

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202190749** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2021.07.09

(51) Int. Cl. *A61K 31/18* (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61K 31/4523 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2019.09.09

(54) **СПОСОБЫ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ**

(31) **62/729,189**

(32) **2018.09.10**

(33) **US**

(86) **PCT/US2019/050227**

(87) **WO 2020/055756 2020.03.19**

(71) Заявитель:
**МИРАТИ ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК.
(US)**

(72) Изобретатель:

**Энгстром Ларс Даниэль, Аранда
Рут Вэй, Олсон Питер, Кристенсен
Джеймс Гейл, Халлин Джилл (US)**

(74) Представитель:

Хмара М.В. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к способам комбинированной терапии для лечения раковых заболеваний, связанных с KRas G12C. В частности, настоящее изобретение относится к способам лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающим введение субъекту терапевтически эффективного количества комбинации универсального ингибитора семейства ErbB и ингибитора KRAS G12C формулы (I), формулы I-A или формулы I-B, к фармацевтическим композициям, содержащим терапевтически эффективные количества ингибиторов, к наборам, содержащим композиции, и к способам их применения.

A1

202190749

202190749

A1

СПОСОБЫ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

5 [0001] Настоящее изобретение относится к способам комбинированной терапии, подходящим для лечения рака. В частности, настоящее изобретение относится к терапевтически эффективным комбинациям универсального ингибитора семейства ErbB и ингибитора KRas G12C, к фармацевтическим композициям, содержащим указанные ингибиторы, к наборам, содержащим композиции, и к способам их
10 применения.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002] Гомолог вирусного онкогена крысиной саркомы Кирстена 2 («KRas») представляет собой небольшую ГТФазу и является членом семейства онкогенов Ras. KRas служит молекулярным переключателем, который циклически переключается между неактивным (связанным с ГДФ) и активным (связанным с ГТФ) состояниями для передачи предшествующих клеточных сигналов, поступающих от нескольких тирозинкиназ, на последующие эффекторы каскада, регулирующие разнообразные процессы, включая пролиферацию клеток (например, см. Alamgeer et al., (2013) Current Opin Pharmacol. 13:394-401).

[0003] Влияние активированного KRas на злокачественные образования было замечено более тридцати лет назад (например, см. Santos et al., (1984) Science 223:661-664). Нарушение экспрессии KRas происходит примерно в 20% от всех случаев раковых заболеваний, и онкогенные мутации KRas, которые стабилизируют связывание ГТФ и приводят к конститутивной активации KRas и последующей сигнальной системы, отмечаются примерно в 25 -30% случаев аденокарциномы легкого. (например, см. Samatar and Poulidakos (2014) Nat Rev Drug Disc 13(12): 928-942 doi: 10.1038/nrd428). Однонуклеотидные замены, которые вызывают миссенс-мутации в кодонах 12 и 13 первичной аминокислотной последовательности KRas, составляют примерно 40% от указанных драйверных мутаций KRas при аденокарциноме легкого, причем трансверсия G12C является наиболее распространенной активирующей мутацией (например, см. Dogan et al., (2012) Clin Cancer Res. 18(22):6169-6177, опубликовано в сети Интернет 26 сентября 2012 года. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-3265).

[0004] Хорошо изученная роль KRas при злокачественных образованиях и обнаружение указанных распространенных мутаций KRas при разных типах опухолей

сделали KRas крайне привлекательной мишенью для терапии рака в фармацевтической промышленности. Несмотря на ведущиеся в течение тридцати лет крупномасштабные исследовательские работы по разработке ингибиторов KRas для лечения рака, ни один ингибитор KRas не демонстрировал достаточную
5 безопасность и/или эффективность для одобрения регулирующими органами (например, см. McCormick (2015) Clin Cancer Res. 21 (8):1797-1801).

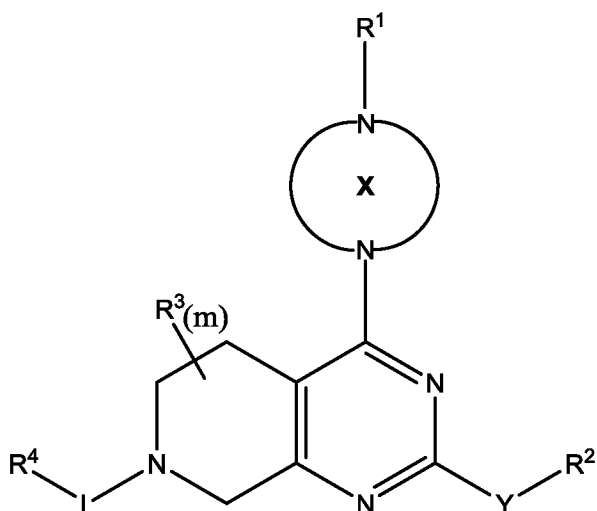
[0005] Соединения, которые ингибируют активность KRas, по-прежнему крайне желательны и являются объектом исследований, включая соединения, которые разрушают эффекторы, такие как факторы обмена гуаниновых нуклеотидов
10 (например, см. Sun et al., (2012) Agnew Chem Int Ed Engl. 51(25):6140-6143 doi: 10.1002/anie.201201358), а также направленно воздействуют на KRas G12C (например, см. Ostrem et al., (2013) Nature 503:548-551). Очевидно, что сохраняется постоянный интерес и принимаются попытки для разработки ингибиторов KRas, в частности, ингибиторов активирующих мутантов KRas, включая KRas G12C.

15 [0006] Несмотря на то, что ингибиторы KRas G12C, описанные в настоящем документе, представляют собой высокоактивные ингибиторы ферментной активности KRas G12C и при использовании в качестве единственного агента проявляют активность, ингибирующую пролиферацию клеточных линий, имеющих мутацию KRas G12C, *in vitro*, относительная активность и/или наблюдаемый максимальный
20 эффект для любого данного ингибитора KRas G12C могут быть разными для разных клеточных линий с мутантным KRAS. Причина или причины для наблюдаемого спектра активности и максимального эффекта до конца не выяснена(-ы), но, по-видимому, определенные клеточные линии обладают отличной от остальных внутренней устойчивостью. Таким образом, существует необходимость в разработке
25 альтернативных подходов для максимизации активности, эффективности, терапевтического индекса и/или клинического благоприятного действия ингибиторов KRas G12C *in vitro* и *in vivo*.

[0007] Комбинированная терапия согласно настоящему изобретению, согласно одному из аспектов, синергически повышает активность ингибиторов KRas G12C, что
30 приводит к повышению эффективности ингибиторов KRas G12C, описанных в настоящем документе. Комбинированная терапия согласно настоящему изобретению, согласно другому аспекту, обеспечивает улучшенное клиническое благоприятное действие у пациентов по сравнению с лечением ингибиторами KRas G12C, описанными в настоящем документе, в качестве единственного агента.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0008] Согласно одному из аспектов изобретения в настоящем документе предложены способы лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества комбинации универсального ингибитора семейства ErbB и ингибитора KRAS G12C формулы (I):



Формула (I)

[0009] или его фармацевтически приемлемой соли, где:

10 [0010] X представляет собой 4-12-членное насыщенное или частично насыщенное моноциклическое, мостиговое или спироциклическое кольцо, причем насыщенное или частично насыщенное моноциклическое кольцо необязательно замещено одним или более R⁸;

[0011] Y представляет собой связь, O, S или NR⁵;

15 [0012] R¹ представляет собой -C(O)C(R^A) $\overset{\text{-----}}{\parallel}$ C(R^B)_p или -SO₂C(R^A) $\overset{\text{-----}}{\parallel}$ C(R^B)_p;

[0013] R² представляет собой водород, алкил, гидроксиалкил, дигидроксиалкил, алкиламинилалкил, диалкиламинилалкил, -Z-NR⁵R¹⁰, гетероцикл, гетероциклилалкил, арил, гетероарил или гетероарилалкил, причем каждый из Z, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила может
20 быть необязательно замещен одним или более R⁹;

[0014] Z представляет собой C1 – C4 алкилен;

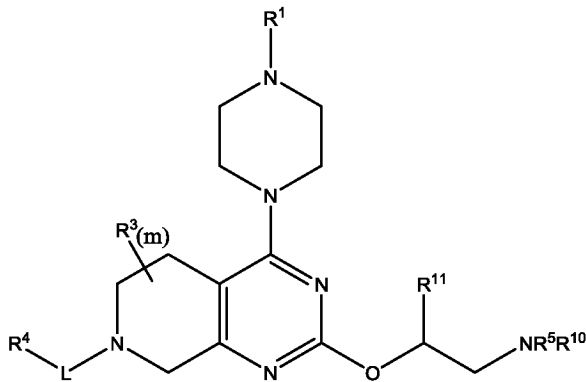
[0015] каждый R³ независимо представляет собой C1 – C3 алкил, оксо или галогеналкил;

[0016] L представляет собой связь, -C(O)- или C1 – C3 алкилен;

25 [0017] R⁴ представляет собой водород, циклоалкил, гетероцикл, арил, аралкил или гетероарил, причем каждый из циклоалкила, гетероциклила, арила, аралкила и гетероарила может быть необязательно замещен одним или более R⁶ или R⁷;

- [0018] каждый R^5 независимо представляет собой водород или C1 – C3 алкил;
- [0019] R^6 представляет собой циклоалкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, арил или гетероарил, причем каждый из циклоалкила, гетероциклила, арила или гетероарила может быть необязательно замещен одним или более R^7 ;
- 5 [0020] каждый R^7 независимо представляет собой галоген, гидроксил, C1 – C6 алкил, циклоалкил, алкокси, галогеналкил, амино, циано, гетероалкил, гидроксиалкил или Q-галогеналкил, причем Q представляет собой O или S;
- [0021] R^8 представляет собой оксо, C1 – C3 алкил, C2 – C4 алкинил, гетероалкил, циано, $-C(O)OR^5$, $-C(O)N(R^5)_2$, $-N(R^5)_2$, причем C1 – C3 алкил может быть
- 10 необязательно замещен циано, галогеном, $-OR^5$, $-N(R^5)_2$ или гетероарилом;
- [0022] каждый R^9 независимо представляет собой водород, оксо, ацил, гидроксил, гидроксиалкил, циано, галоген, C1 – C6 алкил, аралкил, галогеналкил, гетероалкил, циклоалкил, гетероциклилалкил, алкокси, диалкиламинил, диалкиламидаалкил или
- 15 диалкиламинилалкил, причем C1 – C6 алкил может быть необязательно замещен циклоалкилом;
- [0023] каждый R^{10} независимо представляет собой водород, ацил, C1 – C3 алкил, гетероалкил или гидроксиалкил;
- [0024] R^{11} представляет собой галогеналкил;
- [0025] R^A отсутствует или представляет собой водород, дейтерий, циано, галоген, C1 -
- 20 C3 алкил, галогеналкил, гетероалкил, $-C(O)N(R^5)_2$ или гидроксиалкил;
- [0026] каждый R^B независимо представляет собой водород, дейтерий, циано, C1 – C3 алкил, гидроксиалкил, гетероалкил, C1 – C3 алкокси, галоген, галогеналкил, -
- ZNR^5R^{11} , $-C(O)N(R^5)_2$, $-NHC(O)C1 - C3$ алкил, $-CH_2NHC(O)C1 - C3$ алкил, гетероарил, гетероарилалкил, диалкиламинилалкил или гетероциклилалкил, причем
- 25 гетероциклильная часть замещена одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, алкокси и C1 – C3 алкила, при этом гетероарил или гетероарильная часть гетероарилалкила необязательно замещен(-а) одним или более R^7 ;
- [0027] m равен нулю или представляет собой целое число от 1 до 2;
- 30 [0028] p равен одному или двум; и при этом
- [0029] если \equiv представляет собой тройную связь, то R^A отсутствует, R^B присутствует, и p равен одному,
- [0030] или если \equiv представляет собой двойную связь, то R^A присутствует, R^B присутствует, и p равен двум, или R^A , R^B и атомы углерода, к которым они
- 35 присоединены, образуют 5-8-членный частично насыщенный циклоалкил, необязательно замещенный одним или более R^7 .

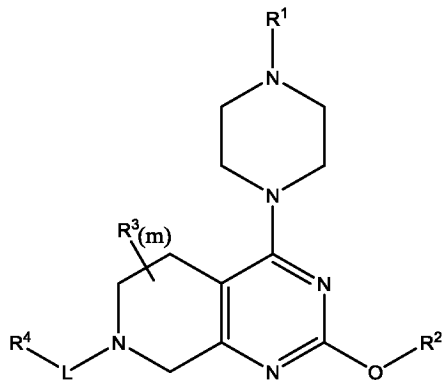
[0031] Для применения в способах, предложенных в настоящем документе, также включены соединения-ингибиторы KRas G12C формулы I, имеющие формулу I-A:



Формула I-A

5 [0032] или их фармацевтически приемлемые соли, где R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{10} , R^{11} , L и m такие, как определено для формулы I, и пиперазинильное кольцо необязательно замещено R^8 , причем R^8 такой, как определено для формулы I.

[0033] Для применения в способах, предложенных в настоящем документе, также включены соединения-ингибиторы KRas G12C формулы I, имеющие формулу I-B:



10

Формула I-B

[0034] или их фармацевтически приемлемые соли, где R^1 , R^3 , R^4 , L и m такие, как определено для формулы I, R^2 представляет собой гетероциклилалкил, необязательно замещенный одним или более R^9 , причем R^9 такой, как определено
 15 для формулы I, и пиперазинильное кольцо необязательно замещено R^8 , при этом R^8 такой, как определено для формулы I.

[0035] Согласно другому аспекту изобретения предложены фармацевтические композиции для применения в способах, содержащие терапевтически эффективное количество комбинации универсального ингибитора семейства ErbB и соединения-ингибитора KRas G12C формулы I, формулы I-A или формулы I-B или их фармацевтически приемлемых солей и фармацевтически приемлемое
 20 вспомогательное вещество.

[0036] Согласно одному из аспектов изобретения в настоящем документе предложены способы лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества комбинации универсального ингибитора семейства ErbB или его фармацевтически приемлемой соли или содержащей его фармацевтической композиции и ингибитора KRAS G12C формулы (I), формулы I-A или формулы I-B или его фармацевтически приемлемой соли или содержащей его фармацевтической композиции. В одном из вариантов реализации рак представляет собой рак, связанный с KRas G12C. В одном из вариантов реализации рак, связанный с KRas G12C, представляет собой рак легкого.

10 [0037] Согласно некоторым аспектам изобретения соединения-ингибиторы KRas G12C и универсальные ингибиторы семейства ErbB являются единственными активными агентами в предложенных композициях и способах.

[0038] В одном из вариантов реализации универсальный ингибитор семейства ErbB представляет собой необратимый ингибитор. Примеры необратимых универсальных ингибиторов семейства ErbB, подходящих для предложенных композиций и способов, включают, но не ограничиваются указанными, афатиниб; дакомитиниб; канертиниб; позитиниб, AV 412; PF 6274484 и HKI 357.

[0039] В одном из вариантов реализации универсальный ингибитор семейства ErbB представляет собой обратимый ингибитор. Примеры обратимых универсальных ингибиторов семейства ErbB, подходящих для предложенных композиций и способов, включают, но не ограничиваются указанными, эрлотиниб, gefitinib, сапитиниб; варлитиниб; TAK-285 (N-[2-[4-[3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]фениламино]-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил]этил]-3-гидрокси-3-метилбутирамид); AEE788 (6-[4-(4-этилпиперазин-1-илметил)фенил]-N-[1(R)-фенилэтил]-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин); тарлоксотиниб (3-[N-[4-(3-бром-4-хлорфениламино)пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]карбамоил]-N,N-диметил-N-(1-метил-4-нитро-1H-имидазол-5-илметил)-2(E)-пропен-1-аминия бромид); BMS 599626/AC-480 (гидрохлорид морфолин-3(S)-илметилового эфира N-[4-[1-(3-фторбензил)-1H-индазол-5-иламино]-5-метилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил]карбаминовой кислоты); и GW 583340 HCl (N-[3-хлор-4-(3-фторбензилокси)фенил]-6-[2-[2-(метилсульфонил)этиламинометил]тиазол-4-ил]хиназолин-4-амин).

[0040] В одном из вариантов реализации универсальный ингибитор семейства ErbB представляет собой комбинацию ингибитора EGFR и ингибитора HER2, где ингибитор EGFR и ингибитор HER2 представляют собой комбинацию двух из: AG 1478 (N-(3-хлорфенил)-6-метокси-7-[11C]метоксихиназолин-4-амин); AG 555 (2-циано-3-(3,4-дигидроксифенил)-N-(3-фенилпропил)-2(E)-пропенамид); AG 556 ((E)-2-циано-3-(3,4-дигидроксифенил)-N-(4-фенилбутил)акриламид); AG 825 (3-[3-(бензотиазол-2-

илсульфанилметил)-4-гидрокси-5-метоксифенил]-2-циано-2-пропенамид); CP 724714 (2-метокси-N-[3-[4-[3-метил-4-(6-метилпиридин-3-илокси)фениламино]хиназолин-6-ил]-2(Е)-пропенил]ацетамид; BIBU 1361 (N-(3-хлор-4-фторфенил)-6-[4-(диэтиламинометил)-пиперидин-1-ил]пиримидо[5,4-d]пиримидин-4-амин); BIBU 1382; 5 JNJ 28871063 (О-[2-(4-морфолинил)этил]оксим (Е)-4-амино-6-[4-(бензилокси)-3-хлорфениламино]пиримидин-5-карбальдегида); PD 153035 (4-(3-бромфениламино)-6,7-диметоксихиназолин); и PD 158780 (N^4 -(3-бромфенил)- N^6 -метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4,6-диамин).

[0041] В одном из вариантов реализации универсальный ингибитор семейства ErbB 10 представляет собой антитело к EGFR, антитело к HER2 или комбинацию антитела к EGFR и антитела к HER2. Хорошо известны антитела, включая моноклональные антитела, конъюгаты антител и биспецифические антитела, нацеленные на EGFR и/или HER2, и ряд антител коммерчески доступен для исследований и клинического применения у человека.

15 [0042] Примеры антител к EGFR, подходящих для предложенных композиций и способов, включают нецитумумаб, панитумумаб и цетуксимаб. Примеры антител к HER2, подходящих для предложенных композиций и способов, включают пертузумаб, трастузумаб и трастузумаб эмтанзин.

[0043] Согласно еще одному аспекту в изобретении предложены способы повышения 20 восприимчивости раковой клетки к ингибитору KRas G12C, включающие приведение раковой клетки в контакт с терапевтически эффективным количеством комбинации соединения-ингибитора KRas G12C формулы (I), формулы I-A или формулы I-B или его фармацевтически приемлемой соли, или содержащей его фармацевтической композиции, и универсального ингибитора семейства ErbB или его фармацевтически 25 приемлемой соли, или содержащей его фармацевтической композиции, где универсальный ингибитор семейства ErbB синергически повышает восприимчивость раковой клетки к ингибитору KRas G12C. В одном из вариантов реализации приведение в контакт происходит *in vitro*. В одном из вариантов реализации приведение в контакт происходит *in vivo*.

30 [0044] В настоящем документе также предложены способы лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающие (а) определение того, что рак связан с мутацией KRas G12C (например, представляет собой рак, связанный с KRas G12C) (например, с использованием одобренного регулирующим органом, например, одобренного FDA, исследования или набора); и (b) введение пациенту терапевтически эффективного 35 количества комбинации универсального ингибитора семейства ErbB или его фармацевтически приемлемой соли, или содержащей его фармацевтической композиции, и соединения-ингибитора KRas G12C формулы I, формулы I-A, формулы

1-В или его фармацевтически приемлемой соли, или содержащей его фармацевтической композиции, где универсальный ингибитор семейства ErbB синергически повышает восприимчивость рака, связанного с KRas G12C, к ингибитору KRas G12C.

5 [0045] В настоящем документе также предложены наборы, содержащие универсальный ингибитор ErbB или его фармацевтически приемлемую соль, или содержащую его фармацевтическую композицию, и соединение-ингибитор KRas G12C формулы (I), формулы I-A или формулы I-B или его фармацевтически приемлемую соль, или содержащую его фармацевтическую композицию. Также предложен набор,
10 содержащий универсальный ингибитор семейства ErbB или его фармацевтически приемлемую соль, или содержащую его фармацевтическую композицию, и соединение-ингибитор KRas G12C формулы (I), формулы I-A или формулы I-B или его фармацевтически приемлемую соль, или содержащую его фармацевтическую композицию, для применения в лечении рака, связанного с KRas G12C.

15 [0046] Согласно родственному аспекту в изобретении предложен набор, содержащий дозу универсального ингибитора ErbB или его фармацевтически приемлемой соли, или содержащей его фармацевтической композиции, и соединения-ингибитора KRas G12C формулы (I), формулы I-A или формулы I-B или его фармацевтически приемлемой соли, или содержащей его фармацевтической композиции, в количестве,
20 эффективном для ингибирования пролиферации раковых клеток у субъекта. Набор в некоторых случаях включает вкладыш с инструкциями по введению универсального ингибитора семейства ErbB или его фармацевтически приемлемой соли, или содержащей его фармацевтической композиции, и соединения-ингибитора KRas G12C формулы (I), формулы I-A или формулы I-B или его фармацевтически приемлемой соли, или содержащей его фармацевтической композиции. Вкладыш
25 может предоставлять пользователю набор инструкций по применению универсального ингибитора семейства ErbB или его фармацевтически приемлемой соли, или содержащей его фармацевтической композиции, в комбинации с соединением-ингибитором KRas G12C формулы (I), формулы I-A или формулы I-B или его фармацевтически приемлемой солью, или содержащей его фармацевтической
30 композицией.

[0047] В некоторых вариантах реализации любого из способов, описанных в настоящем документе, перед лечением композициями или способами согласно изобретению пациента лечили одним или более способами, выбранными из
35 химиотерапии, противоракового агента направленного действия, лучевой терапии и хирургии, и, необязательно, предшествующее лечение было неэффективным; и/или пациенту проводили хирургию, и, необязательно, хирургия была неэффективной;

и/или пациента лечили химиотерапевтическим агентом на основе платины, и, необязательно, ранее было определено, что пациент не восприимчив к лечению химиотерапевтическим агентом на основе платины; и/или пациента лечили ингибитором киназы, и, необязательно, предшествующее лечение ингибитором киназы было неэффективным; и/или пациента лечили одним или более другими терапевтическими агентами.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

10 [0048] Настоящее изобретение относится к способам комбинированной терапии для лечения раковых заболеваний, связанных с KRas G12C. В частности, настоящее изобретение относится к способам лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающим введение субъекту терапевтически эффективного количества комбинации универсального ингибитора семейства ErbB или его фармацевтически приемлемой соли или содержащей его фармацевтической композиции и ингибитора KRAS G12C формулы (I), формулы I-A или формулы I-B или его фармацевтически приемлемой соли или содержащей его фармацевтической композиции, где каждая отдельная фармацевтическая композиция содержит терапевтически эффективное количество ингибиторов, к наборам, содержащим композиции, и к способам их применения.

[0049] Комбинации универсального ингибитора семейства ErbB с соединениями-ингибиторами KRas G12C формулы (I), формулы I-A или формулы I-B или их фармацевтически приемлемыми солями синергически повышают активность соединений-ингибиторов KRas G12C формулы (I), формулы I-A или формулы I-B или их фармацевтически приемлемых солей в отношении раковых клеток, экспрессирующих KRas G12C, и тем самым повышают эффективность и терапевтический индекс соединений-ингибиторов KRas G12C формулы (I), формулы I-A или формулы I-B и их фармацевтически приемлемых солей.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

30 [0050] Если отсутствуют иные определения, то все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют значения, общепринятые специалистами в области техники, к которой относится настоящее изобретение. Содержание всех патентов, заявок на патент и публикаций, на которые ссылаются в настоящем документе, включено посредством ссылок.

35 [0051] В настоящем документе «KRas G12C» относится к мутантной форме белка KRas млекопитающего, которая содержит аминокислотную замену цистеина вместо глицина в качестве аминокислоты в положении 12. Определение кодонов аминокислот

и положений остатков в KRas человека основано на аминокислотной последовательности, идентифицированной в UniProtKB/Swiss-Prot P01116: Variant p.Gly12Cys.

5 [0052] В настоящем документе «ингибитор KRas G12C» относится к соединениям согласно настоящему изобретению, которые представлены на формуле (I), формуле I-A и формуле I-B, и к их фармацевтически приемлемым солям, таким как описано в настоящем документе. Указанные соединения могут обеспечивать отрицательную модуляцию или ингибировать, полностью или частично, ферментную активность KRas G12C. Ингибиторы KRas G12C согласно настоящему изобретению взаимодействуют с
10 KRas G12C и необратимо связывают его, образуя ковалентный аддукт с сульфгидрильной боковой цепью цистеинового остатка в положении 12, что приводит к ингибированию ферментной активности KRas G12C. В одном из вариантов реализации ингибитор KRas G12C представляет собой соединение, выбранное из соединений №1-678 (согласно нумерации, приведенной в WO2019099524) или их
15 фармацевтически приемлемых солей (например, примеры №234, 359, 478 или 507, или их фармацевтически приемлемые соли).

[0053] «Заболевание или нарушение, связанное с KRas G12C» в настоящем документе относится к заболеваниям или нарушениям, связанным с или опосредованным или имеющим мутацию KRas G12C. Неограничивающим примером
20 заболевания или нарушения, связанного с KRas G12C, является рак, связанный с KRas G12C.

[0054] В настоящем документе «семейство ErbB» или «член семейства ErbB» относится к члену семейства трансмембранных протеинтирозинкиназ млекопитающих, включающего: EGFR, ErbB2 (HER2), ErbB3 (HER3) и ErbB4 (HER4).

25 [0055] В настоящем документе «универсальный ингибитор семейства ErbB» относится к агенту, например, к соединению или антителу, которое может обеспечивать отрицательную модуляцию или ингибировать, полностью или частично, активность по меньшей мере одного члена семейства ErbB. Модуляция или ингибирование одного или более членов семейства ErbB могут происходить посредством модуляции или
30 ингибирования киназной ферментной активности одного или более членов семейства ErbB, или блокирования гомодимеризации или гетеродимеризации членов семейства ErbB. В некоторых вариантах реализации способов, описанных в настоящем документе, термин «универсальный ингибитор ErbB» относится к применению одного универсального ингибитора ErbB. В некоторых вариантах реализации способов,
35 описанных в настоящем документе, термин «универсальный ингибитор ErbB» относится к применению двух универсальных ингибиторов ErbB.

[0056] В настоящем документе термины «субъект», «индивидуум» или «пациент» используются взаимозаменяемо и относятся к любому животному, включая млекопитающих, таких как мыши, крысы, другие грызуны, кролики, собаки, кошки, свиньи, крупный рогатый скот, овцы, лошади, приматы и люди. В некоторых вариантах реализации пациент представляет собой человека. В некоторых вариантах реализации субъект испытывал и/или ощущал по меньшей мере один симптом заболевания или нарушения, которое лечат и/или предотвращают. В некоторых вариантах реализации у субъекта выявлен или диагностирован рак, имеющий мутацию KRas G12C (например, при определении с использованием одобренного регулирующим органом, например, одобренного FDA, исследования или набора). В некоторых вариантах реализации субъект страдает от опухоли, которая имеет положительный статус мутации KRas G12C (например, при определении с использованием одобренного регулирующим органом исследования или набора). Субъект может представлять собой субъекта с опухолью(-ями), имеющей(-ими) положительный статус мутации KRas G12C (например, где положительный статус определен с использованием одобренного регулирующим органом, например, одобренного FDA, исследования или набора). Субъект может представлять собой субъекта, у которого опухоли имеют мутацию KRas G12C (например, где указанная форма опухоли выявлена с использованием одобренного регулирующим органом, например, одобренного FDA, набора или исследования). В некоторых вариантах реализации субъект предположительно страдает от рака, связанного с геном KRas G12C. В некоторых вариантах реализации у субъекта имеется медицинская карта, в которой указано, что субъект страдает от опухоли, которая имеет мутацию KRas G12C (и, необязательно, в медицинской карте указано, что субъекта следует лечить любой из композиций, предложенных в настоящем документе).

[0057] Термин «пациент детского возраста» в настоящем документе относится к пациенту возрастом младше 16 лет на момент постановки диагноза или лечения. Термин «детский возраст» может быть дополнительно разделен на разные подпопуляции, включая: новорожденных (от рождения и до первого месяца жизни); младенцев (от 1 месяца до двух лет); детей (от двух лет до 12 лет); и подростков (от 12 лет до 21 года (вплоть до двадцать второго дня рождения, не включая этот день)). Berhman RE, Kliegman R, Arvin AM, Nelson WE. Nelson Textbook of Pediatrics, 15e изд. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1996; Rudolph AM, et al. Rudolph's Pediatrics, 21e изд. New York: McGraw-Hill, 2002; и Avery MD, First LR. Pediatric Medicine, 2e изд. Baltimore: Williams & Wilkins; 1994.

[0058] В некоторых вариантах реализации любого из способов или применений, описанных в настоящем документе, исследование применяется для определения

- возможного наличия у пациента мутации KRas G12C с использованием образца (например, биологического образца или образца для биопсии (например, залитого в парафин образца для биопсии), взятого у пациента (например, пациента, предположительно страдающего от рака, связанного с KRas G12C, пациента, имеющего один или более симптомов рака, связанного с KRas G12C, и/или пациента, имеющего повышенный риск развития рака, связанного с KRas G12C), и может включать, например, секвенирование нового поколения, иммуногистохимию, флуоресцентную микроскопию, анализ FISH с зондом «Break-apart», саузерн-блоттинг, вестерн-блоттинг, анализ FACS, нозерн-блоттинг и ПЦР-амплификацию (например, ОТ-ПЦР, количественную ОТ-ПЦР в реальном времени, аллель-специфическое генотипирование или цкПЦР). В данной области техники хорошо известно, что исследования, как правило, проводят, например, с использованием по меньшей мере одного зонда с меченой нуклеиновой кислотой или по меньшей мере одного меченого антитела или его антиген-связывающего фрагмента.
- 15 [0059] Термин «регулирующий орган» представляет собой государственный орган, утверждающий медицинское использование фармацевтических агентов в данном государстве. Например, неограничивающим примером регулирующего органа является Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA).
- 20 [0060] Термин «амино» относится к $-NH_2$;
- [0061] Термин «ацил» относится к $-C(O)CH_3$.
- [0062] Термин «алкил» в настоящем документе относится к линейным или разветвленным алифатическим группам, содержащим от 1 до 12 атомов углерода, 1-8 атомов углерода, 1-6 атомов углерода или 1-3 атомов углерода, которые
- 25 необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями. Примеры алкильных групп включают без ограничений метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил и гексил.
- [0063] Термин «галогеналкил» относится к алкильной цепи, в которой один или более атомов водорода заменены на галоген. Примерами галогеналкилов являются
- 30 трифторметил, дифторметил и фторметил.
- [0064] Термин «галогеналкилокси» относится к $-O$ -галогеналкилу.
- [0065] «Алкиленовая» группа представляет собой алкильную группу, такую как определено выше, которая расположена между двумя другими химическими группами и служит для их соединения. Примеры алкиленовых групп включают без ограничений
- 35 метилен, этилен, пропилен и бутилен.
- [0066] Термин «алкокси» относится к $-OC_1 - C_6$ алкилу.

- [0067] Термин «циклоалкил» в настоящем документе включает насыщенные и частично ненасыщенные циклические углеводородные группы, содержащие от 3 до 12 атомов углерода, например, от 3 до 8 атомов углерода, в качестве дополнительного примера от 3 до 6 атомов углерода, где циклоалкильная группа дополнительно является необязательно замещенной. Примеры циклоалкильных групп включают без ограничений циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил, циклогексенил, циклогептил и циклооктил.
- [0068] Термин «гетероалкил» относится к алкильной группе, такой как определено выше, где один или более атомов углерода в цепи заменены на гетероатом, выбранный из группы, состоящей из O, S и N.
- [0069] В настоящем документе термин «гидроксиалкил» относится к -алкил-ОН.
- [0070] Термин «дигидроксиалкил» относится к алкильной группе, такой как определено в настоящем документе, где каждый из двух атомов углерода замещен гидроксильной группой.
- [0071] Термин «алкиламинил» относится к -NR^x-алкилу, где R^x представляет собой водород. В одном из вариантов реализации R^x представляет собой водород.
- [0072] Термин «диалкиламинил» относится к -N(R^y)₂, где каждый R^y представляет собой C1 – C3 алкил.
- [0073] Термин «алкиламинилалкил» относится к -алкил-NR^x-алкилу, где R^x представляет собой водород. В одном из вариантов реализации R^x представляет собой водород.
- [0074] Термин «диалкиламинилалкил» относится к -алкил-N(R^y)₂, где каждый R^y представляет собой C1 – C4 алкил, причем алкил в -алкил-N(R^y)₂ может быть необязательно замещен гидрокси или гидроксиалкилом.
- [0075] «Арильная» группа представляет собой C₆-C₁₄ ароматический фрагмент, содержащий от одного до трех ароматических колец, который является необязательно замещенным. В одном из вариантов реализации арильная группа представляет собой C₆-C₁₀ арильную группу. Примеры арильных групп включают без ограничений фенил, нафтил, антраценил, флуоренил и дигидробензофуранил.
- [0076] «Аралкильная» или «арилалкильная» группа содержит арильную группу ковалентно связанную с алкильной группой, каждая из которых независимо может быть необязательно замещенной или незамещенной. Примером аралкильной группы является (C₁--C₆)алкил(C₆-C₁₀)арил, включая без ограничений бензил, фенэтил и нафтилметил. Примером замещенного аралкила является аралкил, в котором алкильная группа замещена гидроксиалкилом.
- [0077] «Гетероциклильная» или «гетероциклическая» группа представляет собой кольцевую структуру, содержащую от примерно 3 до примерно 12 атомов, например,

от 4 до 8 атомов, где один или более атомов выбраны из группы, состоящей из N, O и S, причем остальные атомы в кольце представляют собой углерод. Гетероциклическая группа может представлять собой моноциклическую, бициклическую, спироциклическую или мостиковую систему колец. Гетероциклическая группа необязательно замещена R⁷ по атому углерода или азота в одном или более положениях, где R⁷ такой, как определено для формулы I. Гетероциклическая группа также независимо необязательно замещена по атому азота алкилом, арилом, аралкилом, алкилкарбонилем, алкилсульфонилем, арилкарбонилем, арилсульфонилем, алкоксикарбонилем, аралкоксикарбонилем или по атому серы оксо или низшим алкилом. Примеры гетероциклических групп включают без ограничений эпокси, азетидинил, азиридинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пирролидинил, пирролидинонил, пиперидинил, пиперазинил, имидазолидинил, триазолидинил, дитианил, тритианил, диоксоланил, оксазолидинил, оксазолидинонил, декагидрохинолинил, пиперидонил, 4-пиперидинонил, тиоморфолинил, тиоморфолинил-1,1-диоксид, морфолинил, оксазепанил, азабициклогексаны, азабициклогептаны и окса-азабициклогептаны. Из объема указанного термина конкретным образом исключены соединения, содержащие расположенные по соседству атомы O и/или S в кольце.

[0078] Термин «гетероциклилалкил» относится к гетероциклильной группе, такой как определено в настоящем документе, связанной с остальной частью молекулы через алкильный линкер, где алкильный линкер в гетероциклилалкиле может быть необязательно замещен гидроксильной или гидроксилалкильной группой.

[0079] В настоящем документе термин «гетероарил» относится к группам, содержащим от 5 до 14 атомов в кольце, предпочтительно 5, 6, 9 или 10 атомов в кольце; содержащим 6, 10 или 14 π-электронов, объединенных в общую циклическую систему; и содержащим, помимо атомов углерода, от одного до трех гетероатомов в кольце, выбранных из группы, состоящей из N, O и S. Примеры гетероарильных групп включают акридинил, азоцинил, бензимидазолил, бензофуранил, бензотиофуранил, бензотиофенил, бензоксазолил, бензтиазазолил, бензтриазазолил, бензтетразазолил, бензизоксазолил, бензизотиазазолил, бензимидазолинил, карбазолил, 4aH-карбазолил, карболинил, хроманил, хроменил, циннолинил, фуранил, фуразанил, имидазолинил, имидазолил, 1H-индазолил, индоленил, индолинил, индолизинил, индолил, 3H-индолил, изобензофуранил, изохроманил, изоиндазолил, изоиндолинил, изоиндолил, изохинолинил, изотиазазолил, изоксазолил, метилендиоксифенил, нафтиридинил, октагидроизохинолинил, оксадиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, оксазолидинил, оксазолил, оксазолидинонил, пиримидинил, фенантридинил, фенантролинил, феназинил, фенотиазинил,

феноксатиинил, феноксазинил, фталазинил, пиперонил, птеридинил, пуринил, пиранил, пиразинил, пиразолидинил, пиразолинил, пиразолил, пиридазинил, пиридооксазол, пиридоимидазол, пиридотиазол, пиридинил, пиридил, пиримидинил, пирролинил, 2Н-пирролил, пирролил, хиназолинил, хинолинил, 4Н-хинолизинил, хиноксалинил, хинуклидинил, тетрагидроизохинолинил, тетрагидрохинолинил, тетразолил, 6Н-1,2,5-тиадиазинил, 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил, 1,2,5-тиадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил, тиантренил, тиазолил, тиенил, тиенотиазолил, тиенооксазолил, тиеноимидазолил, тиофенил, триазилил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, 1,2,5-триазолил, 1,3,4-триазолил и ксантенил.

5 [0080] «Гетероарилалкильная» группа содержит гетероарильную группу, ковалентно связанную с алкильной группой, где место присоединения радикала находится при алкильной группе, каждая из которых независимо является необязательно замещенной или незамещенной. Примеры гетероарилалкильных групп включают гетероарильную группу, содержащую 5, 6, 9 или 10 атомов в кольце, связанную с C1-15 C6 алкильной группой. Примеры гетероарилалкильных групп включают пиридилметил, пиридилэтил, пирролилметил, пирролилэтил, имидазолилметил, имидазолилэтил, тиазолилметил, тиазолилэтил, бензимидазолилметил, бензимидазолилэтил, хиназолинилметил, хинолинилметил, хинолинилэтил, бензофуранилметил, индолинилэтил, изохинолинилметил, изоиндолилметил, циннолинилметил и 20 бензотиофенилэтил. Из объема указанного термина конкретным образом исключены соединения, содержащие расположенные по соседству атомы O и/или S в кольце.

[0081] В настоящем документе «эффективное количество» соединения представляет собой количество, достаточное для отрицательной модуляции или ингибирования активности целевой мишени, т.е. члена семейства ErbB или KRas G12C. Указанное 25 количество можно вводить, например, в виде одной дозы, или можно вводить согласно режиму, в котором оно является эффективным.

[0082] В настоящем документе «терапевтически эффективное количество» соединения представляет собой количество, достаточное для ослабления или облегчения некоторым образом симптома, или остановки или обращения вспять 30 прогрессирования состояния, или отрицательной модуляции или ингибирования активности члена(-ов) семейства ErbB или KRas G12C. Указанное количество можно вводить, например, в виде одной дозы, или можно вводить согласно режиму, в котором оно является эффективным.

[0083] В настоящем документе «терапевтически эффективное количество комбинации» двух соединений представляет собой количество, которое при 35 совместном использовании синергически повышает активность комбинации по сравнению с терапевтически эффективным количеством каждого соединения к

комбинации, т.е. обеспечивает более чем просто аддитивный эффект. В качестве альтернативы, терапевтически эффективное количество *in vivo* комбинации универсального ингибитора ErbB или его фармацевтически приемлемой соли, или содержащей его фармацевтической композиции, и соединения-ингибитора KRas G12C формулы (I), формулы I-A или формулы I-B или его фармацевтически приемлемой соли, или содержащей его фармацевтической композиции, обеспечивает повышенную продолжительность общей выживаемости («ОВ») у субъектов по сравнению с лечением только ингибитором KRas G12C. В одном из вариантов реализации терапевтически эффективное количество *in vivo* комбинации универсального ингибитора ErbB или его фармацевтически приемлемой соли, или содержащей его фармацевтической композиции, и соединения-ингибитора KRas G12C формулы (I), формулы I-A или формулы I-B или его фармацевтически приемлемой соли, или содержащей его фармацевтической композиции, обеспечивает повышенную продолжительность выживаемости без прогрессирования («ВБП») у субъектов по сравнению с лечением только ингибитором KRas G12C. В одном из вариантов реализации терапевтически эффективное количество *in vivo* комбинации универсального ингибитора ErbB или его фармацевтически приемлемой соли, или содержащей его фармацевтической композиции, и соединения-ингибитора KRas G12C формулы (I), формулы I-A или формулы I-B или его фармацевтически приемлемой соли, или содержащей его фармацевтической композиции, обеспечивает повышенную регрессию опухоли у субъектов по сравнению с лечением только ингибитором KRas G12C. В одном из вариантов реализации терапевтически эффективное количество *in vivo* комбинации универсального ингибитора ErbB или его фармацевтически приемлемой соли, или содержащей его фармацевтической композиции, и соединения-ингибитора KRas G12C формулы (I), формулы I-A или формулы I-B или его фармацевтически приемлемой соли, или содержащей его фармацевтической композиции, обеспечивает повышенное подавление роста опухоли у субъектов по сравнению с лечением только ингибитором KRas G12C. В одном из вариантов реализации терапевтически эффективное количество *in vivo* комбинации универсального ингибитора ErbB или его фармацевтически приемлемой соли, или содержащей его фармацевтической композиции, и соединения-ингибитора KRas G12C формулы (I), формулы I-A или формулы I-B или его фармацевтически приемлемой соли, или содержащей его фармацевтической композиции, обеспечивает повышение продолжительности стабилизации заболевания у субъектов по сравнению с лечением только ингибитором KRas G12C. Указанные количества можно вводить, например, в виде одной дозы, или можно вводить согласно режиму, в котором оно является эффективным.

[0084] В настоящем документе «лечение» обозначает любой способ, в результате которого ослабляются или иным образом благоприятно изменяются симптомы или патологические признаки состояния, нарушения или заболевания. Лечение также включает любое фармацевтическое применение композиций, описанных в настоящем документе.

[0085] В настоящем документе ослабление симптомов конкретного нарушения путем введения конкретной фармацевтической композиции относится к любому облегчению, которое может быть постоянным или временным, долгосрочным или краткосрочным, которое может быть объяснено или связано с введением композиции.

[0086] В настоящем документе термин «примерно», если его используют для модификации определенного в числовой форме параметра (например, дозы ингибитора KRAS или универсального ингибитора семейства ErbB, или их фармацевтически приемлемых солей, или продолжительности лечения способом комбинированной терапии, описанным в настоящем документе), означает, что указанный параметр может изменяться в пределах 10% ниже или выше указанного числового значения данного параметра. Например, доза примерно 5 мг/кг день может составлять от 4,5 мг/кг до 5,5 мг/кг. Подразумевается, что «примерно», если его используют в начале списка параметров, модифицирует каждый параметр. Например, «примерно 0,5 мг, 0,75 мг или 1,0 мг» обозначает примерно 0,5 мг, примерно 0,75 мг или примерно 1,0 мг. Аналогично, «примерно 5% или более, 10% или более, 15% или более, 20% или более и 25% или более» обозначает примерно 5% или более, примерно 10% или более, примерно 15% или более, примерно 20% или более и примерно 25% или более.

СОЕДИНЕНИЯ-ИНГИБИТОРЫ

[0087] Согласно одному из аспектов изобретения в настоящем документе предложены способы лечения рака, например, рака, связанного с KRas G12C, у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества комбинации универсального ингибитора семейства ErbB или его фармацевтически приемлемой соли или содержащей его фармацевтической композиции и ингибитора KRAS G12C формулы (I), формулы I-A или формулы I-B или его фармацевтически приемлемой соли или содержащей его фармацевтической композиции.

1. Семейство ErbB

[0088] Рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) представляет собой трансмембранную протеинтирозинкиназу из семейства рецепторов ErbB. После связывания эпидермального фактора роста (EGF) рецептор EGFR может

гомодимеризоваться с другой молекулой EGFR или гетеродимеризоваться с другим членом семейства, таким как ErbB2 (HER2), ErbB3 (HER3) или ErbB4 (HER4). Гомо-и/или гетеродимеризация рецепторов ErbB приводит к фосфорилированию ключевых тирозиновых остатков во внутриклеточном домене и вызывает стимуляцию многочисленных внутриклеточных путей сигнальной трансдукции, задействованных в пролиферации и выживании клеток.

[0089] Повышенная экспрессия гена EGFR была выявлена при ряде раковых заболеваний, включая рак мочевого пузыря, мозга, головы и шеи, поджелудочной железы, легкого, молочной железы, яичника, толстой кишки, предстательной железы и почки. Помимо повышенной экспрессии EGFR в подгруппе опухолей немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) были обнаружены и активирующие мутации EGFR. Имеется тенденция к возникновению указанных мутаций в экзонах 18-21 EGFR, которые кодируют часть киназного домена EGFR. Примерно 90% указанных мутаций представляют собой делеции в экзоне 19 или точечные мутации L858R в экзоне 21 (Ladanyi and Pao (2008) *Mod Path.* May;21 прил.2:S16-22. doi: 10.1038/modpathol.3801018). Указанные мутации повышают киназную активность EGFR, что приводит к гиперактивации последующих сигнальных путей, способствующих выживанию.

[0090] Частота появления повышенной экспрессии и/или активирующих мутаций EGFR сделала его целевой мишенью для противораковых способов терапии, был разработан ряд ингибиторов EGFR, которые клинически доступны.

[0091] Ингибиторы первого поколения эрлотиниб и gefитиниб ингибируют активность EGFR путем конкурентного связывания с сайтом связывания АТФ в киназном домене EGFR; тем не менее, дополнительные мутации в гене EGFR, например, мутация T790M, приводят к выработке мутантных белков EGFR, с которым лекарственные средства типа эрлотиниба и gefитиниба связываются хуже. Указанные мутации связаны с устойчивостью к лекарственным средствам и рецидивами у пациентов с раком, имеющих указанные мутации, что явилось причиной разработки ингибиторов EGFR второго поколения, нацеленных на мутант T790M.

[0092] Кроме того, ингибирование связанного с указанным путем фермента MEK вызывает повышенную экспрессию членов семейства ErbB, в частности, EGFR, что может приводить к адаптивной и приобретенной устойчивости к ингибиторам семейства ErbB (Sun et al., (2014) *Cell Reports* 7:86-93).

2. Универсальные ингибиторы семейства ErbB

[0093] Универсальные ингибиторы семейства ErbB, применяемые в способах согласно настоящему изобретению, могут представлять собой обратимые или необратимые ингибиторы семейства ErbB. В одном из вариантов реализации универсальный

ингибитор семейства ErbB ингибирует активность более чем одного члена семейства ErbB.

