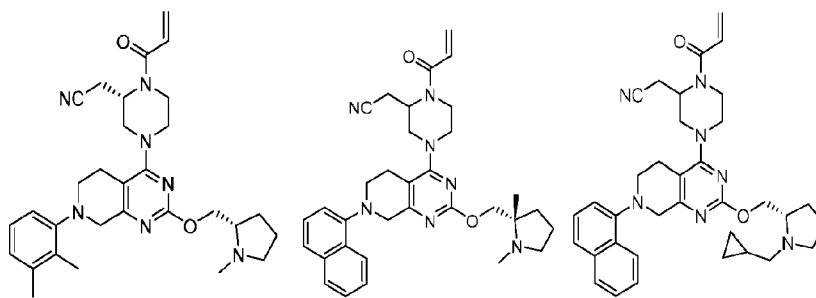
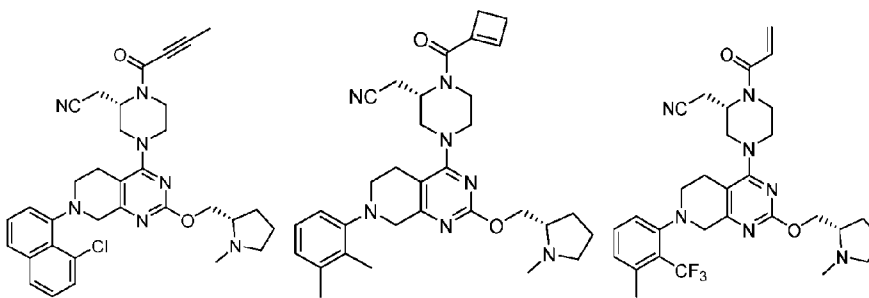
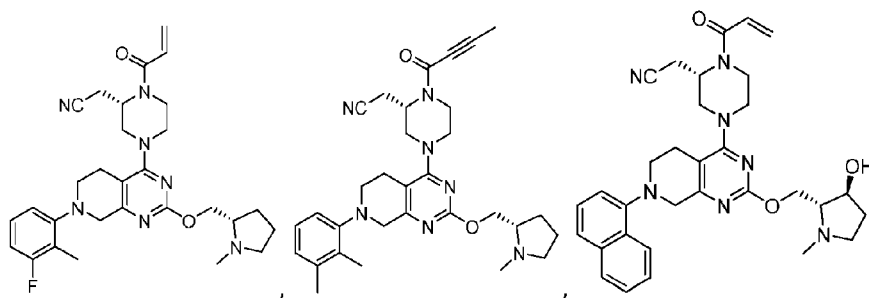
10



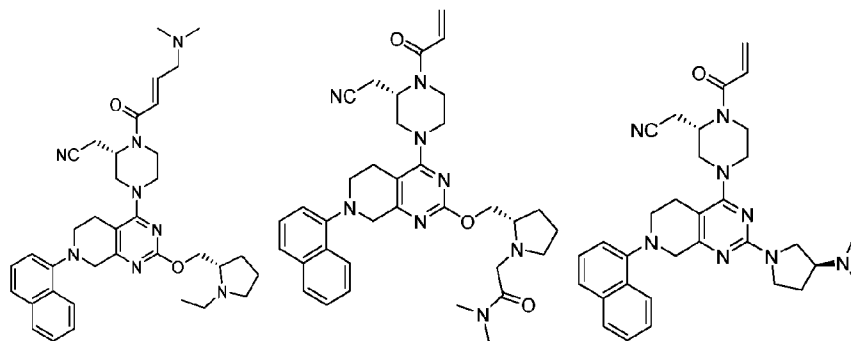
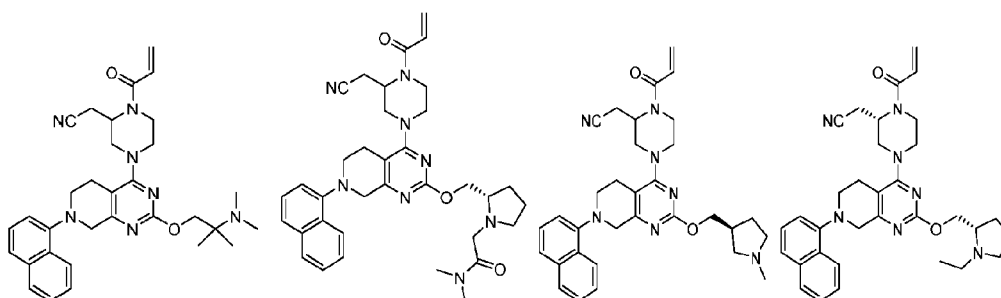
5

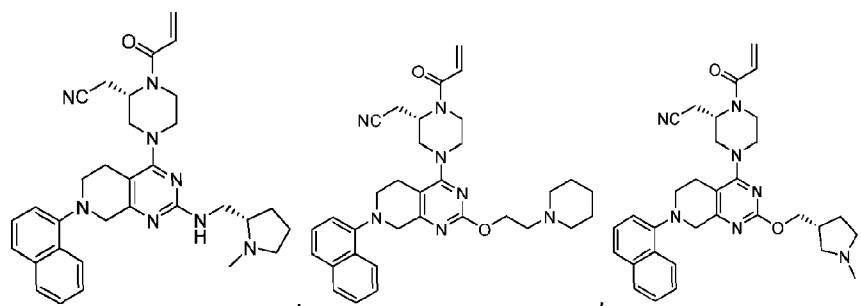
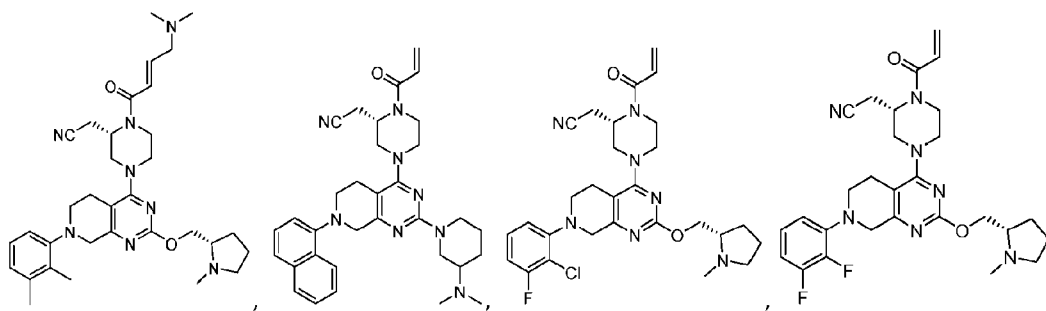


10

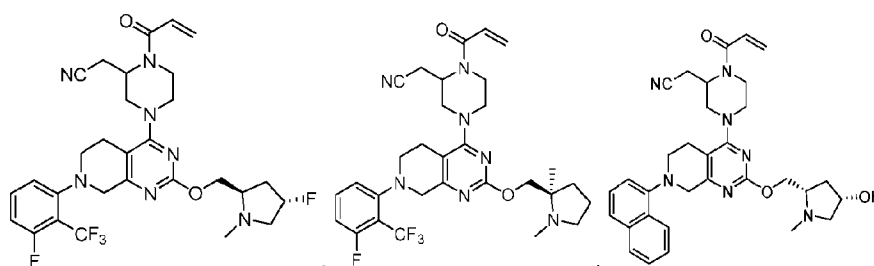
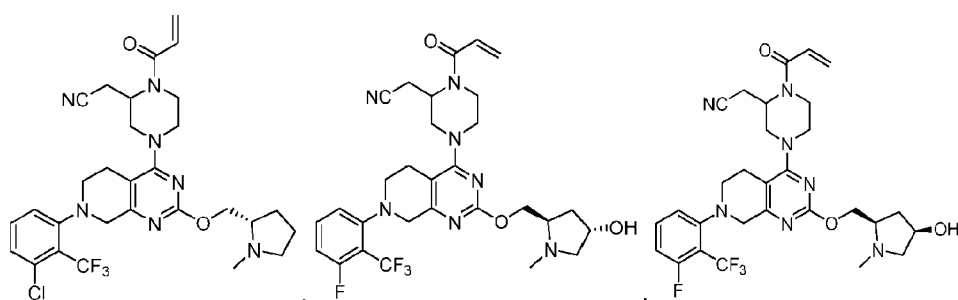
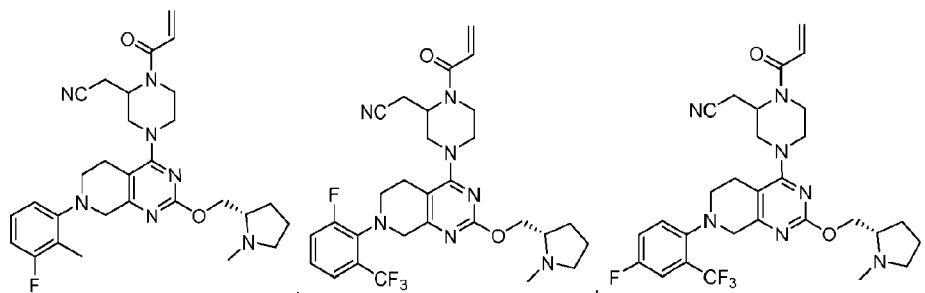


5

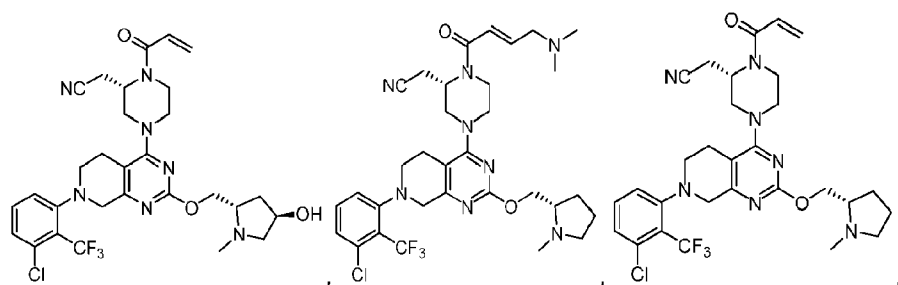
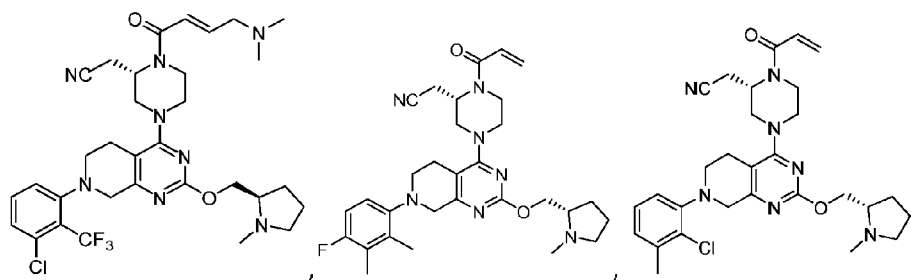
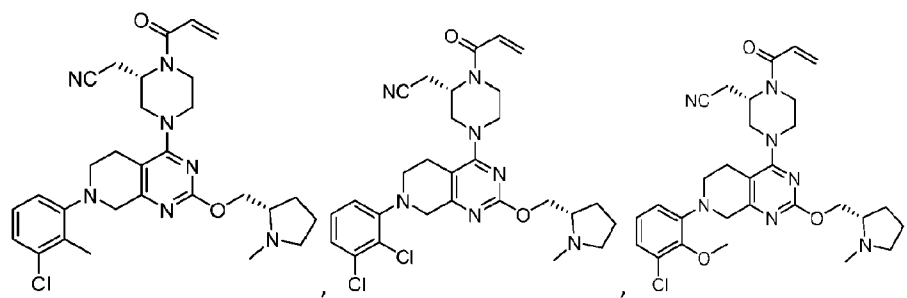