[0094] В одном из вариантов реализации универсальный ингибитор семейства ErbB представляет собой необратимый ингибитор. Необратимые универсальные ингибиторы семейства ErbB ингибируют активность EGFR и HER2, образуя ковалентную связь с сульфгидрильной группой в цистеине 797 и цистеине 773, соответственно, что блокирует связывание с АТФ с внутриклеточным каталитическим доменом. Таким образом, указанные ингибиторы обладают активностью в отношении, например, клеточных линий, содержащих делеции/вставки в экзоне 19 EGFR и придающие устойчивость мутации L858R и T790M.

[0095] Примеры необратимых универсальных ингибиторов семейства ErbB для применения в способах включают афатиниб ((E)-N-(4-((3-хлор-4-фторфенил)амино)-7-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)хиназолин-6-ил)-4-(диметиламино)бут-2-енамид); дакомитиниб ((2E)-N-{4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-7-метокси-6-хиназолинил}-4-(1-пиперидинил)-2-бутенамид); канертиниб (N-(4-((3-хлор-4-фторфенил)амино)-7-(3-морфолинопропокси)хиназолин-6-ил)акриламид); позиотиниб (1-(4-((4-((3,4-дихлор-2-фторфенил)амино)-7-метоксихиназолин-6-ил)окси)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он); AV 412 (N-[4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-7-[3-метил-3-(4-метил-1-пиперазинил)-1-бутин-1-ил]-6-хиназолинил]-2-пропенамид); PF 6274484 (N-[4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-7-метокси-6-хиназолинил]-2-пропенамид) и НКI 357 ((2E)-N-[[4-[(3-хлор-4-[(3-фторфенил)метокси]фенил)амино]-3-циано-7-этокси-6-хинолинил]-4-(диметиламино)-2-бутенамид) и их фармацевтически приемлемые соли или содержащие их фармацевтические композиции. В одном из вариантов реализации необратимый универсальный ингибитор ErbB представляет собой афатиниб. В одном из вариантов реализации необратимый универсальный ингибитор ErbB представляет собой дакомитиниб.

[0096] В одном из вариантов реализации универсальный ингибитор семейства ErbB представляет собой обратимый ингибитор. Примеры обратимых универсальных ингибиторов семейства EGFR включают эрлотиниб ((6,7-бис-(2-метоксиэтокси)хиназолин-4-ил)-(3-этинилфенил)амин), gefitinib (4-(3'-хлор-4'-фторанилино)-7-метокси-6-(3-морфолинопропокси)хиназолин), сапитиниб (2-(4-((4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-7-метоксихиназолин-6-ил)окси)пиперидин-1-ил)-N-метилацетамид); варлитиниб ((R)-N4-(3-хлор-4-(тиазол-2-илметокси)фенил)-N6-(4-метил-4,5-дигидрооксазол-2-ил)хиназолин-4,6-диамин); TAK-285 (N-(2-(4-((3-хлор-4-(3-(трифторметил)фенокси)фенил)амино)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)этил)-3-гидрокси-3-метилбутанамид); AEE788 ((S)-6-(4-((4-этилпиперазин-1-ил)метил)фенил)-N-(1-фенилэтил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин); тарлоксотиниб (3-[N-[4-(3-бром-

4-хлорфениламино)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-6-ил]карбамоил]-*N,N*-диметил-*N*-(1-метил-4-нитро-1*H*-имидазол-5-илметил)-2(*E*)-пропен-1-аминия бромид); BMS 599626 (дигидрохлорид (3*S*)-3-морфолинилметил-[4-[[1-[(3-фторфенил)метил]-1*H*-индазол-5-ил]амино]-5-метилпирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-6-ил]карбамата); и GW 583340 HCl (дигидрохлорид *N*-[3-хлор-4-[(3-фторфенил)метокси]фенил]-6-[2-[[2-(метилсульфонил)этил]амино]метил]-4-тиазолил]-4-хиназолинамина) и их фармацевтически приемлемые соли или содержащие их фармацевтические композиции. В одном из вариантов реализации обратимый универсальный ингибитор семейства ErbB представляет собой сапитиниб. В одном из вариантов реализации обратимый универсальный ингибитор семейства ErbB представляет собой тарлоксотиниб.

[0097] В одном из вариантов реализации универсальный ингибитор семейства ErbB представляет собой комбинацию ингибитора EGFR и ингибитора HER2, где ингибитор EGFR и ингибитор HER2 представляют собой комбинацию двух из: AG 1478 HCl (гидрохлорид *N*-(3-хлорфенил)-6,7-диметокси-4-хиназолинамина); AG 494 ((*E*)-2-циано-3-(3,4-дигидроксифенил)-*N*-фенил-2-пропенамид); AG 555 ((*E*)-2-циано-3-(3,4-дигидроксифенил)-*N*-(3-фенилпропил)-2-пропенамид); AG 556 ((*E*)-2-циано-3-(3,4-дигидроксифенил)-*N*-(4-фенилбутил)-2-пропенамид); AG 825 ((*E*)-3-[3-[2-бензотиазолилтио)метил]-4-гидрокси-5-метоксифенил]-2-циано-2-пропенамид); CP 724714 (2-метокси-*N*-[(2*E*)-3-[4-[[3-метил-4-[(6-метил-3-пиридинил)окси]фенил]амино]-6-хиназолил]-2-пропен-1-ил]ацетамид; BIBU 1361 ди-HCl (дигидрохлорид *N*-(3-хлор-4-фторфенил)-6-[4-[(диэтиламино)метил]-1-пиперидинил]пиримидо[5,4-*d*]пиримидин-4-амин); BIBU 1382 (дигидрохлорид *N*⁸-(3-хлор-4-фторфенил)-*N*²-(1-метил-4-пиперидинил)пиримидо[5,4-*d*]пиримидин-2,8-диамина); JNJ 28871063 HCl (гидрохлорид *N*-(2-морфолин-4-илэтил)оксима 5*E*-4-амино-6-(4-бензилокси-3-хлорфениламино)-пиримидин-5-карбоксальдегида); PD 153035 (гидрохлорид 4-[(3-бромфенил)амино]-6,7-диметоксихиназолина); PD 158780 (*N*⁴-(3-бромфенил)-*N*⁶-метилпиридо[3,4-*d*]пиримидин-4,6-диамин) и их фармацевтически приемлемые соли или содержащие их фармацевтические композиции.

[0098] Способы получения обратимых и необратимых универсальных ингибиторов семейства ErbB, нацеленных на члены семейства ErbB дикого типа и мутантные члены семейства ErbB, хорошо известны специалистам в данной области техники, и универсальные ингибиторы семейства ErbB могут быть получены у разных коммерческих поставщиков в формах, подходящих как для исследования, так и для применения у человека. Кроме того, подходящие обратимые и необратимые универсальные ингибиторы семейства ErbB для применения в композициях и способах, описанных в настоящем документе, и способы получения указанных

ингибиторов описаны в опубликованных заявках на патент США №: US20180050993; US20180016268; US20180008607; US20170362204; US 20170362203; US20170355683; US20170342055; US20170267671; US20170183330; US20170174697; 20170008856; US20160375148; US20160332994; US20160257682; US 20160244469; US 20160137610; 5 US20160102076; US20160016948; US20150284340; US20150274678; US20150250778; US 20150246047; US20150126508; US20150025055; US 20140221403; US 20140178412; US20140161722; US20140155606; US20140038981; US20140038940; US20140005391; US 20130296348; US20130209461; US20130137709; US 20120316135L US 20120094999; US 20110295004; US 20110033453; US 20100196365; US20100143295; US 20100120678; 10 US 20100034689; US 20090209758; US 20090111772; US20090029968; US20080194578; US 20080139590; US 2000125448; US 20080051395; US 20070232607; US 20060235046 и US20040023957.

[0099] В одном из вариантов реализации универсальный ингибитор семейства ErbB представляет собой антитело к EGFR, антитело к HER2 или комбинацию антитела к 15 EGFR и антитела к HER2, или содержащие их фармацевтические композиции. Хорошо известны антитела, включая моноклональные антитела, конъюгаты антитело-лекарственное средство и биспецифические антитела, нацеленные на EGFR и/или HER-2, и ряд антител коммерчески доступен для исследований и клинического применения у человека.

[0100] Примеры моноклональных антител к EGFR, одобренных для клинического 20 применения у человека, включают, но не ограничиваются указанными, нецитумумаб (Eli Lilly), панитумумаб (Amgen) и цетуксимаб (ImClone). Другие антитела к EGFR, подходящие для применения в способах, включают EP384, H11, 11.6, 225 и 199.12 (Thermo Fisher), GT133 (GeneTex) и те, что описаны в опубликованных заявках на 25 патент США: US 20080274114; US 20100166755; US 20100117110; US 20120034211; US 20120308576; US 20130273033; US 20130344093; US 20140286969; US 20150337042; US 20170218073; US 20170267765, US 20180036405, US 20180066066, US 20180094062, US 20180155433, US 20180306049, US 20180362443, US 20190040143, US 20190151328, US 20190194347, 30 US 20190194350, US 20190209704, US 20190216924 и US 20190263930.

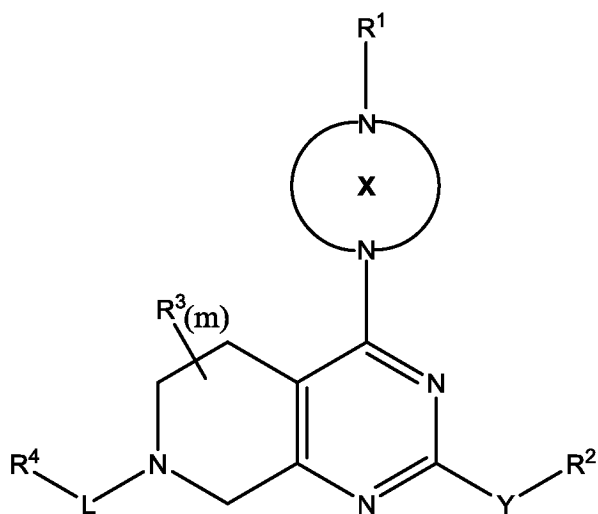
[0101] В одном из вариантов реализации моноклональное антитело к EGFR представляет собой цетуксимаб.

[0102] Примеры моноклональных антител к HER-2, одобренных для клинического 35 применения у человека, включают, но не ограничиваются указанными, пертузумаб (Roche), трастузумаб (Roche) и трастузумаб эмтанзин (Roche). Другие антитела к Her2, конъюгаты антитело-лекарственное средство и биспецифические антитела, подходящие для применения в способах, включают те, что описаны в опубликованных

заявках на патент США: US 20030228663; US 20060018899; US 20090187007;
 US 20090285837; US 20110159014; US 20110177095; US 20110313137;
 US 20120309942; US 20150166664; US 20150352225; US 20160051695;
 US 20160096893, US 20180022816, US 20180022820, US 20180057608,
 5 US 20180118837, US 20180258173, US 20190177428 и US 20190248918.

2. Ингибиторы KRas G12C

[0103] В одном из вариантов реализации ингибиторы KRas G12C, применяемые в способах, представляют собой соединения формулы (I):



10 Формула (I)

[0104] или их фармацевтически приемлемые соли, где:

[0105] X представляет собой 4-12-членное насыщенное или частично насыщенное моноциклическое, мостиковое или спироциклическое кольцо, причем насыщенное или частично насыщенное моноциклическое кольцо необязательно замещено одним или
 15 более R⁸;

[0106] Y представляет собой связь, O, S или NR⁵;

[0107] R¹ представляет собой -C(O)C(R^A) \equiv C(R^B)_p или -SO₂C(R^A) \equiv C(R^B)_p;

[0108] R² представляет собой водород, алкил, гидроксиалкил, дигидроксиалкил, алкиламинилалкил, диалкиламинилалкил, -Z-NR⁵R¹⁰, гетероцикл, гетероциклилалкил, арил, гетероарил или гетероарилалкил, причем каждый из Z, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила может
 20 быть необязательно замещен одним или более R⁹;

[0109] Z представляет собой C1 – C4 алкилен;

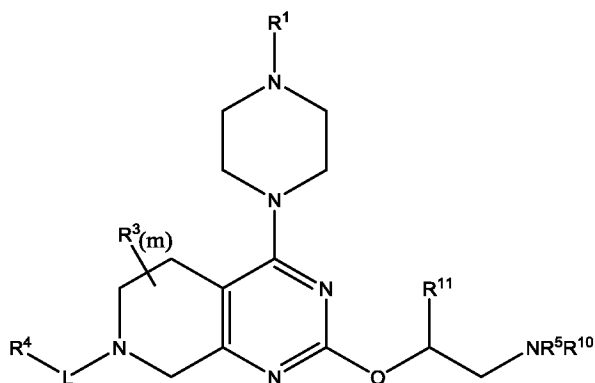
[0110] каждый R³ независимо представляет собой C1 – C3 алкил, оксо или
 25 галогеналкил;

[0111] L представляет собой связь, -C(O)- или C1 – C3 алкилен;

- [0112] R^4 представляет собой водород, циклоалкил, гетероциклил, арил, аралкил или гетероарил, причем каждый из циклоалкила, гетероциклила, арила, аралкила и гетероарила может быть необязательно замещен одним или более R^6 или R^7 ;
- [0113] каждый R^5 независимо представляет собой водород или C1 – C3 алкил;
- 5 [0114] R^6 представляет собой циклоалкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, арил или гетероарил, причем каждый из циклоалкила, гетероциклила, арила или гетероарила может быть необязательно замещен одним или более R^7 ;
- [0115] каждый R^7 независимо представляет собой галоген, гидроксил, C1 – C6 алкил, циклоалкил, алкокси, галогеналкил, амино, циано, гетероалкил, гидроксиалкил или Q-галогеналкил, причем Q представляет собой O или S;
- 10 [0116] R^8 представляет собой оксо, C1 – C3 алкил, C2 – C4 алкинил, гетероалкил, циано, $-C(O)OR^5$, $-C(O)N(R^5)_2$, $-N(R^5)_2$, причем C1 – C3 алкил может быть необязательно замещен циано, галогеном, $-OR^5$, $-N(R^5)_2$ или гетероарилом;
- [0117] каждый R^9 независимо представляет собой водород, оксо, ацил, гидроксил, гидроксиалкил, циано, галоген, C1 – C6 алкил, аралкил, галогеналкил, гетероалкил, циклоалкил, гетероциклилалкил, алкокси, диалкиламинил, диалкиламидоалкил или диалкиламинилалкил, причем C1 – C6 алкил может быть необязательно замещен циклоалкилом;
- 15 [0118] каждый R^{10} независимо представляет собой водород, ацил, C1 – C3 алкил, гетероалкил или гидроксиалкил;
- [0119] R^{11} представляет собой галогеналкил;
- [0120] R^A отсутствует или представляет собой водород, дейтерий, циано, галоген, C1 – C3 алкил, галогеналкил, гетероалкил, $-C(O)N(R^5)_2$ или гидроксиалкил;
- [0121] каждый R^B независимо представляет собой водород, дейтерий, циано, C1 – C3 алкил, гидроксиалкил, гетероалкил, C1 – C3 алкокси, галоген, галогеналкил, $-ZNR^5R^{11}$, $-C(O)N(R^5)_2$, $-NHC(O)C1 – C3$ алкил, $-CH_2NHC(O)C1 – C3$ алкил, гетероарил, гетероарилалкил, диалкиламинилалкил или гетероциклилалкил, причем гетероциклильная часть замещена одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, алкокси и C1 – C3 алкила, при этом гетероарил или гетероарильная часть гетероарилалкила необязательно замещен(-а) одним или более R^7 ;
- 25 [0122] m равен нулю или представляет собой целое число от 1 до 2;
- [0123] p равен одному или двум; и при этом
- [0124] если \equiv представляет собой тройную связь, то R^A отсутствует, R^B присутствует, и p равен одному;
- 35

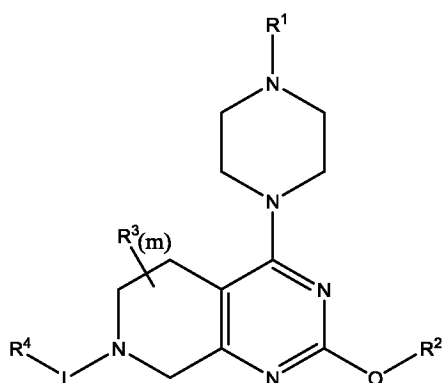
[0125] или если \equiv представляет собой двойную связь, то R^A присутствует, R^B присутствует, и p равен двум, или R^A , R^B и атомы углерода, к которым они присоединены, образуют 5-8-членный частично насыщенный циклоалкил, необязательно замещенный одним или более R^7 .

- 5 [0126] В одном из вариантов реализации ингибиторы KRas G12C, применяемые в способах, описанных в настоящем документе, включают соединения, имеющие формулу I-A:



- 10 [0127] или их фармацевтически приемлемые соли, где R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{10} , L и m такие, как определено для формулы I, R^{11} представляет собой водород, метил или гидроксиалкил, и пиперидинильное кольцо необязательно замещено R^8 , причем R^8 такой, как определено для формулы I.

- 15 [0128] В одном из вариантов реализации ингибиторы KRas G12C, применяемые в способах, описанных в настоящем документе, включают соединения, имеющие формулу I-B:

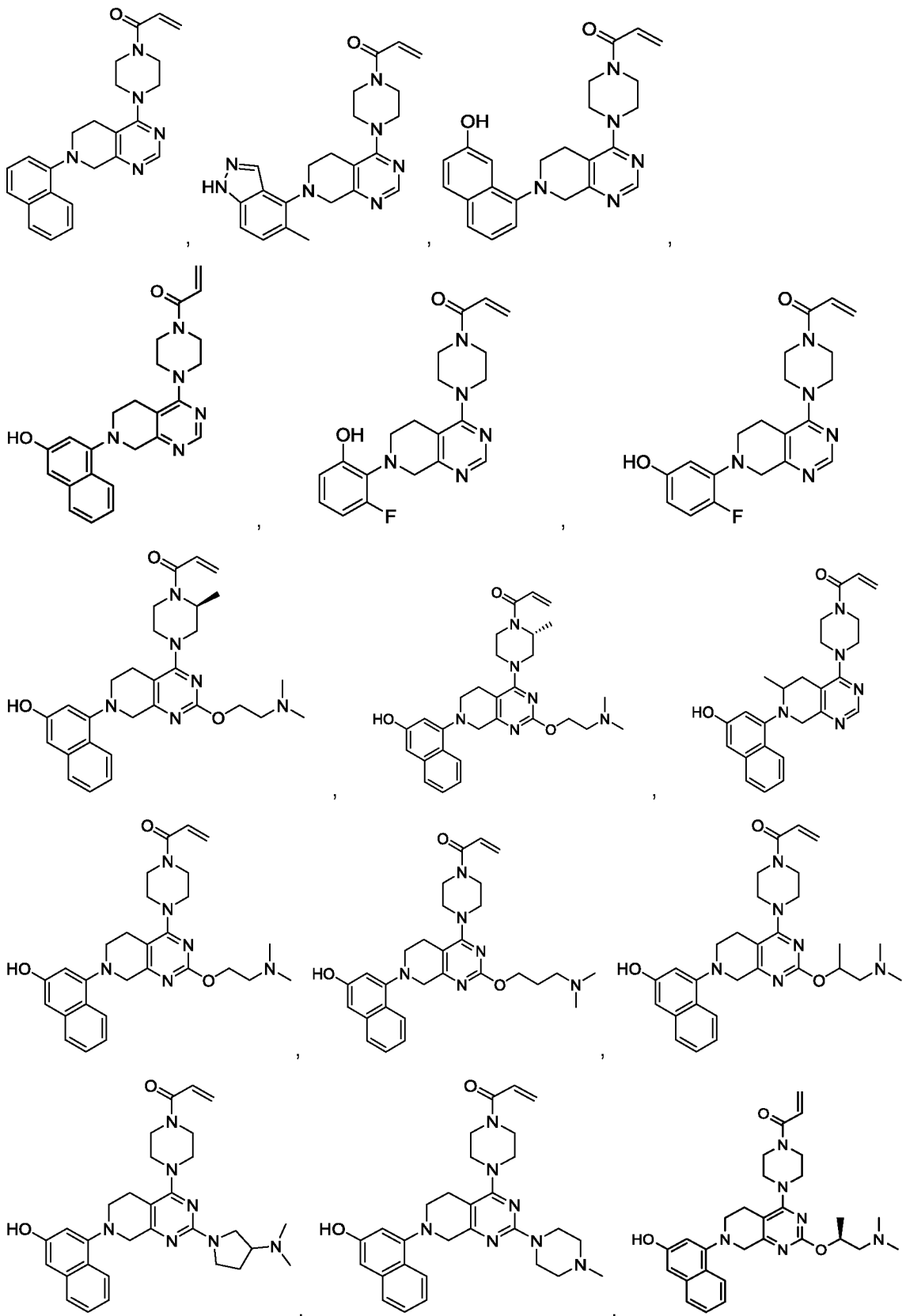


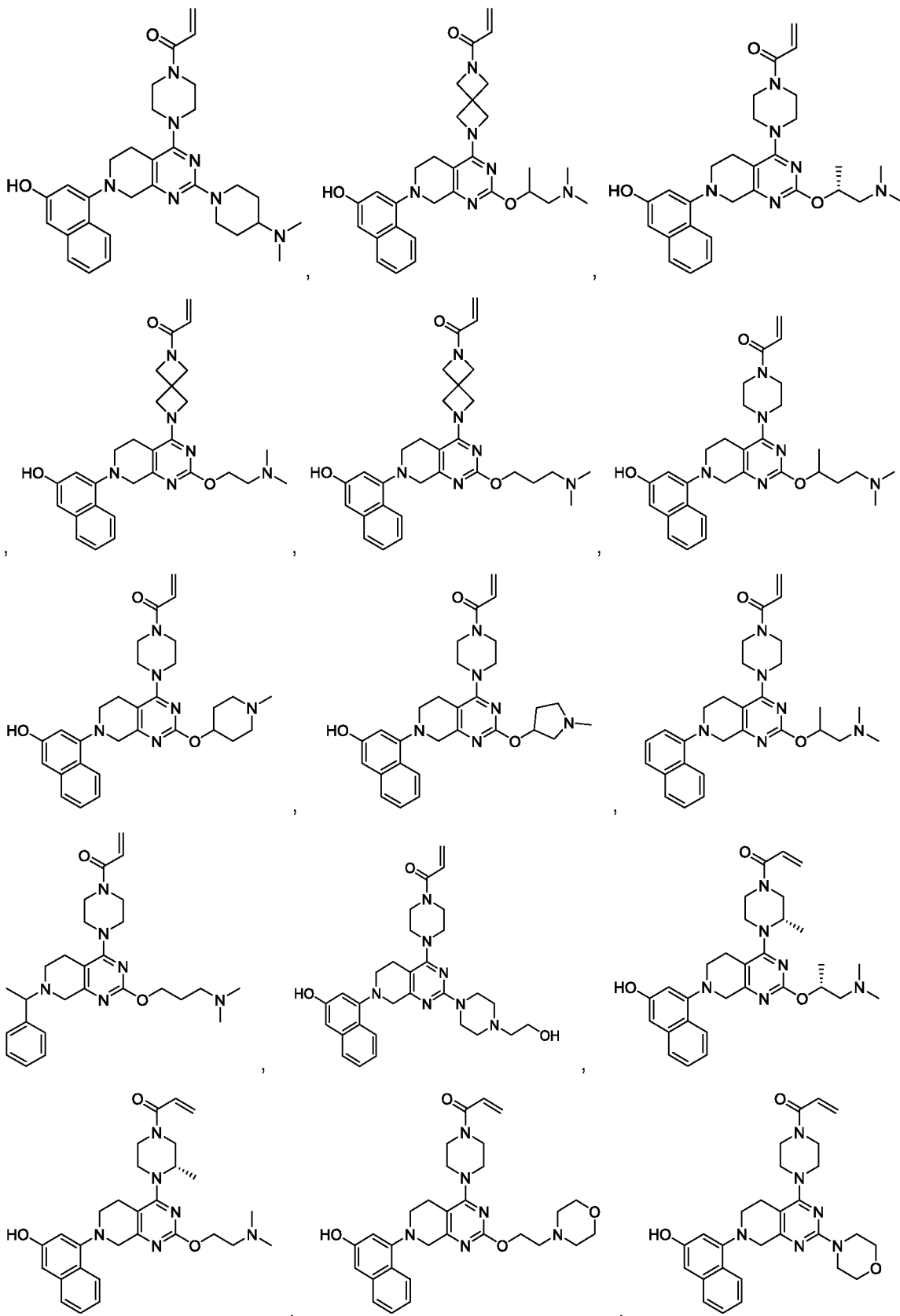
Формула I-B

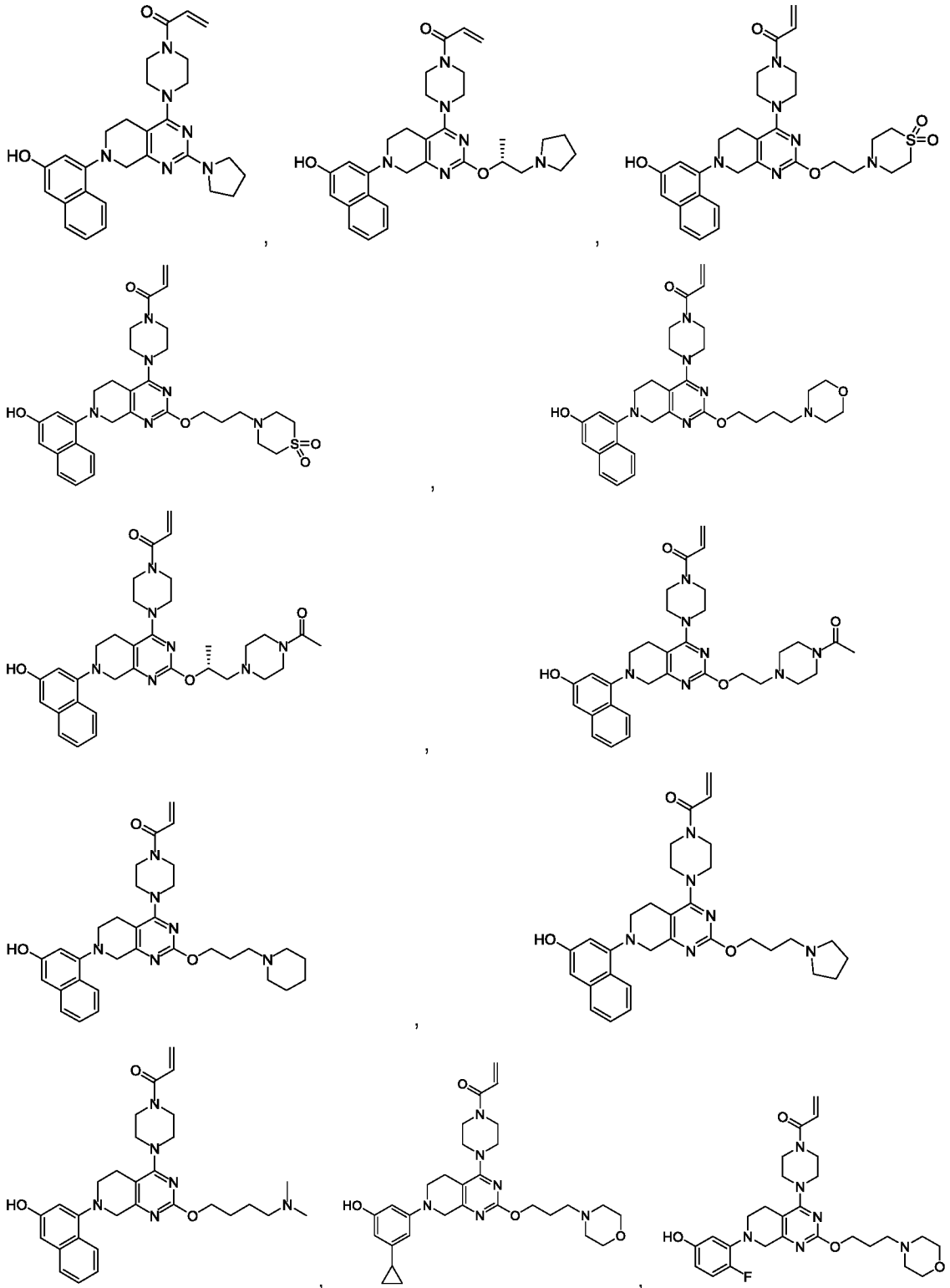
- 20 [0129] или их фармацевтически приемлемые соли, где R^1 , R^3 , R^4 , R^9 , R^{11} , L и m такие, как определено для формулы I.

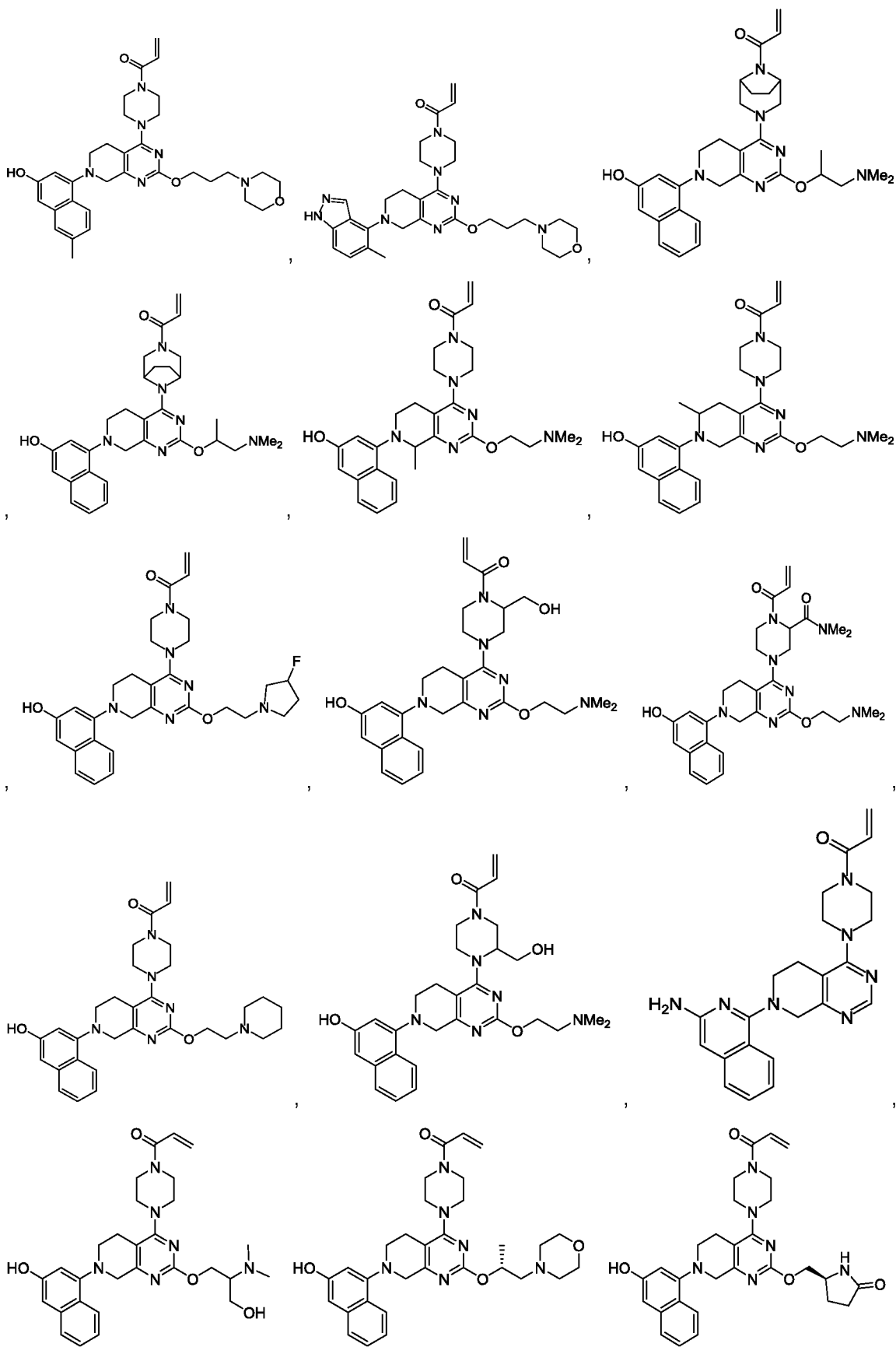
[0130] Неограничивающие примеры соединений-ингибиторов KRas G12C формулы (I), формулы I-A и формулы I-B, подходящих для способов, описанных в настоящем

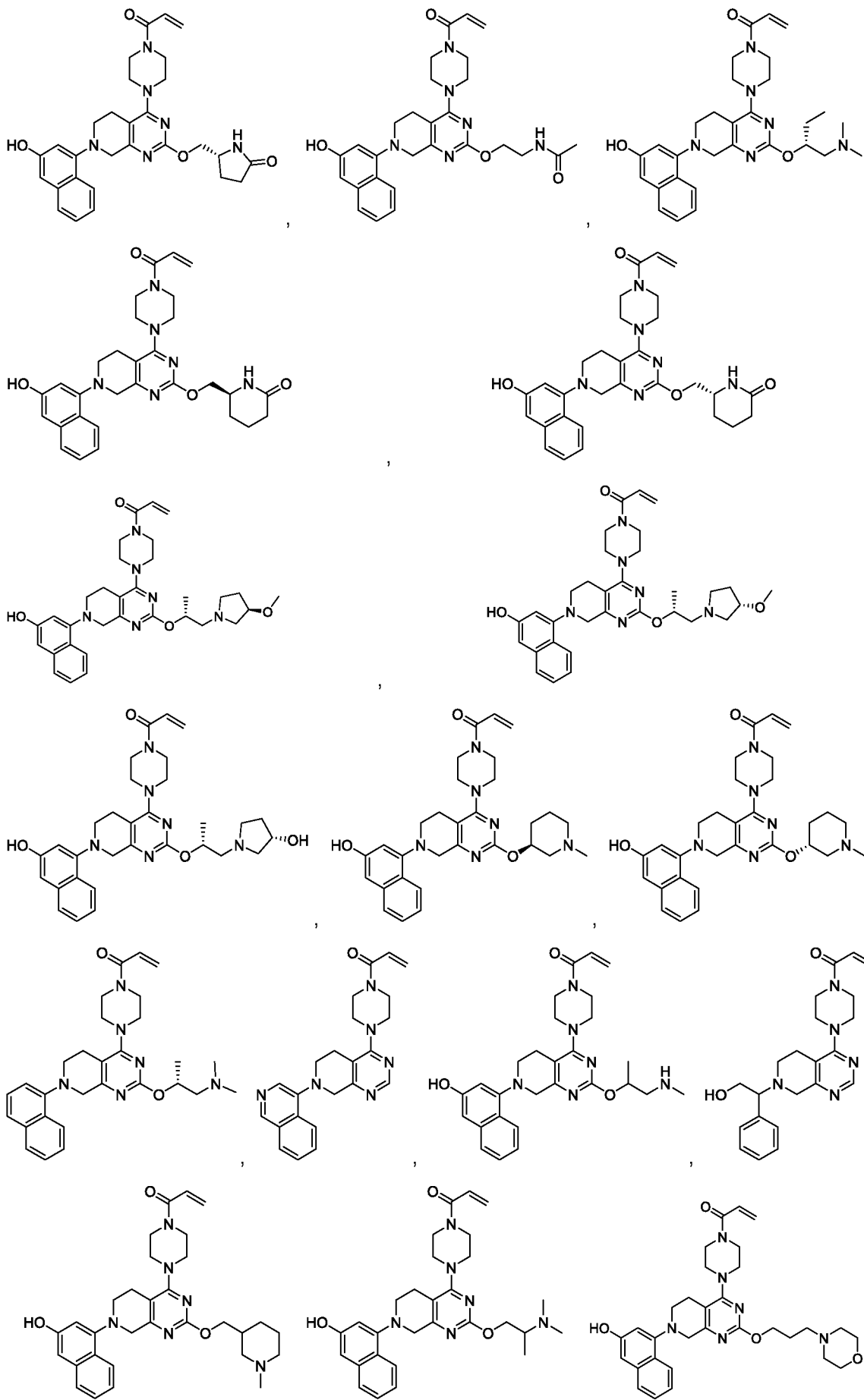
документе, выбраны из группы, состоящей из примеров №1-678, включая следующие структуры:

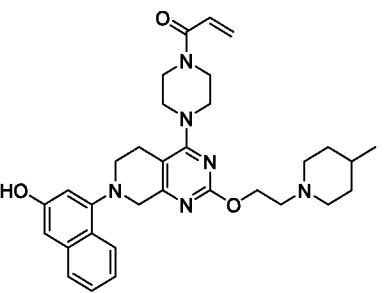
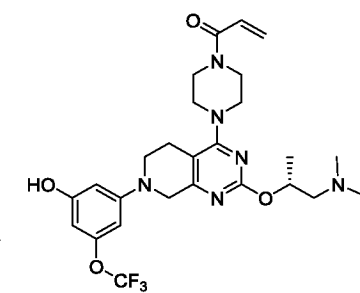
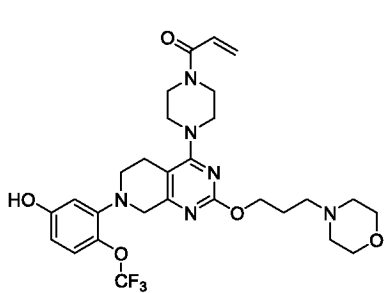
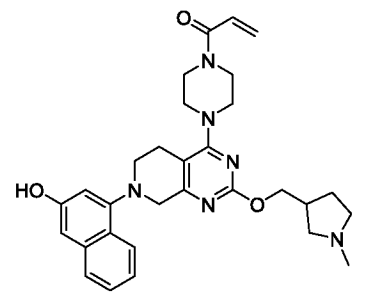
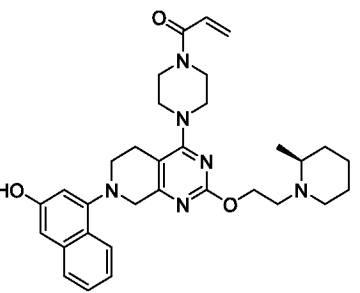
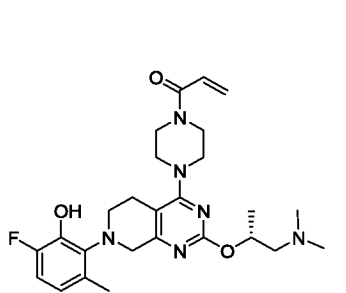
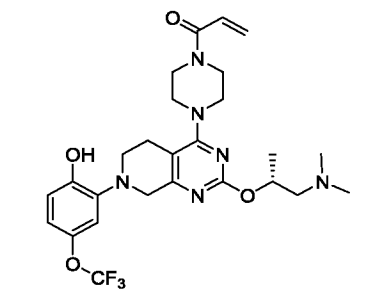
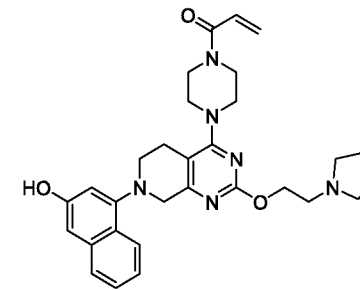
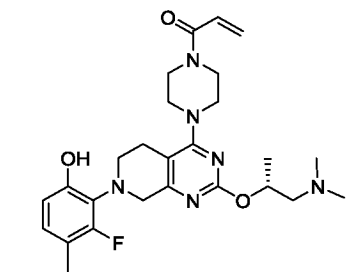
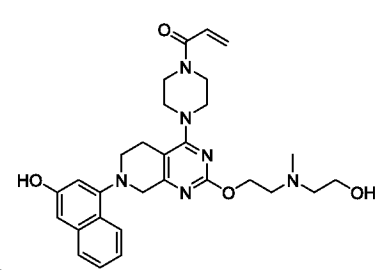
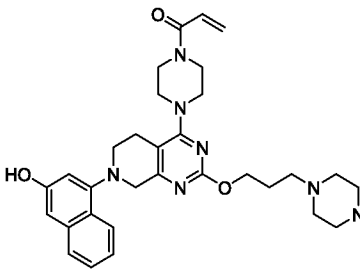
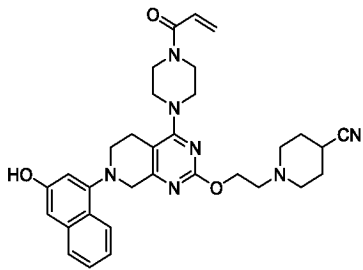
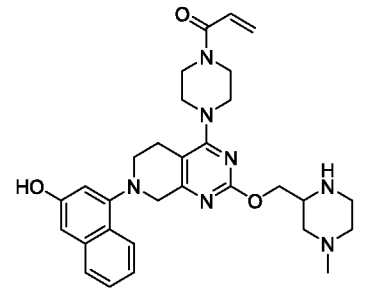
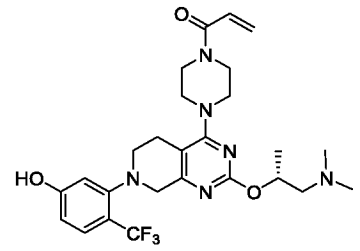
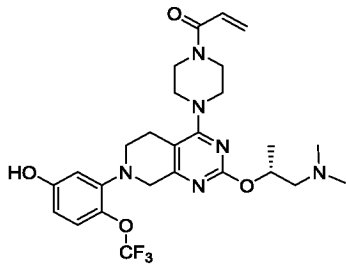
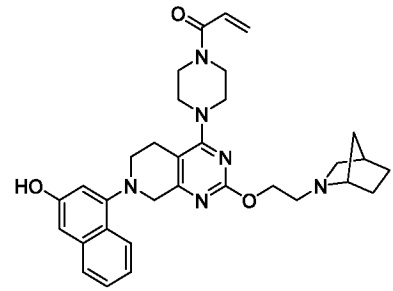
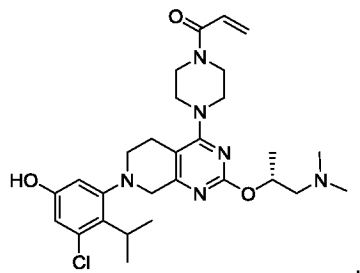
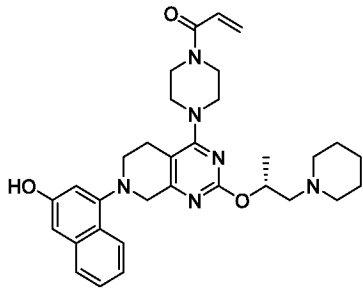


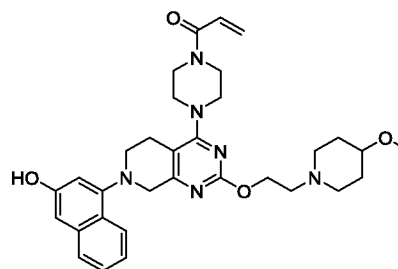
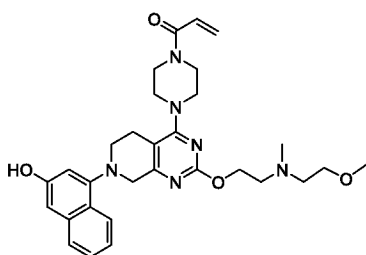
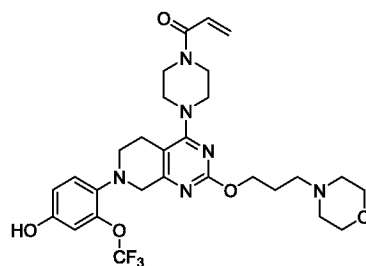
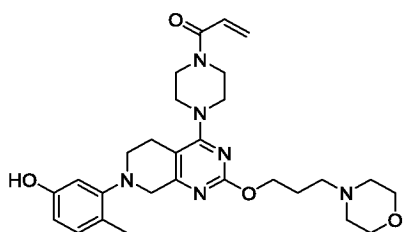
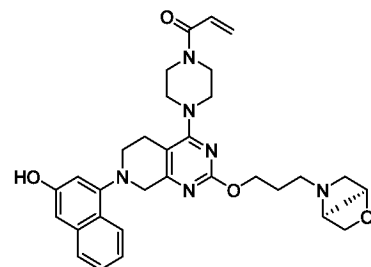
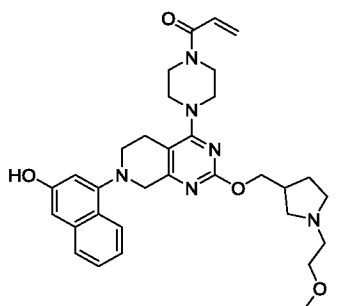
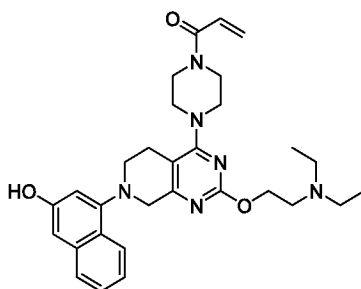
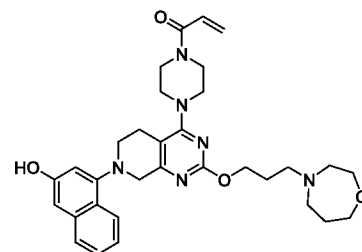
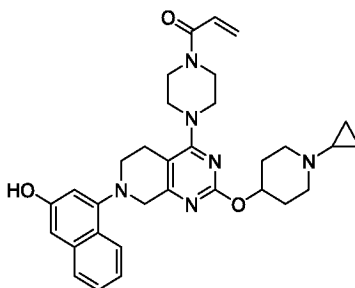
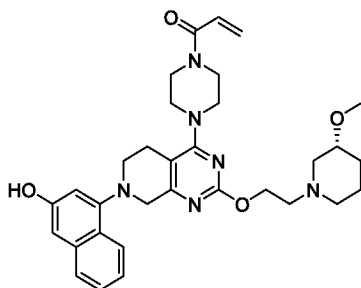
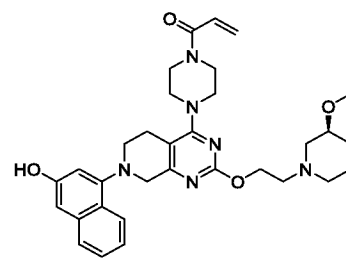
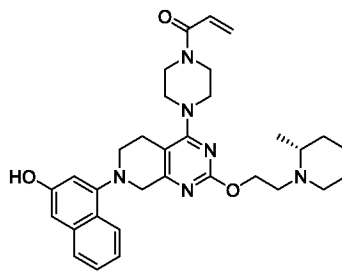
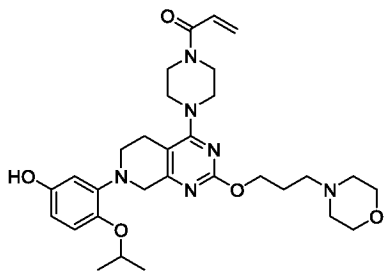
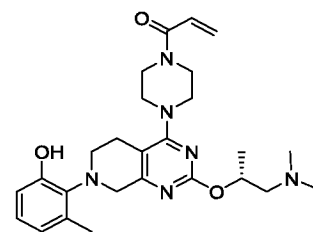
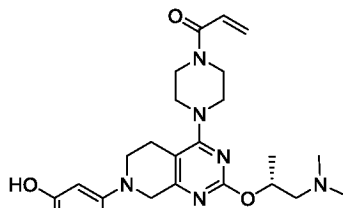
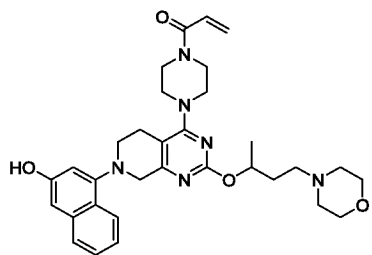


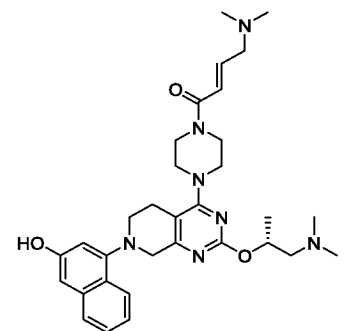
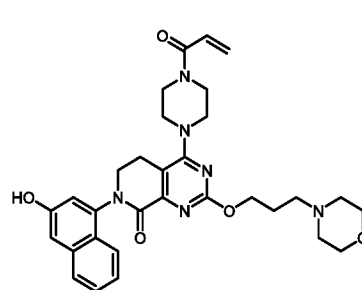
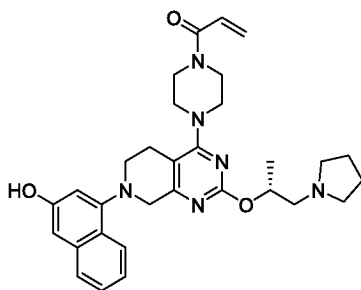
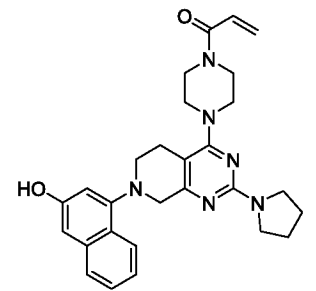
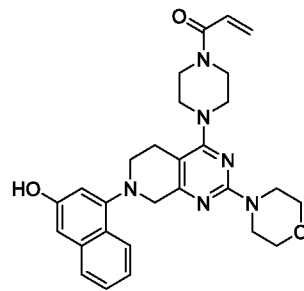
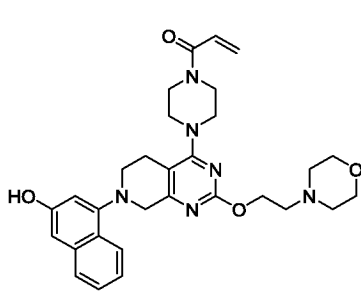
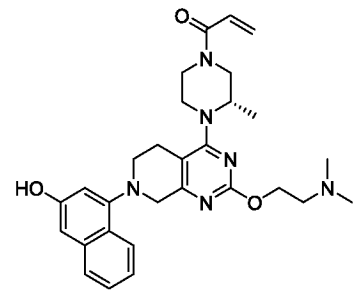
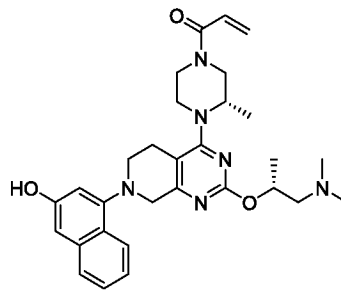
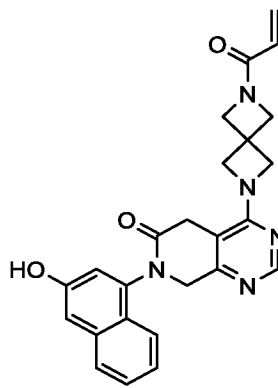
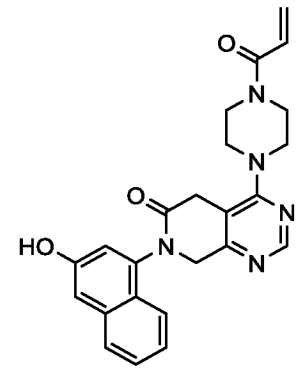
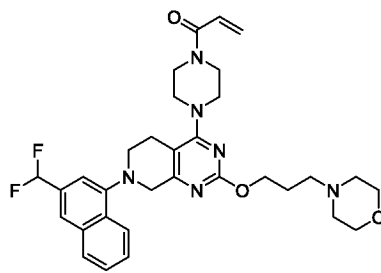
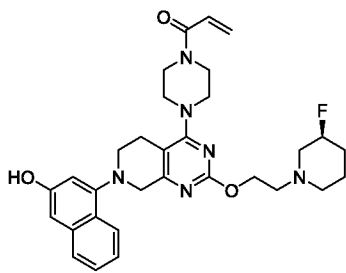
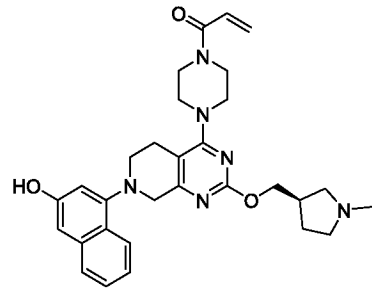
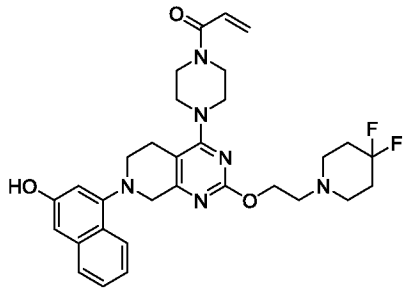


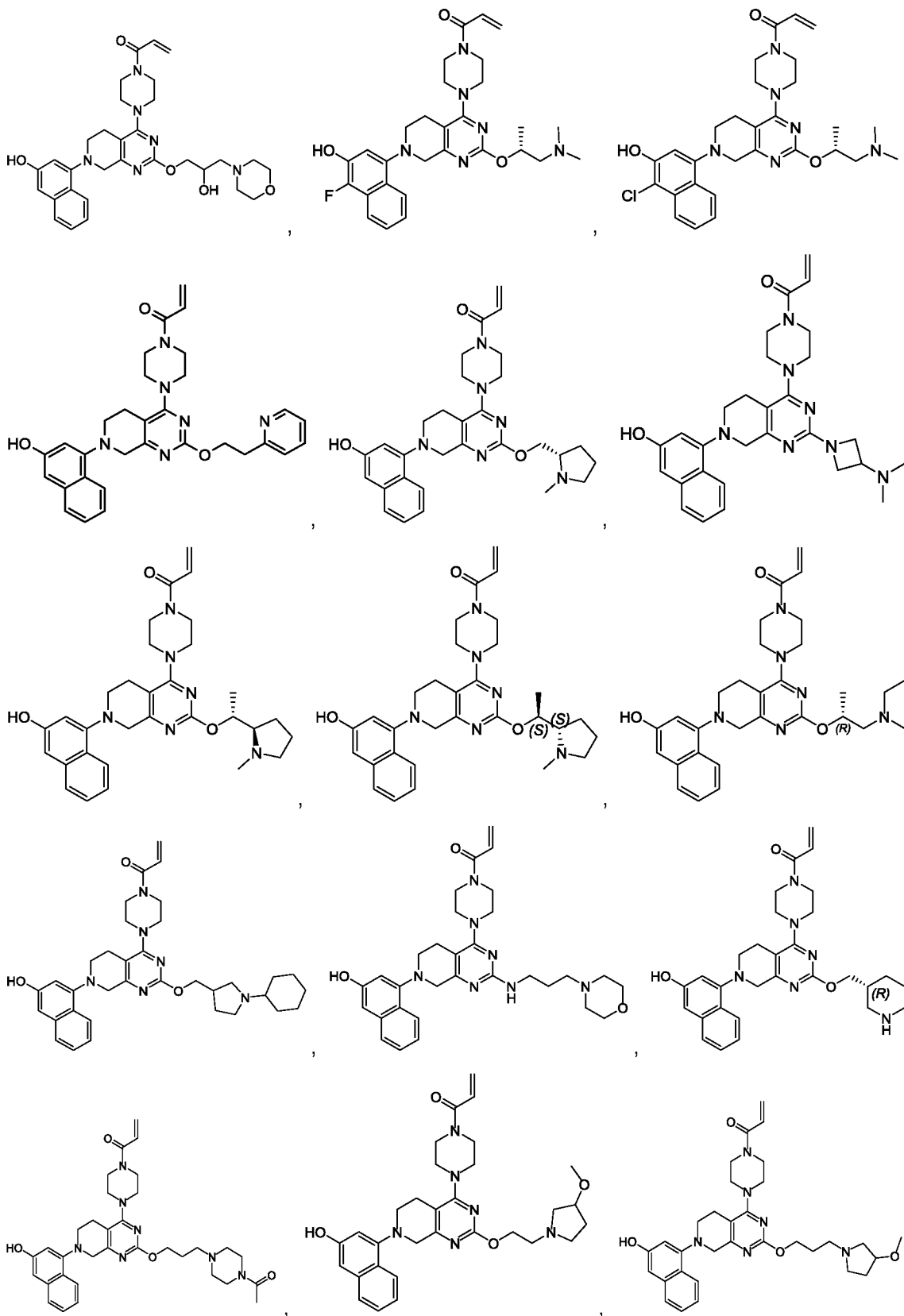


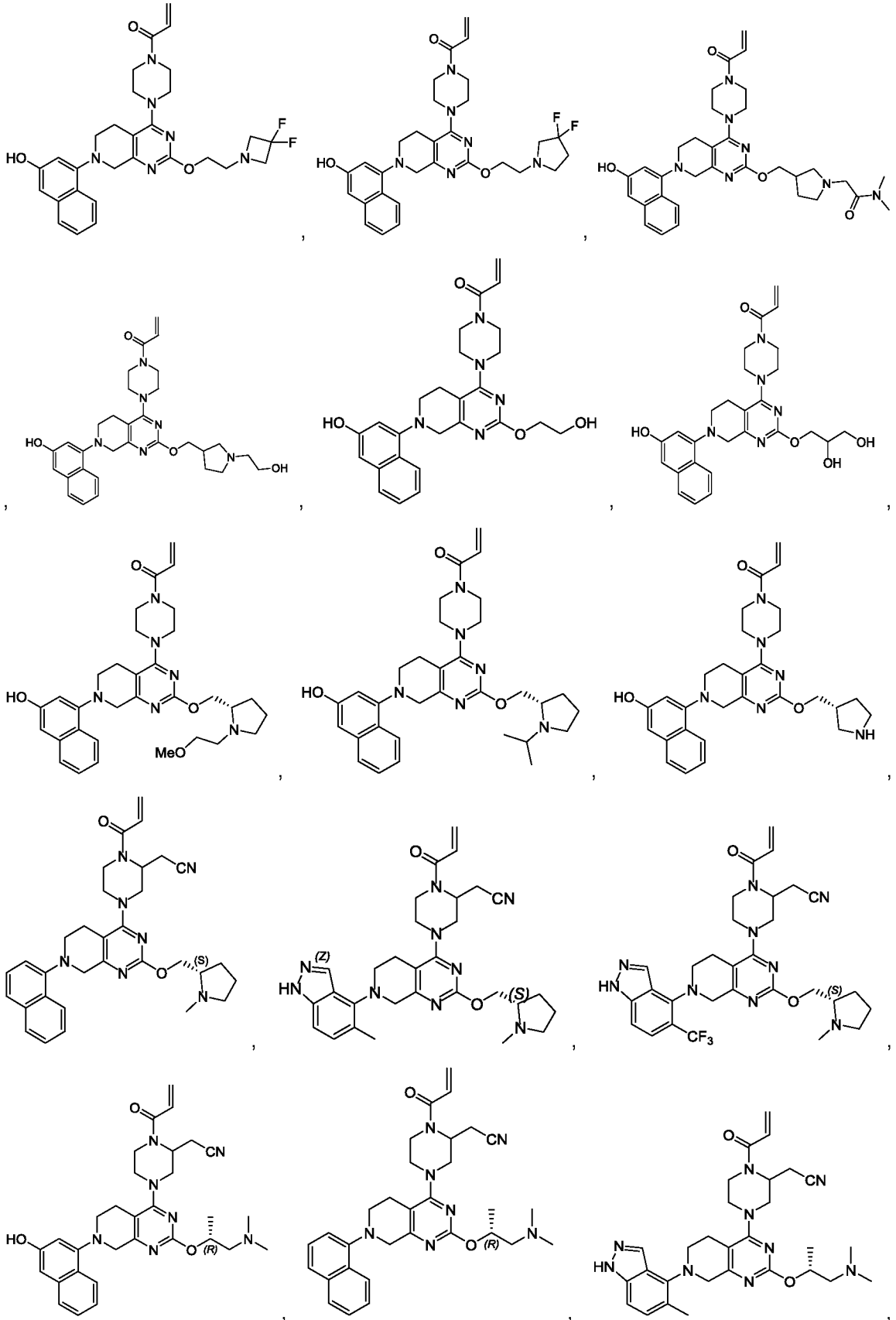


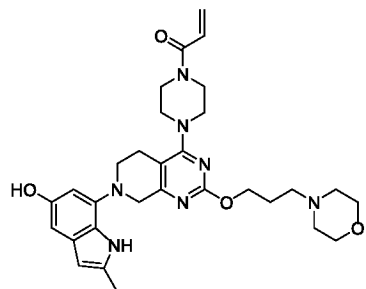
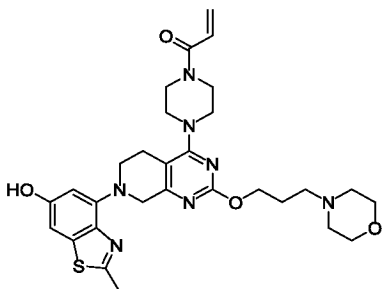
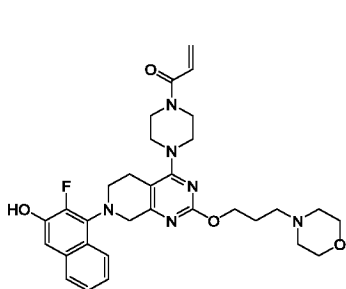
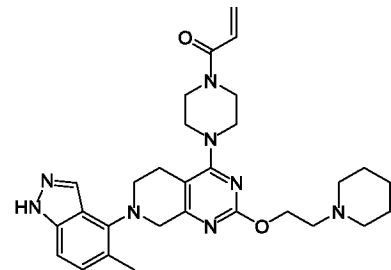
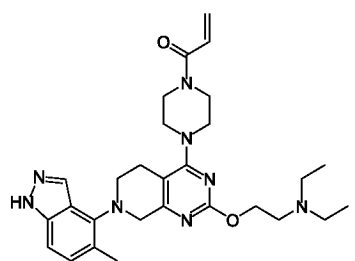
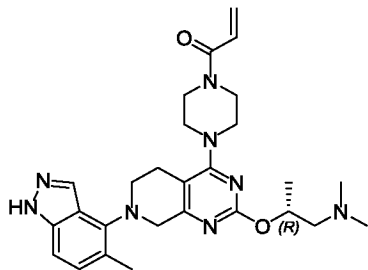
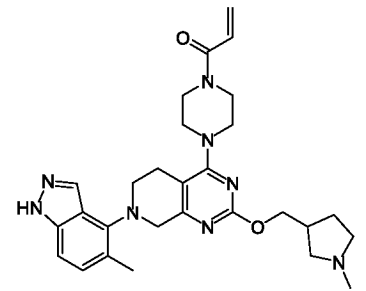
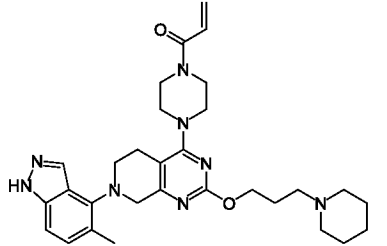
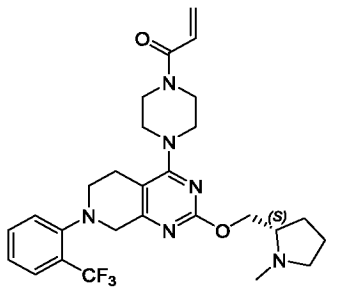
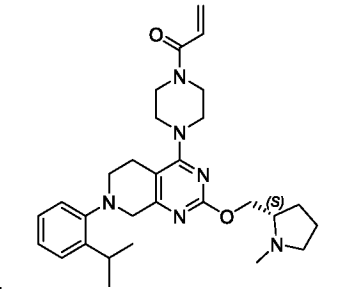
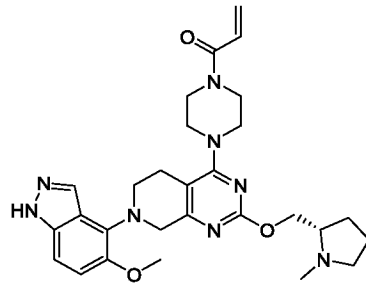
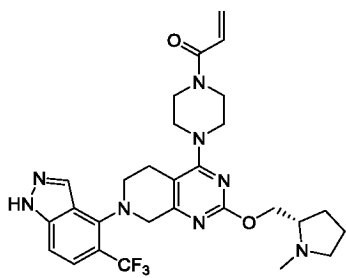
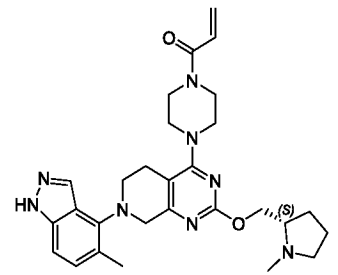
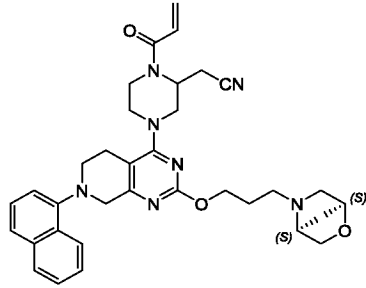
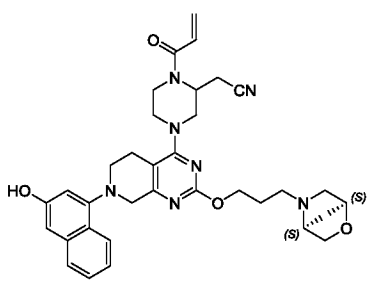


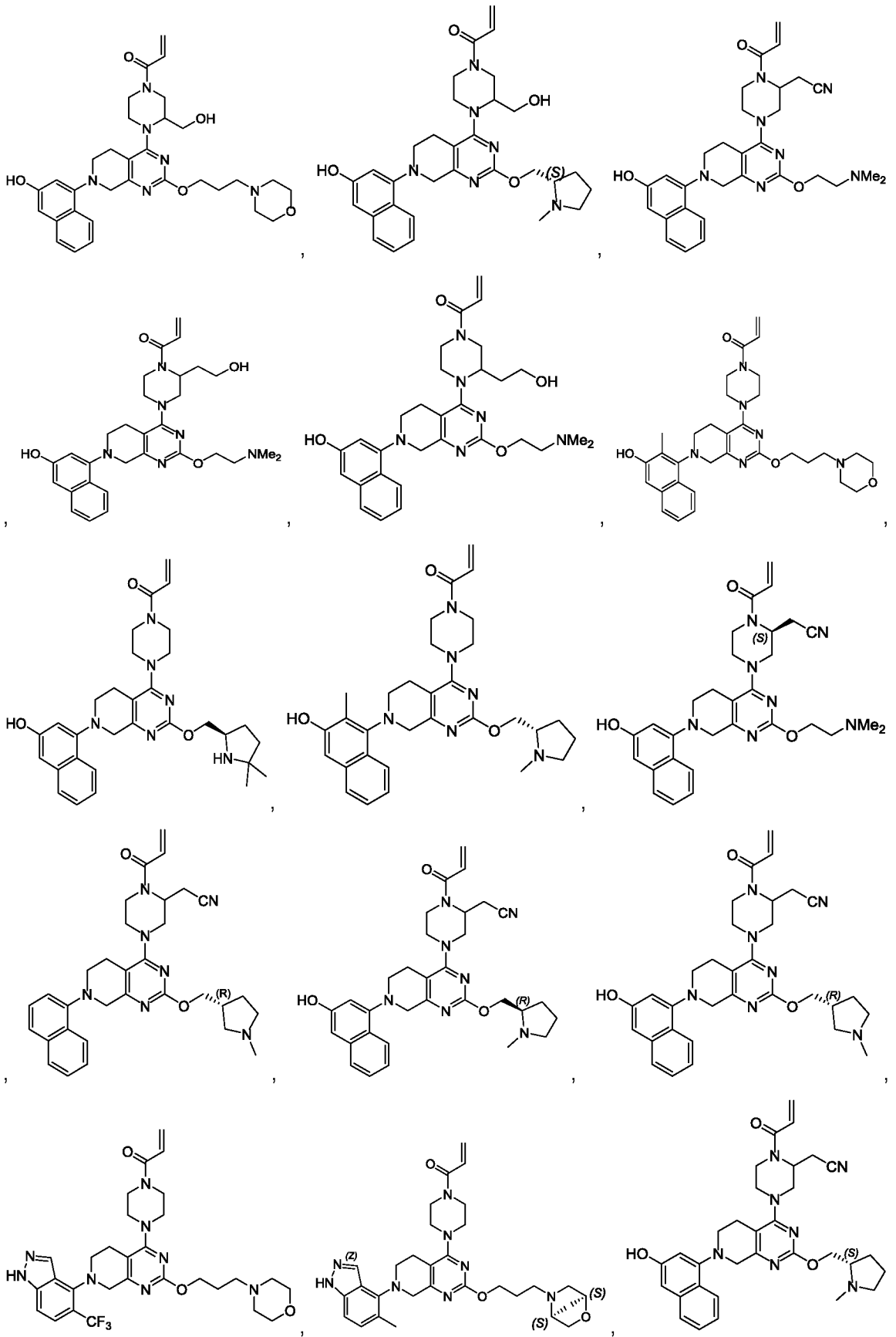


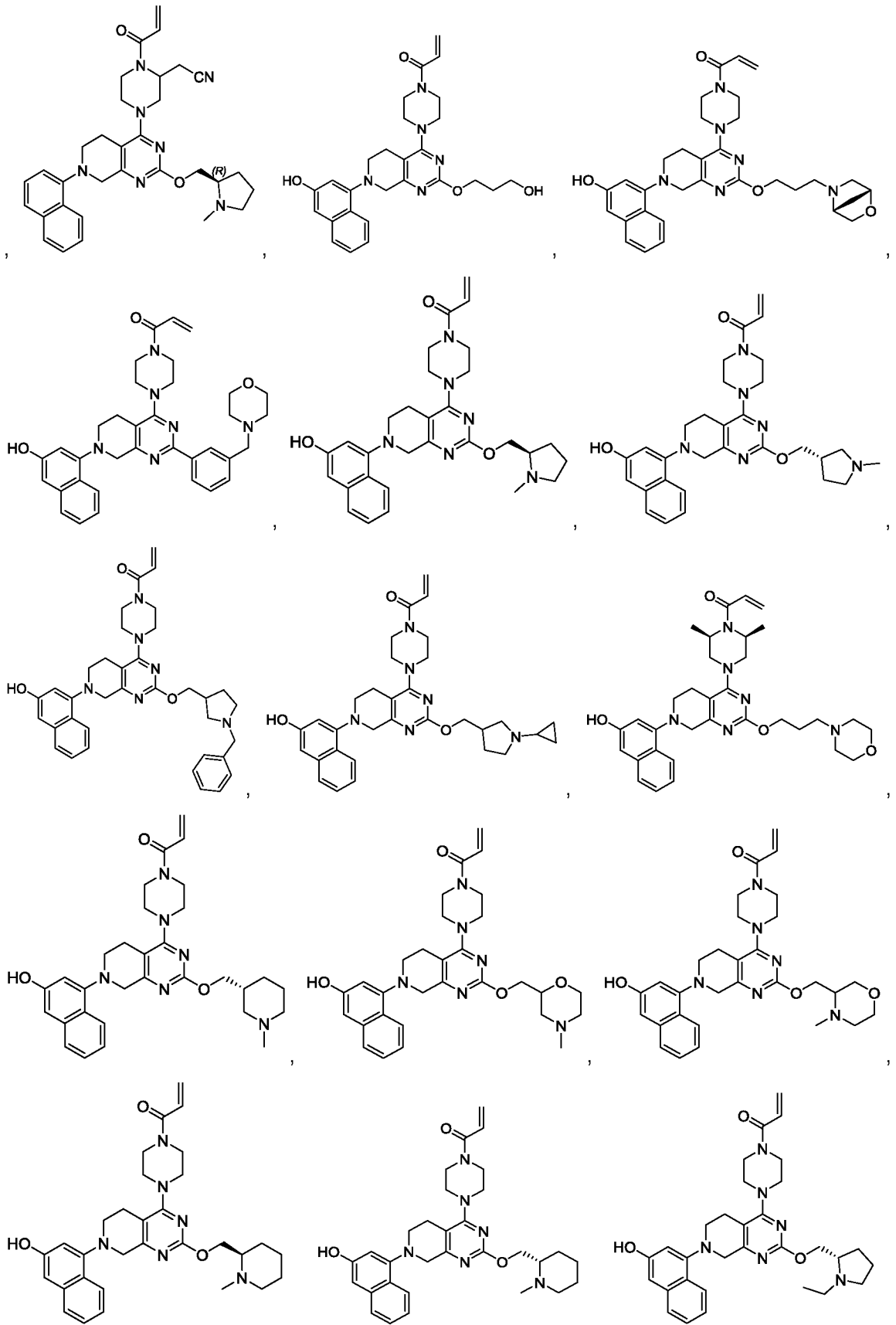


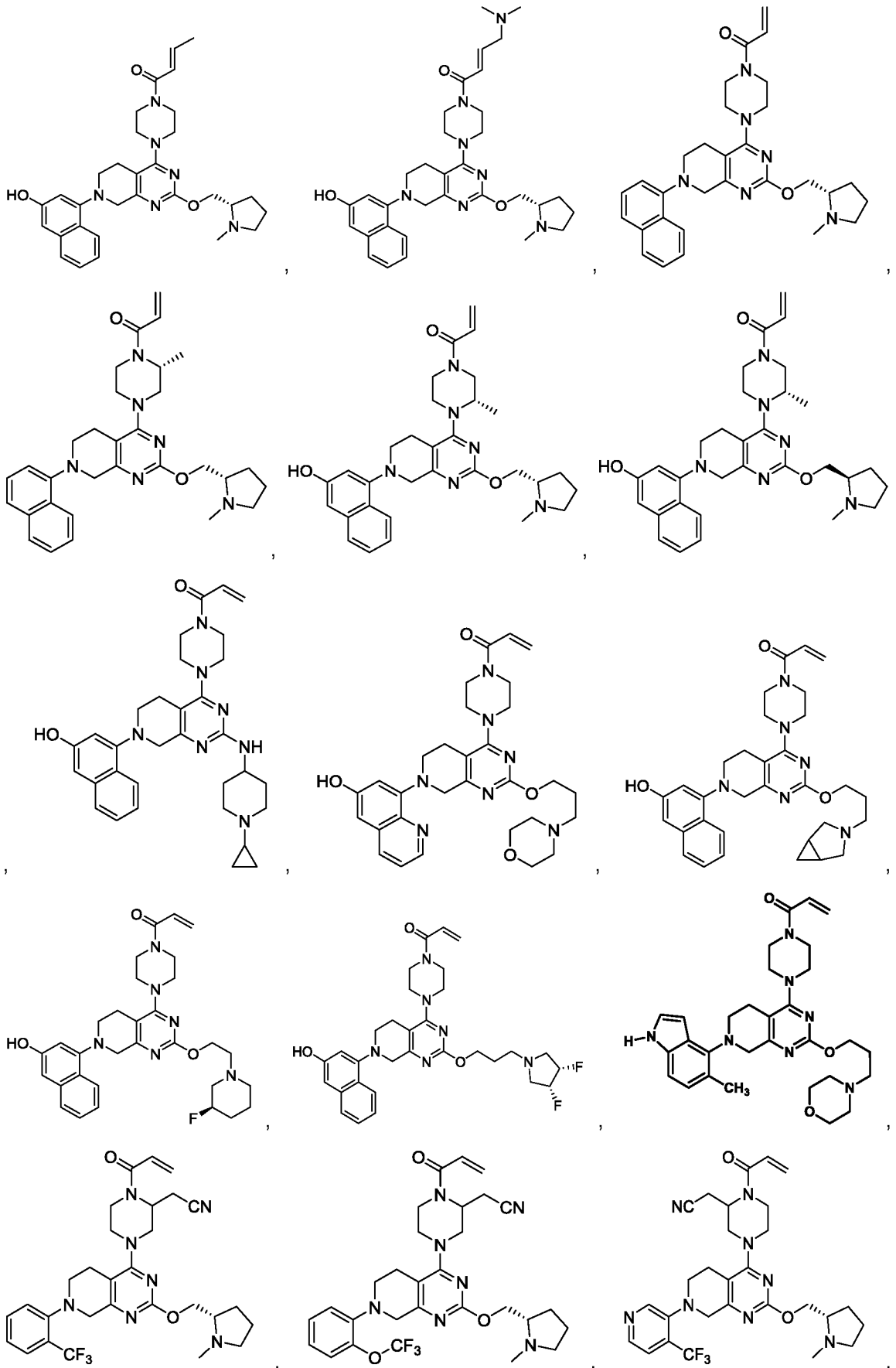


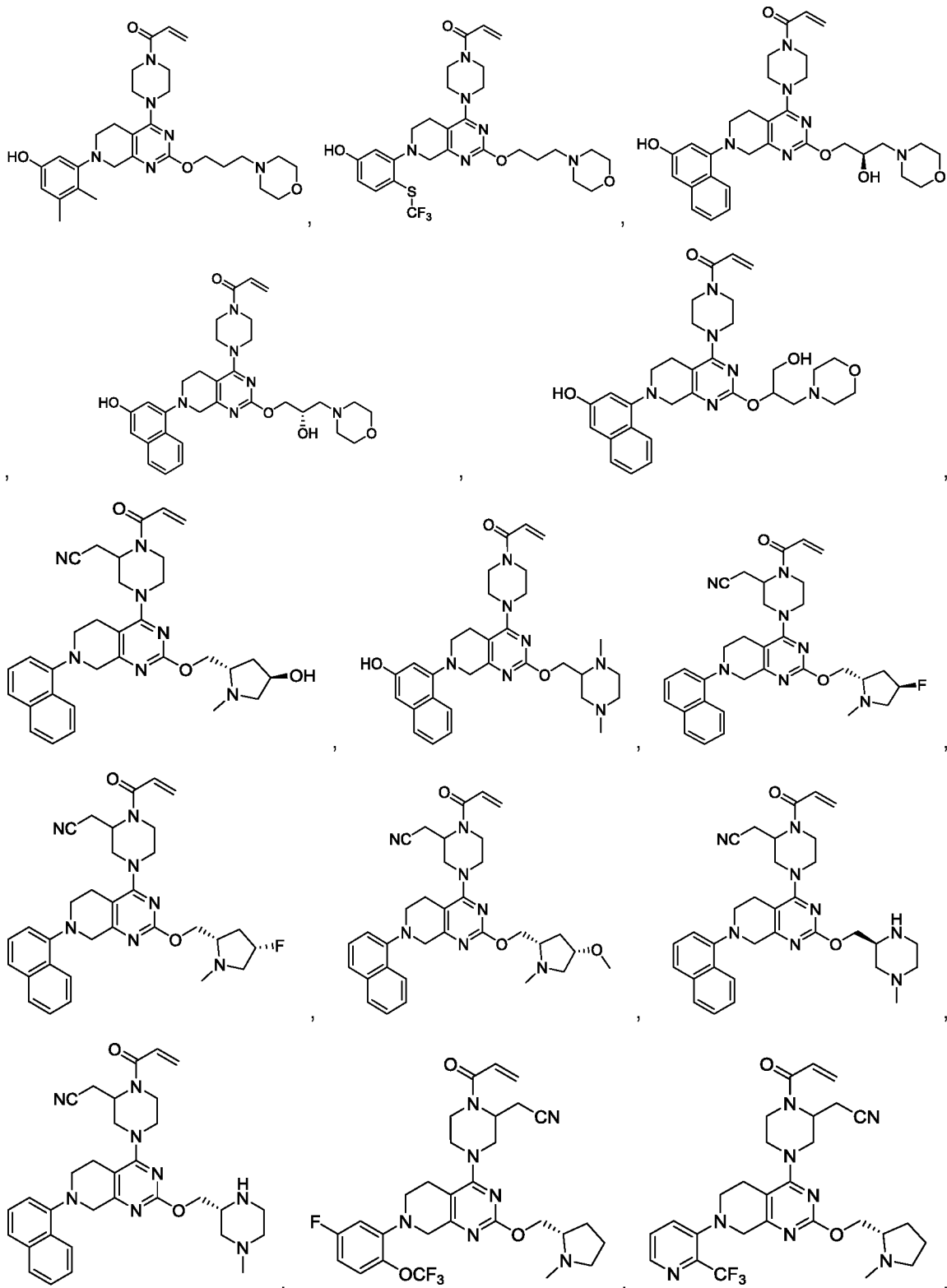


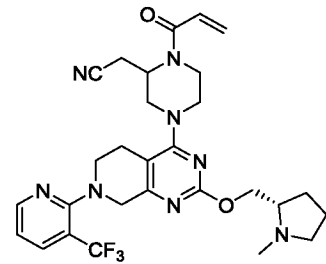
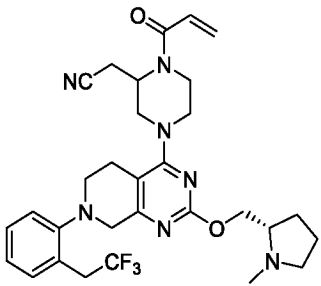
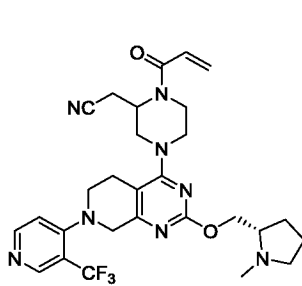
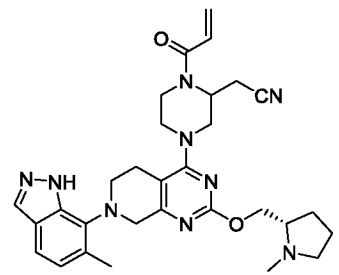
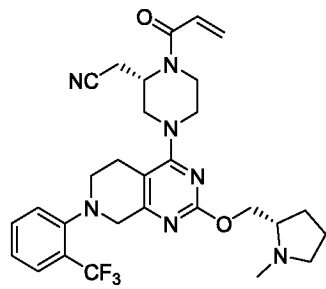
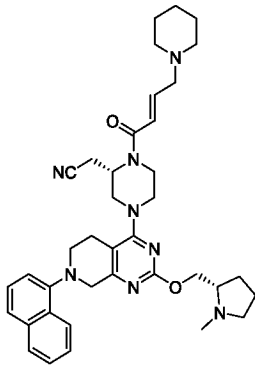
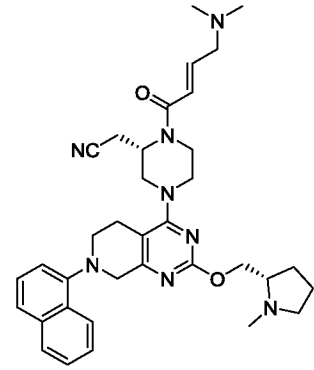
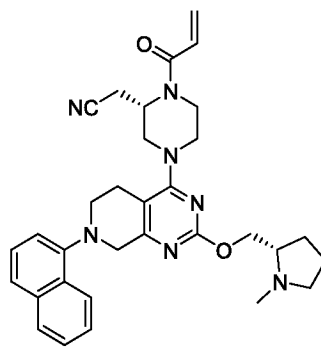
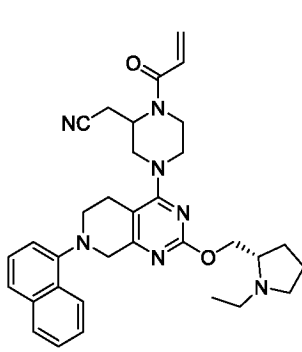
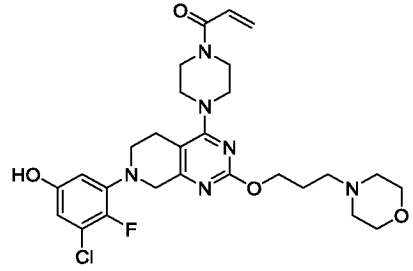
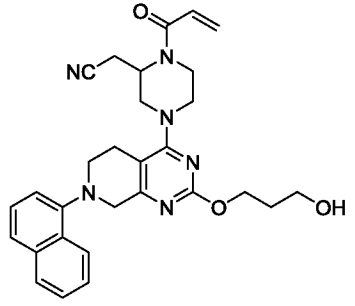
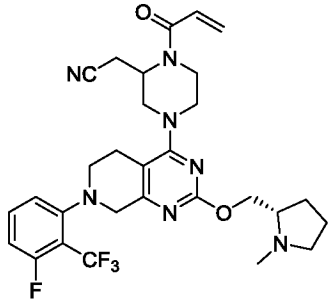
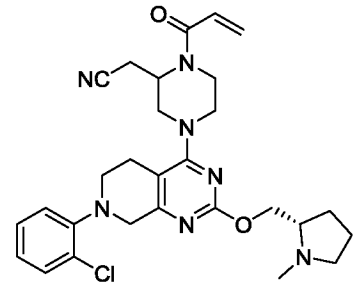
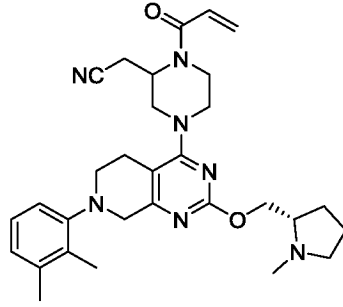
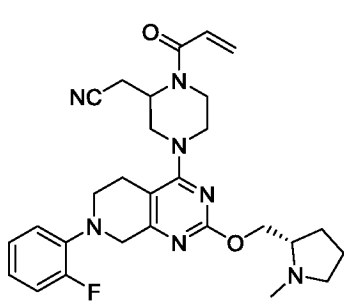


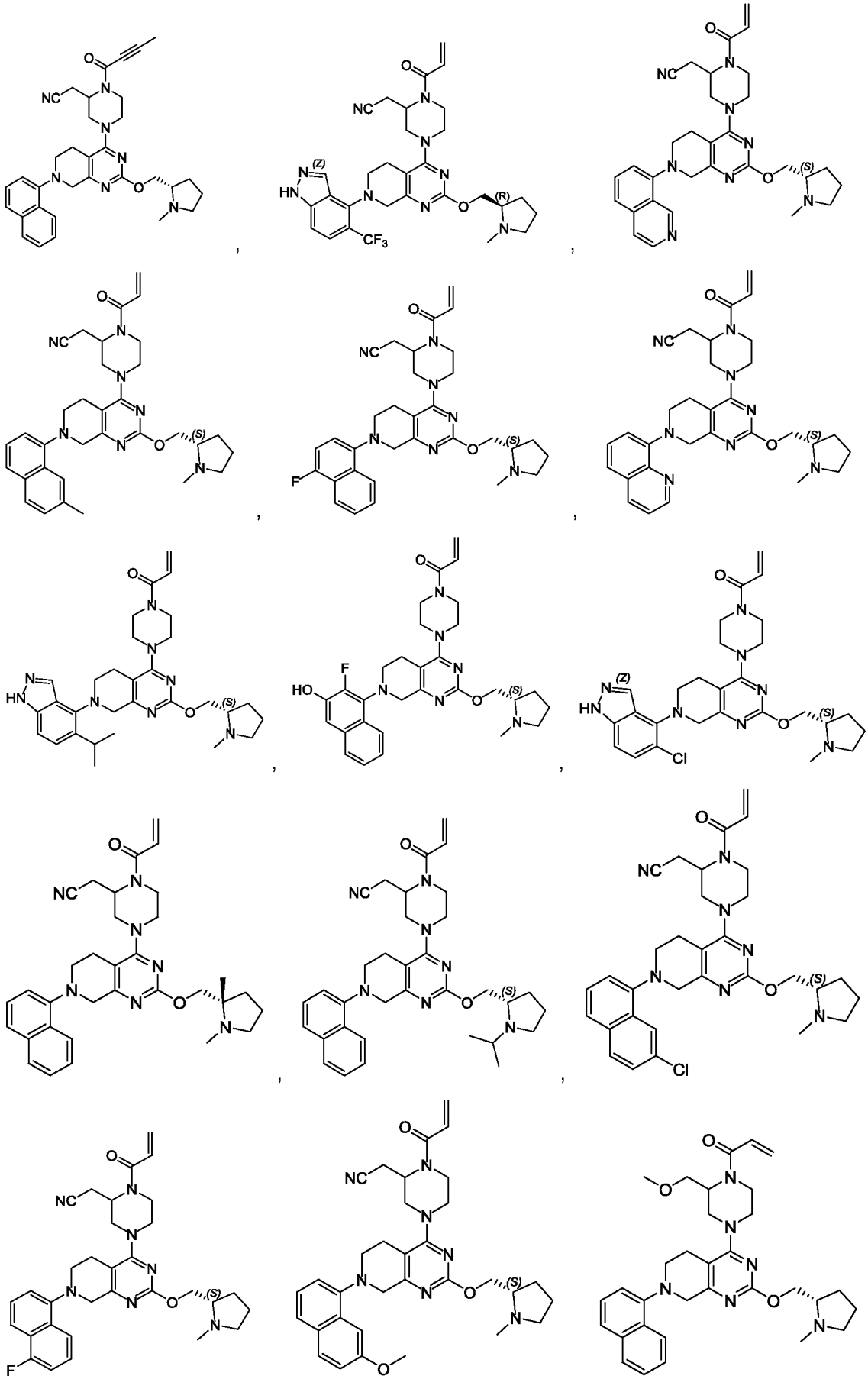


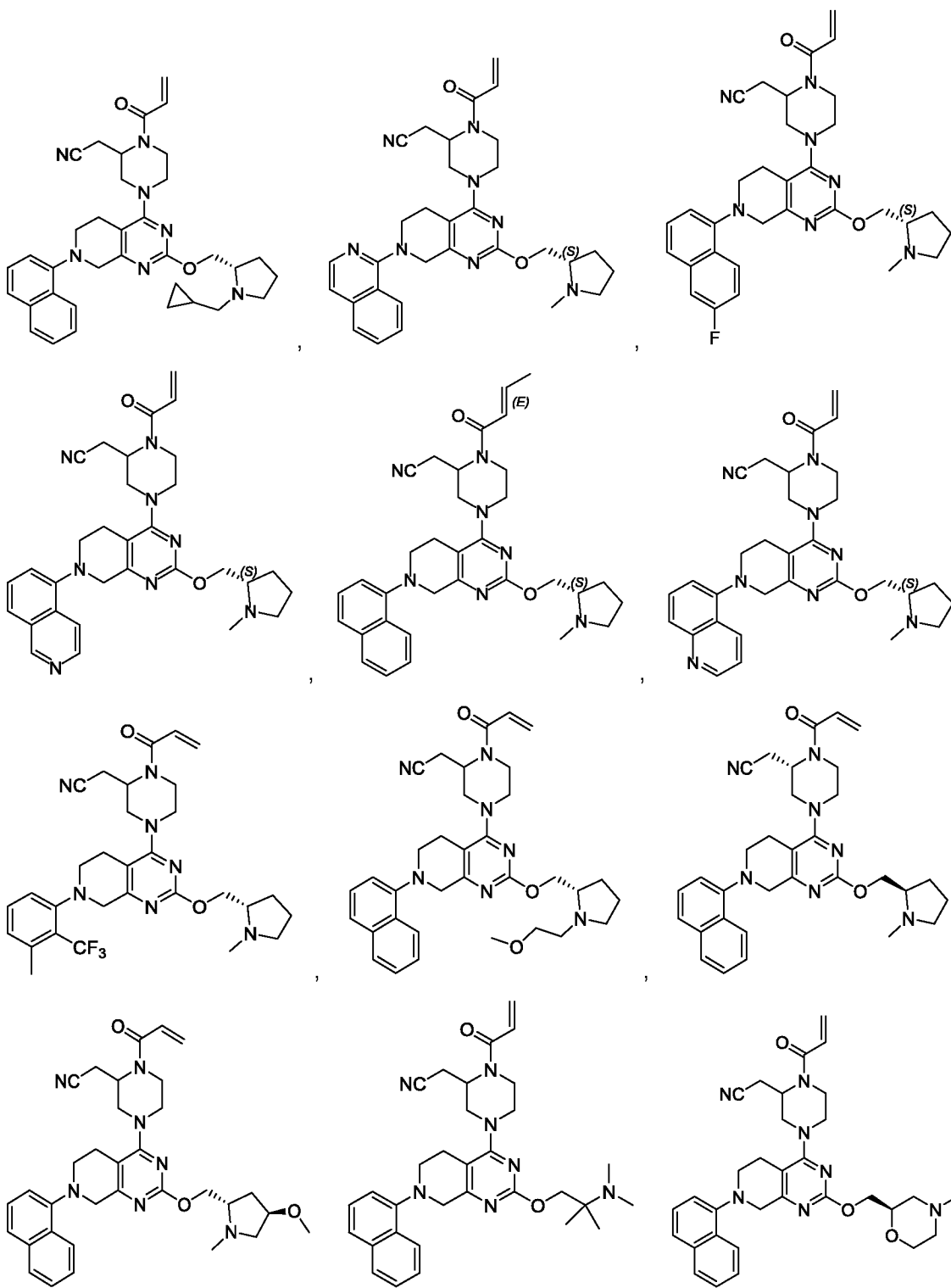


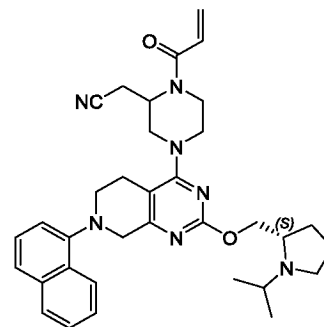
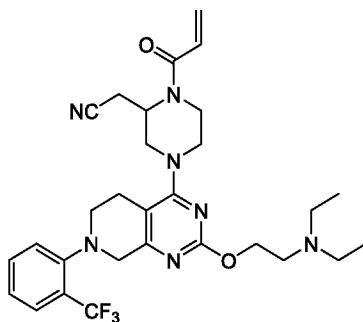
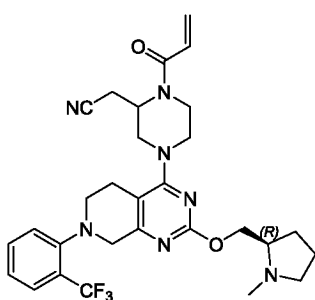
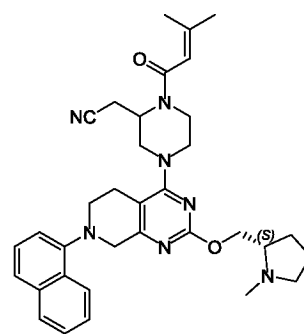
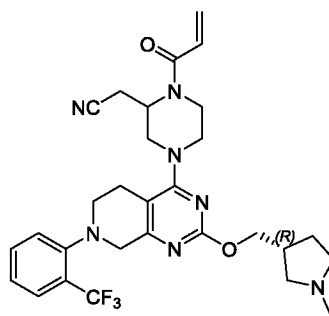
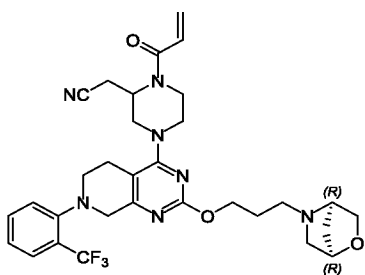
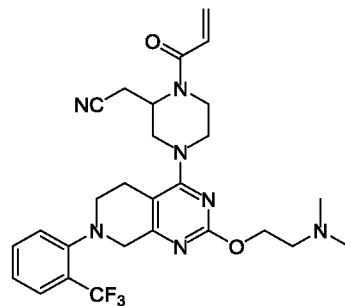
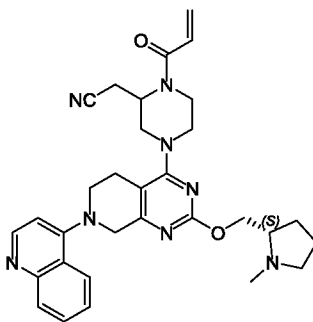
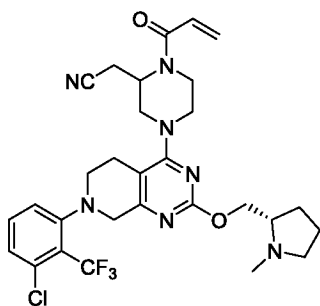
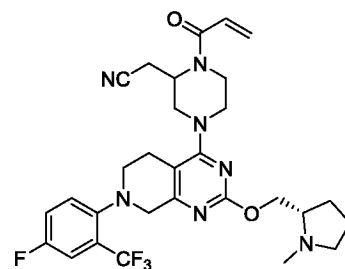
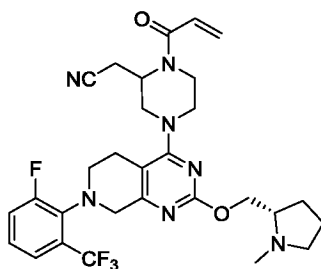
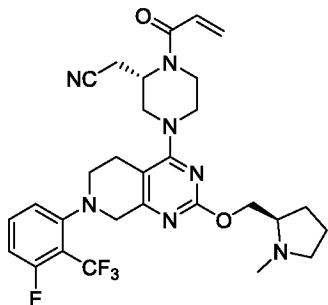
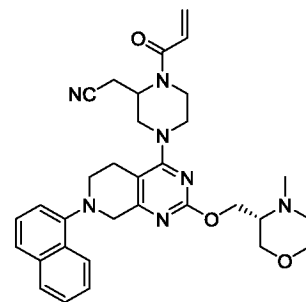
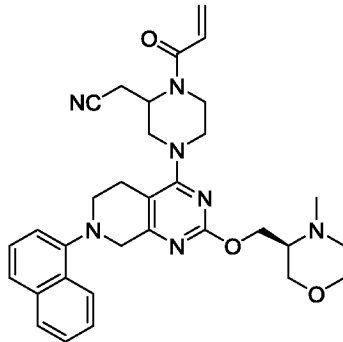
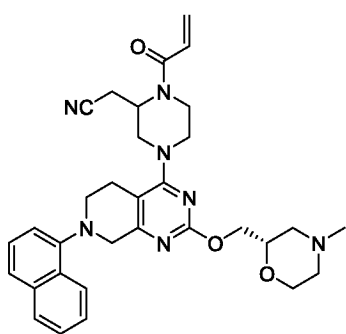