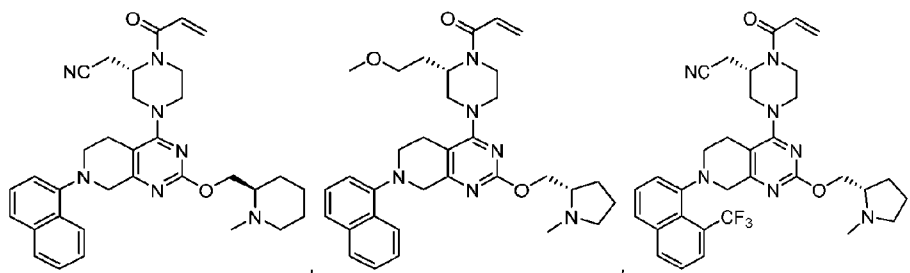
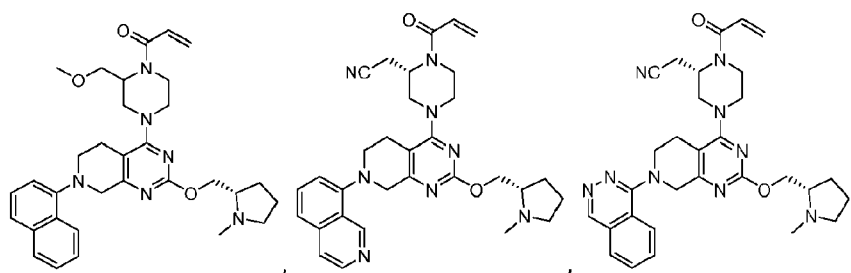
5



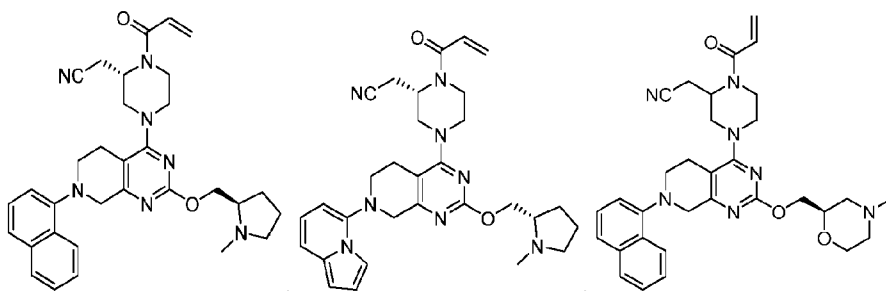
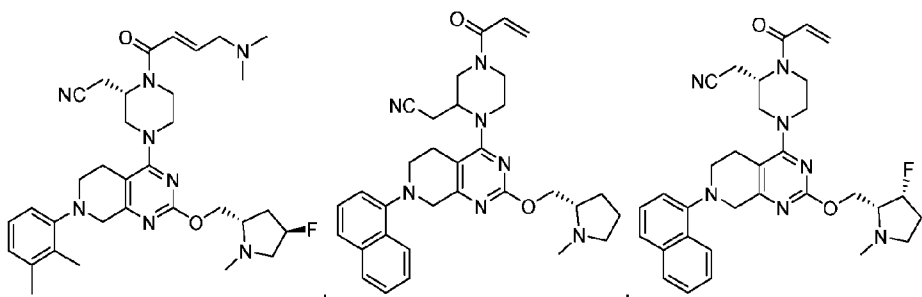
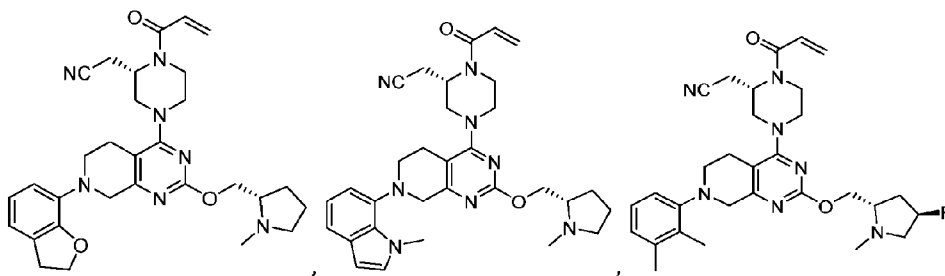
10



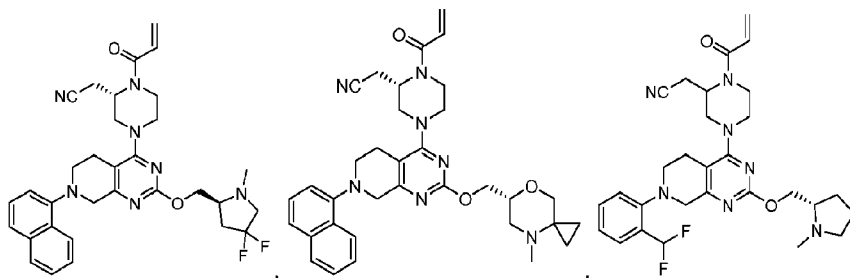
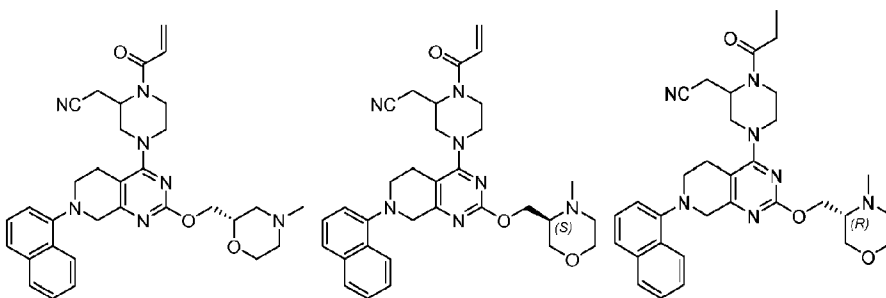
5