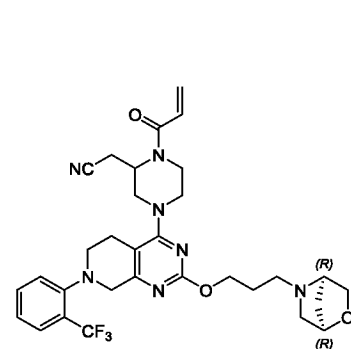
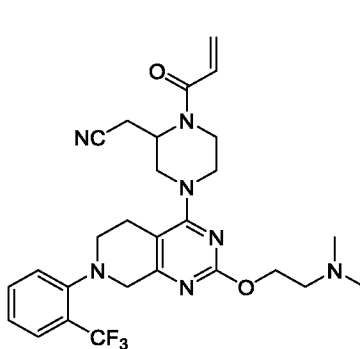
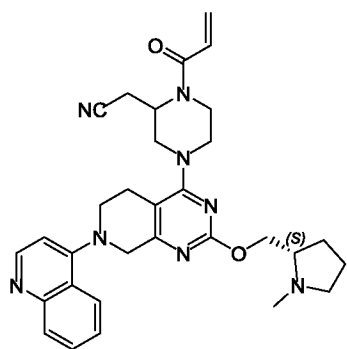
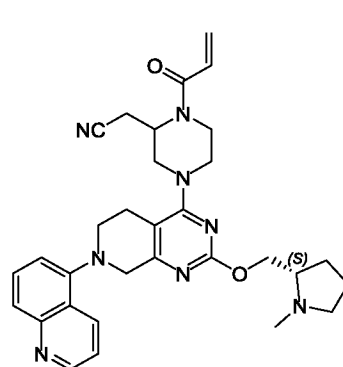
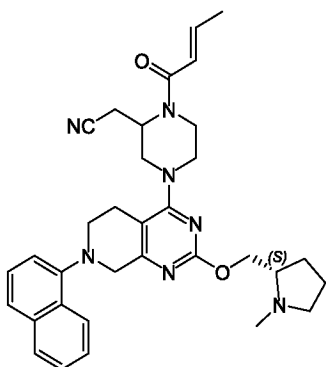
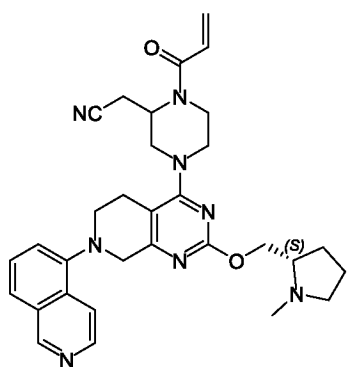
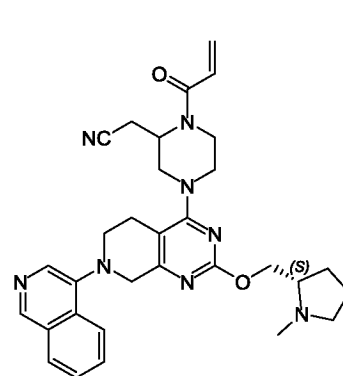
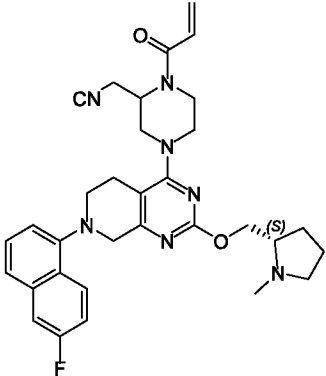
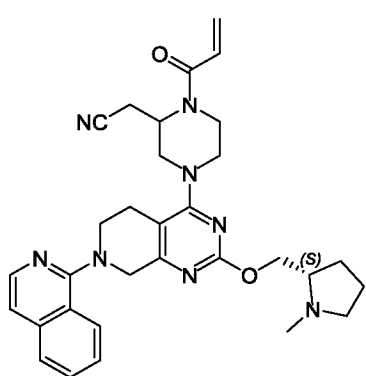
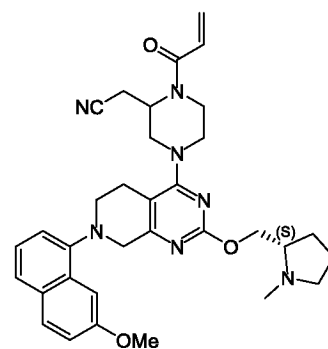
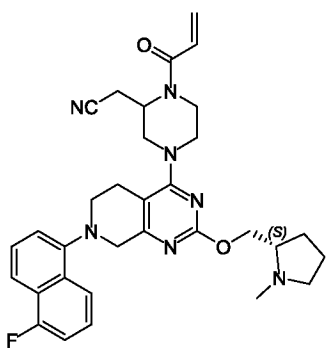
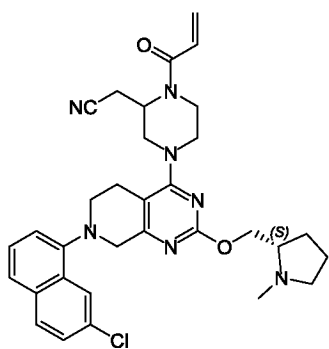


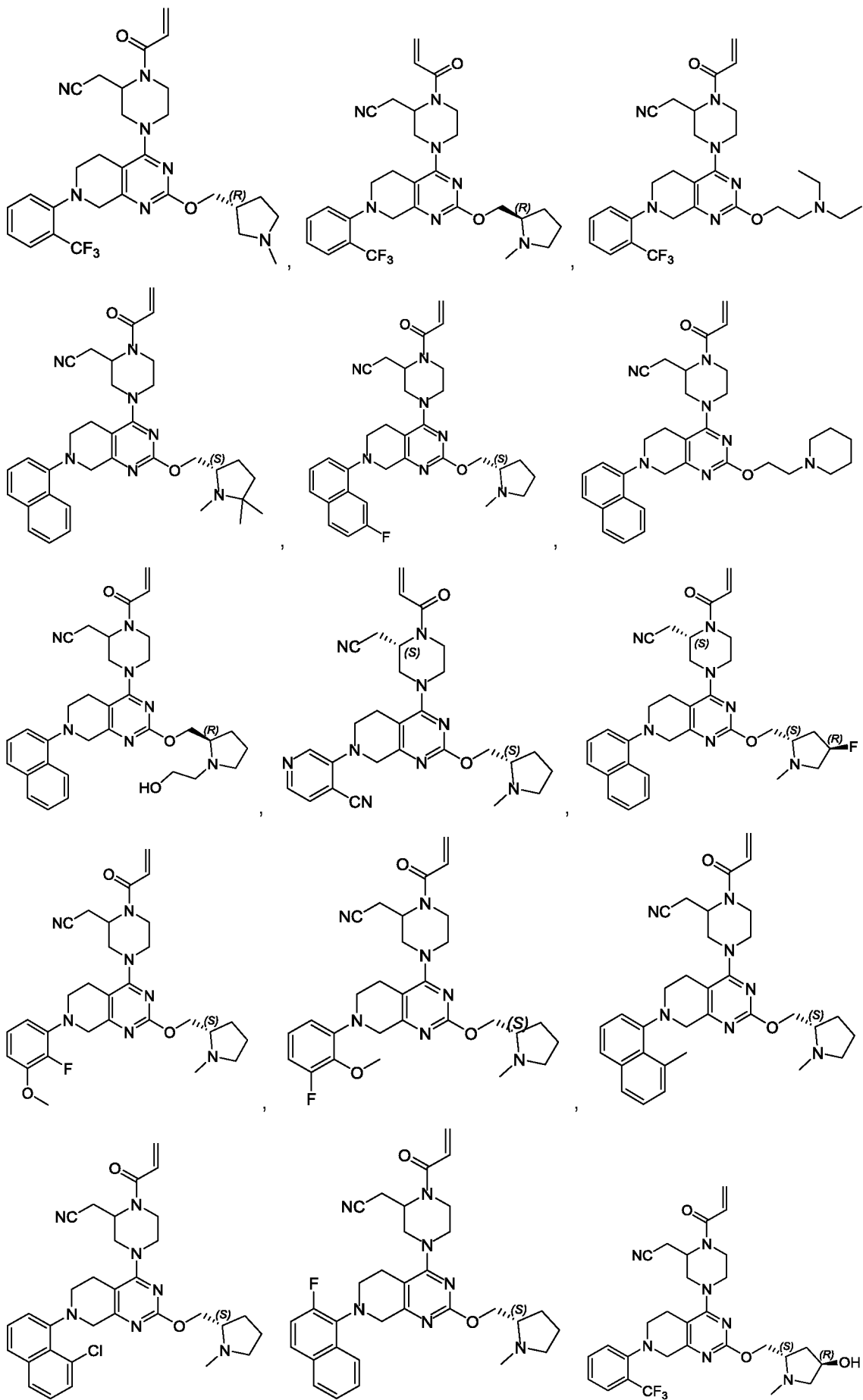


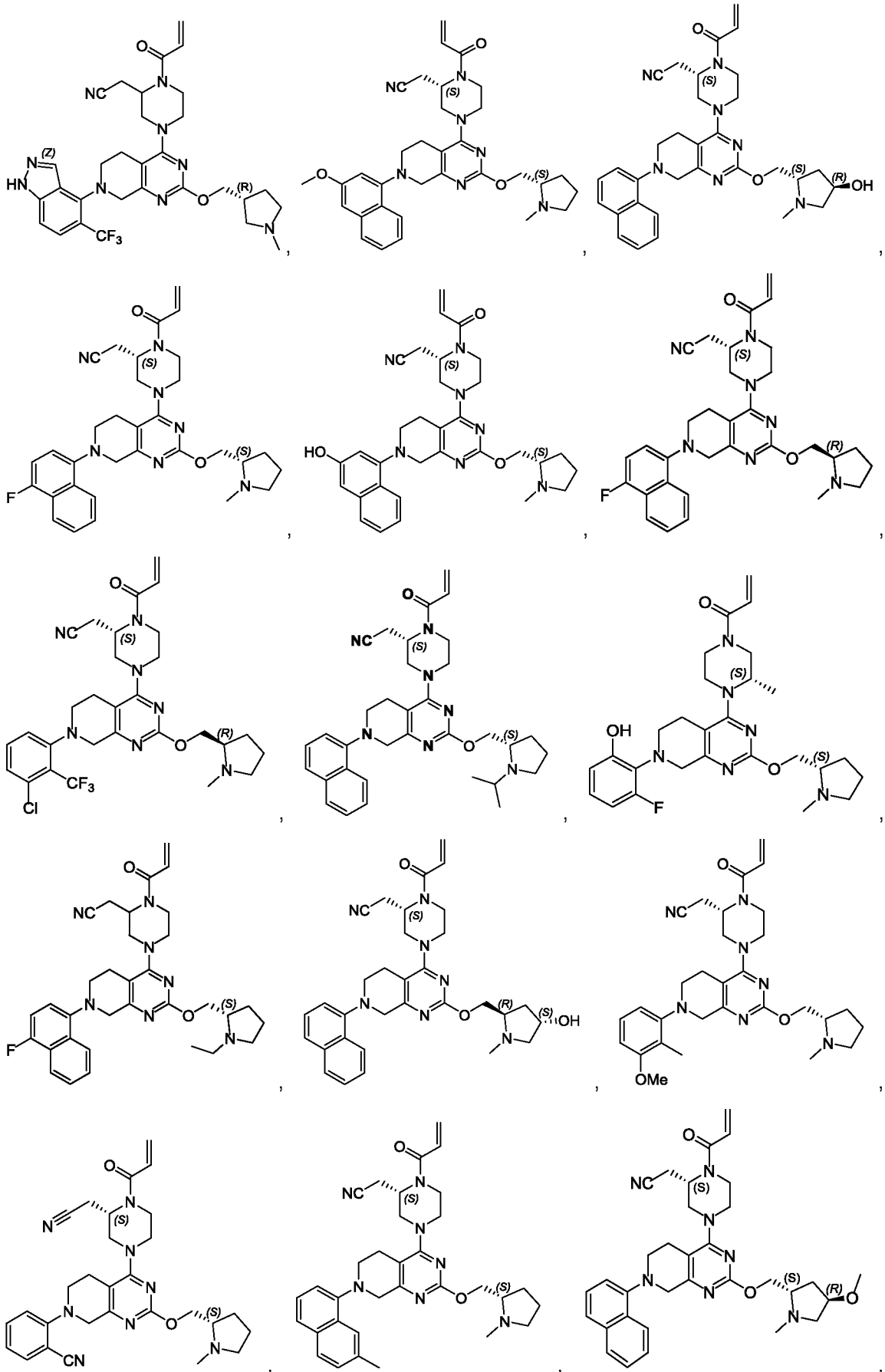


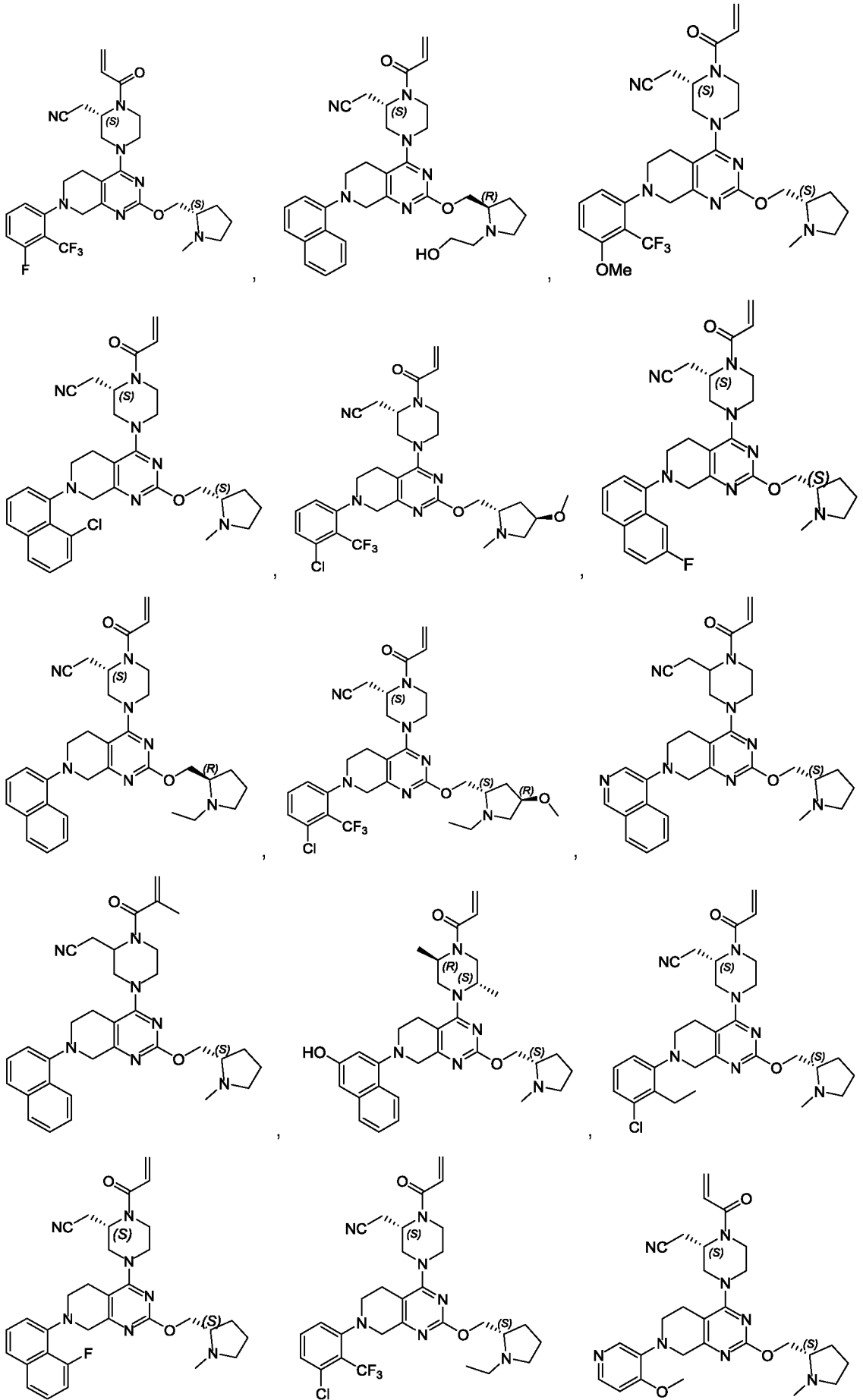


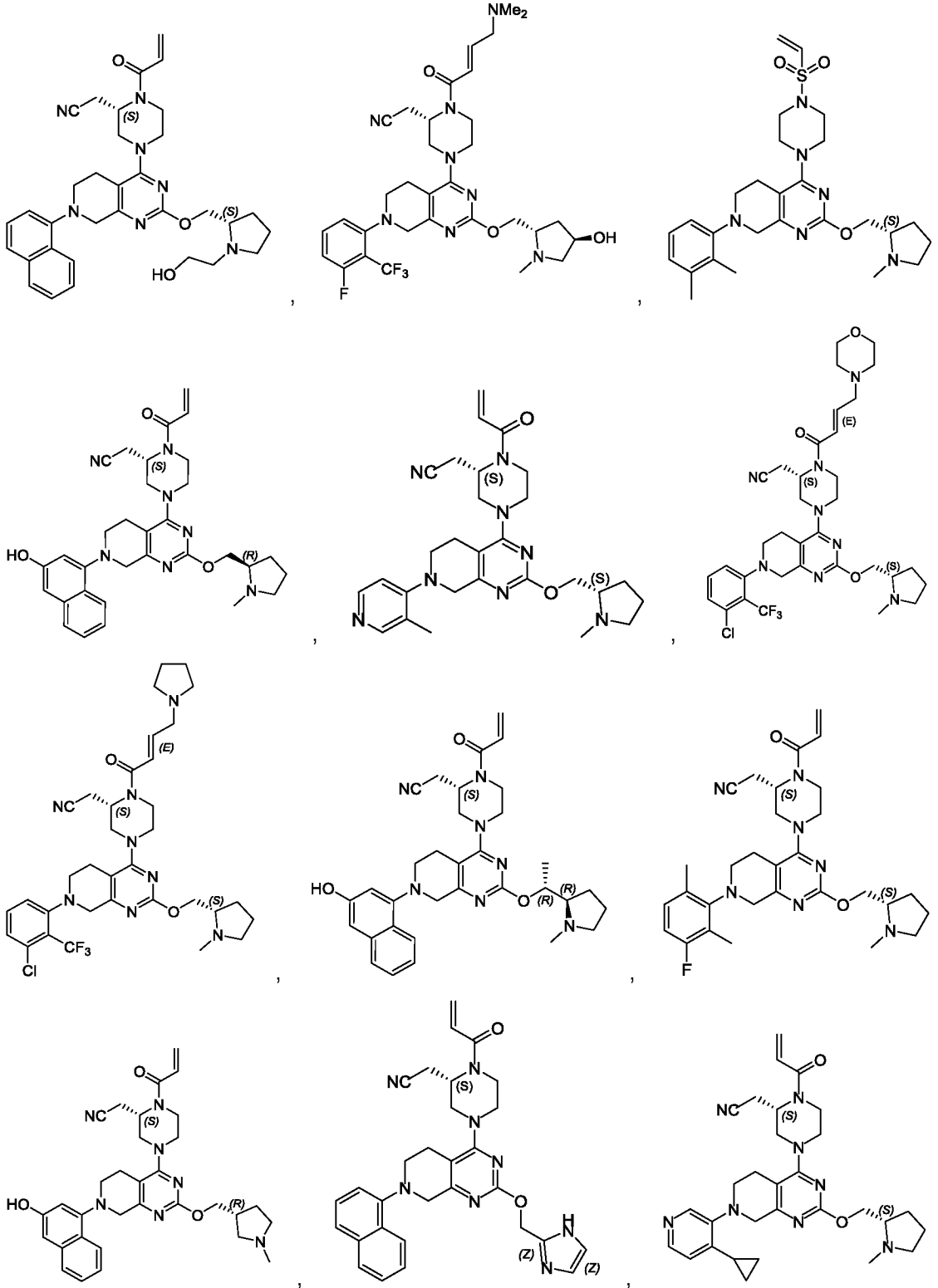


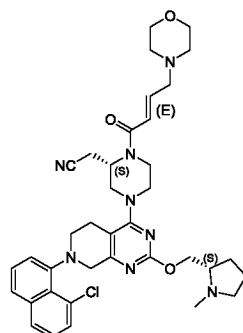
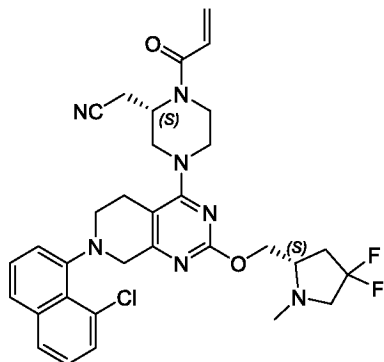
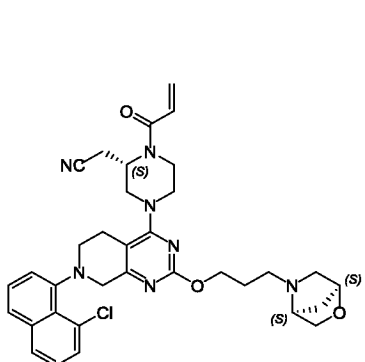
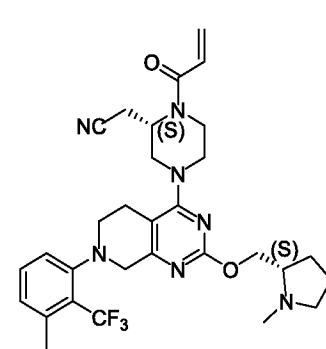
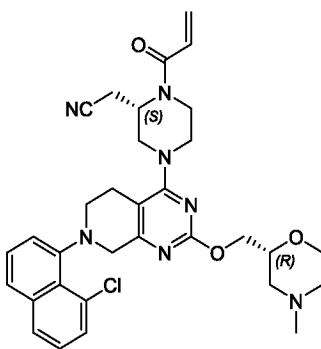
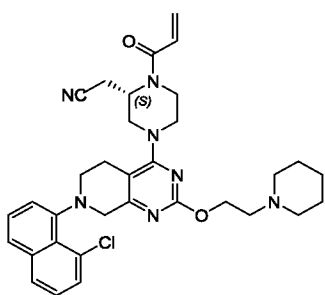
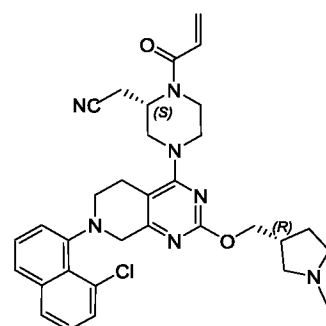
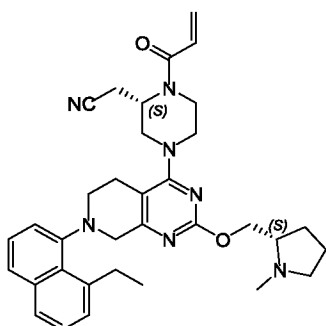
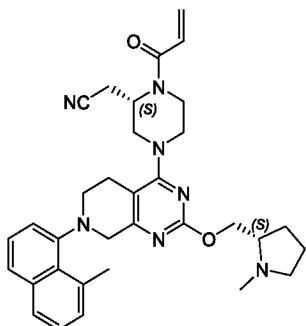
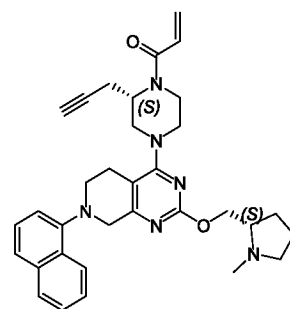
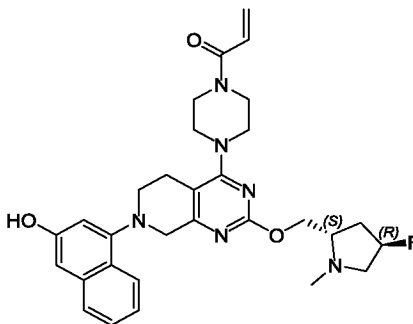
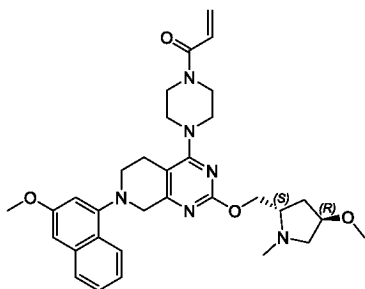
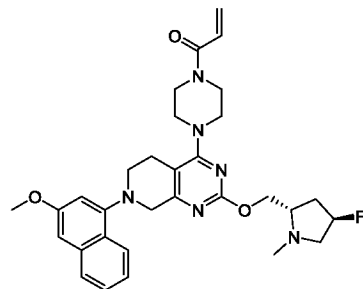
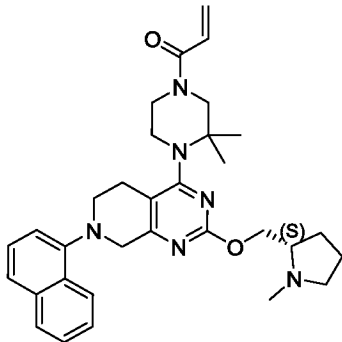
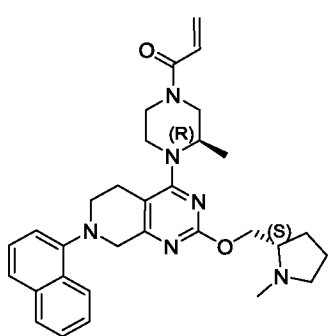


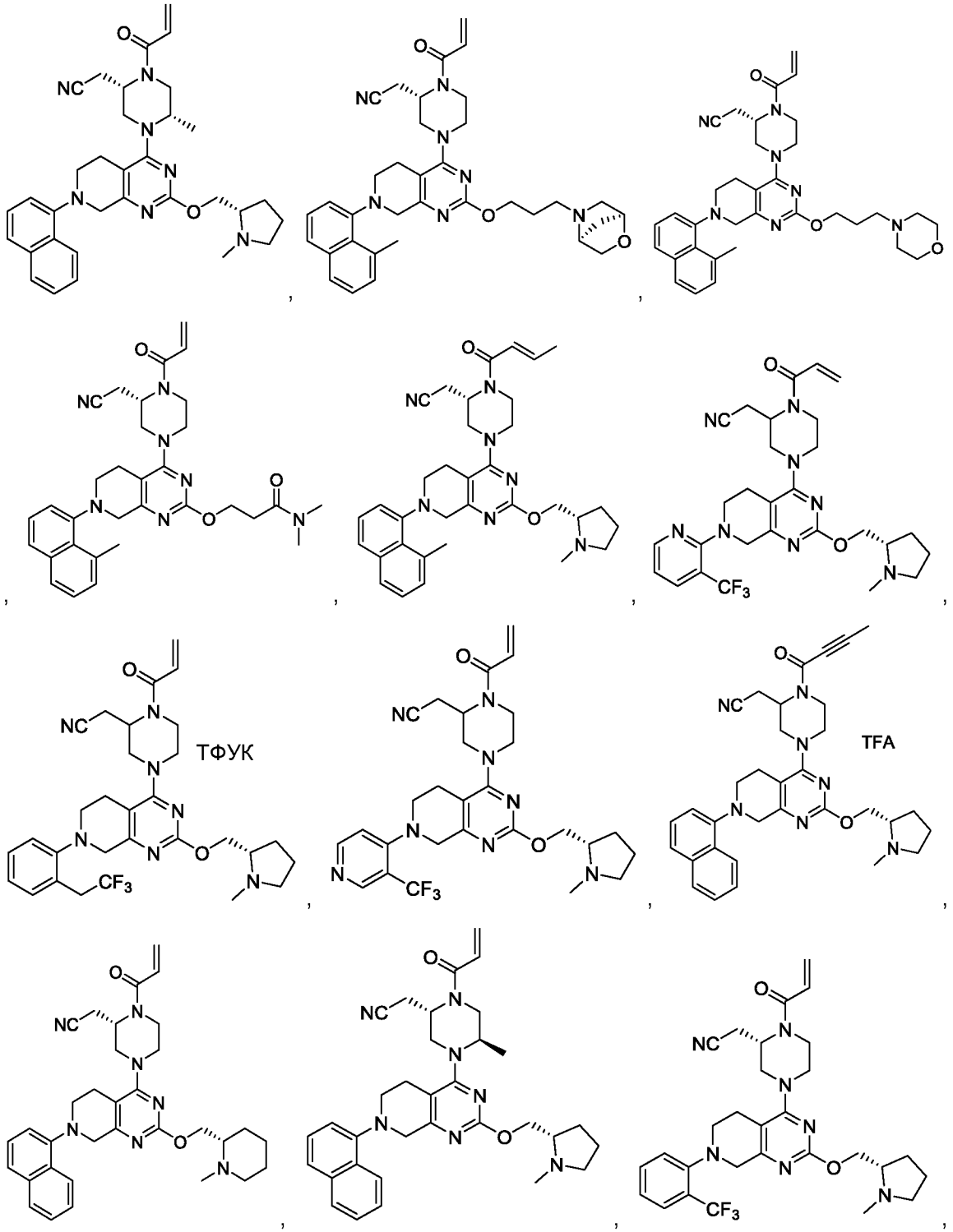


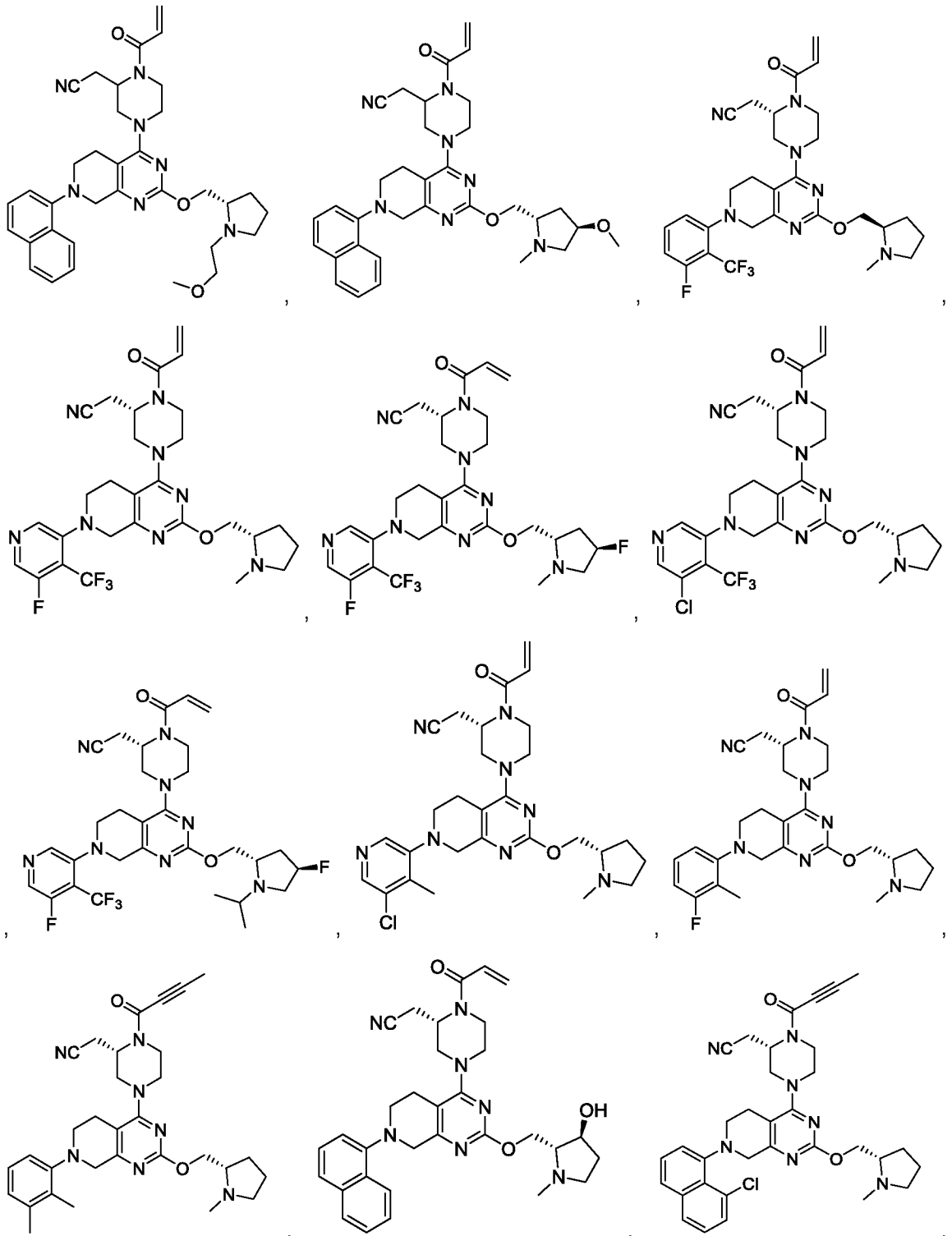


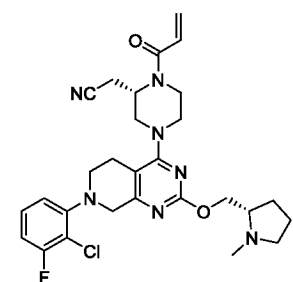
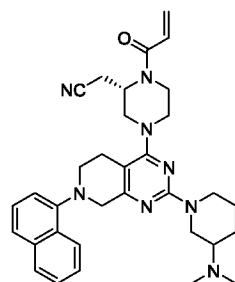
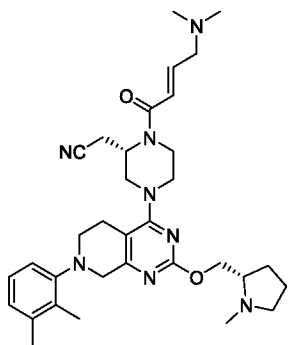
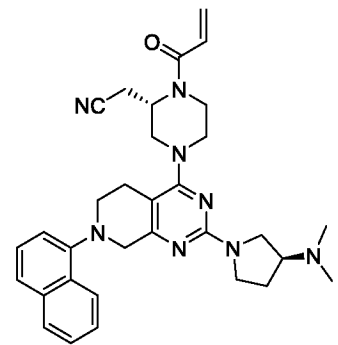
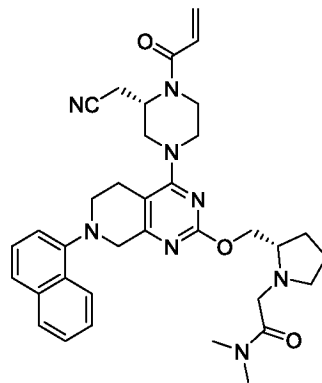
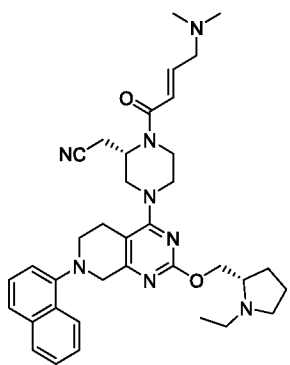
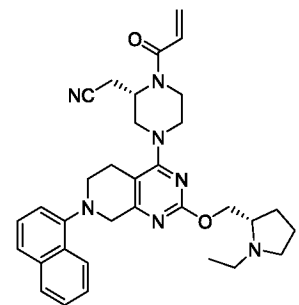
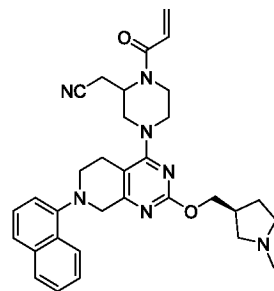
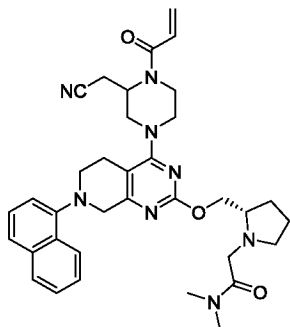
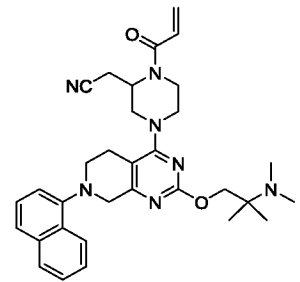
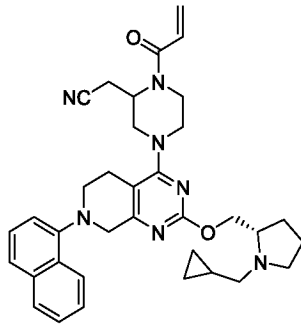
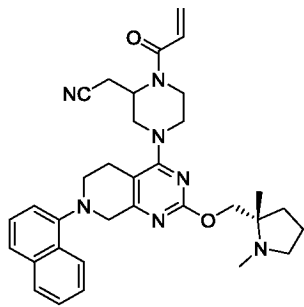
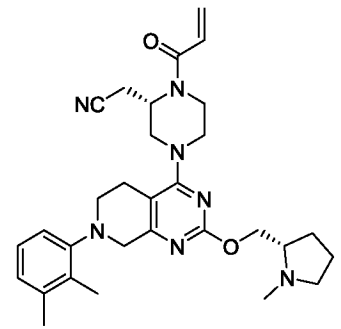
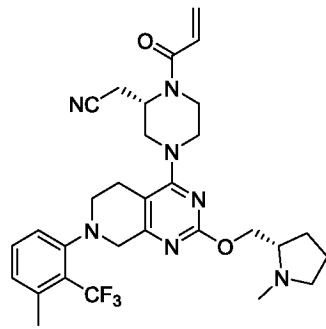
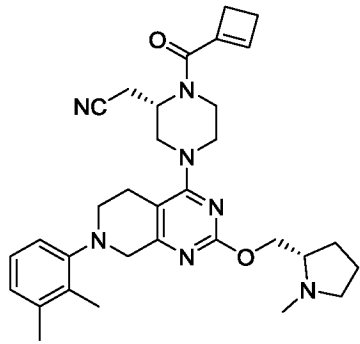


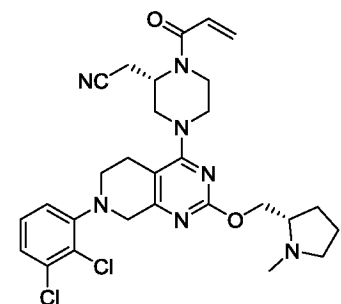
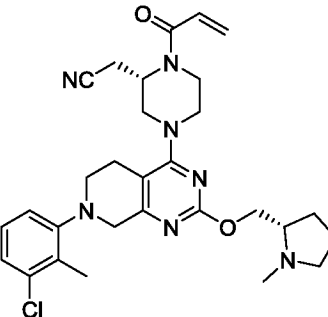
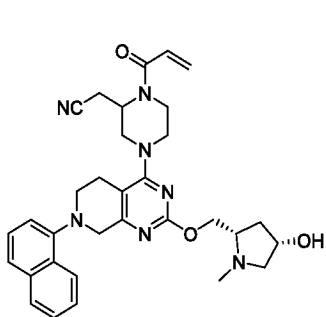
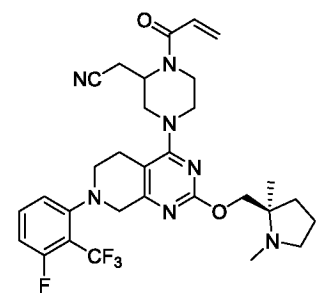
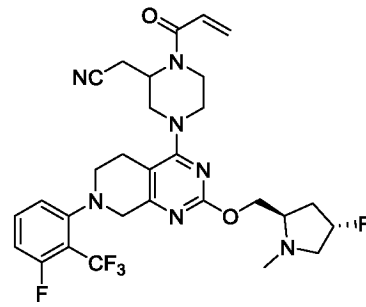
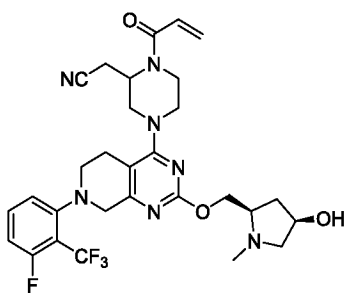
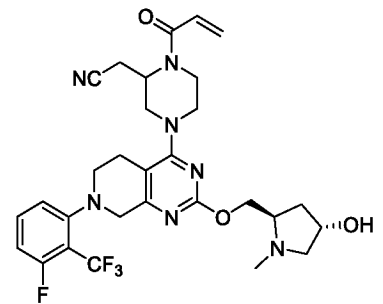
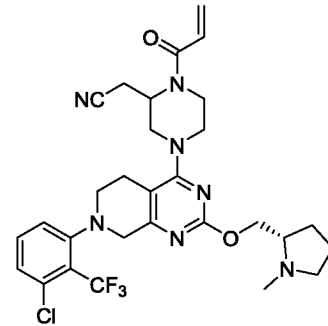
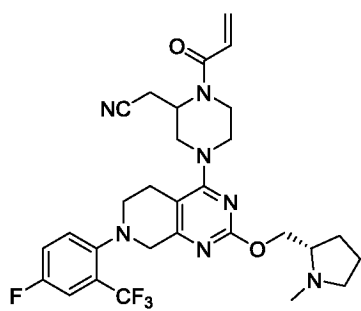
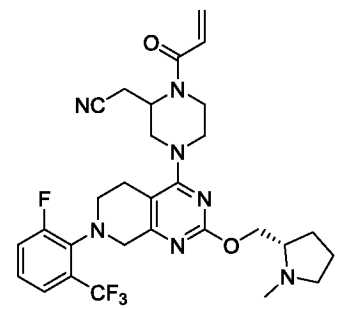
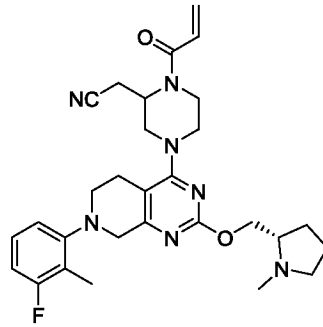
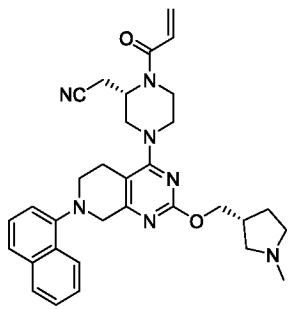
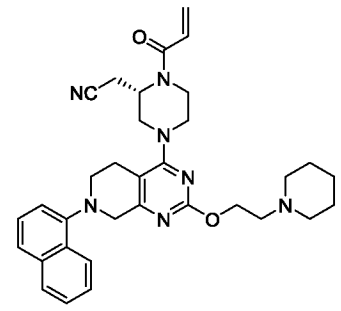
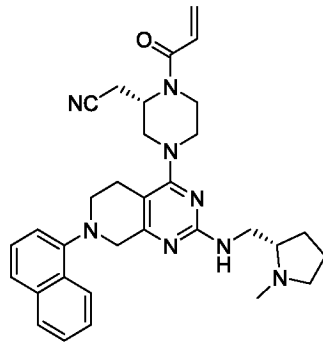
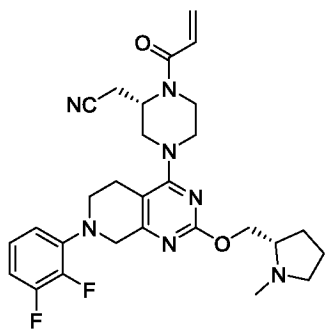