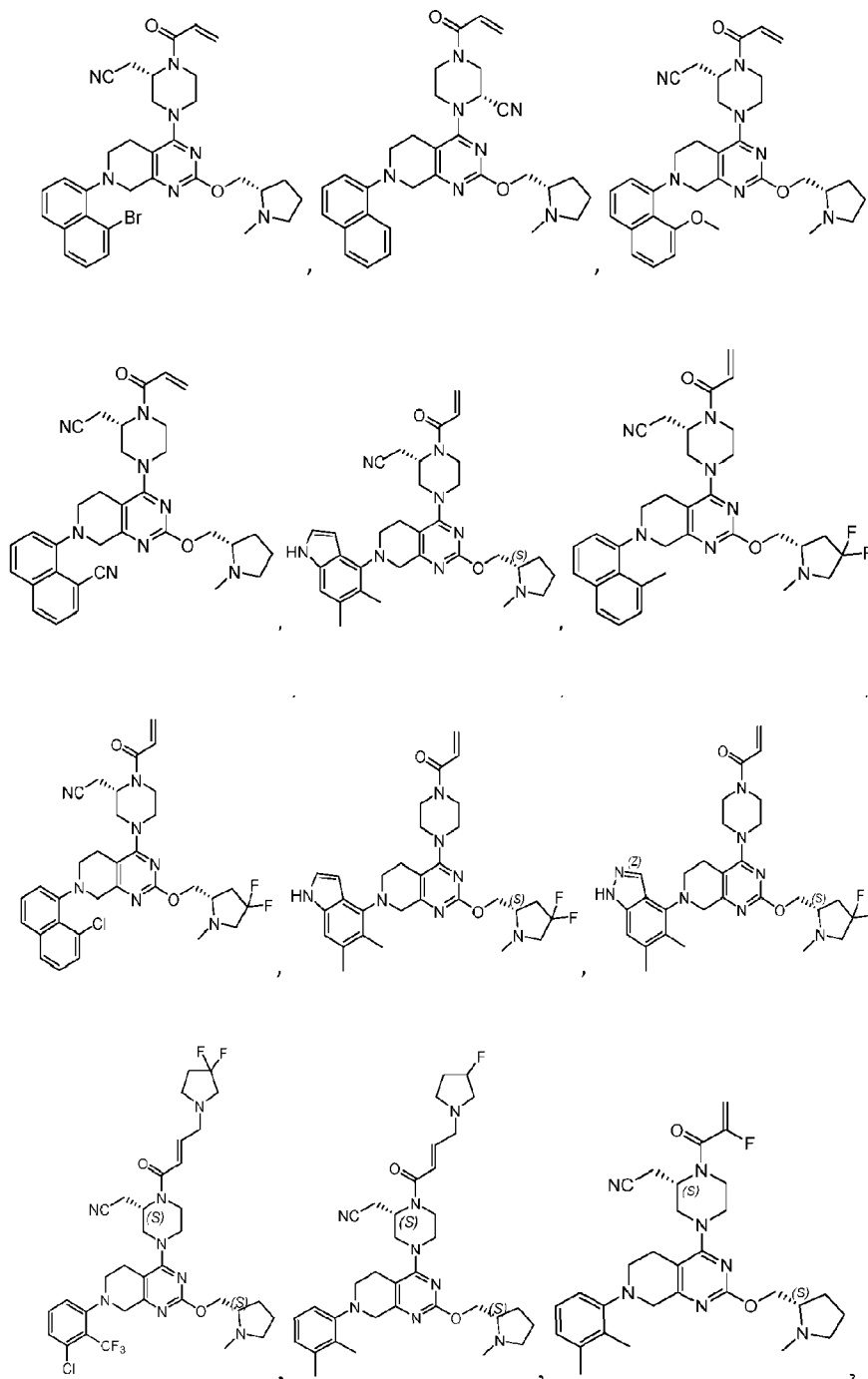
10



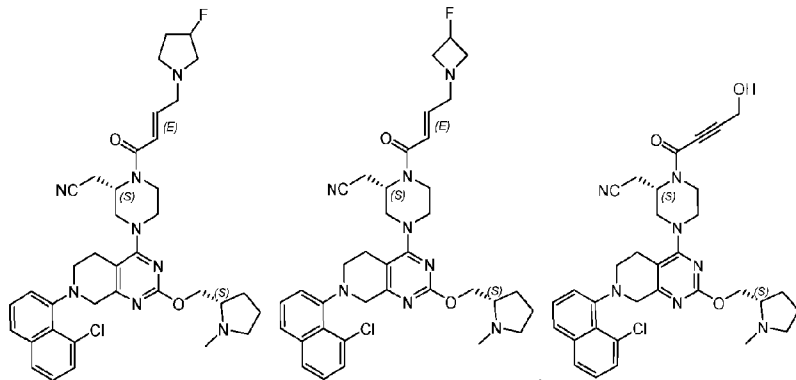
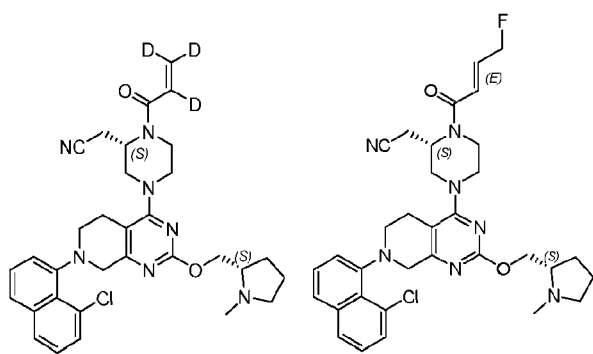
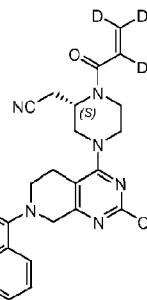
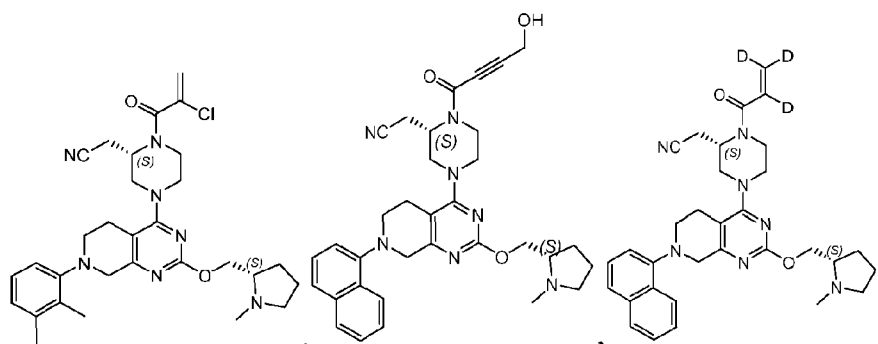
5



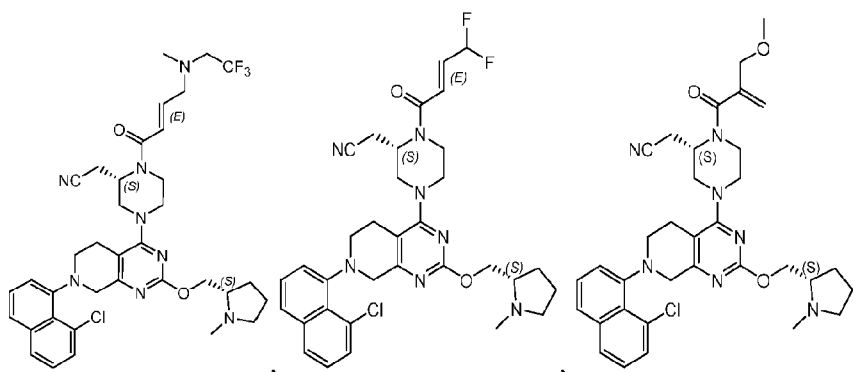
10

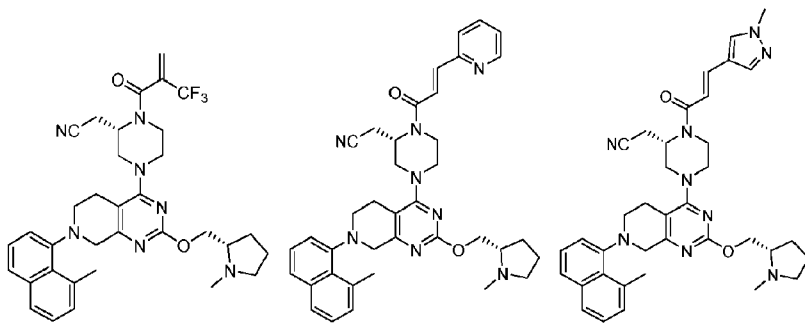
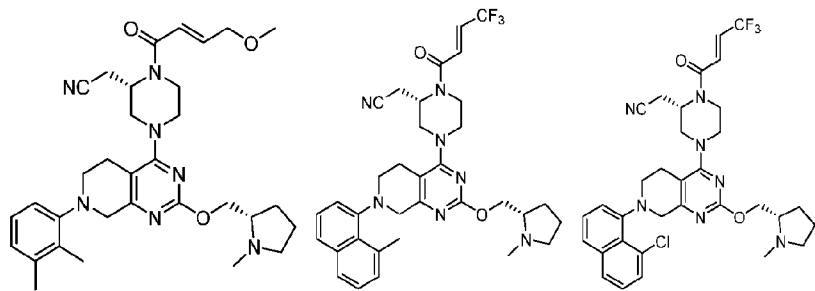
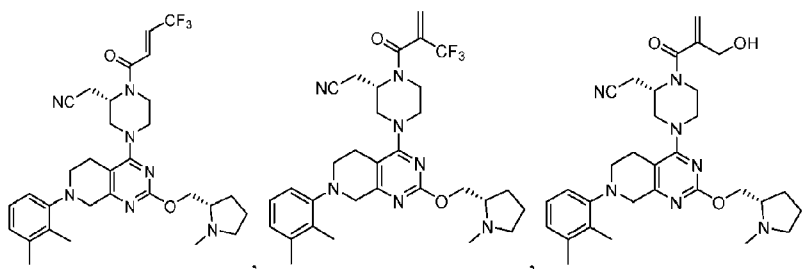


5

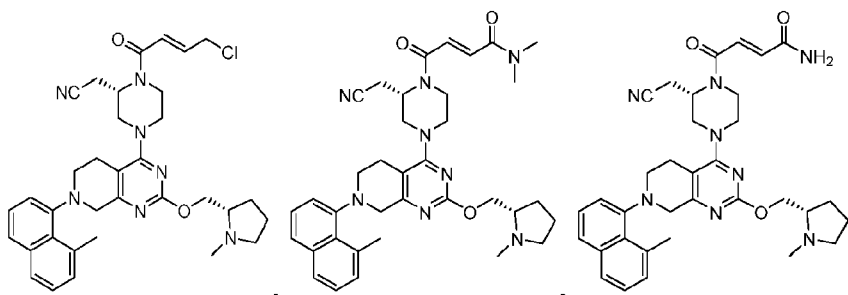
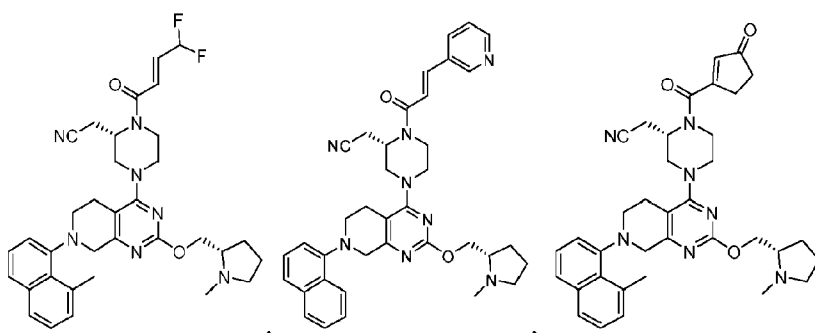


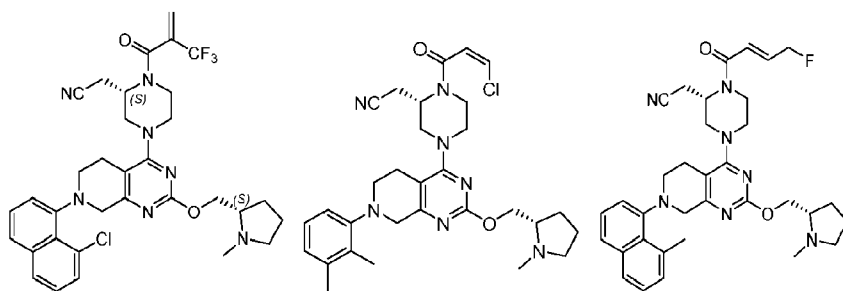
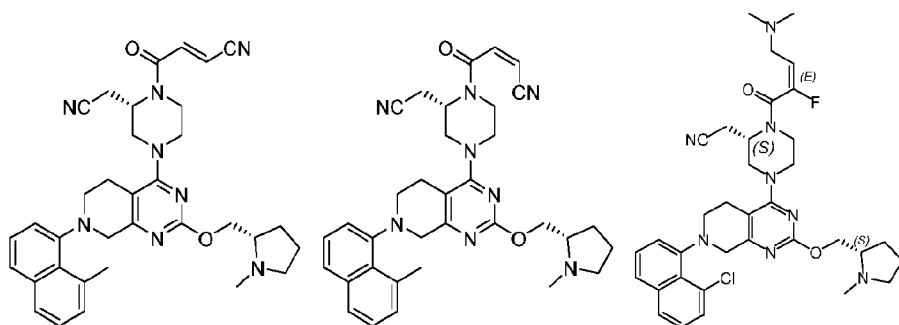
5



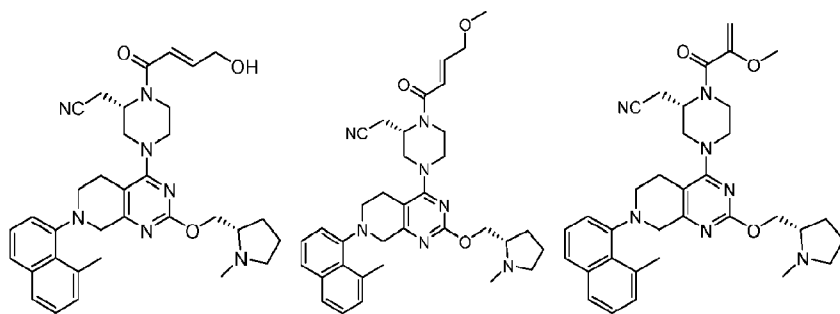
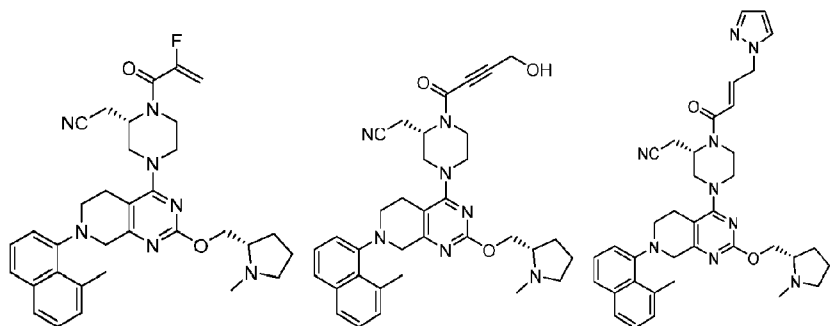


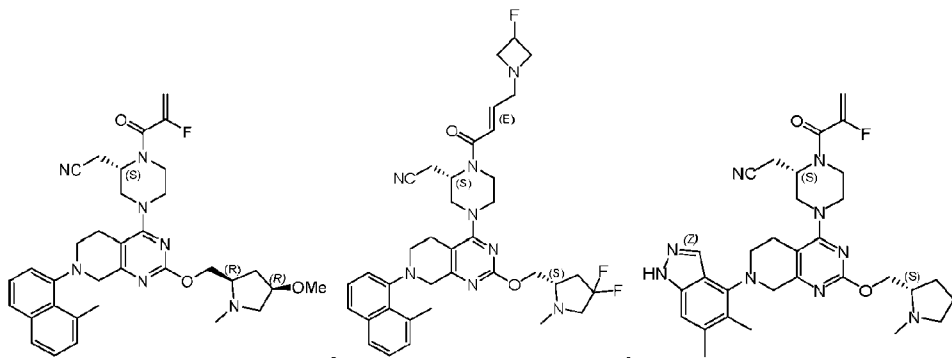
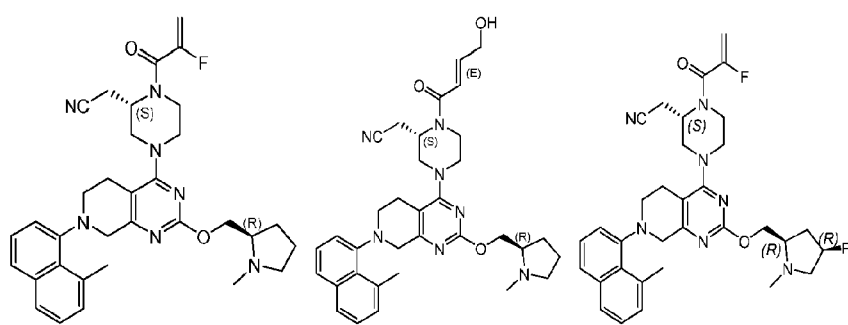
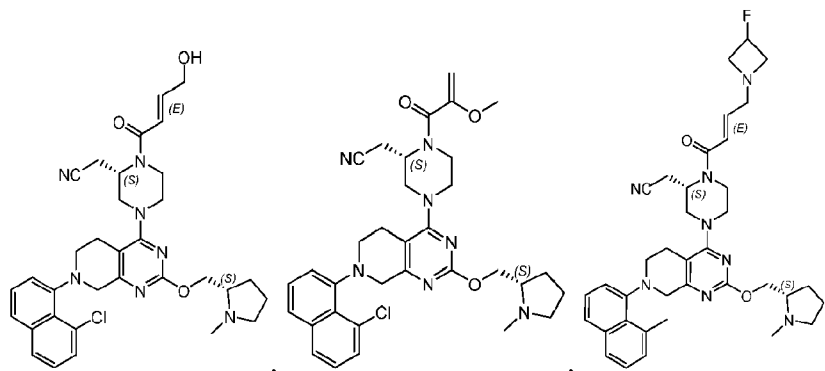
5



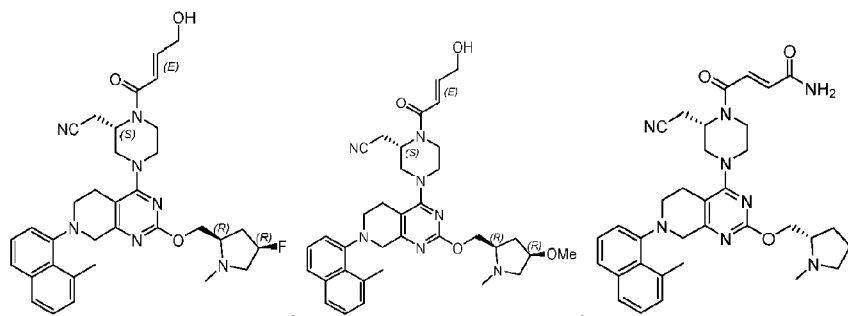


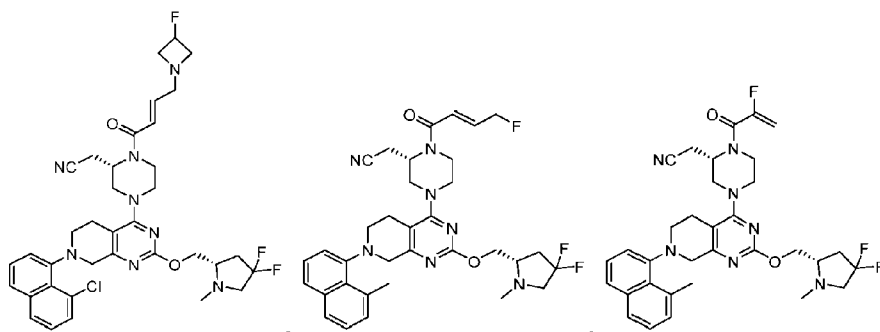
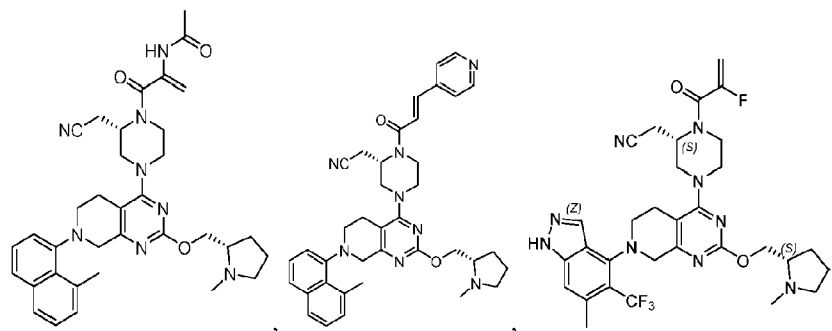
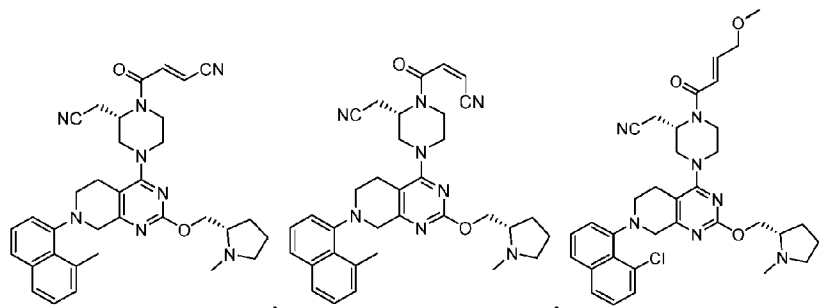
5



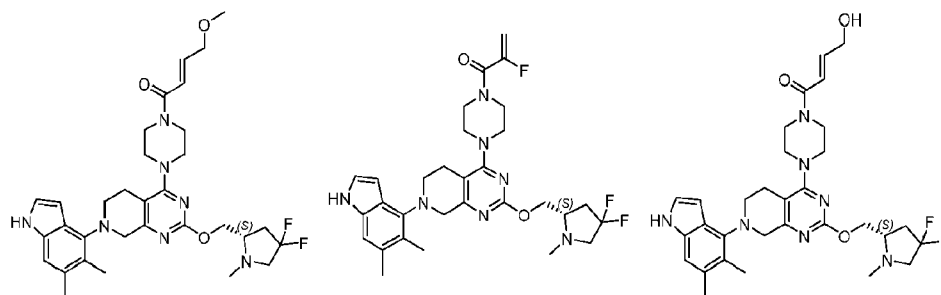
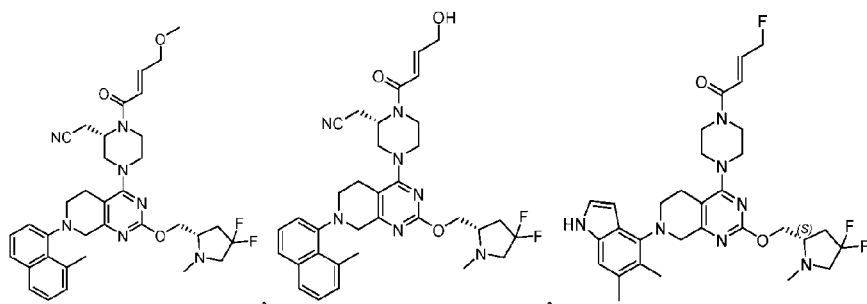