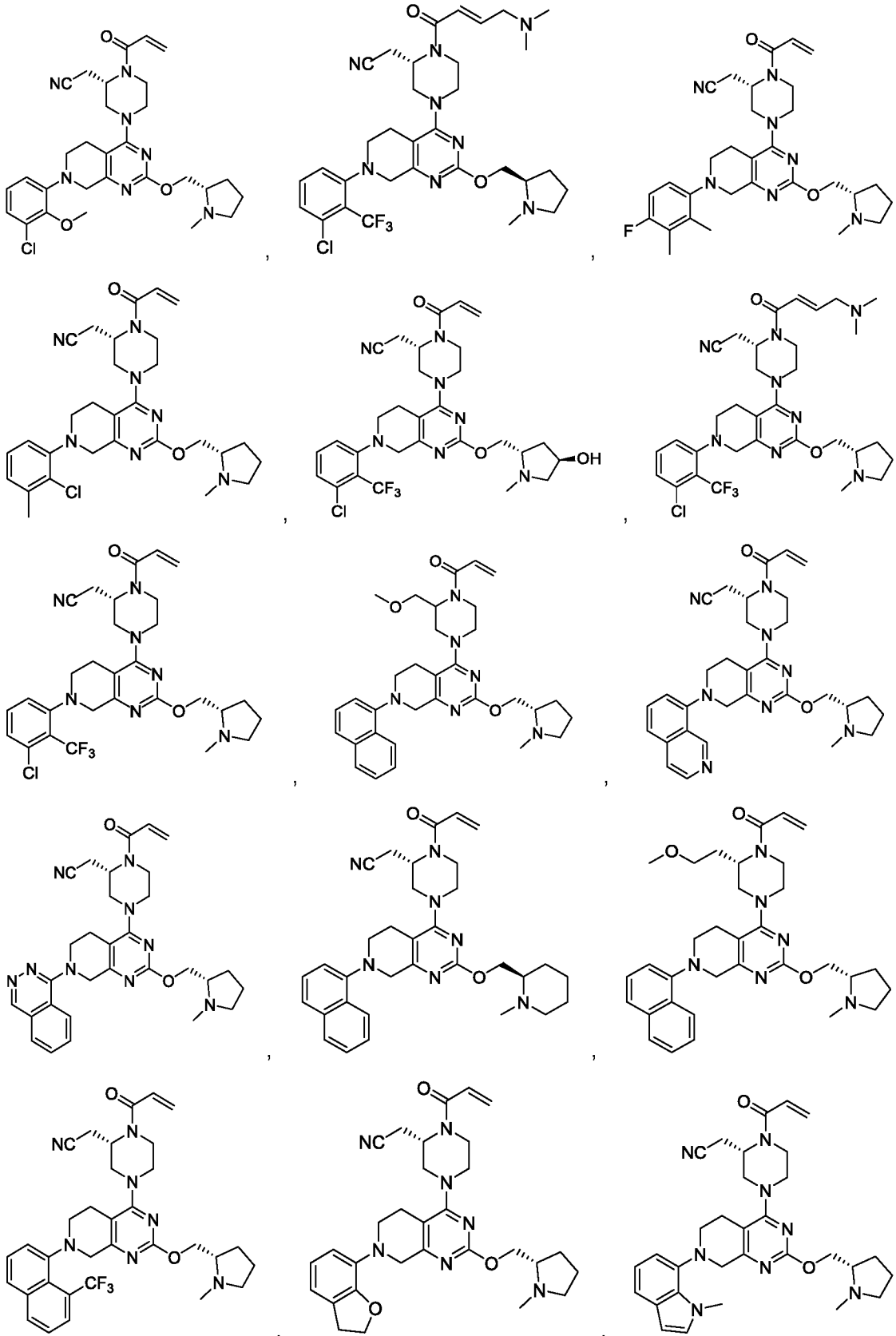


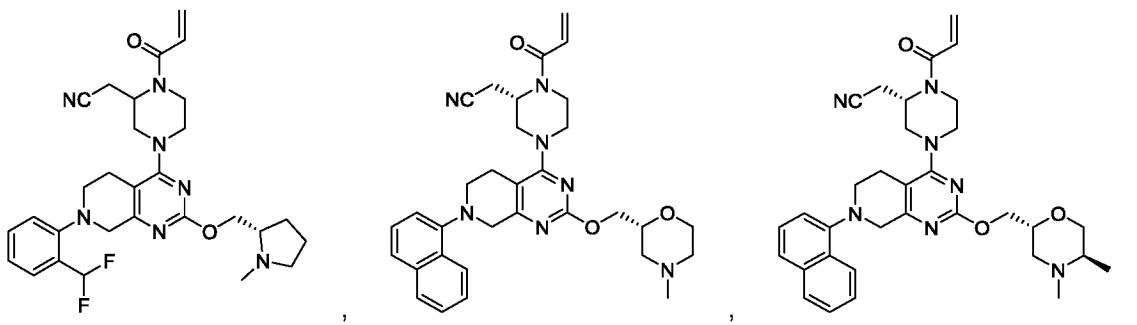
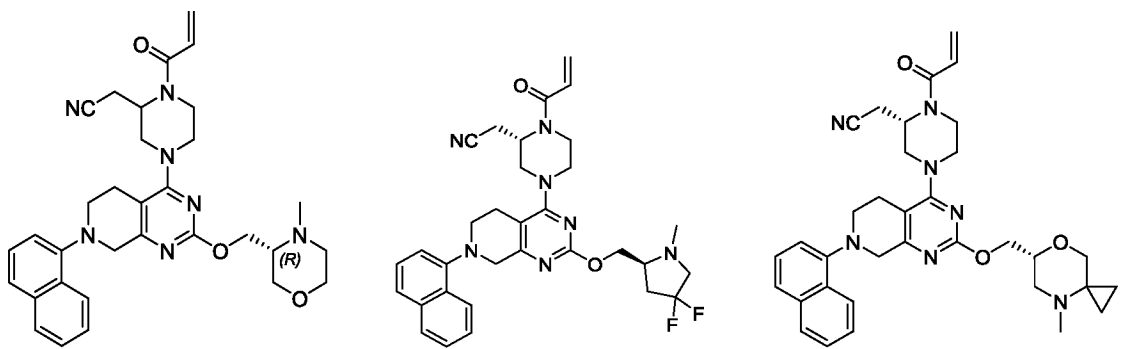
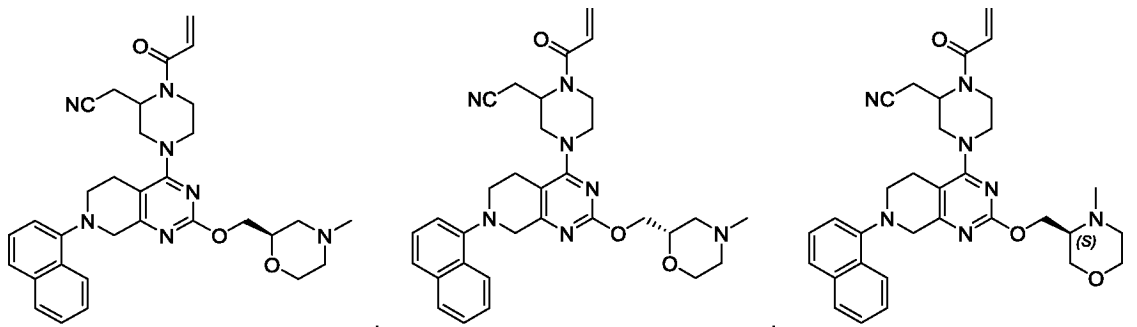
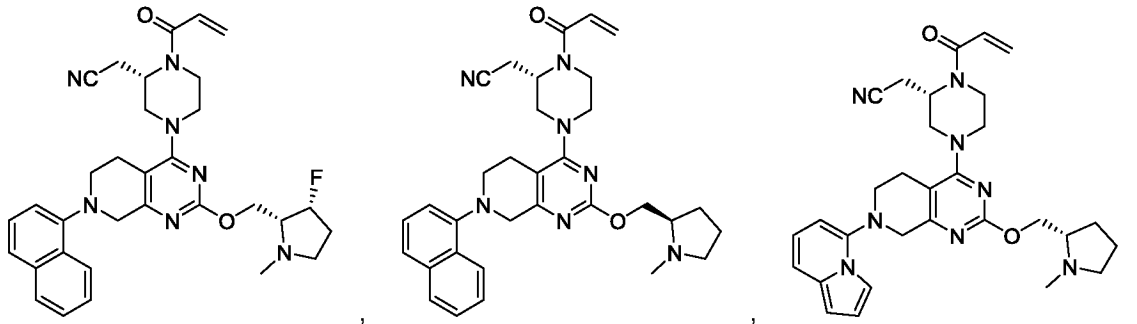
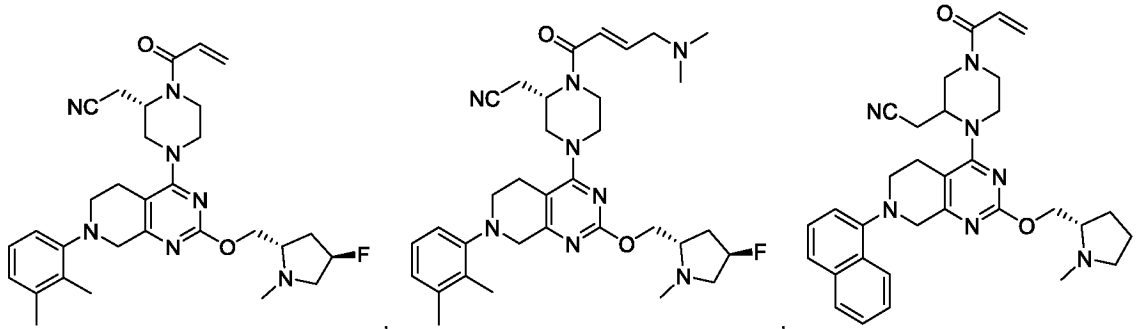


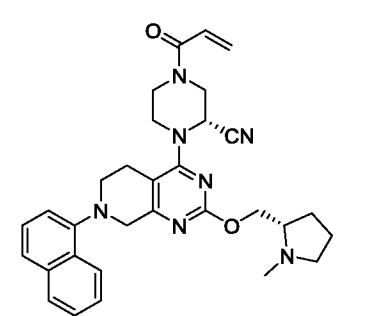
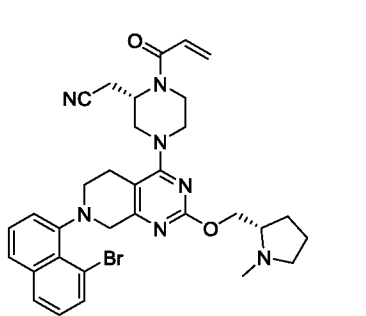
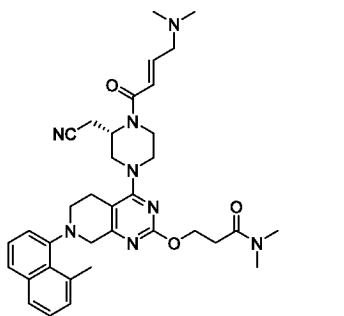
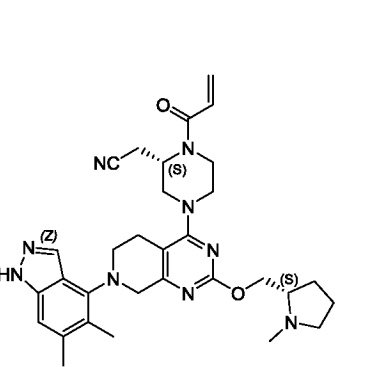
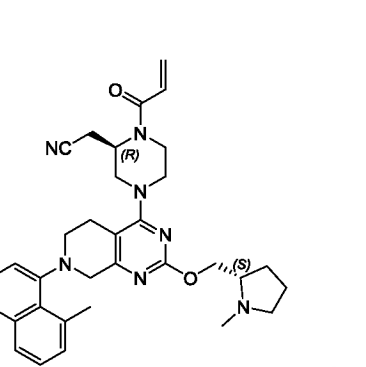
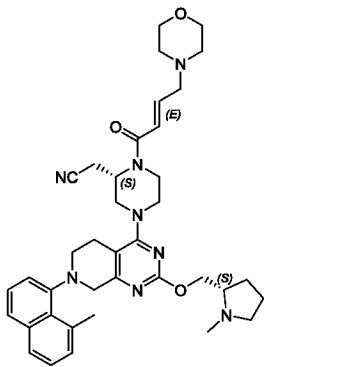
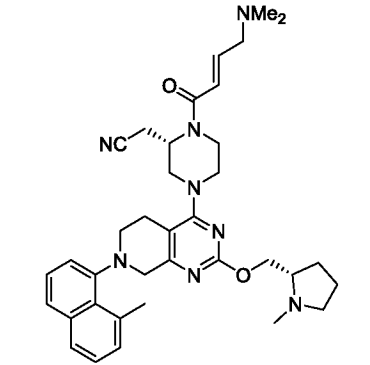
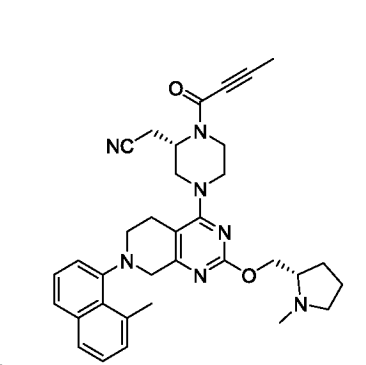
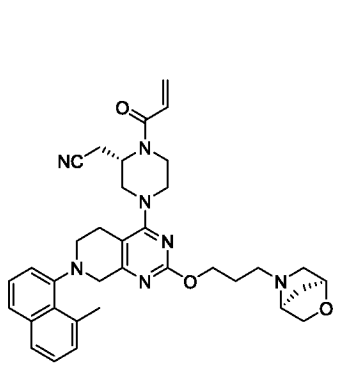
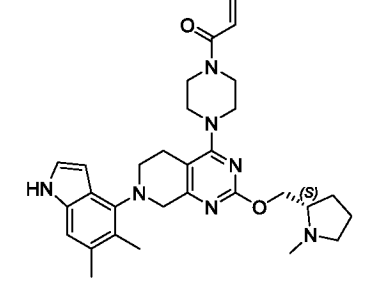
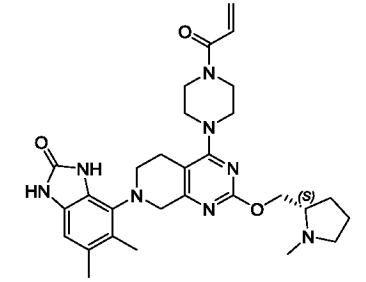
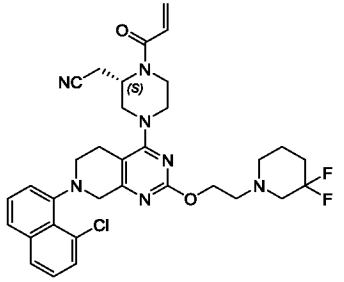
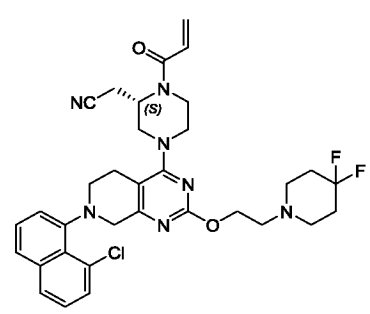
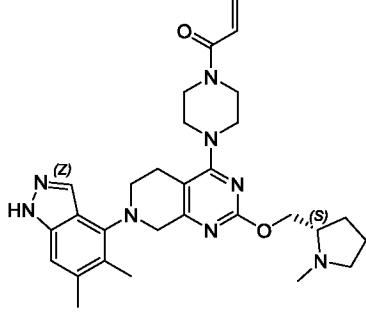
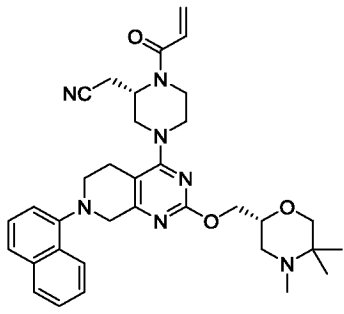


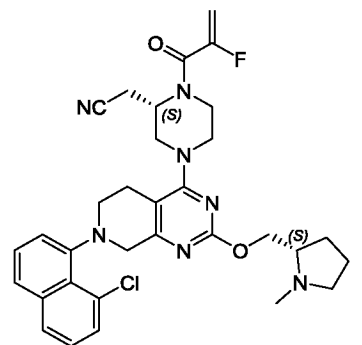
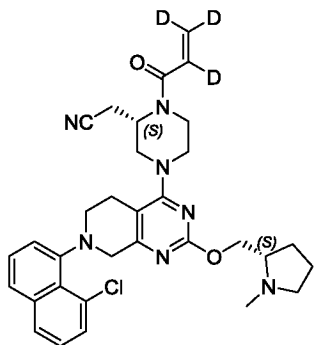
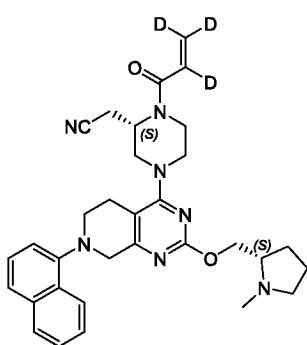
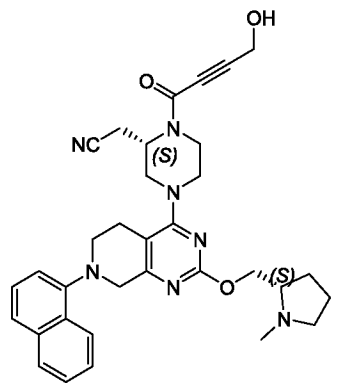
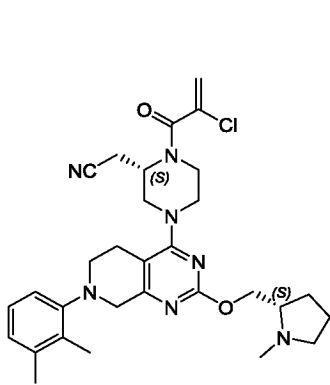
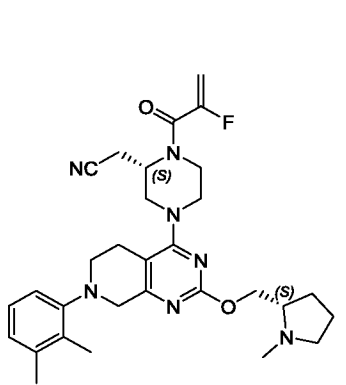
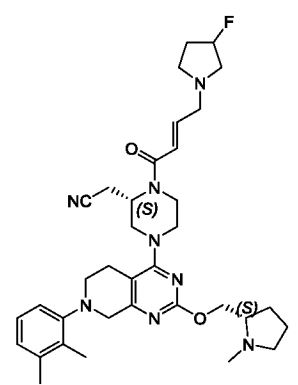
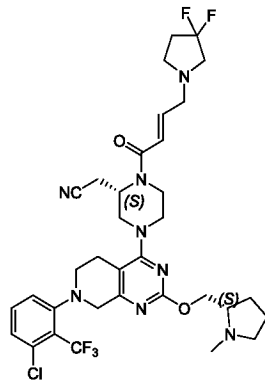
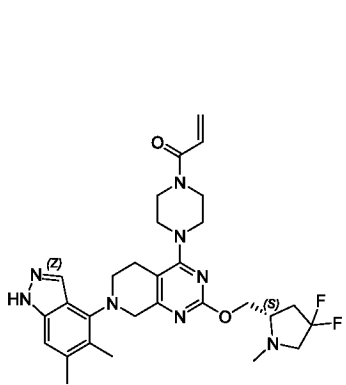
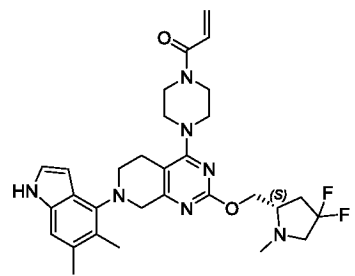
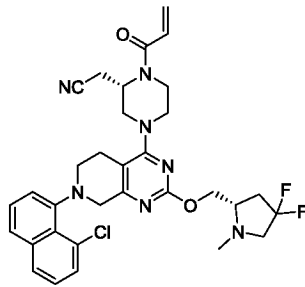
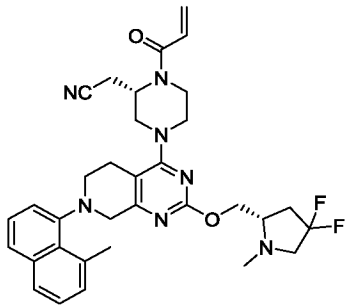
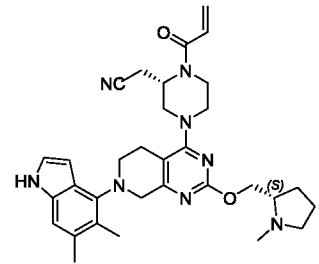
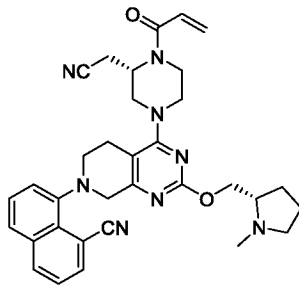
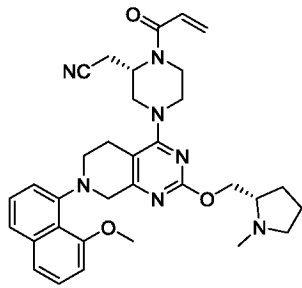


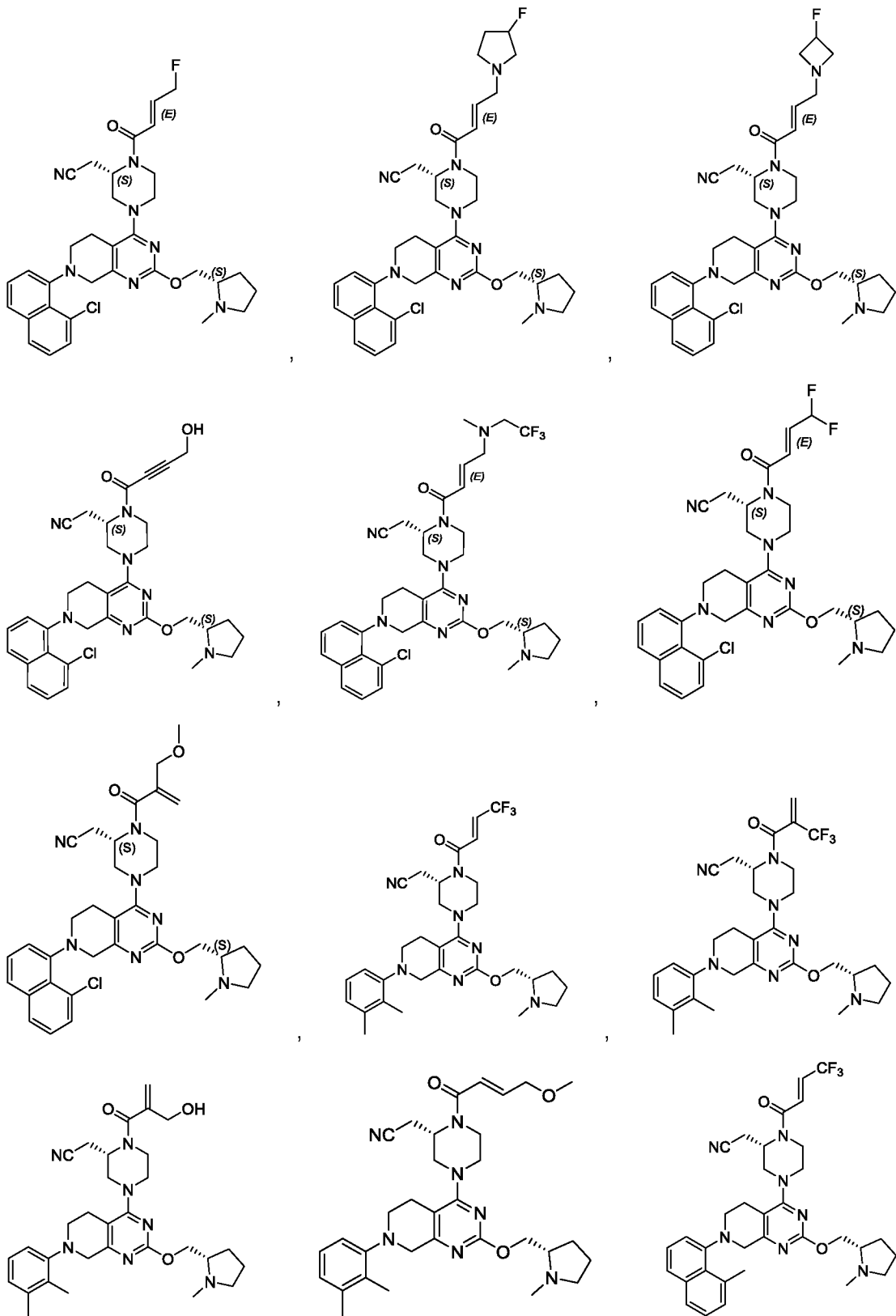


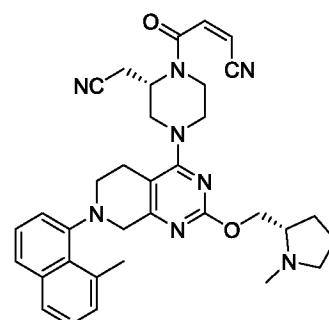
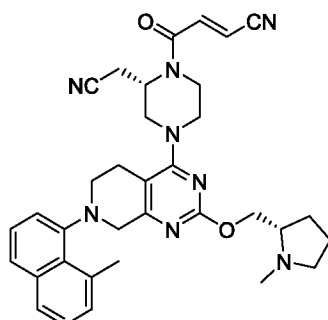
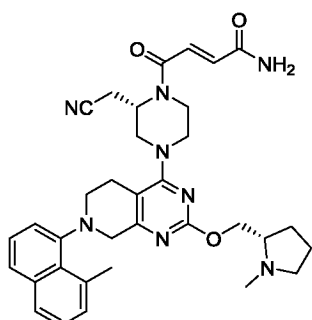
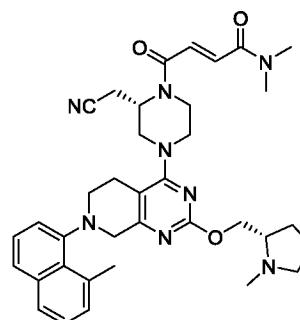
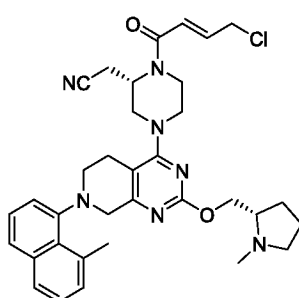
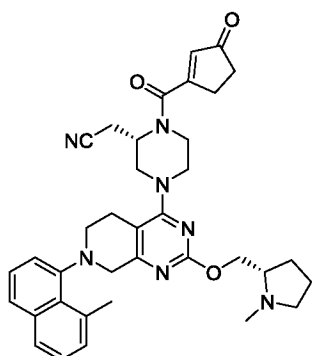
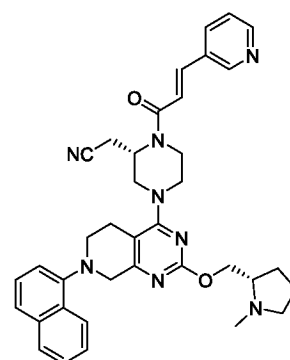
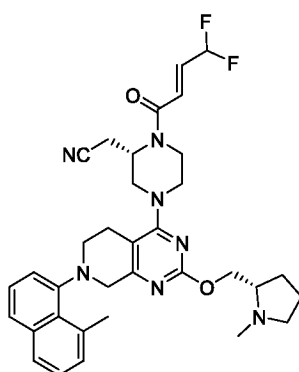
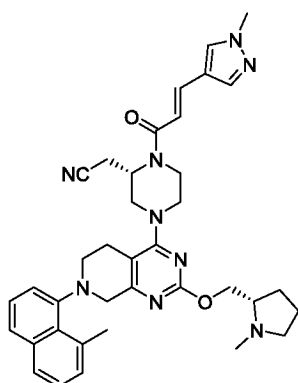
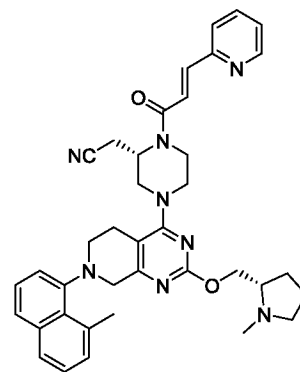
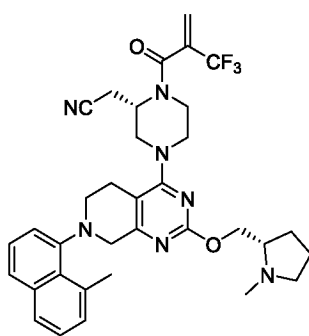
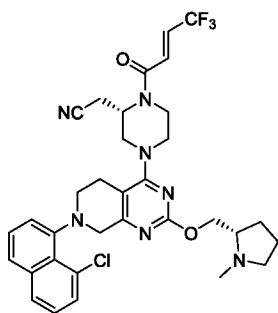


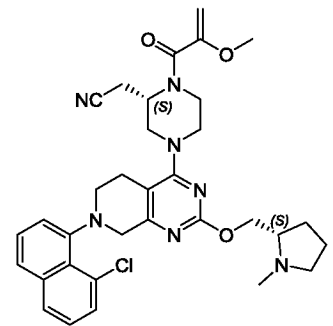
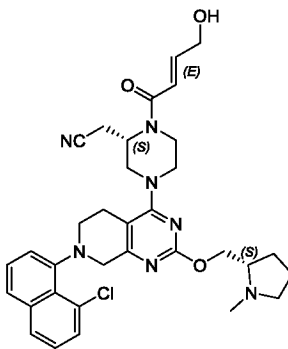
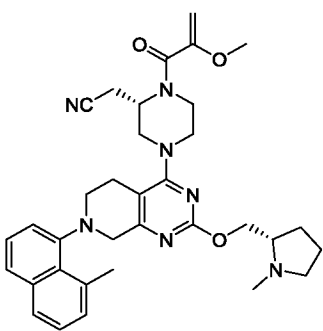
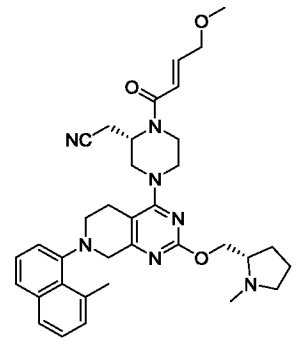
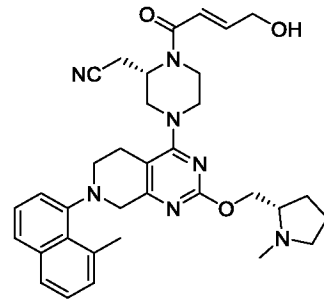
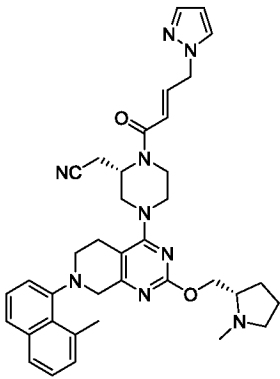
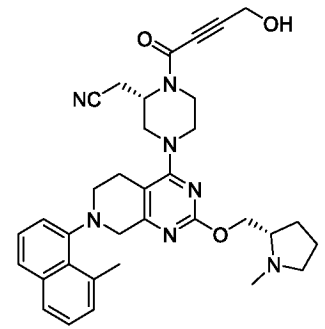
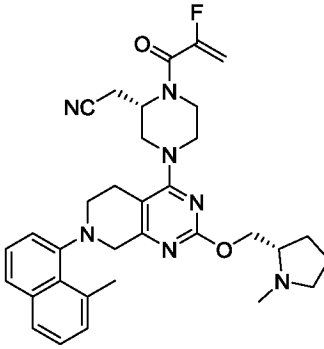
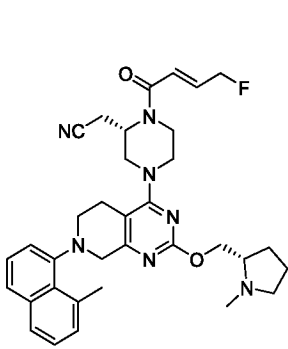
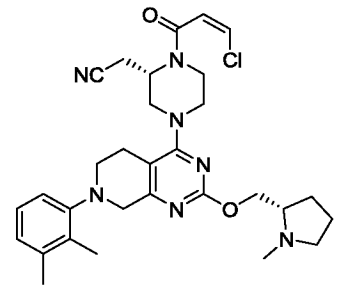
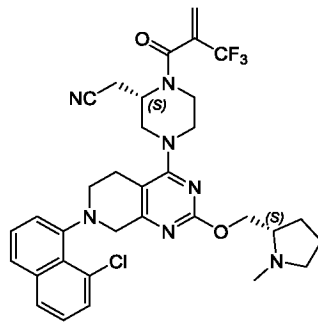
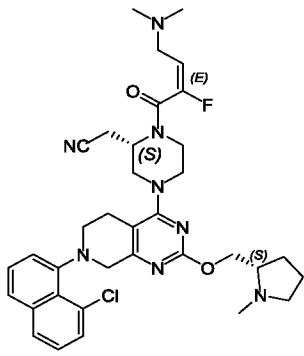


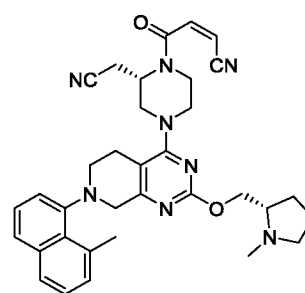
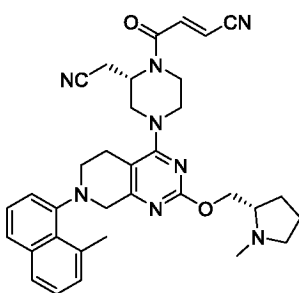
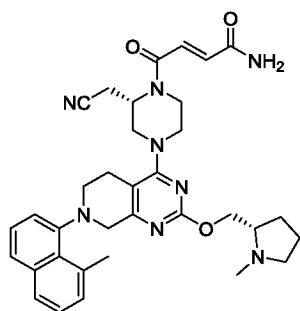
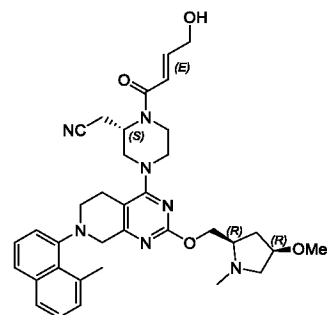
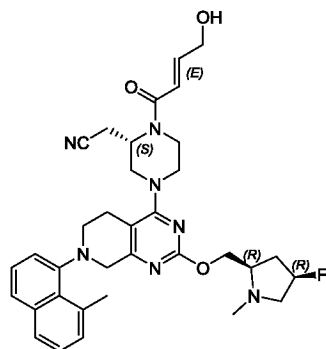
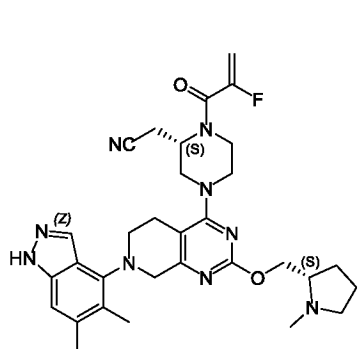
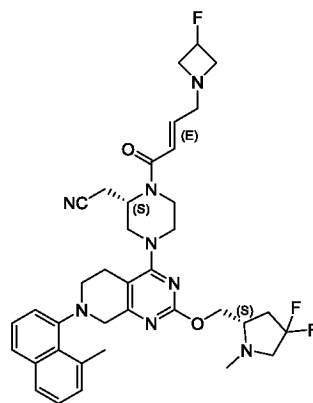
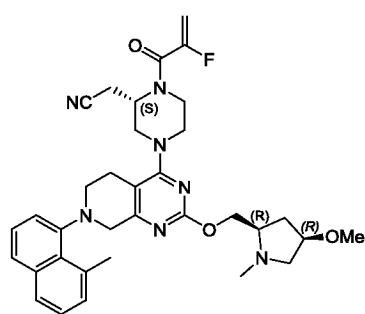
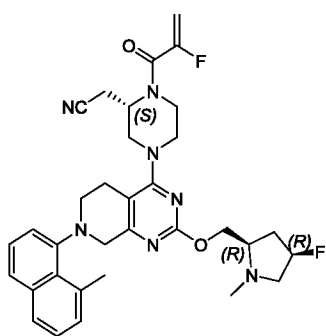
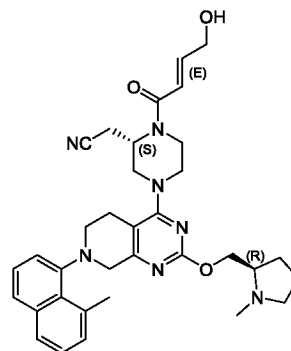
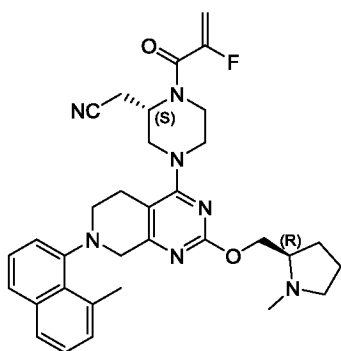
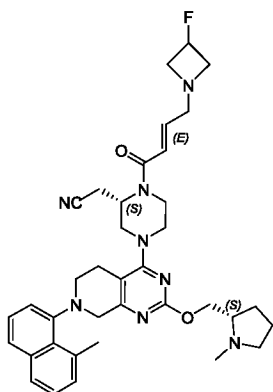


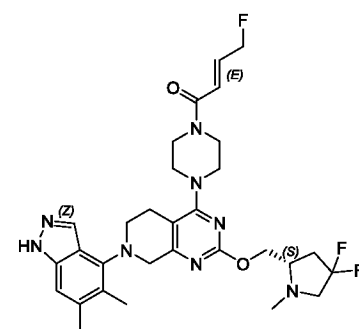
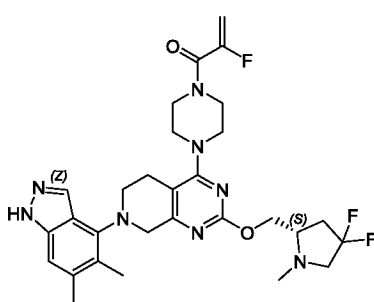
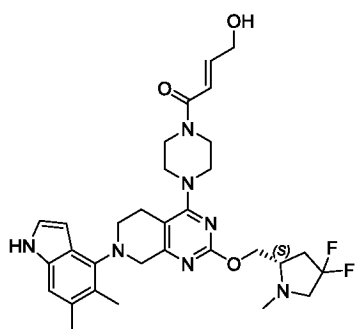
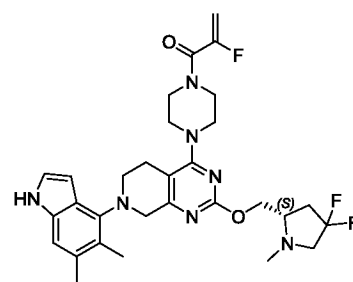
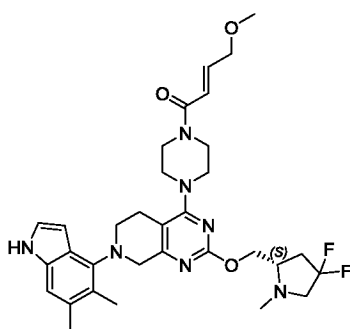
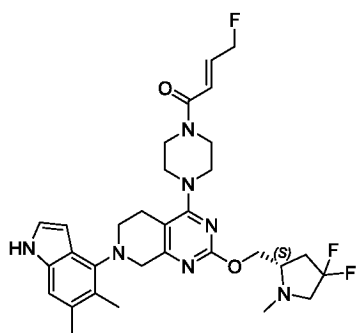
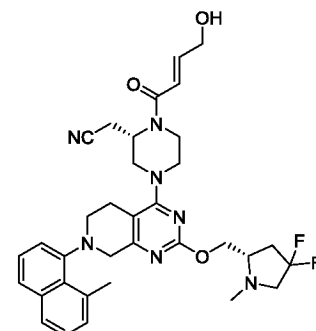
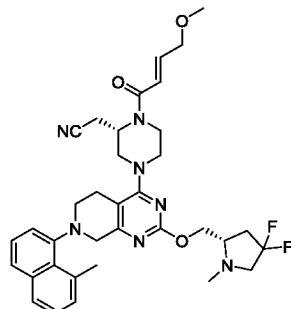
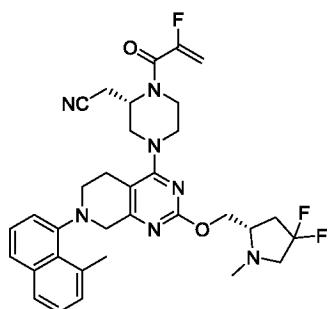
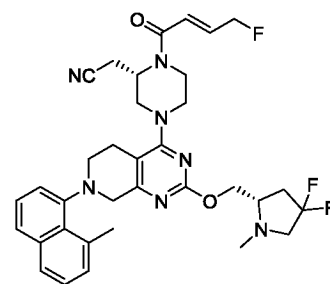
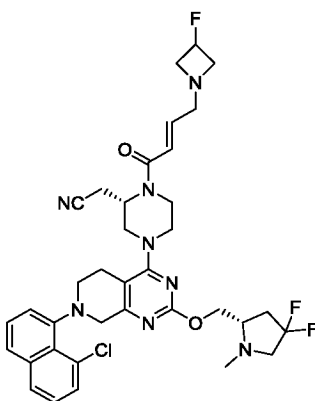
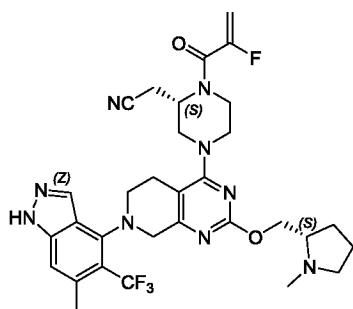
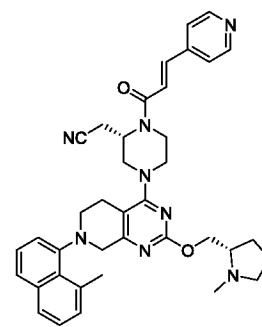
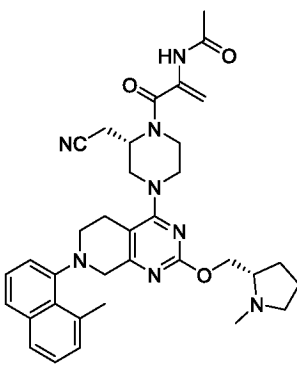
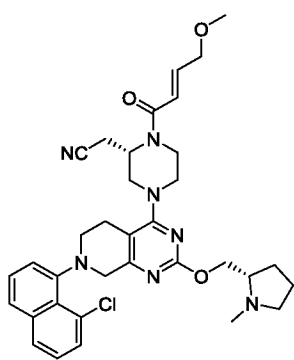