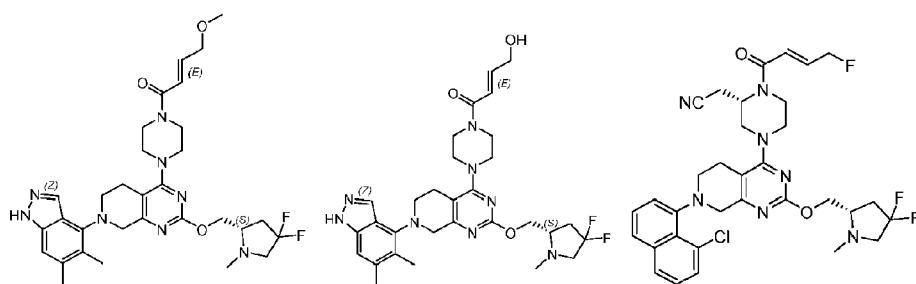
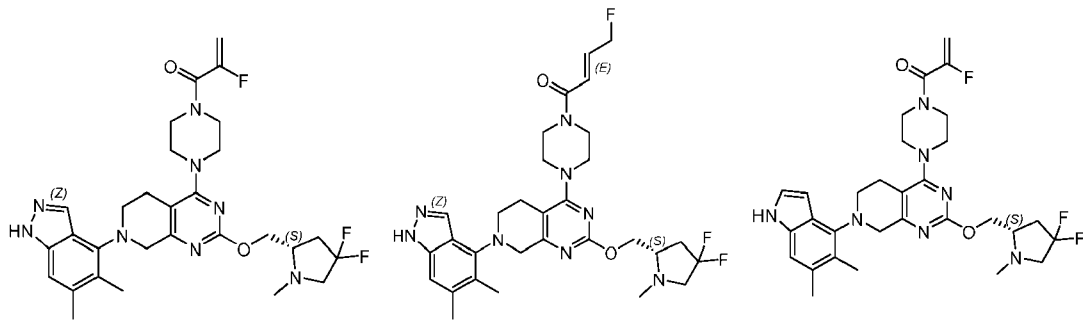
5



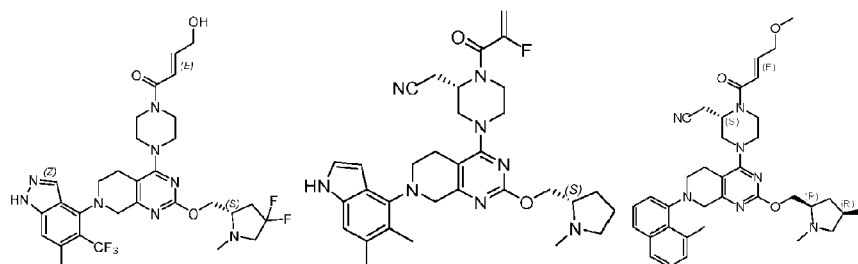
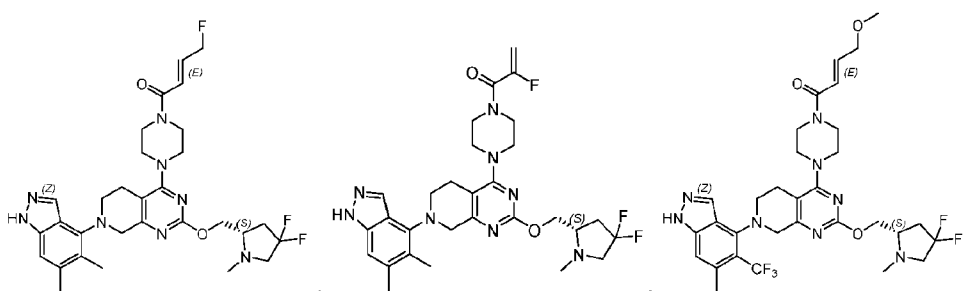
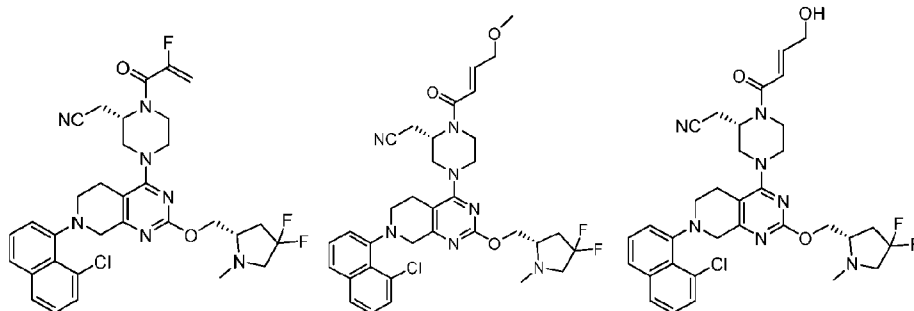


5

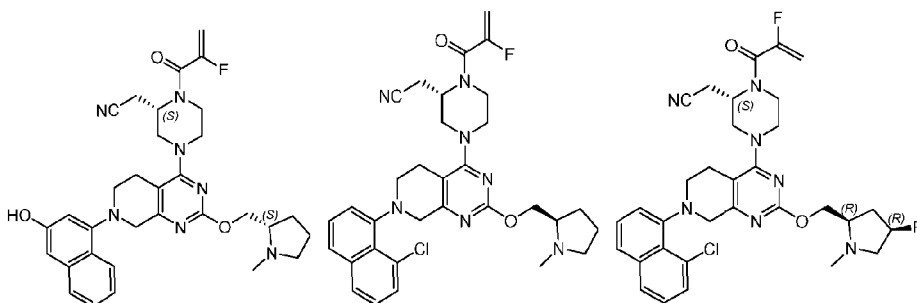
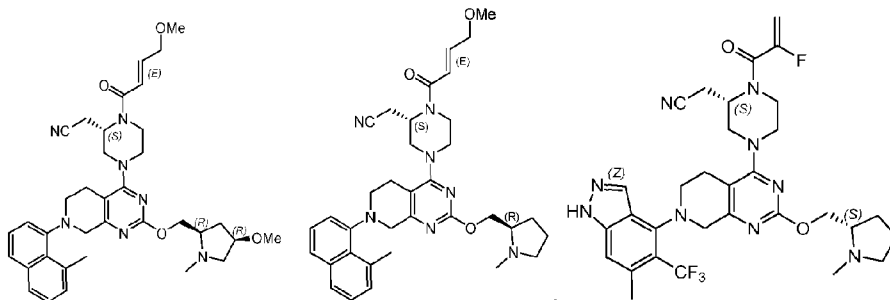




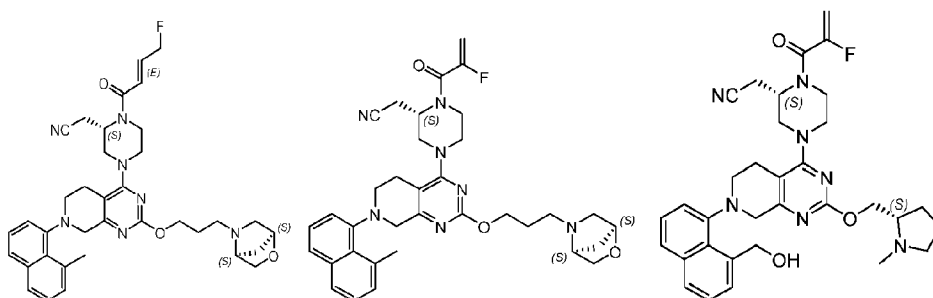
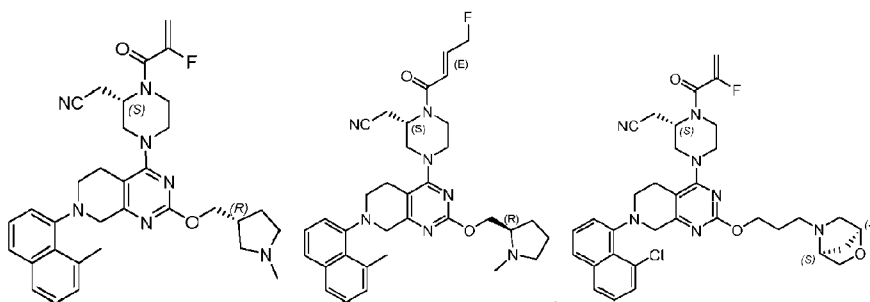
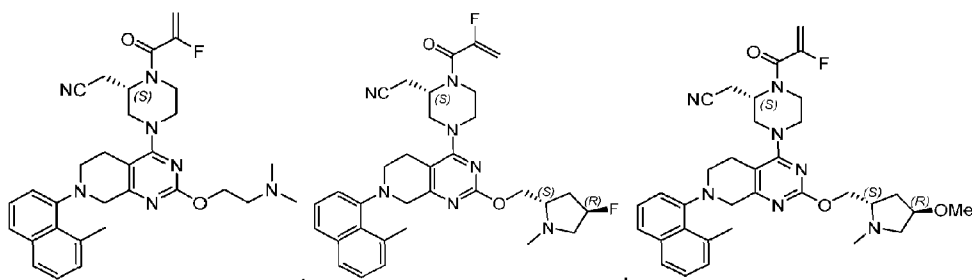
5



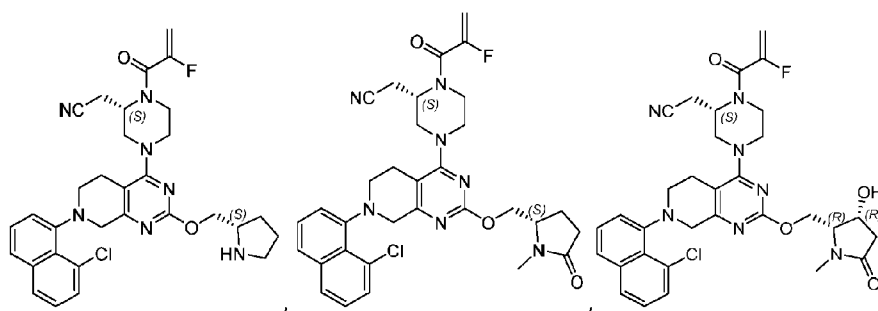
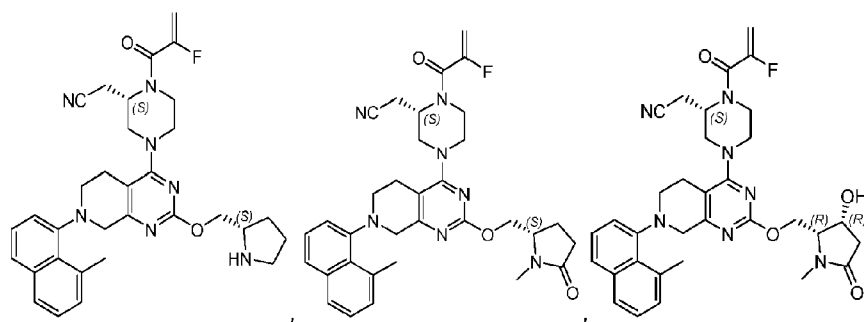
10



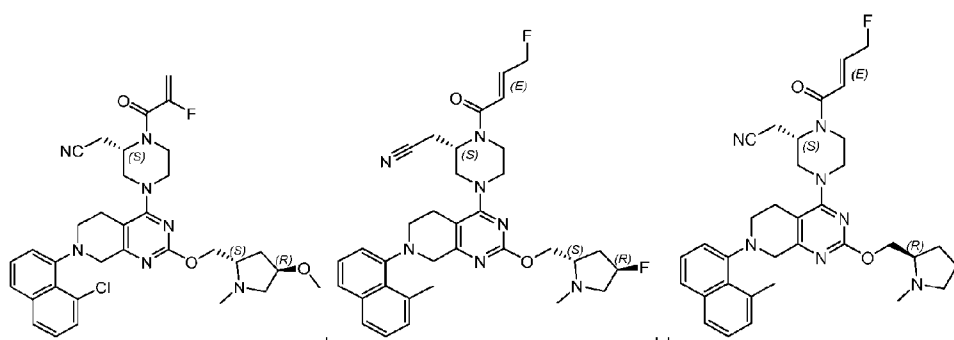
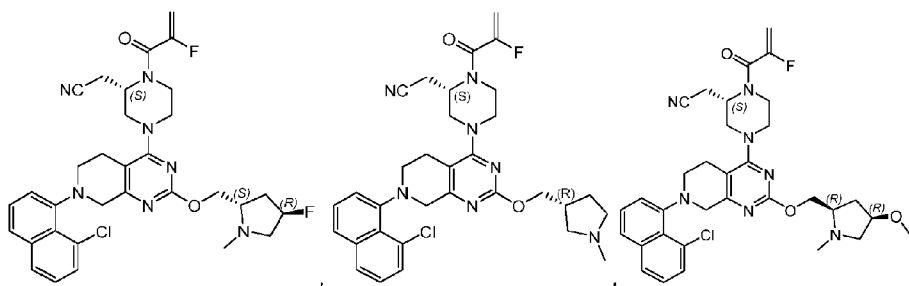
5

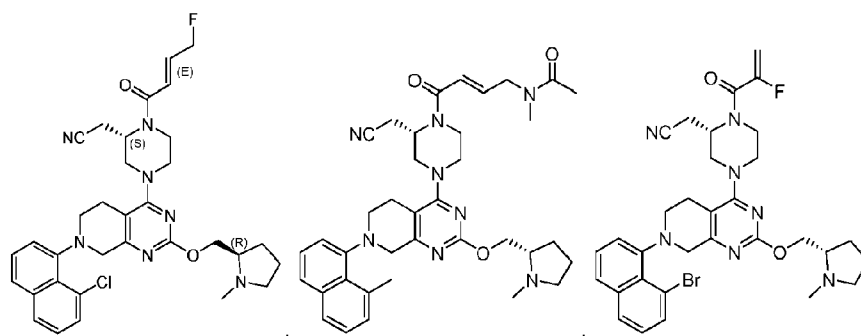
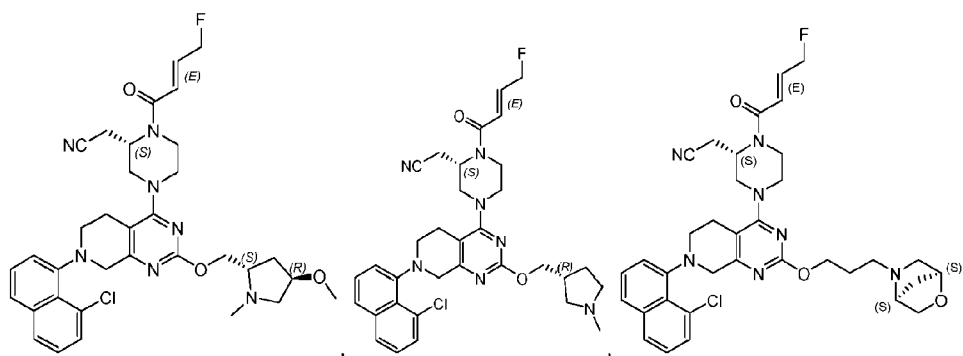
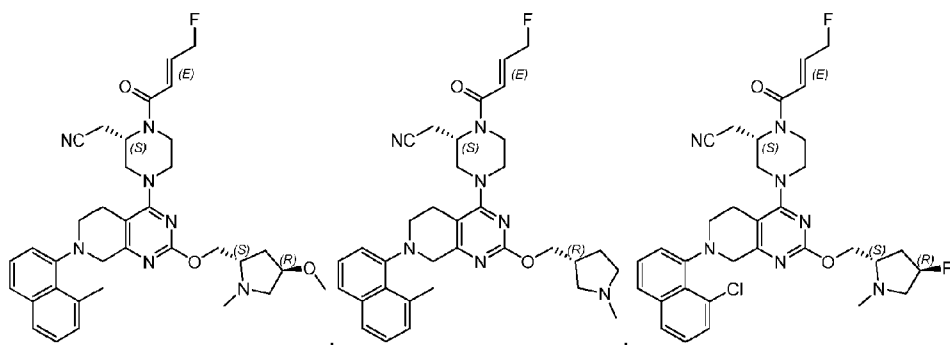


10

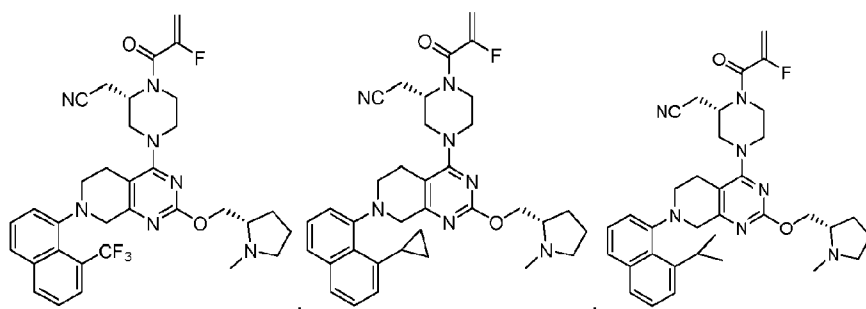


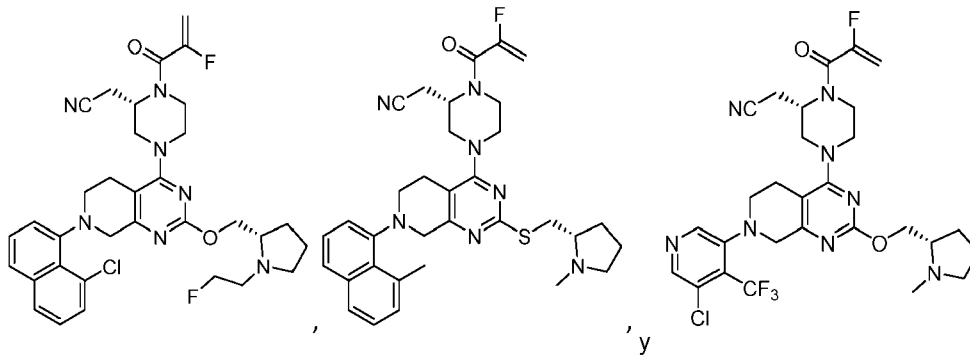
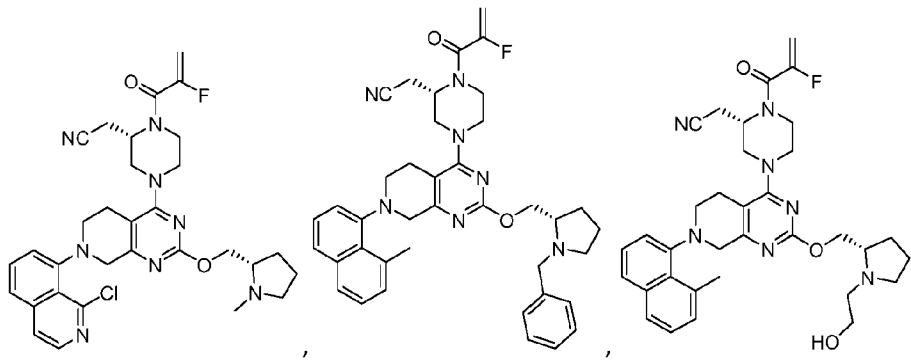
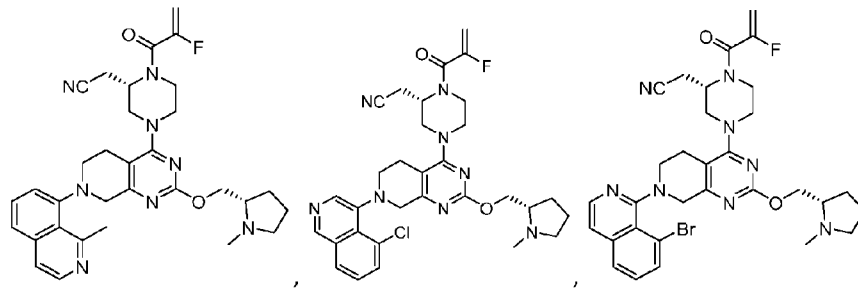
5





5



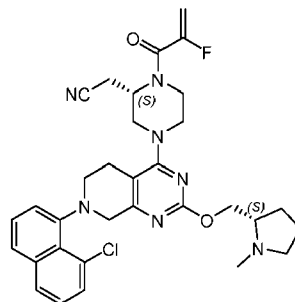


5

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

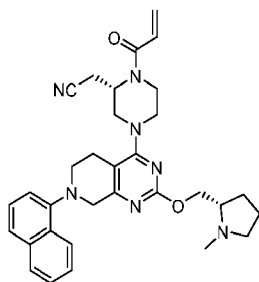
En la presente invención, el inhibidor de KRas G12C es:

10



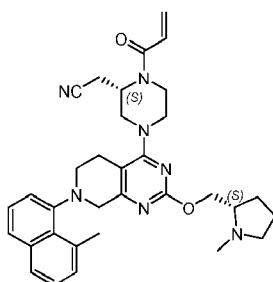
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15 El inhibidor de KRas G12C de referencia:



se denomina en el presente documento Ejemplo de referencia N.º 234.