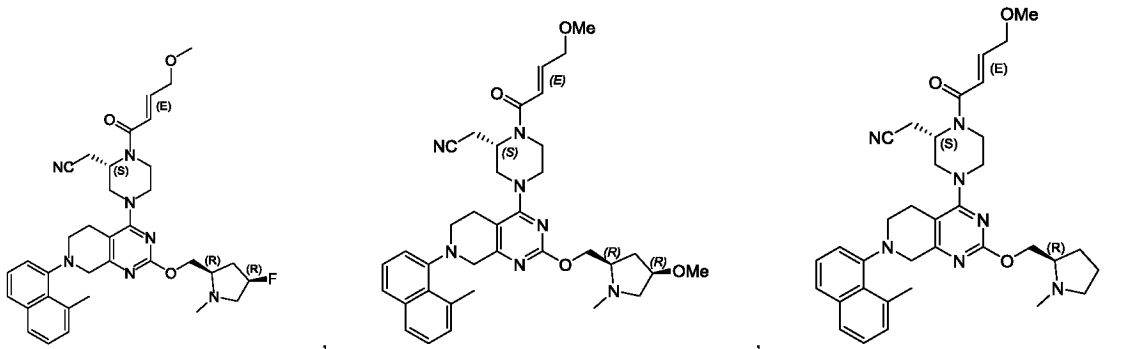
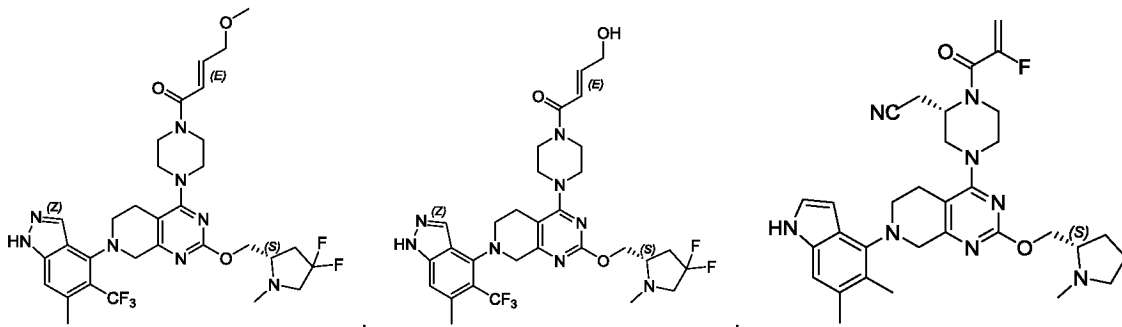
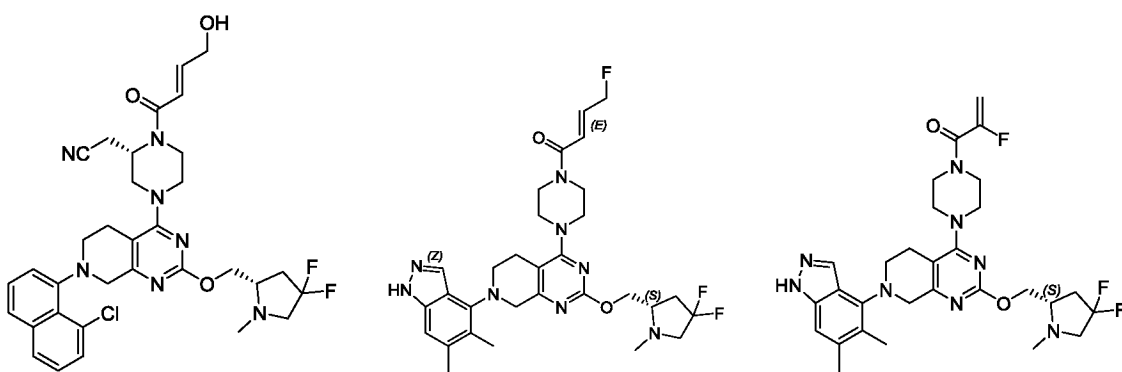
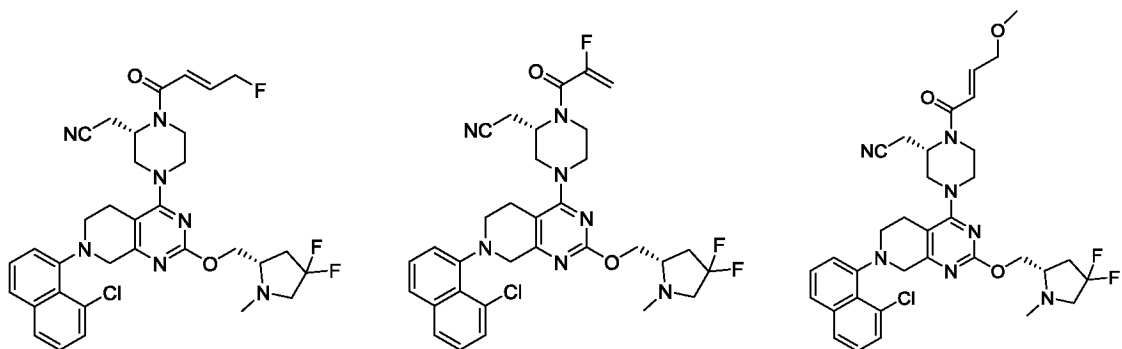
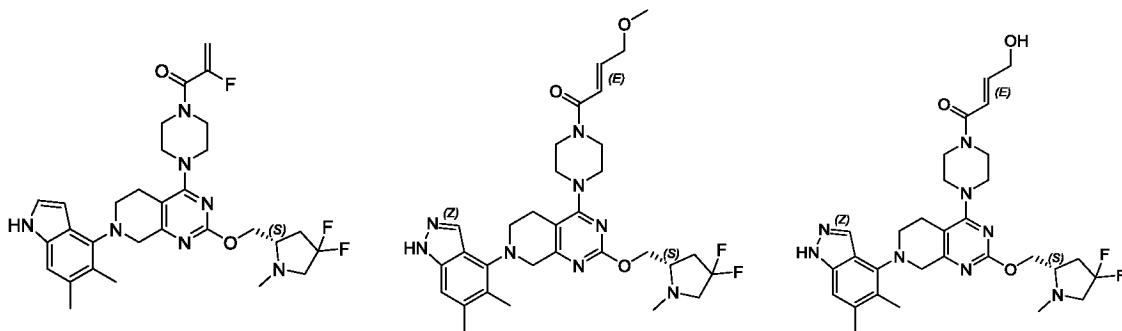


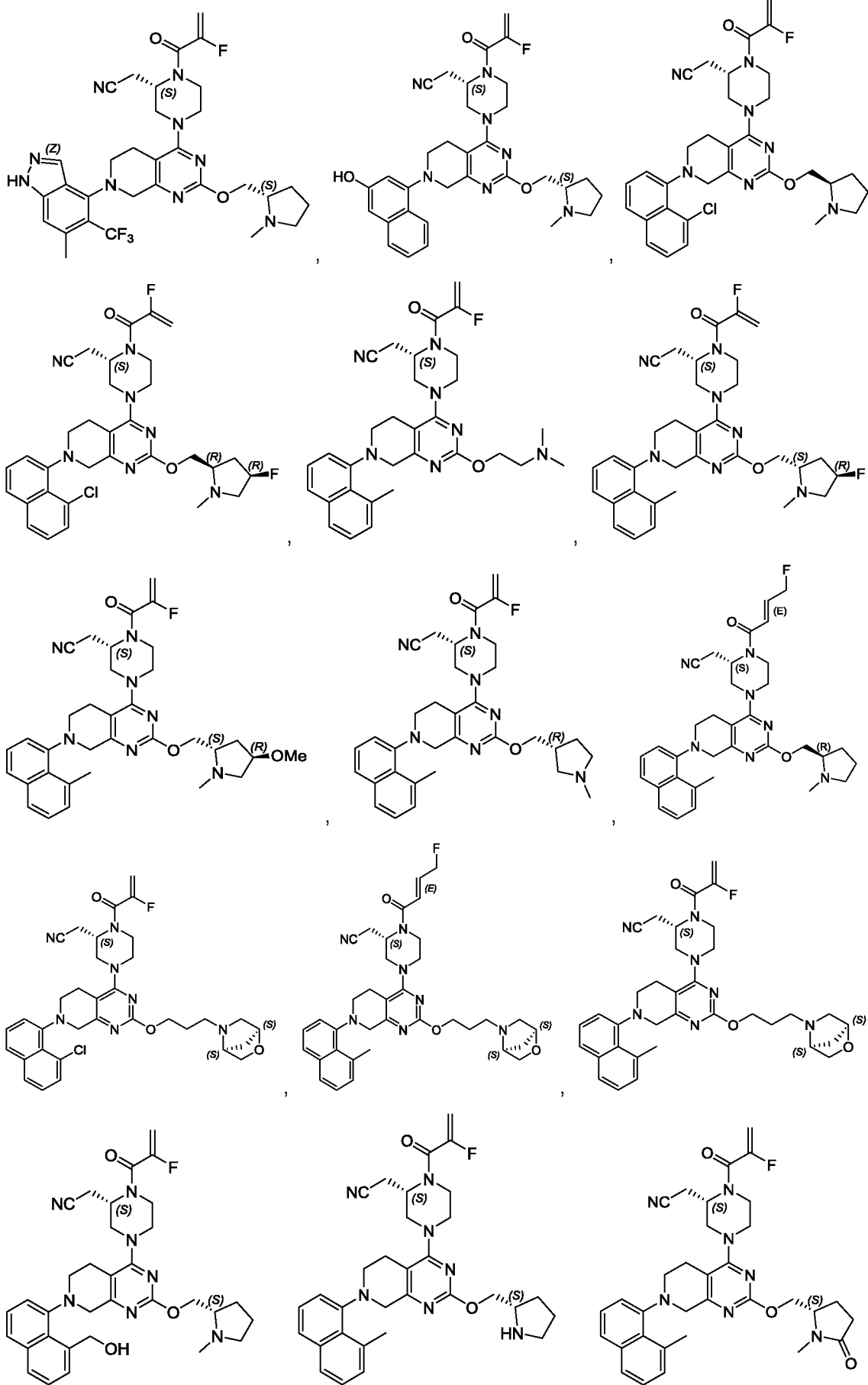


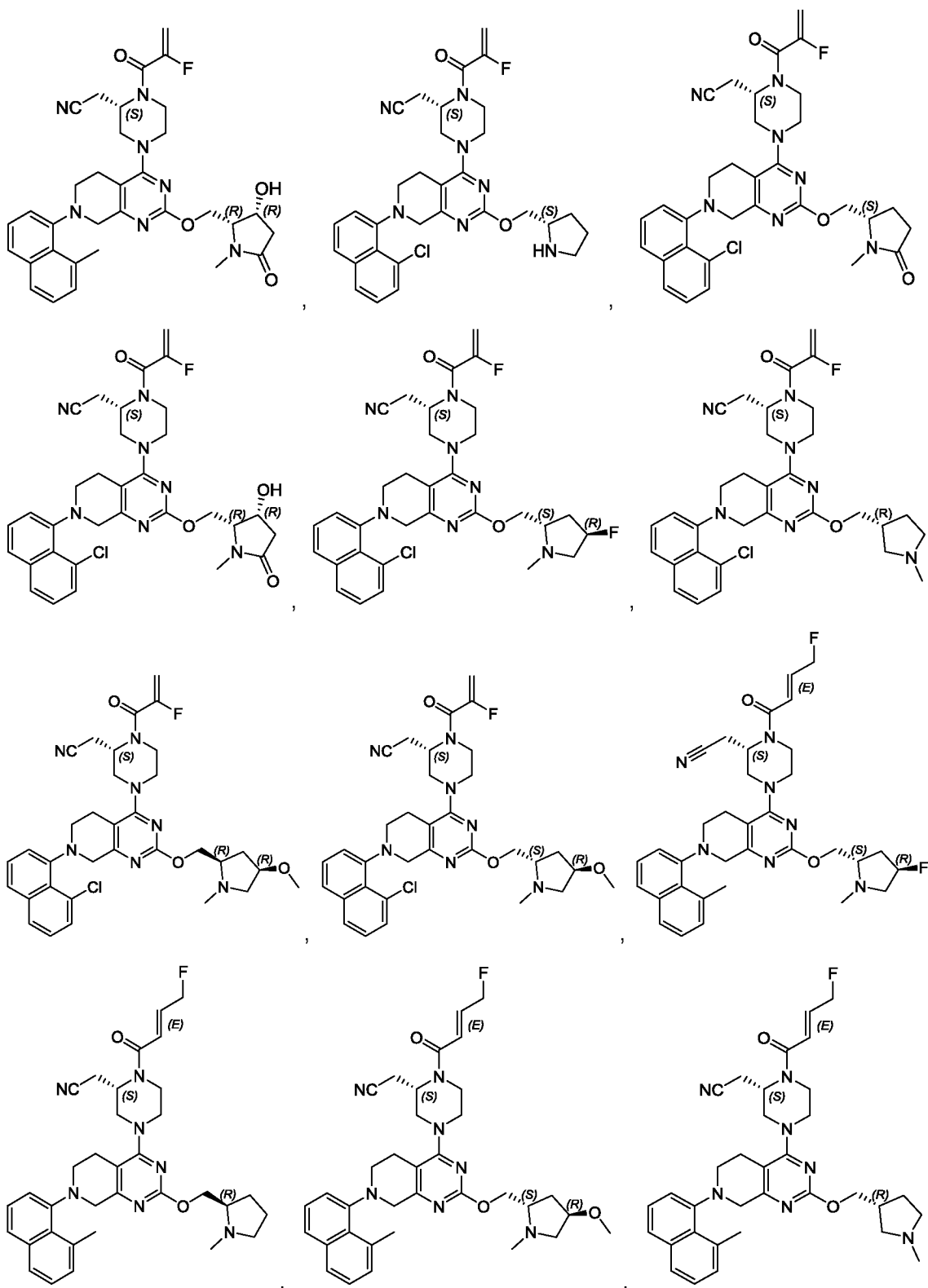


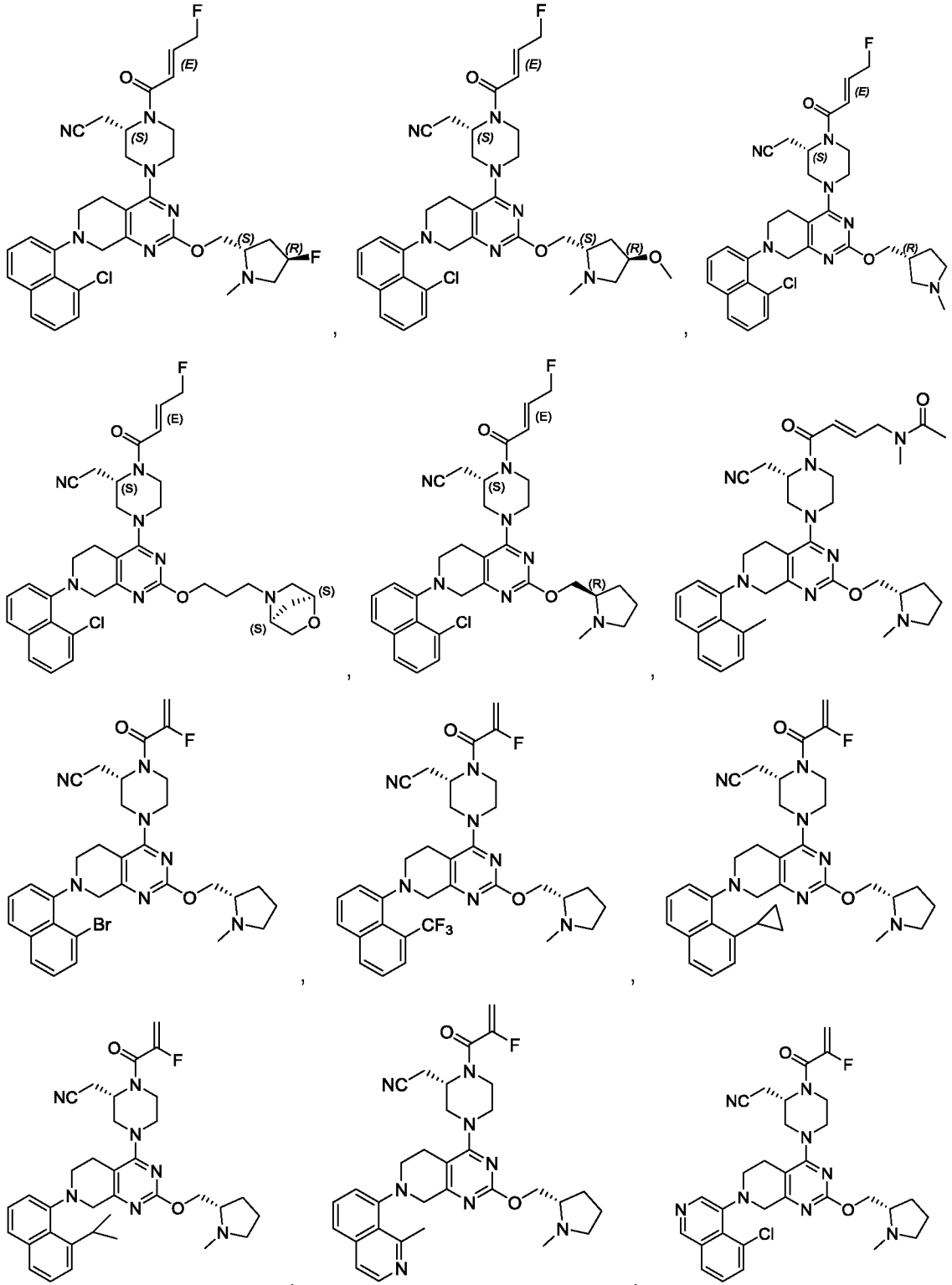


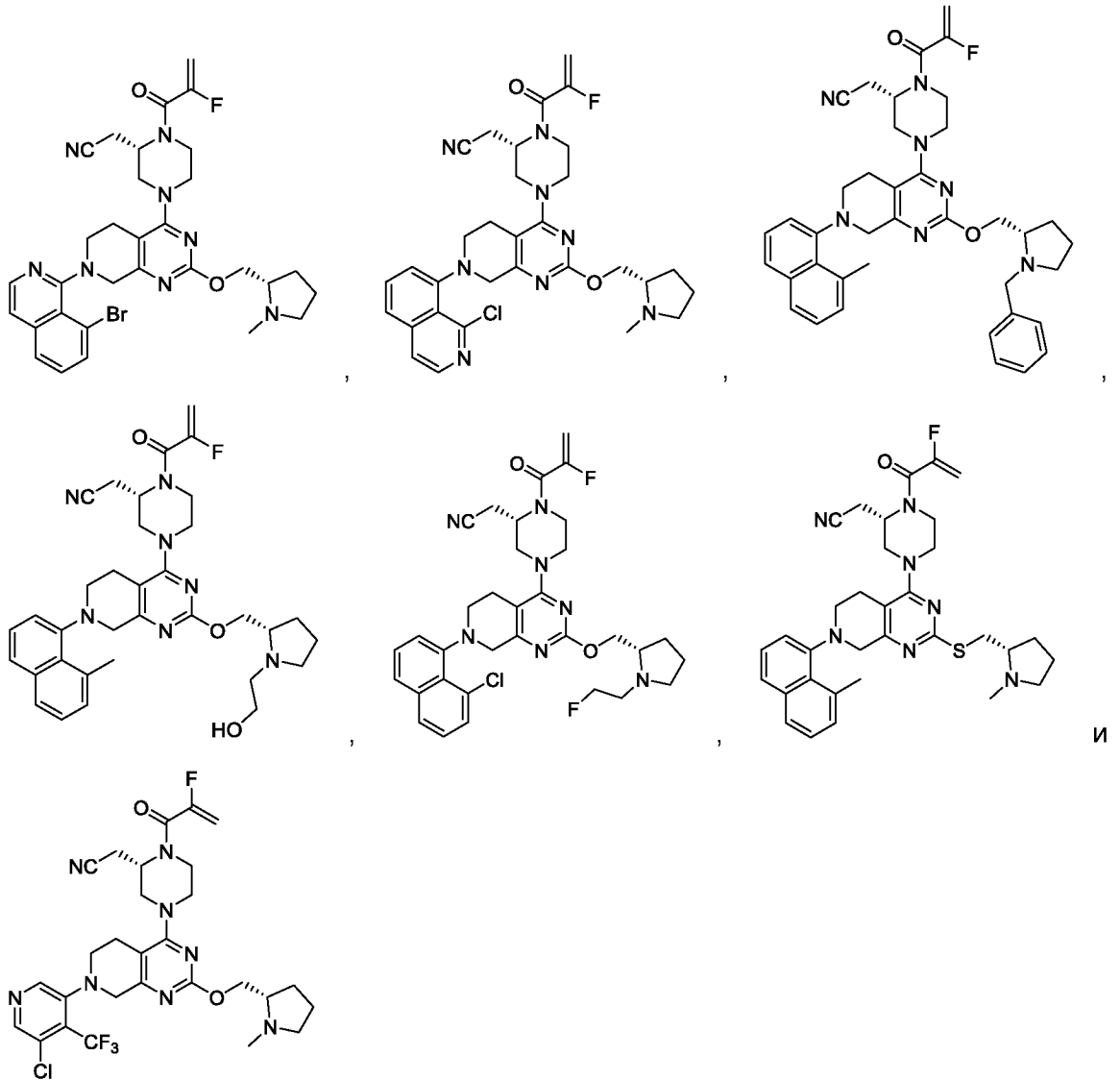






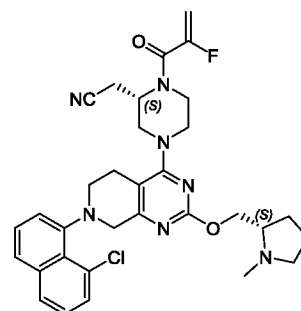
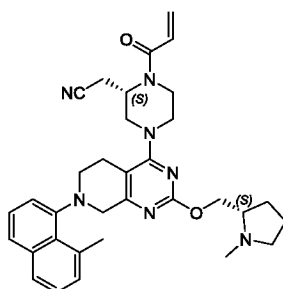
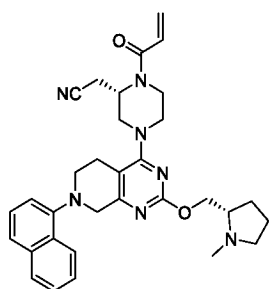




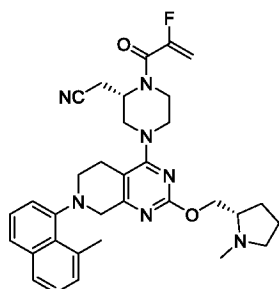


[0131] и их фармацевтически приемлемые соли.

5 [0132] В одном из вариантов реализации ингибитор KRas G12C выбран из:

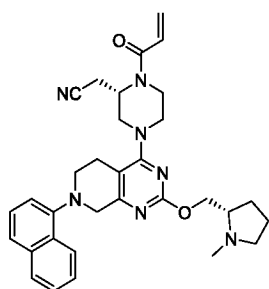


И



[0133] и их фармацевтически приемлемых солей.

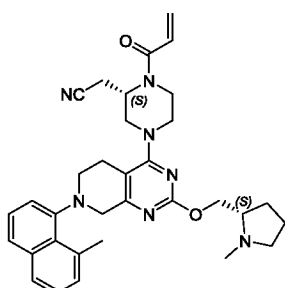
[0134] В одном из вариантов реализации ингибитор KRas G12C представляет собой:



5

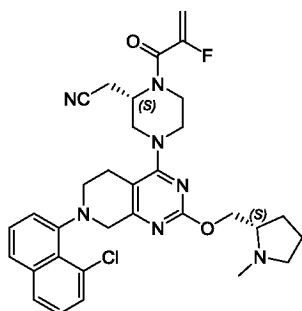
[0135] (также описан как пример 234) или его фармацевтически приемлемую соль.

[0136] В одном из вариантов реализации ингибитор KRas G12C представляет собой:



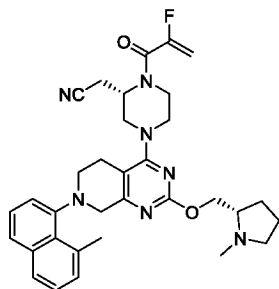
[0137] (также описан как пример 359) или его фармацевтически приемлемую соль.

10 [0138] В одном из вариантов реализации ингибитор KRas G12C представляет собой:



[0139] (также описан как пример 478) или его фармацевтически приемлемую соль.

[0140] В одном из вариантов реализации ингибитор KRas G12C представляет собой:



(также описан как пример 507) или его фармацевтически приемлемую соль.

5 [0141] Ингибиторы KRas G12C, применяемые в способах согласно настоящему изобретению, могут иметь один или более хиральных центров и могут быть синтезированы в виде смесей стереоизомеров, изомеров одинакового состава, отличающихся расположением атомов в пространстве. Соединения можно применять в виде смесей, или можно отделять отдельные компоненты/изомеры с применением
10 коммерчески доступных реагентов и традиционных способов выделения стереоизомеров и энантиомеров, известных специалистам в данной области техники, например, с использованием колонок для хиральной ВЭЖХ CHIRALPAK® (Sigma-Aldrich) или CHIRALCEL® (Diacel Corp) согласно инструкциям производителя. В качестве альтернативы, соединения согласно настоящему изобретению могут быть
15 синтезированы с использованием оптически чистых хиральных реагентов и промежуточных соединений для получения отдельных изомеров или энантиомеров. Если не указано иное, то все хиральные (энантиомерные и диастереомерные) и рацемические формы включены в объем изобретения. Следует понимать, что если не указано иное, то каждый раз, когда в описании, включая формулу изобретения,
20 упоминают соединения согласно изобретению, термин «соединение» включает все хиральные (энантиомерные и диастереомерные) и рацемические формы.

[0142] В одном из вариантов реализации соединения-ингибиторы KRas G12C формулы I, формулы I-A или формулы I-B, применяемые в способах, включают соли трифторуксусной кислоты указанных выше соединений.

25 [0143] Известны способы получения ингибиторов KRas G12C, описанных в настоящем документе. Например, в поданных совместными заявителями опубликованных международных заявках PCT №WO2017201161 и WO2019099524 описаны общие схемы реакций для получения соединений формулы I, формулы I-A или формулы I-B и их фармацевтически приемлемых солей, а также предложены подробные способы
30 синтеза для получения каждого ингибитора KRas G12C, описанного в настоящем документе.

[0144] Универсальные ингибиторы ErbB и соединения-ингибиторы KRas G12C формулы (I), формулы I-A или формулы I-B или их фармацевтически приемлемые соли могут быть включены в состав фармацевтических композиций.

5 ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ

[0145] Согласно другому аспекту в изобретении предложены фармацевтические композиции, содержащие универсальный ингибитор семейства ErbB и ингибитор KRas G12C согласно изобретению и фармацевтически приемлемый(-ое) носитель, вспомогательное вещество или разбавитель, которую можно применять в способах, описанных в настоящем документе. Универсальный ингибитор семейства ErbB и ингибитор KRas G12C могут быть независимо включены в составы любым способом, хорошо известным в данной области техники, и могут быть получены с возможностью введения любым способом, включая без ограничений парентеральный, пероральный, подъязычный, чрескожный, местный, интраназальный, внутритрахеальный или интравенный. В определенных вариантах реализации универсальный ингибитор семейства ErbB и ингибитор KRas G12C вводят внутривенно в условиях стационара. В одном из вариантов реализации введение можно проводить пероральным способом.

[0146] Характеристики носителя зависят от способа введения. В настоящем документе термин «фармацевтически приемлемый» обозначает нетоксичный материал, который совместим с биологической системой, такой как клетка, клеточная культура, ткань или организм, и который не влияет отрицательно на эффективность биологической активности активного(-ых) ингредиента(-ов). Таким образом, композиции могут содержать, помимо ингибитора, разбавители, наполнители, соли, буферы, стабилизаторы, вещества, повышающие растворимость, и другие материалы, хорошо известные в данной области техники. Получение фармацевтически приемлемых составов описано, например, в Remington's Pharmaceutical Sciences, 18е издание, ред. A. Gennaro, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1990.

[0147] В настоящем документе термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к солям, которые сохраняют желаемую биологическую активность указанных выше соединений и обладают минимальными нежелательными токсикологическими эффектами или вообще не имеют их. Примеры указанных солей включают, но не ограничиваются указанными, соли присоединения кислоты, полученные с неорганическими кислотами (например, с хлороводородной кислотой, бромоводородной кислотой, серной кислотой, фосфорной кислотой, азотной кислотой и т.д.), и соли, полученные с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, щавелевая кислота, винная кислота, янтарная кислота, яблочная кислота, аскорбиновая кислота, бензойная кислота, дубильная кислота, памовая кислота,

альгиновая кислота, полиглутаминовая кислота, нафталинсульфо кислота, нафталиндисульфокислота и полигалактуронозная кислота. Соединения также можно вводить в виде фармацевтически приемлемых четвертичных солей, известных специалистам в данной области техники, которые, в частности, включают соль формулы -NR⁺Z⁻, где R представляет собой водород, алкил или бензил, и Z представляет собой противоион, включая хлорид, бромид, йодид, -O-алкил, толуолсульфонат, метилсульфонат, сульфонат, фосфат или карбоксилат (такой как бензоат, сукцинат, ацетат, гликолят, малеат, малат, цитрат, тартрат, аскорбат, бензоат, циннамат, манделат, бензилат и дифенилацетат).

5 [0148] Активное соединение включают в фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель в количестве, достаточном для доставки пациенту терапевтически эффективного количества в отсутствие серьезных токсических эффектов у пациента, которого лечат. В одном из вариантов реализации доза активного соединения при всех указанных выше состояниях составляет от примерно 0,01 до 300 мг/кг, например, 10 от 0,1 до 100 мг/кг в день, и в качестве дополнительного примера от 0,5 до примерно 15 25 мг на килограмм массы тела потребителя в день. Типовая местная дозировка составляет 0,01-3% (масс./масс.) в подходящем носителе. Диапазон эффективных дозировок фармацевтически приемлемых производных может быть вычислен на основании массы доставляемого исходного соединения. Если производное обладает 20 активностью, как таковое, то эффективную дозировку можно оценивать, как описано выше, с учетом массы производного или другими средствами, известными специалистам в данной области техники.

[0149] Фармацевтические композиции, содержащие универсальный ингибитор семейства ErbB и ингибитор KRas G12C, можно применять в способах применения, 25 описанных в настоящем документе.

СОВМЕСТНОЕ ВВЕДЕНИЕ

[0150] Универсальный ингибитор семейства ErbB и ингибитор KRas G12C могут быть включены в разные или отдельные лекарственные формы, которые можно вводить совместно друг за другом. Если способы введения являются одинаковыми (например, 30 пероральными), то другим вариантом может являться включение двух активных соединений в одну форму для совместного введения, тем не менее, оба способа совместного введения являются частью одного способа или режима терапевтического лечения.

[0151] Фармацевтические композиции, содержащие универсальный ингибитор семейства ErbB и/или ингибитор KRas G12C, для применения в способах могут быть 35 получены с возможностью одновременного, отдельного или последовательного применения. В одном из вариантов реализации универсальный ингибитор семейства

ErbB вводят до введения соединения-ингибитора KRas G12C формулы (I), формулы I-A или формулы I-B. В другом варианте реализации универсальный ингибитор семейства ErbB вводят после введения соединения-ингибитора KRas G12C формулы (I), формулы I-A или формулы I-B. В другом варианте реализации универсальный ингибитор семейства ErbB вводят примерно в то же время, что и соединение-ингибитор KRas G12C формулы (I), формулы I-A или формулы I-B.

[0152] В некоторых случаях раздельное введение каждого ингибитора в разные моменты времени разными способами может быть предпочтительным. Таким образом, компоненты комбинации, т.е. соединение-ингибитор KRas G12C формулы (I), формулы I-A или формулы I-B или его фармацевтически приемлемую соль и универсальный ингибитор семейства ErbB или его фармацевтически приемлемую соль не обязательно необходимо вводить по существу в одно время или в каком-либо конкретном порядке.

[0153] Применяемые в онкологии лекарственные средства, как правило, вводят в максимальной переносимой дозе («МПД»), которая представляет собой самую большую дозу лекарственного средства, которая не вызывает неприемлемые побочные эффекты. В одном из вариантов реализации каждый из ингибитора KRas G12C или его фармацевтически приемлемой соли, или содержащей его композиции, и универсального ингибитора семейства ErbB или его фармацевтически приемлемой соли, или содержащей его композиции, вводят в соответствующих МПД. В одном из вариантов реализации ингибитор KRas G12C или его фармацевтически приемлемую соль, или содержащую его фармацевтическую композицию, вводят в МПД, а универсальный ингибитор семейства ErbB или его фармацевтически приемлемую соль, или содержащую его фармацевтическую композицию, вводят в более низком количестве по сравнению с МПД. В одном из вариантов реализации ингибитор KRas G12C или его фармацевтически приемлемую соль, или содержащую его фармацевтическую композицию, вводят в более низком количестве по сравнению с МПД, а универсальный ингибитор семейства ErbB или его фармацевтически приемлемую соль, или содержащую его фармацевтическую композицию, вводят в более низком количестве по сравнению с МПД. В одном из вариантов реализации каждый из ингибитора KRas G12C или его фармацевтически приемлемой соли, или содержащей его композиции, и универсального ингибитора семейства ErbB или его фармацевтически приемлемой соли, или содержащей его композиции, вводят в более низких количествах по сравнению с соответствующими МПД. Время введения может быть подобрано таким образом, чтобы максимальный фармакокинетический эффект одного соединения совпадал с максимальным фармакокинетическим эффектом другого соединения.

[0154] В одном из вариантов реализации соединения-ингибитор KRas G12C формулы (I), формулы I-A или формулы I-B или его фармацевтически приемлемую соль, или содержащую его фармацевтическую композицию, вводят ежедневно (т.е. примерно с 24-часовыми интервалами) (или QD). В другом варианте реализации соединения-ингибитор KRas G12C формулы (I), формулы I-A или формулы I-B или его фармацевтически приемлемую соль, или содержащую его фармацевтическую композицию, вводят ежедневно (т.е. BID). В другом варианте реализации соединения-ингибитор KRas G12C формулы (I), формулы I-A или формулы I-B или его фармацевтически приемлемую соль, или содержащую его фармацевтическую композицию, вводят ежедневно (т.е. TID).

[0155] В одном из вариантов реализации универсальный ингибитор семейства ErbB или его фармацевтически приемлемую соль, или содержащую его фармацевтическую композицию, вводят QD. В другом варианте реализации универсальный ингибитор семейства ErbB или его фармацевтически приемлемую соль, или содержащую его фармацевтическую композицию, вводят BID. В другом варианте реализации универсальный ингибитор семейства ErbB или его фармацевтически приемлемую соль, или содержащую его фармацевтическую композицию согласно изобретению, вводят TID.

[0156] В одном из вариантов реализации каждую из одной дозы соединения-ингибитора KRas G12C формулы (I), формулы I-A или формулы I-B или его фармацевтически приемлемой соли, или содержащей его фармацевтической композиции, и универсального ингибитора семейства ErbB или его фармацевтически приемлемой соли, или содержащей его фармацевтической композиции, вводят раз в день.

[0157] В одном из вариантов реализации универсальный ингибитор семейства ErbB представляет собой необратимый ингибитор. Примеры необратимых универсальных ингибиторов семейства ErbB для применения в способах, описанных в настоящем документе, включают афатиниб ((E)-N-(4-((3-хлор-4-фторфенил)амино)-7-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)хиназолин-6-ил)-4-(диметиламино)бут-2-енамид); дакомитиниб ((2E)-N-{4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-7-метокси-6-хиназолинил}-4-(1-пиперидинил)-2-бутенамид); канертиниб (N-(4-((3-хлор-4-фторфенил)амино)-7-(3-морфолинопропокси)хиназолин-6-ил)акриламид); позиотиниб (1-(4-((4-((3,4-дихлор-2-фторфенил)амино)-7-метоксихиназолин-6-ил)окси)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он); AV 412 (N-[4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-7-[3-метил-3-(4-метил-1-пиперазинил)-1-бутин-1-ил]-6-хиназолинил]-2-пропенамид); PF 6274484 (N-[4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-7-метокси-6-хиназолинил]-2-пропенамид) и НКI 357 ((2E)-N-[[4-[(3-хлор-4-фторфенил)метокси]фенил]амино]-3-циано-7-этокси-6-хинолинил]-4-(диметиламино)-

2-бутенамид) или их фармацевтически приемлемые соли, или содержащие их фармацевтические композиции.

[0158] В одном из вариантов реализации универсальный ингибитор семейства ErbB представляет собой обратимый ингибитор. Примеры обратимых универсальных ингибиторов семейства EGFR включают эрлотиниб ([6,7-бис-(2-метоксиэтокси)хиназолин-4-ил](3-этинилфенил)амин), gefitinib ((4-(3'-хлор-4'-фторанилино)-7-метокси-6-(3-морфолинопропокси)хиназолин), сапитиниб (2-(4-((4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-7-метоксихиназолин-6-ил)окси)пиперидин-1-ил)-N-метилацетамид); варлитиниб ((R)-N4-(3-хлор-4-(тиазол-2-илметокси)фенил)-N6-(4-метил-4,5-дигидрооксазол-2-ил)хиназолин-4,6-диамин); TAK-285 (N-(2-(4-((3-хлор-4-(3-трифторметил)фенокси)фенил)амино)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)этил)-3-гидрокси-3-метилбутанамид); AEE788 ((S)-6-(4-((4-этилпиперазин-1-ил)метил)фенил)-N-(1-фенилэтил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин); тарлоксотиниб ((E)-4-[[4-(3-бром-4-хлоранилино)пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]амино]-4-оксобут-2-енил]диметил[(3-метил-5-нитроимидазол-4-ил)метил]азаний); BMS 599626 (гидрохлорид (3S)-3-морфолинилметил-[4-[[1-[(3-фторфенил)метил]-1H-индазол-5-ил]амино]-5-метилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил]карбамата); и GW 583340 HCl (дигидрохлорид N-[3-хлор-4-[(3-фторфенил)метокси]фенил]-6-[2-[[2-(метилсульфонил)этил]амино]метил]-4-тиазолил]-4-хиназолинамина) или их фармацевтически приемлемые соли, или содержащие их фармацевтические композиции.

[0159] В одном из вариантов реализации универсальный ингибитор семейства ErbB представляет собой антитело к EGFR, антитело к HER2 или комбинацию антитела к EGFR и антитела к HER2, или содержащие их фармацевтические композиции. В одном из вариантов реализации антитело к EGFR представляет собой нецитумумаб, панитумумаб или цетуксимаб. В одном из вариантов реализации антитело к EGFR представляет собой цетуксимаб. В одном из вариантов реализации антитела к HER2, подходящие для применения в способах, описанных в настоящем документе, представляют собой пертузумаб, трастузумаб или трастузумаб эмтанзин.

[0160] В одном из вариантов реализации универсальный ингибитор семейства ErbB представляет собой ингибитор EGFR и ингибитор HER2, где ингибитор EGFR и ингибитор HER2 независимо выбраны из двух агентов, выбранных из группы, состоящей из: AG 1478 HCl (гидрохлорид N-(3-хлорфенил)-6,7-диметокси-4-хиназолинамина); AG 494 ((E)-2-циано-3-(3,4-дигидроксифенил)-N-фенил-2-пропенамид); AG 555 ((E)-2-циано-3-(3,4-дигидроксифенил)-N-(3-фенилпропил)-2-пропенамид); AG 556 ((E)-2-циано-3-(3,4-дигидроксифенил)-N-(4-фенилбутил)-2-пропенамид); AG 825 ((E)-3-[3-[2-бензотиазолилтио]метил]-4-гидрокси-5-

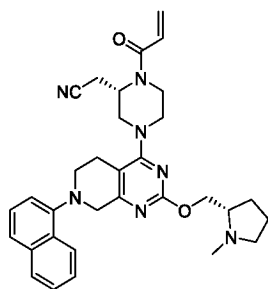
метоксифенил]-2-циано-2-пропенамид; CP 724714 (2-метокси-*N*-[(2*E*)-3-[4-[[3-метил-4-[(6-метил-3-пиридинил)окси]фенил]амино]-6-хиназолинил]-2-пропен-1-ил]ацетамид); BIBU 1361 ди-НCl (дигидрохлорид *N*-(3-хлор-4-фторфенил)-6-[4-[(диэтиламино)метил]-1-пиперидинил]пиримидо[5,4-*d*]пиримидин-4-амин); BIBU 1382 (дигидрохлорид *N*⁸-(3-хлор-4-фторфенил)-*N*²-(1-метил-4-пиперидинил)пиримидо[5,4-*d*]пиримидин-2,8-диамина); JNJ 28871063 HCl (гидрохлорид *N*-(2-морфолин-4-илэтил)оксима 5*E*-4-амино-6-(4-бензилокси-3-хлорфениламино)-пиримидин-5-карбоксальдегида); PD 153035 (гидрохлорид 4-[(3-бромфенил)амино]-6,7-диметоксихиназолина); PD 158780 (*N*⁴-(3-бромфенил)-*N*⁶-метилпиридо[3,4-*d*]пиримидин-4,6-диамин) или их фармацевтически приемлемых солей или содержащих их фармацевтических композиций.

СПОСОБЫ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ

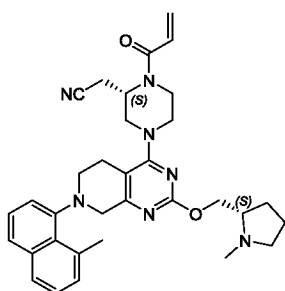
[0161] Согласно одному из аспектов изобретения в настоящем документе предложены способы лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества комбинации универсального ингибитора семейства ErbB или его фармацевтически приемлемой соли или содержащей его фармацевтической композиции и ингибитора KRAS G12C формулы (I), формулы I-A или формулы I-B или его фармацевтически приемлемой соли или содержащей его фармацевтической композиции. В одном из вариантов реализации рак представляет собой рак, связанный с KRas G12C. В одном из вариантов реализации рак, связанный с KRas G12C, представляет собой рак легкого.

[0162] Согласно еще одному аспекту в изобретении предложены способы повышения восприимчивости раковой клетки к ингибитору KRas G12C, включающие приведение раковой клетки в контакт с эффективным количеством комбинации соединения-ингибитора KRas G12C формулы (I), формулы I-A или формулы I-B или его фармацевтически приемлемой соли, или содержащей его фармацевтической композиции, и универсального ингибитора семейства ErbB или его фармацевтически приемлемой соли, или содержащей его фармацевтической композиции, где универсальный ингибитор семейства ErbB синергически повышает восприимчивость раковой клетки к ингибитору KRas G12C. В одном из вариантов реализации приведение в контакт происходит *in vitro*. В одном из вариантов реализации приведение в контакт происходит *in vivo*.

[0163] В одном из вариантов реализации комбинированная терапия включает комбинацию соединения, имеющего формулу:



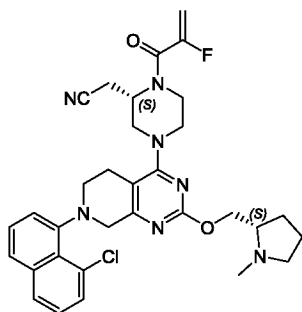
- [0164] или его фармацевтически приемлемой соли и универсального ингибитора семейства ErbB. В одном из вариантов реализации универсальный ингибитор семейства ErbB представляет собой афатиниб. В одном из вариантов реализации универсальный ингибитор семейства ErbB представляет собой дакомитиниб. В одном из вариантов реализации универсальный ингибитор семейства ErbB представляет собой позиотиниб. В одном из вариантов реализации универсальный ингибитор семейства ErbB представляет собой эрлотиниб. В одном из вариантов реализации универсальный ингибитор семейства ErbB представляет собой гефитиниб. В одном из вариантов реализации универсальный ингибитор семейства ErbB представляет собой сапитиниб. В одном из вариантов реализации универсальный ингибитор семейства ErbB представляет собой тарлоксотиниб. В одном из вариантов реализации универсальный ингибитор семейства ErbB представляет собой антитело к EGFR, где антитело к EGFR представляет собой цетуксимаб.
- 15 [0165] В одном из вариантов реализации комбинированная терапия включает комбинацию соединения, имеющего формулу:



- [0166] или его фармацевтически приемлемой соли и универсального ингибитора семейства ErbB. В одном из вариантов реализации универсальный ингибитор семейства ErbB представляет собой афатиниб. В одном из вариантов реализации универсальный ингибитор семейства ErbB представляет собой дакомитиниб. В одном из вариантов реализации универсальный ингибитор семейства ErbB представляет собой позиотиниб. В одном из вариантов реализации универсальный ингибитор семейства ErbB представляет собой эрлотиниб. В одном из вариантов реализации универсальный ингибитор семейства ErbB представляет собой гефитиниб. В одном из вариантов реализации универсальный ингибитор семейства ErbB представляет собой

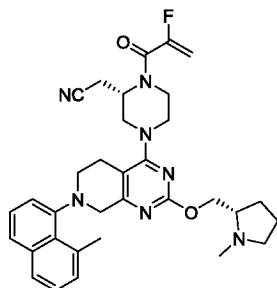
сапитиниб. В одном из вариантов реализации универсальный ингибитор семейства ErbB представляет собой тарлоксотиниб. В одном из вариантов реализации универсальный ингибитор семейства ErbB представляет собой антитело к EGFR, где антитело к EGFR представляет собой цетуксимаб.

- 5 [0167] В одном из вариантов реализации комбинированная терапия включает комбинацию соединения, имеющего формулу:



- [0168] или его фармацевтически приемлемой соли и универсального ингибитора семейства ErbB. В одном из вариантов реализации универсальный ингибитор семейства ErbB представляет собой афатиниб. В одном из вариантов реализации универсальный ингибитор семейства ErbB представляет собой дакомитиниб. В одном из вариантов реализации универсальный ингибитор семейства ErbB представляет собой позиотиниб. В одном из вариантов реализации универсальный ингибитор семейства ErbB представляет собой эрлотиниб. В одном из вариантов реализации универсальный ингибитор семейства ErbB представляет собой gefitinib. В одном из вариантов реализации универсальный ингибитор семейства ErbB представляет собой тарлоксотиниб. В одном из вариантов реализации универсальный ингибитор семейства ErbB представляет собой антитело к EGFR, где антитело к EGFR представляет собой цетуксимаб.
- 10
- 15
- 20

- [0169] В одном из вариантов реализации комбинированная терапия включает комбинацию соединения, имеющего формулу:



- [0170] или его фармацевтически приемлемой соли и универсального ингибитора семейства ErbB. В одном из вариантов реализации универсальный ингибитор семейства ErbB представляет собой афатиниб. В одном из вариантов реализации
- 25

универсальный ингибитор семейства ErbB представляет собой дакомитиниб. В одном из вариантов реализации универсальный ингибитор семейства ErbB представляет собой позиотиниб. В одном из вариантов реализации универсальный ингибитор семейства ErbB представляет собой эрлотиниб. В одном из вариантов реализации универсальный ингибитор семейства ErbB представляет собой гефитиниб. В одном из вариантов реализации универсальный ингибитор семейства ErbB представляет собой сапитиниб. В одном из вариантов реализации универсальный ингибитор семейства ErbB представляет собой тарлоксотиниб. В одном из вариантов реализации универсальный ингибитор семейства ErbB представляет собой антитело к EGFR, где антитело к EGFR представляет собой цетуксимаб.

[0171] В настоящем документе термин «приведение в контакт» относится к объединению указанных фрагментов в системе *in vitro* или в системе *in vivo*. Например, «приведение в контакт» раковой клетки включает введение комбинации, предложенной в настоящем документе, индивидууму или субъекту, такому как человек, имеющему KRas G12C, а также, например, введение комбинации, предложенной в настоящем документе, в образец, содержащий клеточный или очищенный препарат, содержащий KRas G12C.

[0172] Благодаря отрицательной модуляции активности KRas G12C, способы, описанные в настоящем документе, разработаны с возможностью ингибирования нежелательной клеточной пролиферации, вызванной повышенной активностью KRas G12C в клетке. Степень ковалентной модификации KRas G12C можно отслеживать *in vitro* хорошо известными способами, включая те, что описаны в опубликованных международных патентных заявках PCT WO2017201161 и WO2019099524. Кроме того, ингибирующую активность комбинации в клетках можно отслеживать, например, измеряя уровень ингибирования активности KRas G12C по количеству фосфорилированного ERK для оценки эффективности лечения, и лечащий врач может соответствующим образом регулировать дозировки.

[0173] Композиции и способы, предложенные в настоящем документе, можно применять для лечения рака, связанного с KRas G12C, у субъекта, нуждающегося в этом, включающего введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества комбинации универсального ингибитора семейства ErbB или его фармацевтически приемлемой соли, или содержащей его фармацевтической композиции, и соединения-ингибитора KRas G12C формулы (I), формулы I-A или формулы I-B или его фармацевтически приемлемой соли, или содержащей его фармацевтической композиции, где универсальный ингибитор семейства ErbB синергически повышает восприимчивость рака, связанного с KRas G12C, к ингибитору

KRas G12C. В одном из вариантов реализации рак, связанный с KRas G12C, представляет собой рак легкого.

[0174] В одном из вариантов реализации терапевтически эффективное количество *in vivo* комбинации универсального ингибитора семейства ErbB или его фармацевтически приемлемой соли, или содержащей его фармацевтической композиции, и соединения-ингибитора KRas G12C формулы (I), формулы I-A или формулы I-B или его фармацевтически приемлемой соли, или содержащей его фармацевтической композиции, обеспечивает повышенную продолжительность общей выживаемости («ОВ») у субъектов по сравнению с лечением только ингибитором KRas G12C. В одном из вариантов реализации терапевтически эффективное количество *in vivo* комбинации универсального ингибитора семейства ErbB или его фармацевтически приемлемой соли, или содержащей его фармацевтической композиции, и соединения-ингибитора KRas G12C формулы (I), формулы I-A или формулы I-B или его фармацевтически приемлемой соли, или содержащей его фармацевтической композиции, обеспечивает повышенную продолжительность выживаемости без прогрессирования («ВБП») у субъектов по сравнению с лечением только ингибитором KRas G12C. В одном из вариантов реализации терапевтически эффективное количество *in vivo* комбинации универсального ингибитора семейства ErbB или его фармацевтически приемлемой соли, или содержащей его фармацевтической композиции, и соединения-ингибитора KRas G12C формулы (I), формулы I-A или формулы I-B или его фармацевтически приемлемой соли, или содержащей его фармацевтической композиции, обеспечивает повышенное подавление роста опухоли у субъектов по сравнению с лечением только ингибитором KRas G12C. В одном из вариантов реализации терапевтически эффективное количество *in vivo* комбинации универсального ингибитора семейства ErbB или его фармацевтически приемлемой соли, или содержащей его фармацевтической композиции, и соединения-ингибитора KRas G12C формулы (I), формулы I-A или формулы I-B или его фармацевтически приемлемой соли, или содержащей его фармацевтической композиции, обеспечивает повышение продолжительности стабилизации заболевания у субъектов по сравнению с лечением только ингибитором KRas G12C. В одном из вариантов реализации ингибитор KRas G12C представляет собой соединение, выбранное из соединений №1-678 (согласно нумерации, приведенной в WO2019099524) или их фармацевтически приемлемых солей (например, примеры №234, 359, 478 или 507, или их фармацевтически приемлемые соли). В одном из вариантов реализации универсальный ингибитор семейства ErbB выбран из афатиниба, дакомитиниба, позиотиниба, эрлотиниба, gefитиниба, сапитиниба и тарлоксотиниба. В одном из вариантов реализации

реализации терапевтическая комбинация содержит терапевтически эффективные количества соединения согласно примеру №478 и гефитиниба. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация содержит терапевтически эффективные количества соединения согласно примеру №478 и тарлоксотиниба. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация содержит терапевтически эффективные количества соединения согласно примеру №478 и антитела к EGFR цетуксимаба. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация содержит терапевтически эффективные количества соединения согласно примеру №507 и афатиниба. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация содержит терапевтически эффективные количества соединения согласно примеру №507 и дакомитиниба. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация содержит терапевтически эффективные количества соединения согласно примеру №507 и позиотиниба. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация содержит терапевтически эффективные количества соединения согласно примеру №507 и эрлотиниба. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация содержит терапевтически эффективные количества соединения согласно примеру №507 и гефитиниба. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация содержит терапевтически эффективные количества соединения согласно примеру №507 и тарлоксотиниба. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация содержит терапевтически эффективные количества соединения согласно примеру №507 и антитела к EGFR цетуксимаба. В одном из вариантов реализации любого из указанных способов комбинированной терапии комбинация подходит для лечения рака, связанного с KRas G12C. В одном из вариантов реализации рак, связанный с KRas G12C, представляет собой рак легкого.

25 [0175] В другом варианте реализации универсальный ингибитор семейства ErbB или его фармацевтически приемлемую соль, или содержащую его фармацевтическую композицию, вводят в комбинации с ингибитором KRas G12C или его фармацевтически приемлемой солью, или содержащей его фармацевтической композицией, если во время монотерапии KRas G12C наблюдают прогрессирование

30 заболевания, при этом комбинированная терапия обеспечивает улучшенное(-ую) клиническое благоприятное действие или продолжительность выживаемости у пациента за счет повышения ОВ, ВБП, регрессии опухоли, подавления роста опухоли или продолжительности стабилизации заболевания у пациента. В одном из вариантов реализации ингибитор KRas G12C представляет собой соединение, выбранное из

35 соединений №1-678 (согласно нумерации, приведенной в WO2019099524) или их фармацевтически приемлемых солей (например, примеры №234, 359, 478 или 507, или их фармацевтически приемлемые соли). В одном из вариантов реализации

примеру №478 и poziотиниба. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация содержит терапевтически эффективные количества соединения согласно примеру №478 и эрлотиниба. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация содержит терапевтически эффективные количества соединения согласно примеру №478 и гефитиниба. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация содержит терапевтически эффективные количества соединения согласно примеру №478 и тарлоксотиниба. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация содержит терапевтически эффективные количества соединения согласно примеру №478 и антитела к EGFR цетуксимаба. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация содержит терапевтически эффективные количества соединения согласно примеру №507 и афатиниба. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация содержит терапевтически эффективные количества соединения согласно примеру №507 и дакомитиниба. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация содержит терапевтически эффективные количества соединения согласно примеру №507 и poziотиниба. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация содержит терапевтически эффективные количества соединения согласно примеру №507 и эрлотиниба. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация содержит терапевтически эффективные количества соединения согласно примеру №507 и гефитиниба. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация содержит терапевтически эффективные количества соединения согласно примеру №507 и тарлоксотиниба. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация содержит терапевтически эффективные количества соединения согласно примеру №507 и антитела к EGFR цетуксимаба. В одном из вариантов реализации любой из указанных способов комбинированной терапии комбинация подходит для лечения рака, связанного с KRas G12C. В одном из вариантов реализации рак, связанный с KRas G12C, представляет собой рак легкого.

[0176] В одном из вариантов реализации любого из способов, описанных в настоящем документе, универсальный ингибитор семейства ErbB и ингибитор KRAS G12C вводят в один день.

[0177] В одном из вариантов реализации любого из способов, описанных в настоящем документе, универсальный ингибитор семейства ErbB и ингибитор KRAS G12C вводят разные дни.

[0178] Композиции и способы, предложенные в настоящем документе, можно применять для лечения разных раковых заболеваний, включая опухоли, такие как рак легкого, предстательной железы, молочной железы, мозга, кожи, карциномы шейки матки, карциномы яичка и т.д. Более конкретно, раковые заболевания, которые можно

лечить композициями и способами согласно изобретению, включают, но не ограничиваются указанными, такие типы опухолей, как астроцитарные опухоли, рак молочной железы, шейки матки, колоректальный рак, рак эндометрия, пищевода, желудка, головы и шеи, печеночноклеточный рак, рак гортани, легкого, полости рта, яичника, предстательной железы и карциномы щитовидной железы, и саркомы. Более конкретно, указанные соединения можно применять для лечения: заболеваний сердца: саркомы (ангиосаркомы, фибросаркомы, рабдомиосаркомы, липосаркомы), миксомы, рабдомиомы, фибромы, липомы и тератомы; легких: бронхогенной карциномы (плоскоклеточной, недифференцированной мелкоклеточной, недифференцированной крупноклеточной, аденокарциномы), альвеолярной (бронхиолярной) карциномы, бронхиальной аденомы, саркомы, лимфомы, хондроматозной гамартомы, мезотелиомы; желудочно-кишечного тракта: пищевода (плоскоклеточной карциномы, аденокарциномы, лейомиосаркомы, лимфомы), желудка (карциномы, лимфомы, лейомиосаркомы), поджелудочной железы (протоковой аденокарциномы, инсулиномы, глюкагономы, гастриномы, карциноидных опухолей, випомы), тонкого кишечника (аденокарциномы, лимфомы, карциноидных опухолей, саркомы Капоши, лейомиомы, гемангиомы, липомы, нейрофибромы, фибромы), толстого кишечника (аденокарциномы, канальцевой аденомы, ворсинчатой аденомы, гамартомы, лейомиомы); мочеполовой системы: почки (аденокарциномы, опухоли Вильмса (нефробластомы), лимфомы, лейкоза), мочевого пузыря и мочеиспускательного канала (плоскоклеточной карциномы, переходноклеточной карциномы, аденокарциномы), предстательной железы (аденокарциномы, саркомы), яичек (семиномы, тератомы, эмбриональной карциномы, тератокарциномы, хориокарциномы, саркомы, карциномы из интерстициальных клеток, фибромы, фиброаденомы, аденоматоидных опухолей, липомы); печени: гематомы (печеночноклеточной карциномы), холангиокарциномы, гепатобластомы, ангиосаркомы, почечноклеточной аденомы, гемангиомы; желчных путей: карциномы желчного пузыря, ампулярной карциномы, холангиокарциномы; кости: остеогенной саркомы (остеосаркомы), фибросаркомы, злокачественной фиброзной гистиоцитомы, хондросаркомы, саркомы Юинга, злокачественной лимфомы (ретикулоклеточной саркомы), множественной миеломы, злокачественной гигантоклеточной опухоли, хордомы, остеохондромы (костно-хрящевого экзостоза), доброкачественной хондромы, хондробластомы, хондромиксофибромы, остеоидной остеомы и гигантоклеточных опухолей; нервной системы: черепа (остеомы, гемангиомы, гранулемы, ксантомы, деформирующего остеоита), мягкой оболочки головного мозга (менингиомы, менингиосаркомы, глиоматоза), головного мозга (астроцитомы, медуллобластомы, глиомы, эпендимомы, герминомы (пинеаломы), мультиформной

глиобластомы, олигодендроглиомы, шванномы, ретинобластомы, врожденных опухолей), нейрофибромы позвоночника, менингиомы, глиомы, саркомы); гинекологических заболеваний: матки (карциномы эндометрия), шейки матки (карциномы шейки матки, предопухоловой дисплазии шейки матки), яичников (карциномы яичника (серозной цистаденокарциномы, муцинозной цистаденокарциномы, неклассифицированной карциномы), гранулеза-тека-клеточных опухолей, опухолей из клеток Сертоли-Лейдига, дисгерминомы, злокачественной тератомы), наружных половых органов (плоскоклеточной карциномы, внутриэпителиальной карциномы, аденокарциномы, фибросаркомы, меланомы), влагалища (прозрачноклеточной карциномы, плоскоклеточной карциномы, ботриоидной саркомы (эмбриональной рабдомиосаркомы), фаллопиевых труб (карциномы); гематологических заболеваний: крови (миелоидного лейкоза (острого и хронического), острого лимфобластного лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза, миелопролиферативных заболеваний, множественной миеломы, миелодиспластического синдрома), лимфомы Ходжкина, неходжкинской лимфомы (злокачественной лимфомы); кожи: злокачественной меланомы, базальноклеточной карциномы, плоскоклеточной карциномы, саркомы Капоши, синдрома диспластических невусов, липомы, ангиомы, дерматофибромы, келоидов, псориаза; и надпочечников: нейробластомы. В определенных вариантах реализации рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого.

[0179] В настоящем документе также предложен способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий (а) определение того, что рак связан с мутацией KRas G12C (например, представляет собой рак, связанный с KRas G12C) (например, с использованием одобренного регулирующим органом, например, одобренного FDA, исследования или набора); и (б) введение пациенту терапевтически эффективного количества комбинации универсального ингибитора семейства ErbB и соединения-ингибитора KRas G12C формулы I, формулы I-A, формулы I-B или их фармацевтически приемлемых солей, или содержащих их фармацевтических композиций, где универсальный ингибитор ErbB синергически повышает восприимчивость рака, связанного с KRas G12C, к ингибитору KRas G12C. В одном из вариантов реализации ингибитор KRas G12C представляет собой соединение, выбранное из соединений №1-678 (согласно нумерации, приведенной в WO2019099524) или их фармацевтически приемлемых солей (например, примеры №234, 359, 478 или 507, или их фармацевтически приемлемые соли). В одном из вариантов реализации универсальный ингибитор семейства ErbB выбран из афатиниба, дакомитиниба, позиотиниба, эрлотиниба, gefитиниба, сапитиниба и тарлоксотиниба. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация

комбинация содержит терапевтически эффективные количества соединения согласно примеру №478 и гефитиниба. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация содержит терапевтически эффективные количества соединения согласно примеру №478 и тарлоксотиниба. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация содержит терапевтически эффективные количества соединения согласно примеру №478 и антитела к EGFR цетуксимаба. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация содержит терапевтически эффективные количества соединения согласно примеру №507 и афатиниба. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация содержит терапевтически эффективные количества соединения согласно примеру №507 и дакомитиниба. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация содержит терапевтически эффективные количества соединения согласно примеру №507 и позиотиниба. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация содержит терапевтически эффективные количества соединения согласно примеру №507 и эрлотиниба. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация содержит терапевтически эффективные количества соединения согласно примеру №507 и гефитиниба. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация содержит терапевтически эффективные количества соединения согласно примеру №507 и тарлоксотиниба. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация содержит терапевтически эффективные количества соединения согласно примеру №507 и антитела к EGFR цетуксимаба. В одном из вариантов реализации любого из указанных способов комбинированной терапии комбинация подходит для лечения рака, связанного с KRas G12C. В одном из вариантов реализации рак, связанный с KRas G12C, представляет собой рак легкого.

25 [0180] В другом варианте реализации универсальный ингибитор семейства ErbB или его фармацевтически приемлемую соль, или содержащую его фармацевтическую композицию, вводят в комбинации с ингибитором KRas G12C или его фармацевтически приемлемой солью, или содержащей его фармацевтической композицией, если во время монотерапии KRas G12C наблюдают прогрессирование

30 заболевания, при этом комбинированная терапия обеспечивает улучшенное(-ую) клиническое благоприятное действие или продолжительность выживаемости у пациента за счет повышения ОВ, ВБП, регрессии опухоли, подавления роста опухоли или продолжительности стабилизации заболевания у пациента. В одном из вариантов реализации ингибитор KRas G12C представляет собой соединение, выбранное из

35 соединений №1-678 (согласно нумерации, приведенной в WO2019099524) или их фармацевтически приемлемых солей (например, примеры №234, 359, 478 или 507, или их фармацевтически приемлемые соли). В одном из вариантов реализации

примеру №478 и позиотиниба. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация содержит терапевтически эффективные количества соединения согласно примеру №478 и эрлотиниба. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация содержит терапевтически эффективные количества соединения согласно примеру №478 и гефитиниба. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация содержит терапевтически эффективные количества соединения согласно примеру №478 и тарлоксотиниба. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация содержит терапевтически эффективные количества соединения согласно примеру №478 и антитела к EGFR цетуксимаба. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация содержит терапевтически эффективные количества соединения согласно примеру №507 и афатиниба. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация содержит терапевтически эффективные количества соединения согласно примеру №507 и дакомитиниба. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация содержит терапевтически эффективные количества соединения согласно примеру №507 и позиотиниба. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация содержит терапевтически эффективные количества соединения согласно примеру №507 и эрлотиниба. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация содержит терапевтически эффективные количества соединения согласно примеру №507 и гефитиниба. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация содержит терапевтически эффективные количества соединения согласно примеру №507 и тарлоксотиниба. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация содержит терапевтически эффективные количества соединения согласно примеру №507 и антитела к EGFR цетуксимаба. В одном из вариантов реализации любой из указанных способов комбинированной терапии комбинация подходит для лечения рака, связанного с KRas G12C. В одном из вариантов реализации рак, связанный с KRas G12C, представляет собой рак легкого.

[0181] В одном из вариантов реализации соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль, или содержащую его фармацевтическую композицию, вводят в виде капсулы в течение периода времени. В одном из вариантов реализации состав соединения формулы I в форме таблетки или капсулы содержит от примерно 10 мг до примерно 100 мг (например, от примерно 10 мг до примерно 95 мг, от примерно 10 мг до примерно 90 мг, от примерно 10 мг до примерно 85 мг, от примерно 10 мг до примерно 80 мг, от примерно 10 мг до примерно 75 мг, от примерно 10 мг до примерно 70 мг, от примерно 10 мг до примерно 65 мг, от примерно 10 мг до примерно 60 мг, от примерно 10 мг до примерно 55 мг, от примерно 10 мг до примерно 50 мг, от примерно 10 мг до примерно 45 мг, от примерно 10 мг до примерно

примерно 85 мг, примерно 90 мг, примерно 95 мг или примерно 100 мг) соединения формулы I (например, соединения, выбранного из соединений №1-678 (согласно нумерации, приведенной в WO2019099524) или их фармацевтически приемлемых солей (например, примеры №234, 359, 478 или 507, или их фармацевтически приемлемые соли). В одном из вариантов реализации соединение формулы I вводят перорально раз в день (QD) ежедневно в течение периода времени. В одном из вариантов реализации соединение формулы I вводят перорально два раза в день (BID) ежедневно в течение периода времени. В одном из вариантов реализации соединение формулы I вводят перорально в количестве от примерно 20 мг до примерно 500 мг (например, от примерно 20 мг до примерно 480 мг, от примерно 20 мг до примерно 460 мг, от примерно 20 мг до примерно 440 мг, от примерно 20 мг до примерно 420 мг, от примерно 20 мг до примерно 400 мг, от примерно 20 мг до примерно 380 мг, от примерно 20 мг до примерно 360 мг, от примерно 20 мг до примерно 340 мг, от примерно 20 мг до примерно 320 мг, от примерно 20 мг до примерно 300 мг, от примерно 20 мг до примерно 280 мг, от примерно 20 мг до примерно 260 мг, от примерно 20 мг до примерно 240 мг, от примерно 20 мг до примерно 220 мг, от примерно 20 мг до примерно 200 мг, от примерно 20 мг до примерно 180 мг, от примерно 20 мг до примерно 160 мг, от примерно 20 мг до примерно 140 мг, от примерно 20 мг до примерно 120 мг, от примерно 20 мг до примерно 100 мг, от примерно 20 мг до примерно 80 мг, от примерно 20 мг до примерно 60 мг, от примерно 20 мг до примерно 40 мг, от примерно 40 мг до примерно 500 мг, от примерно 40 мг до примерно 480 мг, от примерно 40 мг до примерно 460 мг, от примерно 40 мг до примерно 440 мг, от примерно 40 мг до примерно 420 мг, от примерно 40 мг до примерно 400 мг, от примерно 40 мг до примерно 380 мг, от примерно 40 мг до примерно 360 мг, от примерно 40 мг до примерно 340 мг, от примерно 40 мг до примерно 320 мг, от примерно 40 мг до примерно 300 мг, от примерно 40 мг до примерно 280 мг, от примерно 40 мг до примерно 260 мг, от примерно 40 мг до примерно 240 мг, от примерно 40 мг до примерно 220 мг, от примерно 40 мг до примерно 200 мг, от примерно 40 мг до примерно 180 мг, от примерно 40 мг до примерно 160 мг, от примерно 40 мг до примерно 140 мг, от примерно 40 мг до примерно 120 мг, от примерно 40 мг до примерно 100 мг, от примерно 40 мг до примерно 80 мг, от примерно 40 мг до примерно 60 мг, от примерно 60 мг до примерно 500 мг, от примерно 60 мг до примерно 480 мг, от примерно 60 мг до примерно 460 мг, от примерно 60 мг до примерно 440 мг, от примерно 60 мг до примерно 420 мг, от примерно 60 мг до примерно 400 мг, от примерно 60 мг до примерно 380 мг, от примерно 60 мг до примерно 360 мг, от примерно 60 мг до примерно 340 мг, от примерно 60 мг до примерно 320 мг, от примерно 60 мг до

примерно 500 мг, от примерно 380 мг до примерно 480 мг, от примерно 380 мг до примерно 460 мг, от примерно 380 мг до примерно 440 мг, от примерно 380 мг до примерно 420 мг, от примерно 380 мг до примерно 400 мг, от примерно 400 мг до примерно 500 мг, от примерно 400 мг до примерно 480 мг, от примерно 400 мг до примерно 460 мг, от примерно 400 мг до примерно 440 мг, от примерно 400 мг до примерно 420 мг, от примерно 420 мг до примерно 500 мг, от примерно 420 мг до примерно 480 мг, от примерно 420 мг до примерно 460 мг, от примерно 420 мг до примерно 440 мг, от примерно 440 мг до примерно 500 мг, от примерно 440 мг до примерно 480 мг, от примерно 440 мг до примерно 460 мг, от примерно 460 мг до примерно 500 мг, от примерно 460 мг до примерно 480 мг, от примерно 480 мг до примерно 500 мг, примерно 25, примерно 50, примерно 75, примерно 100, примерно 150, примерно 200, примерно 250, примерно 300, примерно 350, примерно 400, примерно 450 или примерно 500 мг) в течение периода времени.

[0182] В одном из вариантов реализации комбинированная терапия включает пероральное введение соединения формулы I один или два раза в день ежедневно (в течение периода времени), например, в количестве от примерно 10 мг до примерно 400 мг (например, от примерно 10 мг до примерно 380 мг, от примерно 10 мг до примерно 360 мг, от примерно 10 мг до примерно 340 мг, от примерно 10 мг до примерно 320 мг, от примерно 10 мг до примерно 300 мг, от примерно 10 мг до примерно 280 мг, от примерно 10 мг до примерно 260 мг, от примерно 10 мг до примерно 240 мг, от примерно 10 мг до примерно 220 мг, от примерно 10 мг до примерно 200 мг, от примерно 10 мг до примерно 180 мг, от примерно 10 мг до примерно 160 мг, от примерно 10 мг до примерно 140 мг, от примерно 10 мг до примерно 120 мг, от примерно 10 мг до примерно 100 мг, от примерно 10 мг до примерно 80 мг, от примерно 10 мг до примерно 60 мг, от примерно 10 мг до примерно 40 мг, от примерно 10 мг до примерно 20 мг, от примерно 20 мг до примерно 400 мг, от примерно 20 мг до примерно 380 мг, от примерно 20 мг до примерно 360 мг, от примерно 20 мг до примерно 340 мг, от примерно 20 мг до примерно 320 мг, от примерно 20 мг до примерно 300 мг, от примерно 20 мг до примерно 280 мг, от примерно 20 мг до примерно 260 мг, от примерно 20 мг до примерно 240 мг, от примерно 20 мг до примерно 220 мг, от примерно 20 мг до примерно 200 мг, от примерно 20 мг до примерно 180 мг, от примерно 20 мг до примерно 160 мг, от примерно 20 мг до примерно 140 мг, от примерно 20 мг до примерно 120 мг, от примерно 20 мг до примерно 100 мг, от примерно 20 мг до примерно 80 мг, от примерно 20 мг до примерно 60 мг, от примерно 20 мг до примерно 40 мг, от примерно 40 мг до примерно 400 мг, от примерно 40 мг до примерно 380 мг, от примерно 40 мг до примерно 360 мг, от примерно 40 мг до примерно 340 мг, от примерно 40 мг до

примерно 280 мг до примерно 360 мг, от примерно 280 мг до примерно 340 мг, от примерно 280 мг до примерно 320 мг, от примерно 280 мг до примерно 300 мг, от примерно 300 мг до примерно 400 мг, от примерно 300 мг до примерно 380 мг, от примерно 300 мг до примерно 360 мг, от примерно 300 мг до примерно 340 мг, от примерно 300 мг до примерно 320 мг, от примерно 320 мг до примерно 400 мг, от примерно 320 мг до примерно 380 мг, от примерно 320 мг до примерно 360 мг, от примерно 340 мг до примерно 360 мг, от примерно 340 мг до примерно 400 мг, от примерно 340 мг до примерно 380 мг, от примерно 340 мг до примерно 360 мг, от примерно 360 мг до примерно 400 мг, от примерно 360 мг до примерно 380 мг, от примерно 380 мг до примерно 400 мг, примерно 100 мг, примерно 200 мг, примерно 300 мг или примерно 400 мг) и пероральное введение универсального ингибитора ErbB, который вводят, например, раз в день ежедневно (в течение периода времени). В одном из вариантов реализации ингибитор KRAS G12C или его фармацевтически приемлемую соль, или содержащую его фармацевтическую композицию, вводят перорально раз в день. В одном из вариантов реализации ингибитор KRAS G12C или его фармацевтически приемлемую соль, или содержащую его фармацевтическую композицию, вводят перорально два раза в день.

[0183] Специалисту в данной области техники будет понятно, что испытания как *in vivo*, так и *in vitro*, с использованием подходящих, известных и общепринятых клеточных и/или животных моделей позволяют предсказывать способность исследуемого соединения лечить или предотвращать данное нарушение.

[0184] Специалисту в данной области техники также будет понятно, что клинические испытания на людях, включая испытания, впервые проводящиеся у человека, испытания с подбором дозы и испытания эффективности, на здоровых пациентах и/или пациентах, страдающих от данного нарушения, могут быть проведены согласно способам, хорошо известным в клинической практике и в области медицины.

СИНЕРГИЯ

[0185] В одном из вариантов реализации добавление универсального ингибитора семейства ErbB синергически повышает активность соединения-ингибитора KRas G12C формулы (I), формулы I-A или формулы I-B в отношении раковых клеточных линий, экспрессирующих KRas G12C. Для определения синергического эффекта комбинации можно применять любой способ определения возможного проявления синергии двумя соединениями.

[0186] Было разработано несколько математических моделей для определения возможного синергического действия двух соединений, т.е. наличия более чем просто аддитивного эффекта. Например, модель аддитивности Лева (Loewe (1928) *Physiol.*

27: 47-187), модель независимости Блисса (Bliss (1939) Ann. Appl. Biol. 26: 585-615), модель максимального эффекта отдельного агента, ZIP (Yadav et al (2015) Comput Struct Biotech J 13: 504-513) и другие модели (Chou & Talalay (1984) Adv Enzyme Regul 22: 27-55. #6382953; и Greco et al. (1995) Pharmacol Rev 47(2): 331-85. #7568331) представляют собой хорошо известные в фармацевтической промышленности модели и могут использоваться для вычисления «индекса синергии», который указывает на возможное наличие синергии и величину указанной синергии. В совокупности, указанные индексы синергии составляют комплексный индекс синергии, который можно использовать для оценки и описания характеристик соединений-ингибиторов KRas G12C формулы (I), формулы I-A или формулы I-B в комбинации с универсальным ингибитором ErbB.

[0187] В целом, в математических моделях используют данные, полученные на основании значений для отдельных агентов, для определения прогностического аддитивного эффекта комбинации, который сравнивают с наблюдаемым эффектом комбинации. Если наблюдаемый эффект превышает прогностический эффект, то комбинацию считают синергической. Например, в модели независимости Блисса сравнивают наблюдаемый ответ на комбинацию (Y_O) с прогностическим ответом на комбинацию (Y_P), который определяют на основании предположения об отсутствии эффекта межлекарственных взаимодействий. Как правило, эффект комбинации относят к синергическому, если Y_O превышает Y_P .

[0188] В некоторых вариантах реализации «синергический эффект» в настоящем документе относится к комбинации ингибитора KRAS или его фармацевтически приемлемой соли и универсального ингибитора семейства ErbB или его фармацевтически приемлемой соли, если она обеспечивает эффект, например, любой из благоприятных или желаемых результатов, включая клинические результаты или критерии оценки, такие как описано в настоящем документе, который превышает сумму эффектов, наблюдаемых при отдельном введении соединения формулы I, формулы I-A или формулы I-B или его фармацевтически приемлемой соли (например, 1-678 (согласно нумерации, приведенной в WO2019099524) или их фармацевтически приемлемых солей (например, примеры №234, 359, 478 или 507 или их фармацевтически приемлемые соли) и универсального ингибитора семейства ErbB или его фармацевтически приемлемой соли. В одном из вариантов реализации ингибитор KRas G12C представляет собой соединение, выбранное из соединений №1-678 (согласно нумерации, приведенной в WO2019099524) или их фармацевтически приемлемых солей (например, примеры №234, 359, 478 или 507, или их фармацевтически приемлемые соли). В одном из вариантов реализации универсальный ингибитор семейства ErbB выбран из афатиниба, дакомитиниба,

комбинация содержит терапевтически эффективные количества соединения согласно примеру №507 и гефитиниба. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация содержит терапевтически эффективные количества соединения согласно примеру №507 и тарлоксотиниба. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация содержит терапевтически эффективные количества соединения согласно примеру №507 и антитела к EGFR цетуксимаба. В одном из вариантов реализации любого из указанных способов комбинированной терапии комбинация подходит для лечения рака, связанного с KRas G12C. В одном из вариантов реализации рак, связанный с KRas G12C, представляет собой рак легкого.

10 [0189] В некоторых вариантах реализации способы, предложенные в настоящем документе, могут обеспечивать уменьшение объема одной или более солидных опухолей у пациента после лечения способом комбинированной терапии на величину от 1% до 99% (например, от 1% до 98%, от 1% до 95%, от 1% до 90%, от 1 до 85%, от 1 до 80%, от 1% до 75%, от 1% до 70%, от 1% до 65%, от 1% до 60%, от 1% до 55%, от 15 1% до 50%, от 1% до 45%, от 1% до 40%, от 1% до 35%, от 1% до 30%, от 1% до 25%, от 1% до 20%, от 1% до 15%, от 1% до 10%, от 1% до 5%, от 2% до 99%, от 2% до 90%, от 2% до 85%, от 2% до 80%, от 2% до 75%, от 2% до 70%, от 2% до 65%, от 2% до 60%, от 2% до 55%, от 2% до 50%, от 2% до 45%, от 2% до 40%, от 2% до 35%, от 2% до 30%, от 2% до 25%, от 2% до 20%, от 2% до 15%, от 2% до 10%, от 2% до 5%, 20 от 4% до 99%, от 4% до 95%, от 4% до 90%, от 4% до 85%, от 4% до 80%, от 4% до 75%, от 4% до 70%, от 4% до 65%, от 4% до 60%, от 4% до 55%, от 4% до 50%, от 4% до 45%, от 4% до 40%, от 4% до 35%, от 4% до 30%, от 4% до 25%, от 4% до 20%, от 4% до 15%, от 4% до 10%, от 6% до 99%, от 6% до 95%, от 6% до 90%, от 6% до 85%, от 6% до 80%, от 6% до 75%, от 6% до 70%, от 6% до 65%, от 6% до 60%, от 6% до 55%, от 6% до 50%, от 6% до 45%, от 6% до 40%, от 6% до 35%, от 6% до 30%, от 6% до 25%, от 6% до 20%, от 6% до 15%, от 6% до 10%, от 8% до 99%, от 8% до 95%, от 8% до 90%, от 8% до 85%, от 8% до 80%, от 8% до 75%, от 8% до 70%, от 8% до 65%, от 8% до 60%, от 8% до 55%, от 8% до 50%, от 8% до 45%, от 8% до 40%, от 8% до 35%, от 8% до 30%, от 8% до 25%, от 8% до 20%, от 8% до 15%, от 10% до 99%, от 30 10% до 95%, от 10% до 90%, от 10% до 85%, от 10% до 80%, от 10% до 75%, от 10% до 70%, от 10% до 65%, от 10% до 60%, от 10% до 55%, от 10% до 50%, от 10% до 45%, от 10% до 40%, от 10% до 35%, от 10% до 30%, от 10% до 25%, от 10% до 20%, от 10% до 15%, от 15% до 99%, от 15% до 95%, от 15% до 90%, от 15% до 85%, от 15% до 80%, от 15% до 75%, от 15% до 70%, от 15% до 65%, от 15% до 60%, от 15% до 55%, от 15% до 50%, от 15% до 45%, от 15% до 40%, от 15% до 35%, от 15% до 30%, от 15% до 25%, от 15% до 20%, от 20% до 99%, 35 от 20% до 95%, от 20% до 90%, от 20% до 85%, от 20% до 80%, от 20% до 75%, от

20% до 70%, от 20% до 65%, от 20% до 60%, от 20% до 55%, от 20% до 50%, от 20% до 45%, от 20% до 40%, от 20% до 35%, от 20% до 30%, от 20% до 25%, от 25% до 99%, от 25% до 95%, от 25% до 90%, от 25% до 85%, от 25% до 80%, от 25% до 75%, от 25% до 70%, от 25% до 65%, от 25% до 60%, от 25% до 55%, от 25% до 50%, от 25% до 45%, от 25% до 40%, от 25% до 35%, от 25% до 30%, от 30% до 99%, от 30% до 95%, от 30% до 90%, от 30% до 85%, от 30% до 80%, от 30% до 75%, от 30% до 70%, от 30% до 65%, от 30% до 60%, от 30% до 55%, от 30% до 50%, от 30% до 45%, от 30% до 40%, от 30% до 35%, от 35% до 99%, от 35% до 95%, от 35% до 90%, от 35% до 85%, от 35% до 80%, от 35% до 75%, от 35% до 70%, от 35% до 65%, от 35% до 60%, от 35% до 55%, от 35% до 50%, от 35% до 45%, от 35% до 40%, от 40% до 99%, от 40% до 95%, от 40% до 90%, от 40% до 85%, от 40% до 80%, от 40% до 75%, от 40% до 70%, от 40% до 65%, от 40% до 60%, от 40% до 55%, от 40% до 50%, от 40% до 45%, от 40% до 40%, от 45% до 99%, от 45% до 95%, от 45% до 90%, от 45% до 85%, от 45% до 80%, от 45% до 75%, от 45% до 70%, от 45% до 65%, от 45% до 60%, от 45% до 55%, от 45% до 50%, от 50% до 99%, от 50% до 95%, от 50% до 90%, от 50% до 85%, от 50% до 80%, от 50% до 75%, от 50% до 70%, от 50% до 65%, от 50% до 60%, от 50% до 55%, от 55% до 99%, от 55% до 95%, от 55% до 90%, от 55% до 85%, от 55% до 80%, от 55% до 75%, от 55% до 70%, от 55% до 65%, от 55% до 60%, от 60% до 99%, от 60% до 95%, от 60% до 90%, от 60% до 85%, от 60% до 80%, от 60% до 75%, от 60% до 70%, от 60% до 65%, от 65% до 99%, от 60% до 95%, от 60% до 90%, от 60% до 85%, от 60% до 80%, от 60% до 75%, от 60% до 70%, от 60% до 65%, от 70% до 99%, от 70% до 95%, от 70% до 90%, от 70% до 85%, от 70% до 80%, от 70% до 75%, от 75% до 99%, от 75% до 95%, от 75% до 90%, от 75% до 85%, от 75% до 80%, от 80% до 99%, от 80% до 95%, от 80% до 90%, от 80% до 85%, от 85% до 99%, от 85% до 95%, от 85% до 90%, от 90% до 99%, от 90% до 95% или от 95% до 100%) в течение периода времени от 1 дня до 2 лет (например, от 1 дня до 22 месяцев, от 1 дня до 20 месяцев, от 1 дня до 18 месяцев, от 1 дня до 16 месяцев, от 1 дня до 14 месяцев, от 1 дня до 12 месяцев, от 1 дня до 10 месяцев, от 1 дня до 9 месяцев, от 1 дня до 8 месяцев, от 1 дня до 7 месяцев, от 1 дня до 6 месяцев, от 1 дня до 5 месяцев, от 1 дня до 4 месяцев, от 1 дня до 3 месяцев, от 1 дня до 2 месяцев, от 1 дня до 1 месяца, от одной недели до 2 лет, от 1 недели до 22 месяцев, от 1 недели до 20 месяцев, от 1 недели до 18 месяцев, от 1 недели до 16 месяцев, от 1 недели до 14 месяцев, от 1 недели до 12 месяцев, от 1 недели до 10 месяцев, от 1 недели до 9 месяцев, от 1 недели до 8 месяцев, от 1 недели до 7 месяцев, от 1 недели до 6 месяцев, от 1 недели до 5 месяцев, от 1 недели до 4 месяцев, от 1 недели до 3 месяцев, от 1 недели до 2 месяцев, от 1 недели до 1 месяца, от 2 недель до 2 лет, от 2 недель до 22 месяцев, от 2 недель до

20 месяцев, от 2 недель до 18 месяцев, от 2 недель до 16 месяцев, от 2 недель до 14 месяцев, от 2 недель до 12 месяцев, от 2 недель до 10 месяцев, от 2 недель до 9 месяцев, от 2 недель до 8 месяцев, от 2 недель до 7 месяцев, от 2 недель до 6 месяцев, от 2 недель до 5 месяцев, от 2 недель до 4 месяцев, от 2 недель до 3 месяцев, от 2 недель до 2 месяцев, от 2 недель до 1 месяца, от 1 месяца до 2 лет, от 1 месяца до 22 месяцев, от 1 месяца до 20 месяцев, от 1 месяца до 18 месяцев, от 1 месяца до 16 месяцев, от 1 месяца до 14 месяцев, от 1 месяца до 12 месяцев, от 1 месяца до 10 месяцев, от 1 месяца до 9 месяцев, от 1 месяца до 8 месяцев, от 1 месяца до 7 месяцев, от 1 месяца до 6 месяцев, от 1 месяца до 6 месяцев, от 1 месяца до 5 месяцев, от 1 месяца до 4 месяцев, от 1 месяца до 3 месяцев, от 1 месяца до 2 месяцев, от 2 месяцев до 2 лет, от 2 месяцев до 22 месяцев, от 2 месяцев до 20 месяцев, от 2 месяцев до 18 месяцев, от 2 месяцев до 16 месяцев, от 2 месяцев до 14 месяцев, от 2 месяцев до 12 месяцев, от 2 месяцев до 10 месяцев, от 2 месяцев до 9 месяцев, от 2 месяцев до 8 месяцев, от 2 месяцев до 7 месяцев, от 2 месяцев до 6 месяцев или от 2 месяцев до 5 месяцев, от 2 месяцев до 4 месяцев, от 3 месяцев до 2 лет, от 3 месяцев до 22 месяцев, от 3 месяцев до 20 месяцев, от 3 месяцев до 18 месяцев, от 3 месяцев до 16 месяцев, от 3 месяцев до 14 месяцев, от 3 месяцев до 12 месяцев, от 3 месяцев до 10 месяцев, от 3 месяцев до 8 месяцев, от 3 месяцев до 6 месяцев, от 4 месяцев до 2 лет, от 4 месяцев до 22 месяцев, от 4 месяцев до 20 месяцев, от 4 месяцев до 18 месяцев, от 4 месяцев до 16 месяцев, от 4 месяцев до 14 месяцев, от 4 месяцев до 12 месяцев, от 4 месяцев до 10 месяцев, от 4 месяцев до 8 месяцев, от 4 месяцев до 6 месяцев, от 6 месяцев до 2 лет, от 6 месяцев до 22 месяцев, от 6 месяцев до 20 месяцев, от 6 месяцев до 18 месяцев, от 6 месяцев до 16 месяцев, от 6 месяцев до 14 месяцев, от 6 месяцев до 12 месяцев, от 6 месяцев до 10 месяцев или от 6 месяцев до 8 месяцев) (например, по сравнению с размером одной или более солидных опухолей у пациента перед лечением).

[0190] В некоторых вариантах реализации любого из способов, описанных в настоящем документе, перед лечением композициями или способами согласно изобретению пациента лечили одним или более способами, выбранными из химиотерапии, противоракового агента направленного действия, лучевой терапии и хирургии, и, необязательно, предшествующее лечение было неэффективным; и/или пациенту проводили хирургию, и, необязательно, хирургия была неэффективной; и/или пациента лечили химиотерапевтическим агентом на основе платины, и, необязательно, ранее было определено, что пациент не восприимчив к лечению химиотерапевтическим агентом на основе платины; и/или пациента лечили ингибитором киназы, и, необязательно, предшествующее лечение ингибитором

киназы было неэффективным; и/или пациента лечили одним или более другими терапевтическими агентами.

НАБОРЫ

5 [0191] Настоящее изобретение также относится к набору, содержащему универсальный ингибитор семейства ErbB или его фармацевтически приемлемую соль и соединение-ингибитор KRas G12C формулы (I), формулы I-A или формулы I-B
10 или его фармацевтически приемлемую соль. Также предложен набор, содержащий универсальный ингибитор семейства ErbB или его фармацевтически приемлемую соль и соединение-ингибитор KRas G12C формулы (I), формулы I-A или формулы I-B или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в лечении рака, связанного с KRas G12C.

[0192] Согласно родственному аспекту в изобретении предложен набор, содержащий дозу универсального ингибитора семейства ErbB и дозу соединения-ингибитора KRas
15 G12C формулы (I), формулы I-A или формулы I-B или их фармацевтически приемлемых солей, в количестве, которое эффективно ингибирует пролиферацию раковых клеток, в частности, раковых клеток, экспрессирующих KRas G12C, у субъекта. Набор в некоторых случаях включает вкладыш с инструкциями по введению универсального ингибитора семейства ErbB и соединения-ингибитора KRas G12C
20 формулы (I), формулы I-A или формулы I-B. Вкладыш может предоставлять пользователю набор инструкций по применению универсального ингибитора семейства ErbB в комбинации с соединением-ингибитором KRas G12C формулы (I), формулы I-A или формулы I-B.

25 ПРИМЕР А

Универсальные ингибиторы семейства ErbB синергически повышают активность ингибиторов KRas G12C в отношении клеточных линий, экспрессирующих KRas G12C

[0193] В данном примере проиллюстрировано, что комбинация предложенных соединений-ингибиторов KRas G12C формулы I, формулы I-A и формулы I-B или их
30 фармацевтически приемлемых солей (например, соединения, выбранного из соединений №1-678 или его фармацевтически приемлемых солей, например, соединений согласно примерам №234, 359, 478 или 507, или их фармацевтически приемлемых солей) и универсального ингибитора семейства ErbB или его фармацевтически приемлемой соли, или содержащей его фармацевтической композиции, синергически подавляет рост опухолевых клеточных линий,
35 экспрессирующих KRas G12C.

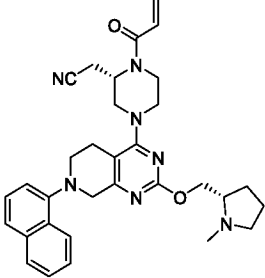
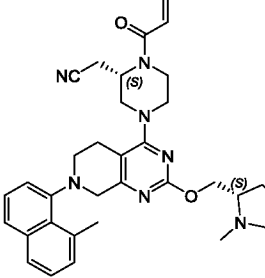
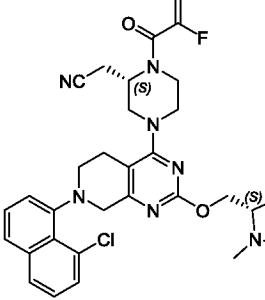
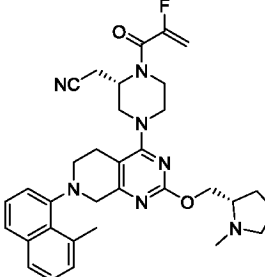
[0194] Подбирали панель из 9 клеточных линий рака легкого 1 клеточной линии колоректального рака, имевших мутации KRas G12C, для определения возможной синергической активности при объединении универсальных ингибиторов семейства ErbB с предложенными ингибиторами KRas G12C, описанными в настоящем документе. Коллекция включала 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), SW837 (ATCC CCL-235) и KYSE-410 (ECACC 94072023).

[0195] Исследования для определения индекса синергии для парных комбинаций в отношении каждой клеточной линии проводили в трех повторностях. В три 96-луночных планшета, а также в 4 лунки отдельного контрольного 96-луночного планшета для определения люминесценции на исходном уровне высевали 2000 клеток/лунка конкретной клеточной линии при общем объеме 90 мкл в подходящей для данной клеточной линии питательной среде, например, в среде RPMI 1640, дополненной 10% ЭБС или любыми специфическими реагентами, необходимыми для роста клеточной линии. Инкубировали планшеты в течение ночи при 37°C в атмосфере 5% CO₂.

[0196] В каждую из обозначенных лунок для определения исходного уровня добавляли по 30 мкл реагента Cell-Titer Glo (CTG; Promega Corporation) и инкубировали планшеты в течение 20 минут при встряхивании при комнатной температуре. Количественно оценивали люминесценцию на исходном уровне на мультимодальном планшет-ридере BMG ClarioStar согласно инструкциям производителя.

[0197] Получали набор рабочих маточных растворов лекарственного средства, разбавленных 1000X в 100% ДМСО, который включал 8 разных уровней разбавления предложенного ингибитора KRas G12C формулы (I) и 5 разных уровней разбавления универсального ингибитора семейства ErbB. Уровни разбавления ингибитора KRas G12C и универсального ингибитора семейства ErbB были разными для каждого конкретного соединения, но соответствовали примерно 3-6-кратному/последовательному разбавлению.

[0198] Предложенные ингибиторы KRas G12C, которые исследовали в данном примере, включали:

№ примера*	Структура
234	
359	
478	
507	

*№ примера относится к номеру примера каждого соединения, как описано в опубликованной международной заявке PCT WO2019099524.

[0199] Подготавливали планшет с 10X промежуточной дозировкой в бессывороточной среде RPMI, который содержал ряды с разбавленными по отдельности предложенным ингибитором KRas G12C формулы (I) или универсальным ингибитором ErbB. Кроме того, в качестве исследуемых образцов готовили матрицу из 40 комбинаций разбавленного предложенного ингибитора KRas G12C формулы (I), формулы I-A или формулы I-B и универсального ингибитора семейства ErbB.

[0200] В каждую соответствующую лунку в трех 96-луночных планшетах, в которые высевали соответствующие клеточные линии, приведенные выше, добавляли 10 мкл каждого из отдельных агентов в разбавлении 10X и 40 комбинаций, выбранных из

матрицы доз, и инкубировали планшеты в течение 72 часов при 37°C в атмосфере 5% CO₂. В каждую исследуемую лунку добавляли 30 мкл аликвоту реагента Cell-Titer Glo (CTG), инкубировали планшеты в течение 20 минут при встряхивании при комнатной температуре количественно оценивали люминесценцию на исходном уровне на
5 мультимодальном планшет-ридере BMG ClarioStar согласно инструкциям производителя.