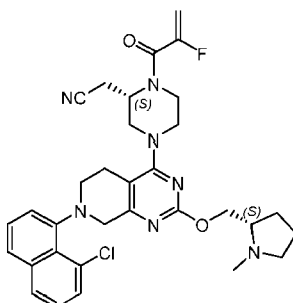
5 El inhibidor de KRas G12C de referencia:



se denomina en el presente documento Ejemplo de referencia N.º 359.

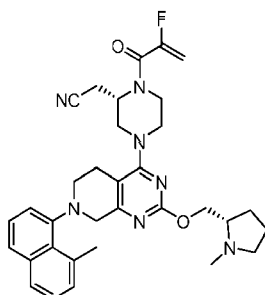
10

El inhibidor de KRas G12C utilizado en la presente invención es:



15 (también denominado en el presente documento Ejemplo N.º 478) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

El inhibidor de KRas G12C de referencia:



20

se denomina en el presente documento Ejemplo de referencia N.º 507.

En una realización, el compuesto inhibidor de KRas G12C utilizado en la presente invención incluye sales de ácido trifluoroacético del compuesto.

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 inhibidores de KRas G12C y también proporcionan vías de síntesis detalladas para la preparación de cada inhibidor de KRas G12C divulgado en el presente documento.

Los inhibidores de cinasas de la familia Src y los compuestos de KRas G12C o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos de la presente invención pueden formularse en composiciones farmacéuticas.

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

En otro aspecto, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un inhibidor de cinasas de la familia Src y un inhibidor de KRas G12C de acuerdo con la invención y un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico. El inhibidor de cinasas de la familia Src 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 cinasas de la familia Src 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 sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico) 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 naftaleno-sulfónico, 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 contraión, incluyendo cloruro, bromuro, yoduro, -O-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.

COADMINISTRACIÓN

El inhibidor de cinasas de la familia Src y el inhibidor de KRas G12C 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 cinasas de la familia Src y/o un inhibidor de KRas G12C para su uso en los métodos pueden ser para su uso simultáneo, por separado o secuencial. En una realización, el inhibidor de cinasas de la familia Src se administra antes de la administración del inhibidor de KRas G12C de la presente invención. En otra realización, el inhibidor de cinasas de la familia Src se administra después de la administración del compuesto inhibidor de KRas G12C de la presente invención. En otra realización, el inhibidor de cinasas de la familia Src se administra aproximadamente al mismo tiempo que la administración del compuesto

inhibidor de KRas G12C de la presente invención.

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 inhibidor de KRas G12C o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el inhibidor de cinasas de la familia Src, no tienen por qué administrarse prácticamente al mismo tiempo ni en ningún orden.

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 y el inhibidor de cinasas de la familia Src se dosifican cada uno a sus respectivas DMT. En una realización, el inhibidor de KRas G12C se dosifica a su DMT y el inhibidor de cinasas de la familia Src se dosifica en una cantidad inferior a su DMT. En una realización, el inhibidor de KRas G12C se dosifica en una cantidad inferior a su DMT y el inhibidor de cinasas de la familia Src se dosifica a su DMT. En una realización, el inhibidor de KRas G12C y el inhibidor de cinasas de la familia Src se dosifican cada uno por debajo 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 inhibidor de KRas G12C de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por día (es decir, en intervalos de aproximadamente 24 horas) (es decir, 1 V.D.). En otra realización, se administran dos dosis del inhibidor de KRas G12C de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por día (es decir, 2 V.D.). En otra realización, se administran tres dosis del inhibidor de KRas G12C de la presente invención al día (es decir, 3 V.D.).

En una realización, el inhibidor de cinasas de la familia Src se administra 1 V.D. En otra realización, el inhibidor de cinasas de la familia Src se administra 2 V.D. En otra realización, el inhibidor de cinasas de la familia Src de la invención se administra 3 V.D.

En una realización, se administra una dosis única del inhibidor de KRas G12C de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el inhibidor de cinasas de la familia Src una vez al día.

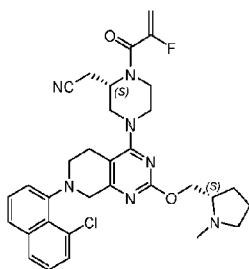
El inhibidor de la familia Src utilizado en la presente invención es dasatinib (N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-((6-(4-(2-hidroxi)etil)piperazin-1-il)-2-metilpirimidin-4-il)amino)tiazol-5-carboxamida). Otros inhibidores de referencia de las cinasas de la familia Src incluyen: ponatinib (3-(imidazo[1,2-b]piridazin-3-iletinil)-4-metil-N-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometil)fenil)benzamida); vandetanib (N-(4-bromo-2-fluorofenil)-6-metoxi-7-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)quinazolin-4-amina); bosutinib (4-((2,4-dicloro-5-metoxifenil)amino)-6-metoxi-7-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi)quinolina-3-carbonitrilo); saracatinib (N-(5-clorobenzo[d][1,3]dioxol-4-il)-7-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi)-5-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)quinazolin-4-amina); KX2-391 (N-bencil-2-(5-(4-(2-morfolinoetoxi)fenil)piridin-2-il)acetamida); bafetinib (N-[3-(4,5'-bipirimidin-2-ilamino)-4-metilfenil]-4-[3(S)-(dimetilamino)pirrolidin-1-ilmetil]-3-(trifluorometil)benzamida); SU6656 ((Z)-N,N-dimetil-2-oxo-3-((4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-2-il)metilen)indolina-5-sulfonamida); PP1 (1-(*tert*-butil)-3-(*p*-tolil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina); y WH-4-023 ((2,4-dimetoxifenil)(2-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)pirimidin-4-il)carbamato de 2,6-dimetilfenilo); y KX-01(N-bencil-2-[5-[4-[2-(4-morfolinil)etoxi]fenil]piridin-2-il]acetamida).

TERAPIAS DE COMBINACIÓN

En un aspecto de la invención, en el presente documento se proporciona una combinación de un inhibidor de cinasas de la familia Src 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 una combinación de un inhibidor de cinasas de la familia Src y un inhibidor de KRAS G12C de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde el cáncer es cáncer de pulmón no microcítico.

La divulgación también proporciona una combinación de un inhibidor de cinasas de la familia Src y un inhibidor de KRAS G12C 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 inhibidor de KRas G12C y un inhibidor de cinasas de la familia Src de la presente invención, o sales farmacéuticamente aceptables o composiciones farmacéuticas de los mismos, en donde el inhibidor de cinasas de la familia Src aumenta sinérgicamente la sensibilidad de la célula cancerosa al inhibidor de KRas G12C. En una realización, el contacto se realiza *in vitro*. En una realización, el contacto se realiza *in vivo*.

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 Src. El inhibidor de Src es dasatinib.

5 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.

10 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 el presente documento y 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.

15 Las composiciones se usan para 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 una combinación de un inhibidor de cinasas de la familia Src y un inhibidor de KRas G12C de la presente invención, o sales farmacéuticamente aceptables o composiciones farmacéuticas de los mismos, en donde el inhibidor de cinasas de la familia Src aumenta sinérgicamente la sensibilidad del cáncer asociado a KRas G12C al inhibidor de KRas G12C, en donde el cáncer es cáncer de pulmón no microcítico.

20 En una realización, la cantidad terapéuticamente eficaz de la combinación de un inhibidor de cinasas de la familia Src y un inhibidor de KRas G12C de la presente invención, o sales o composiciones farmacéuticas farmacéuticamente aceptables de los mismos, 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 cinasas de la familia Src y un inhibidor de KRas G12C de la presente invención, o sales o composiciones farmacéuticas farmacéuticamente aceptables de los mismos, 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 cinasas de la familia Src y un inhibidor de KRas G12C de la presente invención, o sales o composiciones farmacéuticas farmacéuticamente aceptables de los mismos, 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 cinasas de la familia Src y un inhibidor de KRas G12C de la presente invención, o sales o composiciones farmacéuticas farmacéuticamente aceptables de los mismos, 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 cinasas de la familia Src y un inhibidor de KRas G12C de la presente invención, o sales o composiciones farmacéuticas farmacéuticamente aceptables de los mismos, 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. El inhibidor de KRas G12C es un compuesto N.º 478, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El inhibidor de Src es dasatinib. La combinación terapéutica comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del Ejemplo N.º 478 y dasatinib. La combinación es para su uso en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico.

25 En otra realización, el inhibidor de cinasas de la familia Src se administra en combinación con el inhibidor de KRas G12C una vez que se ha observado progresión de la enfermedad para la monoterapia con 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. El inhibidor de KRas G12C es un compuesto N.º 478, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El inhibidor de Src es dasatinib. La combinación terapéutica comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del Ejemplo N.º 478 y dasatinib. La combinación es útil para tratar el cáncer de pulmón no microcítico.

30 Las composiciones proporcionadas en el presente documento se usan en el tratamiento del cáncer de pulmón no

microcítico.

En el presente documento también se proporciona una combinación de un inhibidor de cinasas de la familia Src y un inhibidor de KRAS G12C 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 una combinación de un inhibidor de la familia Src y un inhibidor de KRas G12C de la presente invención, o sales farmacéuticamente aceptables o composiciones farmacéuticas de los mismos, en donde el inhibidor de cinasas de la familia Src aumenta sinérgicamente la sensibilidad del cáncer asociado a KRas G12C al inhibidor de KRas G12C, en donde el cáncer es cáncer de pulmón no microcítico. El inhibidor de KRas G12C es un compuesto N.º 478, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El inhibidor de Src es dasatinib. La combinación terapéutica comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del Ejemplo N.º 478 y dasatinib. La combinación es útil para tratar el cáncer de pulmón no microcítico.

En una realización, el inhibidor de KRas G12C se administra en forma de cápsula durante el período de tiempo. En una realización, una formulación de comprimido o cápsula del inhibidor de KRas G12C 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 15 mg a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 95 mg, de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 90 mg, de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 85 mg, de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 80 mg, de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 75 mg, de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 70 mg, de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 65 mg, de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 60 mg, de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 55 mg, de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 45 mg, de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 40 mg, de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 35 mg, de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 30 mg, de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 25 mg, de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 20 mg, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 95 mg, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 90 mg, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 85 mg, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 80 mg, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 75 mg, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 70 mg, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 65 mg, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 60 mg, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 55 mg, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 45 mg, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 40 mg, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 35 mg, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 30 mg, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 25 mg, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 20 mg, de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 95 mg, de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 90 mg, de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 85 mg, de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 80 mg, de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 75 mg, de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 70 mg, de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 65 mg, de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 60 mg, de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 55 mg, de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 45 mg, de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 40 mg, de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 35 mg, de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 30 mg, de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 25 mg, de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 20 mg, de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 95 mg, de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 90 mg, de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 85 mg, de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 80 mg, de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 75 mg, de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 70 mg, de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 65 mg, de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 60 mg, de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 55 mg, de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 45 mg, de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 40 mg, de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 35 mg, de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 30 mg, de aproximadamente 35 mg a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 35 mg a aproximadamente 95 mg, de aproximadamente 35 mg a aproximadamente 90 mg, de aproximadamente 35 mg a aproximadamente 85 mg, de aproximadamente 35 mg a aproximadamente 80 mg, de aproximadamente 35 mg a aproximadamente 75 mg, de aproximadamente 35 mg a aproximadamente 70 mg, de aproximadamente 35 mg a aproximadamente 65 mg, de aproximadamente 35 mg a aproximadamente 60 mg, de aproximadamente 35 mg a aproximadamente 55 mg, de aproximadamente 35 mg a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 35 mg a aproximadamente 45 mg, de aproximadamente 35 mg a aproximadamente 40 mg, de aproximadamente 35 mg a aproximadamente 35 mg, de aproximadamente 35 mg a aproximadamente 30 mg, de aproximadamente 35 mg a aproximadamente 25 mg, de aproximadamente 35 mg a aproximadamente 20 mg, de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 95 mg, de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 90 mg, de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 85 mg, de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 80 mg, de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 75 mg, de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 70 mg, de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 65 mg, de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 60 mg, de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 55 mg, de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 45 mg, de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 40 mg, de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 35 mg, de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 30 mg, de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 25 mg, de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 20 mg, de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 15 mg, de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 10 mg, de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 5 mg, de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 0 mg).

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 el inhibidor de KRas G12C de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con un inhibidor de cinasas de la familia Src.

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 sinérgica. 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 sinérgico si Y_O es mayor que Y_P .

En algunas realizaciones, "efecto sinérgico", 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 cinasas de la familia Src o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo 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 superior a la suma del efecto observado cuando un inhibidor de KRas G12C o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, un compuesto seleccionado del compuesto de los Ejemplos N.º 1-527, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, Ejemplo N.º 234, 359, 478 o 507 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y un inhibidor de cinasas de la familia Src o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administran solos. El inhibidor de KRas G12C es un compuesto N.º 478 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El inhibidor de Src es dasatinib. La combinación terapéutica comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del Ejemplo N.º 478 y dasatinib.

En algunas realizaciones, los métodos proporcionados 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 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 50 %, del 40 % al 45 %, del 40 % al 40 %, del 45 % al 99 %, 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 50 % al 50 %, 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 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 60 % al 60 %, del 60 % al 55 %, del 60 % al 50 %, del 60 % al 45 %, del 60 % al 40 %, del 60 % al 35 %, del 60 % al 30 %, del 60 % al 25 %, del 60 % al 20 %, del 60 % al 15 %, del 60 % al 10 %, del 60 % al 5 %, 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 %

invención y un inhibidor de cinasas de la familia Src inhibe sinérgicamente el crecimiento de estirpes celulares tumorales que expresan KRas G12C.

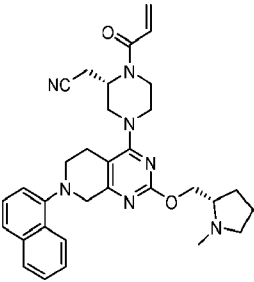
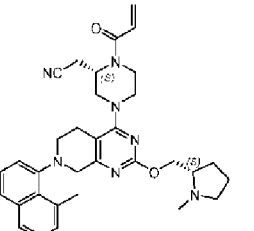
Se reunió un panel de 8 estirpes celulares de cáncer de pulmón y 1 de cáncer colorrectal con mutaciones de KRas G12C para determinar si combinar inhibidores de cinasas de la familia Src, con inhibidores de KRas G12C de ejemplo divulgados en el presente documento da como resultado una actividad sinérgica. La colección incluía NCI-H1373 (ATCC CRL-5866); NCI-H1792 (ATCC CRL-5895); NCI-H2030 (ATCC CRL-5985); NCI-H2122 (ATCC CRL-5985); HCC1171 (KCLB 71171); HCC44 (DSMZ ACC-534); LU99 (RCB1900); SW1573 (ATCC CRL-2170) 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 µl 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 µl 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 ejemplo de Fórmula (I) y una dilución de agente único de 5 puntos del inhibidor de cinasas de la familia Src. Las diluciones utilizadas para el inhibidor de KRas G12C y el inhibidor de cinasas de la familia Src, 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 para cada compuesto como se divulga en la solicitud PCT internacional pendiente WO 2019099524. Los Ejemplos N.º 234, 359 y 507 son ejemplos de referencia.

- 5 Se preparó una placa de dosificación intermedia 10X en medio RPMI sin suero que contenía diluciones de agente único en serie de inhibidor de KRas G12C de ejemplo o el inhibidor de cinasas de la familia Src. Además, como muestras de ensayo se preparó una matriz de 40 combinaciones de dilución del inhibidor de KRas G12C de ejemplo y el inhibidor de cinasas de la familia Src.
- 10 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.
- 15 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.
- 20 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 de los inhibidores de cinasas de la familia Src combinados con inhibidores de KRas G12C contra estirpes celulares de KRas G12C

Inhibidor de la familia Src	Dasatinib	Dasatinib	Dasatinib	Dasatinib	Dasatinib	Vandetanib	Vandetanib	Vandetanib	KX-01	Saracatinib	Ponatinib
N.º de ejemplo de KRas G12C	234	507	359	478	359	478	359	478	507	507	234
Estirpe celular											
H1373	53,9	40,8	76,8	46,0	33,1	24,1	12,8	29,4	28,6		
H1792	42,9	10,1	34,2	25,9	15,3	23,5	7,6	-6,5	32,4		
H2030	59,0	48,9	49,4	38,9	31,5	12,3	14,4	21,1	17,7		
H2122	73,4	28,9	58,3	44,4	33,9	26,9	14,4	20,1	24,5		
HCC1171	51,9	33,0	32,2	29,4	51,9	60,1	19,8	60,4	11,9		
HCC44	32,3	27,0	40,6	59,1	4,8	-8,8	12,4	-41,0	14,3		
LU99	59,0	51,4	43,8	43,2	-1,9	15,4	11,0	11,7	21,7		
SW1573	31,4	-10,3	12,7	-21,1	-16,0	-6,9	4,9	6,1	16,3		
SW837	38,4	48,9	28,8	37,0	16,3	10,7	24,5	16,2	22,2		

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 Src con el inhibidor de KRas G12C de la presente invención en una mayoría de estirpes celulares que albergan una mutación de KRas G12C enumeradas en la Tabla 1 que son menos sensibles al inhibidor de KRas G12C de agente único, aumentando de este modo la sensibilidad de la estirpe celular de KRas G12C a la combinación del inhibidor de KRas G12C.

EJEMPLO B

Modelos *in vivo* para examinar combinaciones de inhibidores de KRas G12C más inhibidores de cinasas de la familia Src

Se inocularon en el flanco posterior derecho ratones atímicos/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 produjo 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 cinasas de la familia Src a una concentración que produjo 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 en combinación con la dosis de agente único del inhibidor de cinasas de la familia Src. El período de tratamiento varió de una estirpe celular a otra, pero normalmente fue 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: $0,5 \times (\text{Largo} \times \text{Ancho})^2$. Un mayor grado de inhibición del crecimiento tumoral para la combinación en este modelo demuestra 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, el Día 1, se inocularon 20 ratones atímicos/atímicos en la extremidad posterior derecha con 5×10^6 células H2122. Cuando el volumen tumoral alcanzó 300 mm³ (Día 11), a 5 ratones de cada uno de los cuatro grupos se les administró v.o. a diario durante 21 días: vehículo solo (Captisol al 10 %), 100 mg/kg del inhibidor de KRas G12C Compuesto 478 (Captisol al 10 % en tampón de citrato 50 mM, pH 5.0), 50 mg/kg del inhibidor de cinasas de la familia Src Dasatinib (metilcelulosa al 0,5 %/Tween-80 al 0,4 %) o 100 mg/kg del Compuesto 478 inhibidor de KRas G12C y 50 mg/kg de Dasatinib. Los volúmenes tumorales se midieron en los días preespecificados que se exponen a continuación. Los volúmenes tumorales para los cinco ratones por grupo se promediaron y se publican en la Tabla 2.

Tabla 2

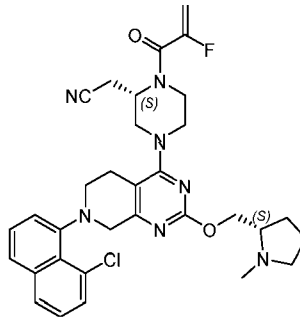
Volúmenes tumorales promedio (mm ³) de ratones tratados con agentes únicos y en combinación				
Días desde la inoculación	Vehículo	Compuesto 478	Dasatinib	Combinación de Compuesto 478 + Dasatinib
11	325	325	324	330
13	520	340	492	328
15	689	338	596	325
18	955	382	820	313
20	1127	462	938	327
22	1351	479	1086	299
25	1505	493	1216	336

Como se muestra en la Tabla 2, la administración del Compuesto 478 o Dasatinib como agente único presentó una inhibición del crecimiento tumoral del 82,8 % y del 23,5 % el Día 20 (Día de tratamiento 9), respectivamente. La combinación del inhibidor de cinasas de la familia Src Dasatinib y el Compuesto 478 dio como resultado una inhibición del crecimiento tumoral del 99,7 % el Día 20, un aumento del 16,9 % en comparación con la administración del Compuesto 478 como agente único. 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 por separado, demostrando una eficacia antitumoral *in vivo* potenciada de la combinación contra un cáncer que expresa KRas G12C.

REIVINDICACIONES

1. Una combinación de un inhibidor de cinasas de la familia Src 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 cinasas de la familia Src, y un inhibidor de KRAS G12C,

en donde el inhibidor de cinasas de la familia Src es dasatinib,
 en donde el inhibidor de KRas G12C es:



10

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y
 en donde el cáncer es cáncer de pulmón no microcítico.

15 2. Una composición farmacéutica, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación de un inhibidor de cinasas de la familia Src y un inhibidor de KRas G12C de acuerdo con la reivindicación 1, y un excipiente farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico.

20 3. La combinación de un inhibidor de cinasas de la familia Src y un inhibidor de KRAS G12C para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la cantidad terapéuticamente eficaz del inhibidor de KRas G12C en la combinación es de entre 0,01 y 100 mg/kg por día.