[0201] Использовали файлы с исходными данными и метаданными в качестве входных файлов для вычисления эффекта в процентах для каждого условия обработки и анализировали при помощи четырех независимых математических эталонных
10 моделей, разработанных для определения возможной синергии двух исследуемых соединений: модели аддитивности Лева, модели независимости Блисса, модели максимального эффекта отдельного агента и ZIP.

[0202] Выходные данные каждой математической модели позволяли определять относительный индекс синергии. Данные, представленные в таблице 3, представляют собой совокупную сумму индексов аддитивности Лева, независимости Блисса,
15 максимального эффекта отдельного агента и ZIP («комплексный индекс синергии»).

Таблица 3

Комплексные индексы синергии для предложенных универсальных ингибиторов семейства ErbB в комбинации с предложенными ингибиторами KRas G12C формулы (I) в отношении клеточных линий KRas G12C

Универсальный ингибитор семейства ErbB	Афатиниб				Дакомитиниб		Эрлотиниб	Гефитиниб		Позиотиниб	Сапитиниб
	234	507	359	478	234	507	478	234	507	478	507
KRas G12C, № примера											
Клеточная линия											
H1373	46,5	37,5	25,5	29,0	42,9	46,0	-3,5	23,4	40,2	16,1	16,5
H1792	42,5	19,6	24,8	27,2	34,7	13,5	-15,4	12,7	2,1	41,6	15,8
H2030	65,6	43,9	32,2	29,4	45,7	33,9	26,9	32,1	25,2	18,6	35,5
H2122	HO	57,3	40,2	56,8	149,3	55,2	41,2	52,6	31,5	33,8	55,8
HCC1171	98,8	66,6	91,0	65,6	97,1	73,1	49,4	62,2	51,7	42,5	39,8
HCC44	22,0	6,7	19,6	11,5	53,3	-1,5	-40,3	-18,0	-6,0	9,6	3,0
LU99	39,9	16,7	23,7	11,0	32,1	11,8	-17,0	13,3	-4,8	18,6	10,3
SW1573	33,3	31,8	16,1	17,0	-26,6	16,5	-20,9	-2,6	-2,2	10,7	0,9
SW837	53,7	48,0	40,5	36,6	26,4	47,0	6,7	23,2	40,5	33,4	20,7
KYSE-410	HO	HO	28,6	21,3	HO	HO	7,7	HO	HO	35,3	HO

[0203] Комплексный индекс, составляющий 27 или более, интерпретировали как точное наличие синергии, при этом комплексный индекс от 17 до 26 указывает на возможную синергию. Полученные результаты демонстрируют, что синергический эффект наблюдался для комбинации разных универсальных ингибиторов семейства ErbB с предложенными соединениями-ингибиторами KRas G12C формулы (I) в отношении большинства клеточных линий, содержащих мутацию KRas G12C, перечисленных в таблице 1, которые в меньшей степени восприимчивы к лечению только агентом KRas G12C, тем самым была повышена восприимчивость клеточной линии KRas G12C к ингибитору KRas G12C.

ПРИМЕР В

Модели для оценки комбинаций ингибитора KRas G12C и универсального ингибитора семейства ErbB *in vivo*

[0204] Бестимусным/«голым» мышам с ослабленным иммунитетом в правый задний бок инокулировали клетки или выделенные у пациента образцы опухолей, имеющие мутацию KRas G12C. Когда объем опухоли достигал 200 – 400 мм³, делили мышей на четыре группы из 5-12 мышей. Первой группе вводили только носитель. Второй группе вводили дозу только ингибитора KRas G12C в концентрации, обеспечивающей максимальный биологический эффект или более низкий, по сравнению с максимальным, биологический эффект, в зависимости от клеточной линии и активности отдельного агента, которая не приводила к полной регрессии опухоли. Третьей группе вводили дозу только универсального ингибитора ErbB в концентрации, обеспечивающей максимальный биологический эффект или более низкий, по сравнению с максимальным, биологический эффект, в зависимости от клеточной линии и активности отдельного агента, которая также не приводила к полной регрессии опухоли. Четвертой группе вводили одну дозу ингибитора KRas G12C в комбинации с одной дозой универсального ингибитора семейства ErbB. Период лечения был разным для разных клеточных линий, но, как правило, составлял 21-35 дней. Измеряли размеры опухолей штангенциркулем каждые два-три дня и вычисляли объем опухоли по формуле: $0,5 \times (\text{длина} \times \text{ширина})^2$. Более высокая степень регрессии опухоли при использовании комбинации в указанной модели демонстрирует, что комбинированная терапия с большой вероятностью может обеспечивать клинически значимое благоприятное действие у субъектов после лечения по сравнению с лечением только ингибитором KRas G12C.

[0205] Например, в 1 день каждой из трех групп по 20 бестимусных/«голых» мышей в правую заднюю конечность инокулировали 5×10^6 клеток H2122, клеток KYSE-410 или клеток LU6405 (модель PDX). Когда объем опухоли достигал ~300 мм³ (11 день), 5

мышам в каждой из четырех групп вводили п.о. ежедневно в течение 21 дня: только носитель (10% каптизол), 100 мг/кг ингибитора KRas G12C, соединения 478 (10% каптизол в 50 мМ цитратном буфере, рН 5,0), 12,5 мг/кг универсального ингибитора семейства ErbB афатиниба (0,5% метилцеллюлоза/0,4% Tween-80) или 100 мг/кг ингибитора KRas G12C, соединения 478, и 12,5 мг/кг афатиниба. Измеряли объем опухолей в предварительно определенные дни, указанные ниже. Определяли средний объем опухоли у пяти мышей в каждой группе, значения указаны в таблицах 4а (клеточная линия H2122), 4b (клеточная линия KYSE-410) и 4с (клетки LU6405).

Таблица 4а

Средний объем опухолей (мм³) у мышей с опухолью H2122 после лечения отдельными агентами или комбинацией

День после имплантации	Носитель	Соединение 478	Афатиниб	Соединение 478 + Афатиниб
11	324,86	325,05	324,86	329,49
13	519,62	339,80	429,76	257,56
15	688,80	337,58	573,36	186,03
18	954,95	381,78	694,70	170,99
20	1126,81	462,40	850,85	174,29
22	1350,85	479,48	931,53	194,99
25	1504,56	492,76	1153,42	220,34
27	1574,31	541,06	1307,50	246,90
29	1343,95	537,14	1137,09	246,42
32	1491,71	547,06	1403,33	219,49
34	1559,70	546,96	1830,13	208,05

Таблица 4b

Средний объем опухолей (мм³) у мышей с опухолью KYSE-410 после лечения отдельными агентами или комбинацией

День после имплантации	Носитель	Соединение 478	Афатиниб	Соединение 478 + Афатиниб
11	308,24	307,30	311,84	313,08
14	333,98	274,64	199,20	137,64
16	388,62	311,34	135,30	77,84
18	418,14	297,62	114,40	49,02
21	420,80	338,18	114,08	34,60
23	494,66	320,42	132,92	33,40
25	519,48	358,68	141,90	27,22
28	577,98	459,20	144,36	24,60
30	673,74	441,60	166,46	21,12
32	738,70	480,62	163,92	21,92
35	889,72	543,02	181,68	18,12
37	905,00	525,86	198,34	18,57

Таблица 4с

Средний объем опухолей (мм³) у мышей с опухолью LU6405 после лечения отдельными агентами или комбинацией

День после имплантации	Носитель	Соединение 478	Афатиниб	Соединение 478 + Афатиниб
11	256,45	256,06	257,48	253,48
14	447,44	308,98	371,98	273,28
18	877,95	324,46	585,54	264,33
21	1215,89	329,09	775,75	199,62
25	1727,56	310,21	1056,23	168,34
28	1950,09	290,88	1197,31	144,99
32	2074,33	257,34	1540,74	82,99
34	2074,33	249,19	1655,49	53,55

[0206] Как показано в таблице 4а, введение соединения 478 или афатиниба в качестве единственного агента мышам с опухолью H2122 обеспечивало подавление роста опухоли на 85% и 41% на 22 день (10 день лечения), соответственно. Комбинация

универсального ингибитора семейства ErbB афатиниба и соединения 478 обеспечивала регрессию опухоли на 41% на 22 день.

[0207] Как показано в таблице 4b, введение соединения 478 в качестве единственного агента мышам с опухолью KYSE-410 обеспечивало подавление роста опухоли на 64% на 37 день (27 день лечения), при этом комбинация универсального ингибитора семейства ErbB афатиниба и соединения 478 обеспечивала регрессию опухоли на 93% на 37 день по сравнению с введением соединения 478 в качестве единственного агента.

[0208] Как показано в таблице 4c, введение соединения 478 в качестве единственного агента мышам с имплантатом LU6405 обеспечивало подавление роста опухоли на 96% на 34 день (24 день лечения), при этом комбинация универсального ингибитора семейства ErbB афатиниба и соединения 478 обеспечивала регрессию опухоли на 67% на 37 день по сравнению с введением соединения 478 в качестве единственного агента.

[0209] В схожем эксперименте в 1 день каждой из двух групп по 20 бестимусных/«голых» мышей в правую заднюю конечность инокулировали 5×10^6 клеток CR6256 или клеток CR2528 (модели PDX). Когда объем опухоли достигал $\sim 200 - 300 \text{ мм}^3$ (11 день), 5 мышам в каждой из первых двух групп вводили п.о. ежедневно в течение 21 дней: только носитель (10% каптизол) или 100 мг/кг ингибитора KRas G12C, соединения 478 (10% каптизол в 50 mM цитратном буфере, pH 5,0). Третьей группе мышей раз в три дня вводили 0,25 мг/кг и.п. универсального ингибитора семейства ErbB, антитела цетуксимаб (ФБР, pH 7,2), или 100 мг/кг ингибитора KRas G12C, соединения 478, п.о. и 0,25 мг/кг цетуксимаба и.п. раз в три дня. Измеряли объем опухолей в предварительно определенные дни, указанные ниже. Определяли средний объем опухоли у пяти мышей в каждой группе, значения указаны в таблицах 5a (клеточная линия CR6256) и 5b (клеточная линия CR2528).

Таблица 5а

Средний объем опухолей (мм³) у мышей с опухолью CR6258 после лечения отдельными агентами или комбинацией

День после имплантации	Носитель	Соединение 478	Цетуксимаб	Соединение 478 + Цетуксимаб
11	187,38	190,54	187,77	192,96
14	330,09	253,11	258,50	270,22
18	510,20	256,91	321,93	277,94
21	773,12	252,05	390,52	257,98
25	1135,07	201,00	503,75	90,49
28	1473,99	128,77	571,30	40,33
32	1638,23	77,44	652,14	26,89
35	1775,29	56,15	678,49	0,00
39	1740,94	44,24	768,49	0,00
42	1965,90	41,80	890,83	0,00
46	1995,68	29,92	975,10	0,00
49	2469,47	19,79	1233,04	0

Таблица 5б

Средний объем опухолей (мм³) у мышей с опухолью CR2528 после лечения отдельными агентами или комбинацией

День после имплантации	Носитель	Соединение 478	Цетуксимаб	Соединение 478 + Цетуксимаб
11	264,96	265,11	266,03	265,85
14	449,44	350,48	450,64	313,82
17	671,85	434,64	616,52	347,80
20	1407,65	656,73	1208,84	352,92
24	1796,07	950,91	1924,82	353,44
27	1776,55	1252,80	2424,63	330,12
31	2215,54	1713,13	2741,36	237,44
34		2757,63		222,67
38				220,78
40				184,11

[0210] Как показано в таблице 5а, введение соединения 478 в качестве единственного агента мышам с имплантатом CR6258 обеспечивало регрессию опухоли на 71% на 37

день (27 день лечения), при этом комбинация универсального ингибитора семейства ErbB цетуксимаба и соединения 478 обеспечивала полный ответ, или регрессию опухоли на 100%, на 37 день по сравнению с введением соединения 478 в качестве единственного агента.

[0211] Как показано в таблице 5b, введение соединения 478 в качестве единственного агента мышам с имплантатом CR2528 не обеспечивало противоопухолевую активность на 34 день (24 день лечения), при этом комбинация универсального ингибитора семейства ErbB цетуксимаба и соединения 478 обеспечивала регрессию опухоли на 31%, на 37 день по сравнению с введением соединения 478 в качестве единственного агента.

[0212] В еще одном эксперименте в 1 день каждый из двух групп по 20 бестимусных/«голых» мышей в правую заднюю конечность инокулировали 5×10^6 клеток H2122 или клеток KYSE-410. Когда объем опухоли достигал $\sim 300 \text{ мм}^3$ (11 день), 5 мышам в каждой из четырех групп вводили п.о. ежедневно в течение 21 дней: только носитель (10% каптизол) или 100 мг/кг ингибитора KRas G12C, соединения 478 (10% каптизол в 50 мМ цитратном буфере, pH 5,0). Третьей группе из 5 мышей вводили раз в семь дней 48 мг/кг и.п. универсального ингибитора семейства ErbB тарлоксотиниба (10 мг/кг бета-циклодекстрина) или 100 мг/кг ингибитора KRas G12C, соединения 478, п.о. и 48 мг/кг тарлоксотиниба и.п. раз в семь дней. Измеряли объем опухолей в предварительно определенные дни, указанные ниже. Определяли средний объем опухоли у пяти мышей в каждой группе, значения указаны в таблицах 6a (клеточная линия KYSE-410) и 6b (клеточная линия H2122).

Таблица 6a

Средний объем опухолей (мм^3) у мышей с опухолью KYSE-410 после лечения отдельными агентами или комбинацией

День после имплантации	Носитель	Соединение 478	Тарлоксотиниб	Соединение 478 + Тарлоксотиниб
11	225,71	231,53	233,57	237,74
19	310,33	237,61	40,90	32,96
26	367,27	273,90	28,99	23,87
33	456,50	306,12	20,30	14,08
40	579,80	334,72	20,81	10,12
47	646,54	354,97	14,67	10,67
54	854,31	431,28	19,20	7,87
61	1129,53	488,08	15,55	7,73

Таблица 6b

Средний объем опухолей (мм³) у мышей с опухолью H2122 после лечения отдельными агентами или комбинацией

День после имплантации	Носитель	Соединение 478	Тарлоксотиниб	Соединение 478 + Тарлоксотиниб
11	313,60	314,62	305,56	296,06
14	395,56	281,54	287,64	163,54
18	494,74	233,12	380,02	101,60
21	650,72	277,28	374,78	91,42
26	749,66	252,14	443,76	72,12
28	887,98	277,48	450,62	50,80
32	1027,62	269,90	466,00	66,14
35	1151,30	254,30	471,26	56,78
39	1202,5	276	544,78	63,38
43	1232,14	286,56	507,6	53,46
46	1243,74	304,9	640,975	62,34

[0213] Как показано в таблице 6a, введение соединения 478 в качестве единственного агента мышам с имплантатом KYSE-410 обеспечивало подавление роста опухоли на 71% на 61 день (50 день лечения), при этом комбинация универсального ингибитора семейства ErbB цетуксимаба и соединения 478 обеспечивала регрессию опухоли на 97% на 61 день по сравнению с введением соединения 478 в качестве единственного агента.

[0214] Как показано в таблице 6b, введение соединения 478 в качестве единственного агента мышам с имплантатом H2122 обеспечивало регрессию опухоли на 3% на 46 день (35 день лечения), при этом комбинация универсального ингибитора семейства ErbB цетуксимаба и соединения 478 обеспечивала регрессию опухоли на 79% на 37 день по сравнению с введением соединения 478 в качестве единственного агента.

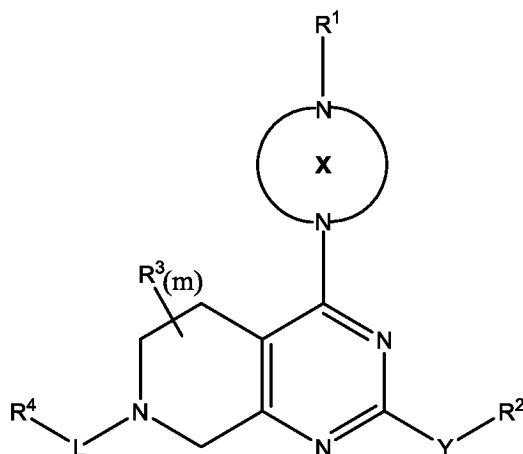
[0215] Полученные результаты демонстрируют, что каждый из способов комбинированной терапии обеспечивал повышенный уровень подавления роста опухоли по сравнению с любым из агентов по отдельности, что подтверждает повышенную противоопухолевую эффективность комбинации *in vivo*.

[0216] Следует понимать, что несмотря на то, что изобретение было описано совместно с конкретными вариантами реализации, возможны его дополнительные модификации, и предполагается, что настоящая заявка охватывает любые измененные варианты, применения или адаптации изобретения, соответствующие, в

целом, основным принципам изобретения, включая отклонения от настоящего изобретения, которые соответствуют известной или общепринятой практике в области техники, к которой относится изобретения, и изменения, которые могут быть применены к ключевым отличительным признакам, приведенным выше в настоящем документе, а также к объему последующей прилагаемой формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества комбинации универсального ингибитора семейства EgrB и ингибитора KRAS G12C формулы (I):



Формула (I)

или его фармацевтически приемлемой соли;

где:

- 10 X представляет собой 4-12-членное насыщенное или частично насыщенное моноциклическое, мостиковое или спироциклическое кольцо, причем насыщенное или частично насыщенное моноциклическое кольцо необязательно замещено одним или более R⁸;
- Y представляет собой связь, O, S или NR⁵;
- 15 R¹ представляет собой -C(O)C(R^A) \equiv C(R^B)_p или -SO₂C(R^A) \equiv C(R^B)_p;
- R² представляет собой водород, алкил, гидроксиалкил, дигидроксиалкил, алкиламинилалкил, диалкиламинилалкил, -Z-NR⁵R¹⁰, гетероцикл, гетероциклилалкил, арил, гетероарил или гетероарилалкил, причем каждый из Z, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила может
- 20 быть необязательно замещен одним или более R⁹;
- каждый Z представляет собой C1 – C4 алкилен;
- каждый R³ независимо представляет собой C1 – C3 алкил, оксо, галогеналкил, гидроксил или галоген;
- L представляет собой связь, -C(O)- или C1 – C3 алкилен;
- 25 R⁴ представляет собой водород, циклоалкил, гетероциклил, арил, аралкил или гетероарил, причем каждый из циклоалкила, гетероциклила, арила, аралкила и гетероарила может быть необязательно замещен одним или более R⁶, R⁷ или R⁸;
- каждый R⁵ независимо представляет собой водород или C1 – C3 алкил;

R^6 представляет собой циклоалкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, арил или гетероарил, причем каждый из циклоалкила, гетероциклила, арила или гетероарила может быть необязательно замещен одним или более R^7 ;

каждый R^7 независимо представляет собой галоген, гидроксил, C1 – C6 алкил, циклоалкил, алкокси, галогеналкил, амино, циано, гетероалкил, гидроксиалкил или Q-галогеналкил, причем Q представляет собой O или S;

R^8 представляет собой оксо, C1 – C3 алкил, C2 – C4 алкинил, гетероалкил, циано, -C(O)OR⁵, -C(O)N(R⁵)₂, -N(R⁵)₂, причем C1 – C3 алкил может быть необязательно замещен циано, галогеном, -OR⁵, -N(R⁵)₂ или гетероарилом;

каждый R^9 независимо представляет собой водород, оксо, ацил, гидроксил, гидроксиалкил, циано, галоген, C1 – C6 алкил, аралкил, галогеналкил, гетероалкил, циклоалкил, гетероциклилалкил, алкокси, диалкиламинил, диалкиламидоалкил или диалкиламинилалкил, причем C1 – C6 алкил может быть необязательно замещен циклоалкилом;

каждый R^{10} независимо представляет собой водород, ацил, C1 – C3 алкил, гетероалкил или гидроксиалкил;

R^{11} представляет собой галогеналкил;

R^A отсутствует или представляет собой водород, дейтерий, циано, галоген, C1 - C3 алкил, галогеналкил, гетероалкил, -C(O)N(R⁵)₂ или гидроксиалкил;

каждый R^B независимо представляет собой водород, дейтерий, циано, C1 – C3 алкил, гидроксиалкил, гетероалкил, C1 – C3 алкокси, галоген, галогеналкил, -ZNR⁵R¹¹, -C(O)N(R⁵)₂, -NHC(O)C1 – C3 алкил, -CH₂NHC(O)C1 – C3 алкил, гетероарил, гетероарилалкил, диалкиламинилалкил или гетероциклилалкил, причем гетероциклильная часть замещена одним или более заместителями, независимо
выбранными из галогена, гидроксила, алкокси и C1 – C3 алкила, при этом гетероарил или гетероарильная часть гетероарилалкила необязательно замещен(-а) одним или более R^7 ;

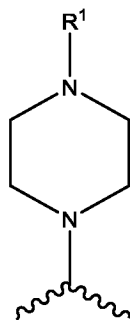
если \equiv представляет собой тройную связь, то R^A отсутствует, R^B присутствует, и r равен одному,

или если \equiv представляет собой двойную связь, то R^A присутствует, R^B присутствует, и r равен двум, или R^A , R^B и атомы углерода, к которым они присоединены, образуют 5-8-членный частично насыщенный циклоалкил, необязательно замещенный одним или более R^7 ;

m равен нулю или представляет собой целое число от 1 до 2; и

r равен одному или двум.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что R^1 -X представляет собой:



где пиперазинильное кольцо необязательно замещено R⁸.

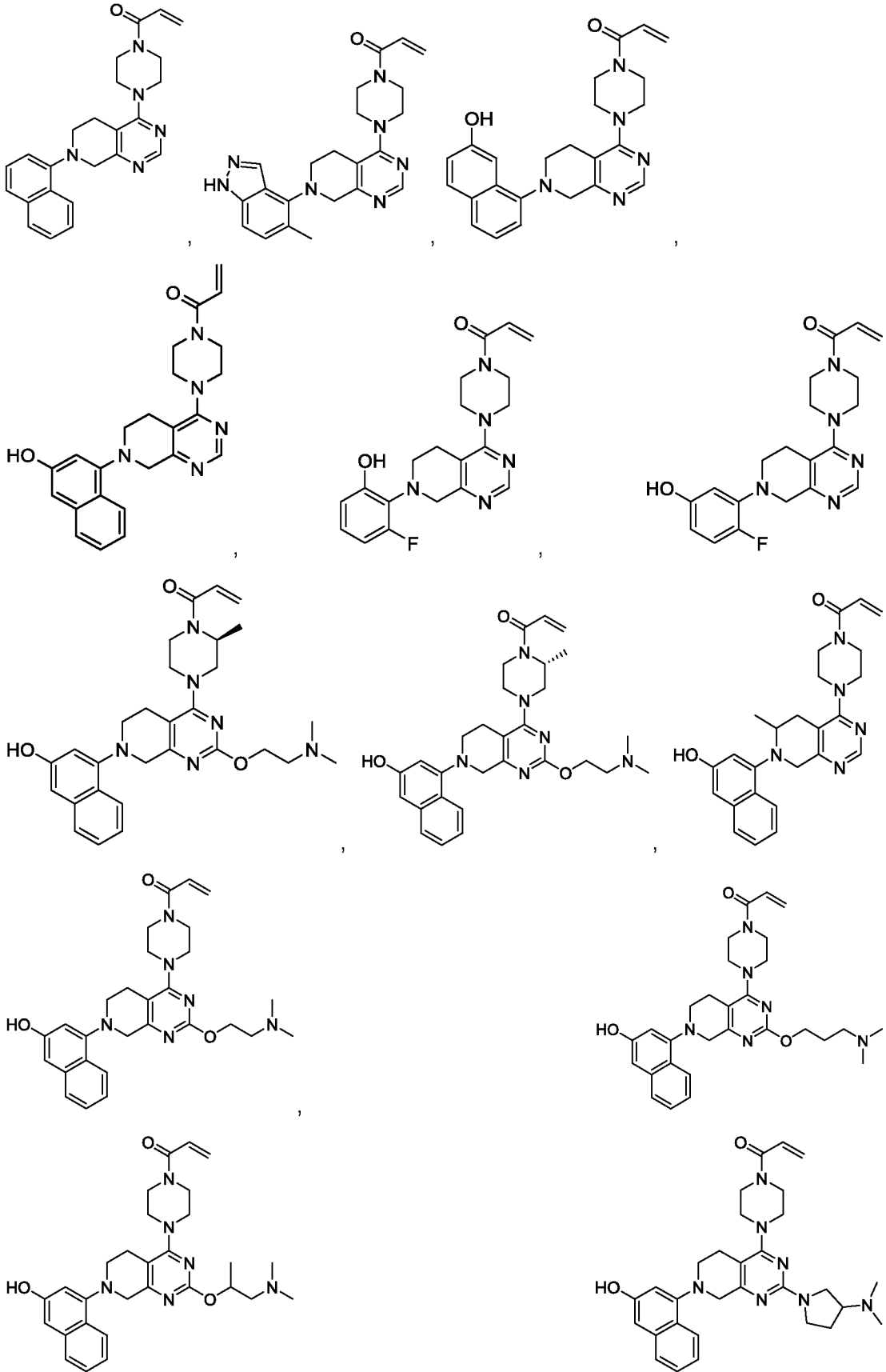
3. Способ по п.2, отличающийся тем, что R¹ представляет собой - C(O)C(R^A) \equiv C(R^B)_p.
- 5 4. Способ по п.3, отличающийся тем, что \equiv представляет собой тройную связь, и R^A отсутствует, p равен одному, и R^B представляет собой C1 – C3 алкил, гидроксиалкил или C1 – C3 алкокси.
5. Способ по п.3, отличающийся тем, что \equiv представляет собой двойную связь, R^A представляет собой водород, и R^B представляет собой водород.
- 10 6. Способ по п.3, отличающийся тем, что \equiv представляет собой двойную связь, и R^A представляет собой водород, p равен двум, и по меньшей мере один R^B независимо представляет собой дейтерий, циано, галоген, галогеналкил, гидроксиалкил, гетероалкил, гетероарил, гетероарилалкил, -ZNR⁵R¹¹, -C(O)N(R⁵)₂, -NHC(O)C1 – C3 алкил или гетероциклилалкил, где гетероциклильная часть замещена
- 15 одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, алкокси или C1 – C3 алкила.
7. Способ по п.6, отличающийся тем, что по меньшей мере один R^B представляет собой галоген.
8. Способ по п.6, отличающийся тем, что по меньшей мере один R^B представляет
- 20 собой галогеналкил.
9. Способ по п.6, отличающийся тем, что по меньшей мере один R^B представляет собой -ZNR⁵R¹¹.
10. Способ по п.9, отличающийся тем, что Z представляет собой метилен, R⁵ представляет собой метил, и R¹¹ представляет собой трифторметил.
- 25 11. Способ по п.6, отличающийся тем, что по меньшей мере один R^B представляет собой циано.
12. Способ по п.6, отличающийся тем, что по меньшей мере один R^B представляет собой гидроксиалкил.
13. Способ по п.6, отличающийся тем, что по меньшей мере один R^B представляет
- 30 собой гетероалкил.

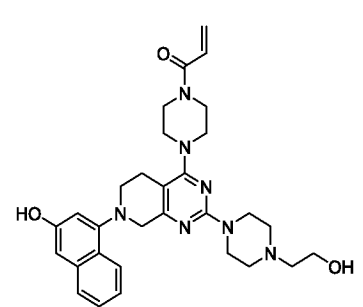
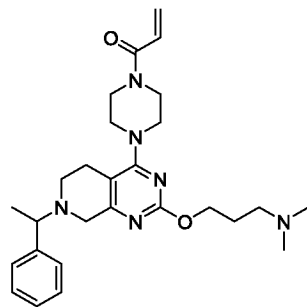
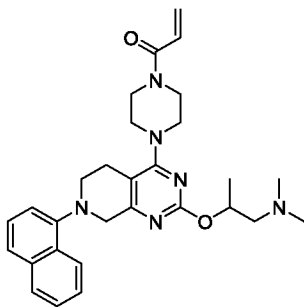
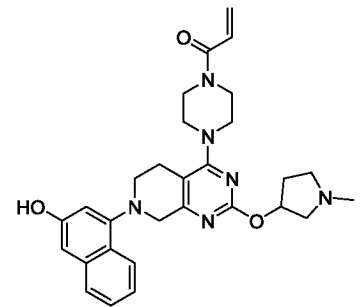
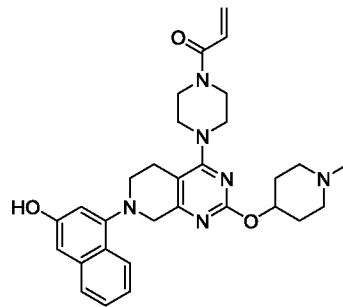
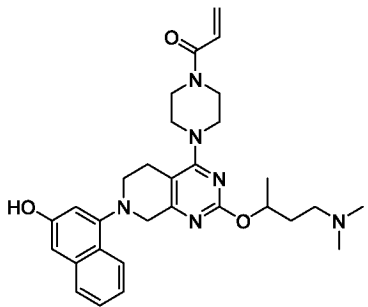
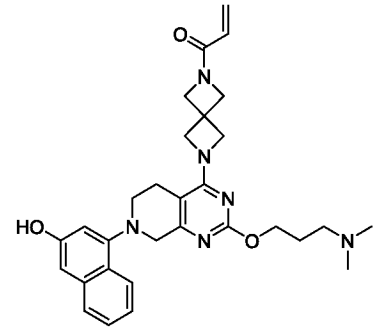
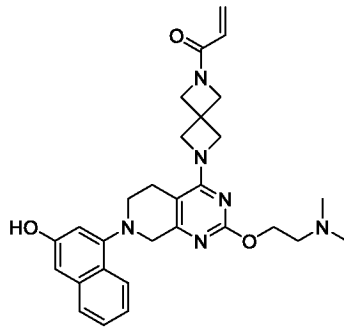
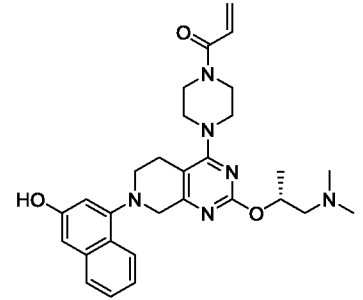
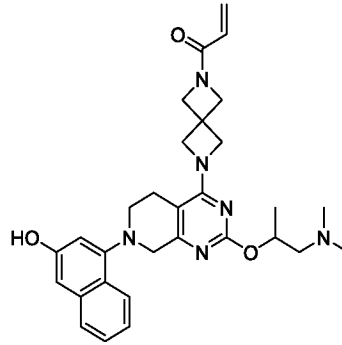
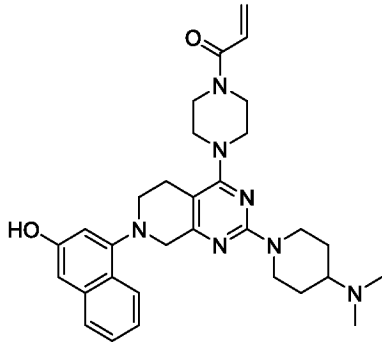
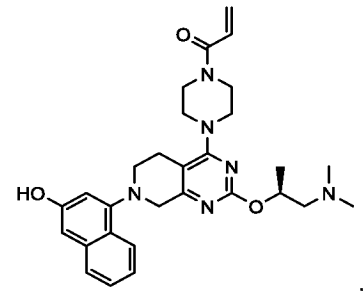
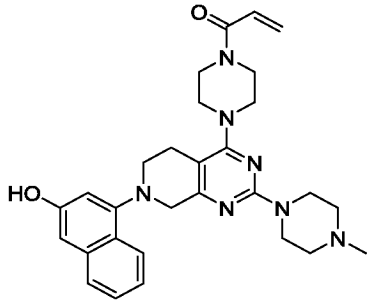
14. Способ по п.13, отличающийся тем, что указанный гетероалкил представляет собой метоксиметил.
15. Способ по п.6, отличающийся тем, что по меньшей мере один R^B представляет собой $-C(O)N(R^5)_2$, где каждый R^5 представляет собой водород.
- 5 16. Способ по п.6, отличающийся тем, что по меньшей мере один R^B представляет собой $-C(O)N(R^5)_2$, где каждый R^5 представляет собой C1 – C3 алкил.
17. Способ по п.6, отличающийся тем, что по меньшей мере один R^B представляет собой гетероарил, необязательно замещенный одним или более R^7 .
18. Способ по п.17, отличающийся тем, что указанный гетероарил представляет собой пирролил, имидазолил, пиразолил, триазолил, пиридил, пиридазинил, 10 пиридинил, пиразинил или триазинил, каждый из которых замещен одним или более R^7 .
19. Способ по п.6, отличающийся тем, что по меньшей мере один R^B представляет собой гетероарилалкил, необязательно замещенный одним или более R^7 .
- 15 20. Способ по п.19, отличающийся тем, что гетероарильная часть в гетероарилалкиле представляет собой пирролил, имидазолил, пиразолил, триазолил, пиридил, пиридазинил, пиридинил, пиразинил или триазинил, каждый из которых необязательно замещен одним или более R^7 .
21. Способ по п.6, отличающийся тем, что по меньшей мере один R^B представляет собой гетероциклилалкил, замещенный одним или более R^7 .
- 20 22. Способ по п.21, отличающийся тем, что гетероциклильная часть в гетероциклилалкиле представляет собой азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил или морфолинил, каждый из которых замещен одной или более группами, независимо выбранными из галогена, гидроксила, алкокси или C1 – C3 алкила.
- 25 23. Способ по любому из пп. 6-22, отличающийся тем, что указанная двойная связь имеет E-конфигурацию.
24. Способ по любому из пп. 6-22, отличающийся тем, что указанная двойная связь имеет Z-конфигурацию.
25. Способ по п.6, отличающийся тем, что $\overset{\text{-----}}{\parallel}$ представляет собой двойную связь, и r равен двум, каждый R^B представляет собой водород, и R^A представляет собой дейтерий, циано, галоген, галогеналкил, гетероалкил, $-C(O)N(R^5)_2$ или гидроксиалкил.
- 30 26. Способ по п.25, отличающийся тем, что R^A представляет собой галоген.
27. Способ по п.25, отличающийся тем, что R^A представляет собой галогеналкил.
- 35 28. Способ по п.25, отличающийся тем, что R^A представляет собой циано.
29. Способ по п.25, отличающийся тем, что R^A представляет собой гетероалкил.

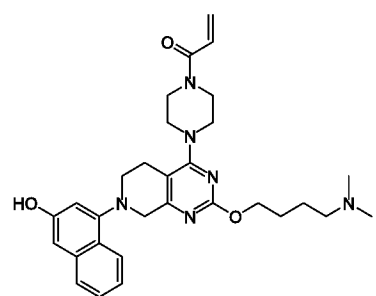
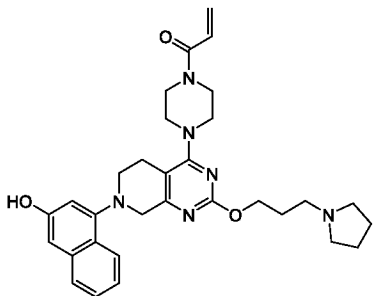
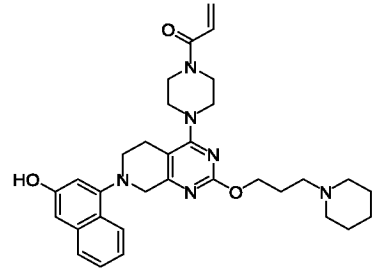
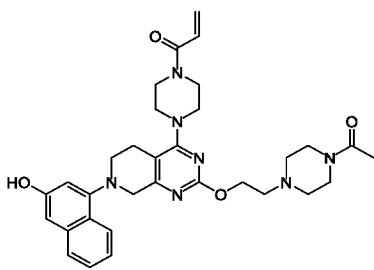
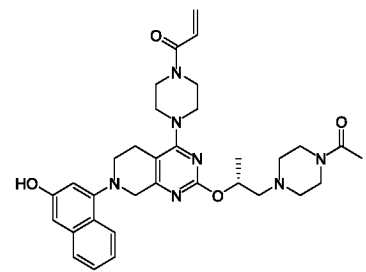
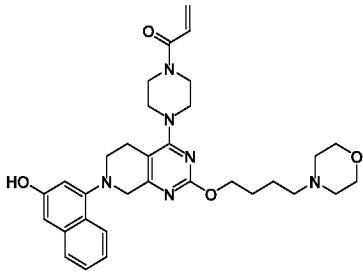
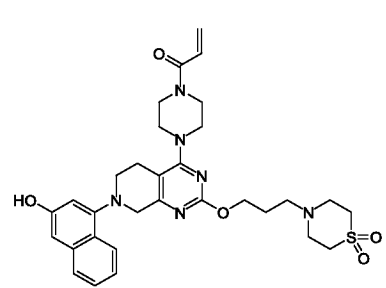
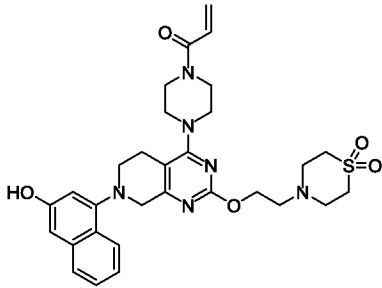
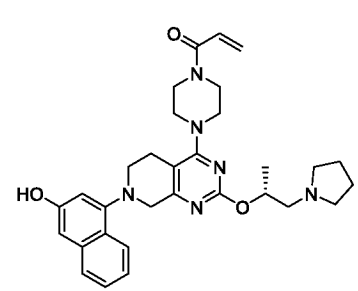
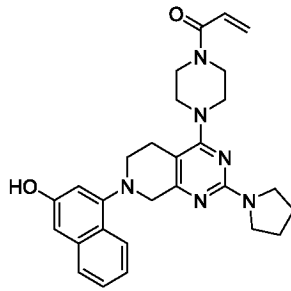
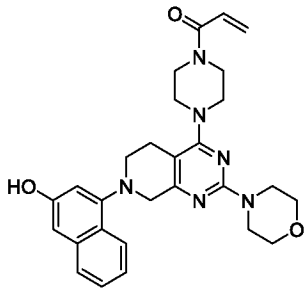
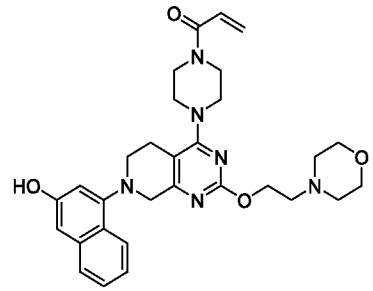
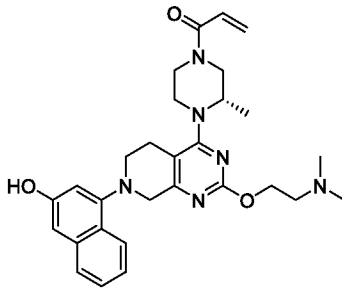
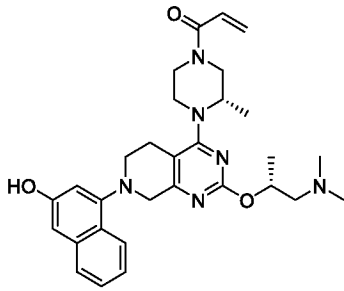
30. Способ по п.29, отличающийся тем, что указанный гетероалкил представляет собой метоксиметил.
31. Способ по п.29, отличающийся тем, что указанный гетероалкил представляет собой алкокси.
- 5 32. Способ по п.25, отличающийся тем, что R^A представляет собой $-C(O)N(R^5)_2$, где каждый R^5 представляет собой водород.
33. Способ по п.25, отличающийся тем, что R^A представляет собой гидроксилалкил.
34. Способ по п.2, отличающийся тем, что $\overset{\text{-----}}{\parallel}$ представляет собой двойную связь, и r равен двум, один из R^B представляет собой водород, второй R^B
- 10 представляет собой диалкиламинилалкил, и R^A представляет собой галоген.
35. Способ по п.2, отличающийся тем, что $\overset{\text{-----}}{\parallel}$ представляет собой двойную связь, и r равен двум, каждый R^B представляет собой дейтерий, и R^A представляет собой дейтерий.
36. Способ по п.2, отличающийся тем, что если $\overset{\text{-----}}{\parallel}$ представляет собой
- 15 двойную связь, и r равен двум, то один из R^B представляет собой водород, и R^A и один из R^B совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 5-8-членный частично насыщенный циклоалкил, замещенный оксо.
37. Способ по любому из пп. 2-36, отличающийся тем, что Y представляет собой O .
38. Способ по любому из пп. 2-37, отличающийся тем, что R^2 выбран из группы,
- 20 состоящей из гидроксилалкила, алкиламинилалкила, диалкиламинилалкила, $-ZNR^5R^{10}$, гетероциклила и гетероциклилалкила, где каждый из Z , гетероциклила или гетероциклилалкила независимо необязательно замещен R^9 .
39. Способ по п.38, отличающийся тем, что R^2 представляет собой гетероциклилалкил, необязательно замещенный одним или более R^9 .
- 25 40. Способ по п.39, отличающийся тем, что указанный гетероциклил в гетероциклилалкиле независимо представляет собой азетидинил, метилазетидинил, дифторазетидинил, тетрагидропиран, пирролидинил, метилпирролидинил, диметилпирролидинил, изопропилпирролидинил, циклоалкилалкилпирролидинил, гидроксипирролидинил, фторпирролидинил, дифторпирролидинил, (N-
- 30 метил)фторпирролидинил, (N-метил)дифторпирролидинил, метоксиэтилпирролидинил, (N-метил)метоксипирролидинил, пиперазинил, диметиламинилпирролидинил, морфолинил, метилморфолинил, 1,4-оксазепанил, пиперидинил, метилпиперидинил, ацилпиперидинил, цианопиперидинил, циклоалкилпиперидинил, галогенпиперидинил, дигалогенпиперидинил, фторпиперидинил, дифторпиперидинил, алкоксипиперидинил,
- 35 пирролидонил, пиперидонил, тиоморфолинил-1,1-диоксид, 3-

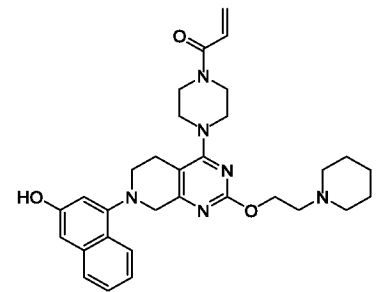
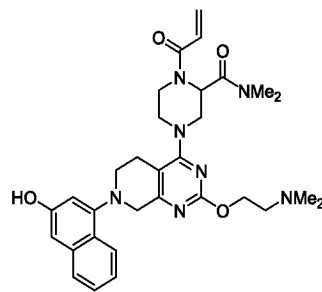
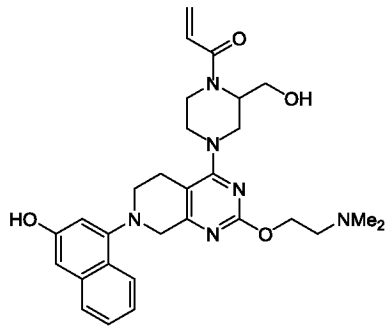
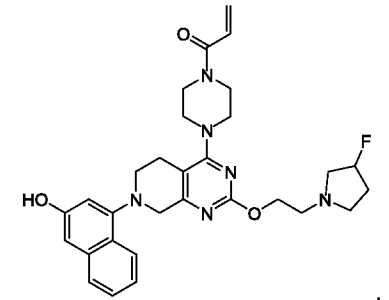
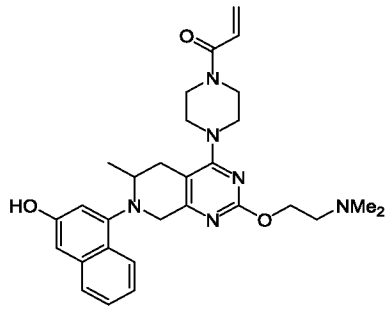
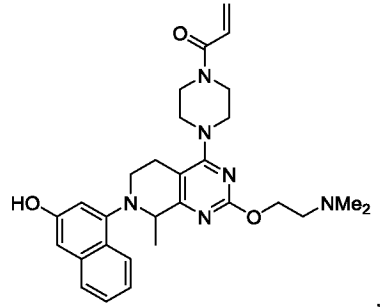
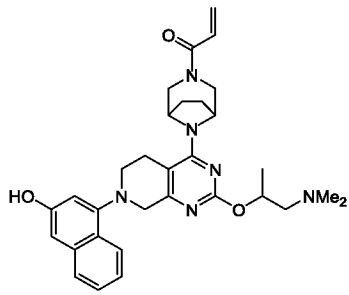
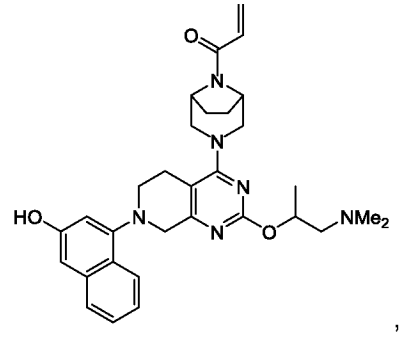
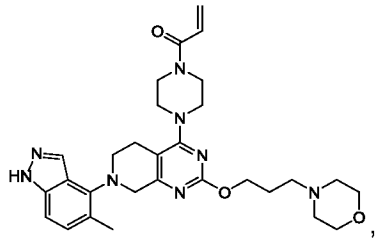
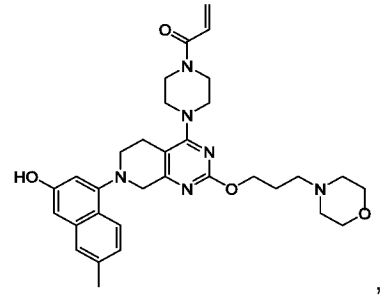
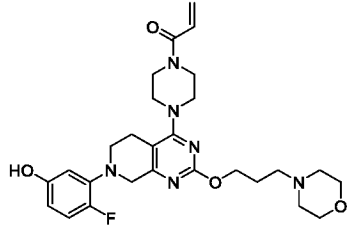
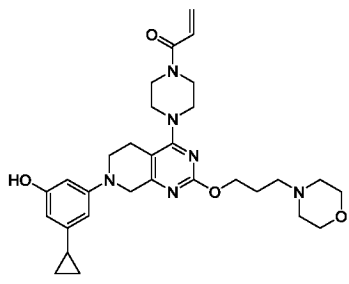
азабицикло[3.1.0]гексанил, окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил или азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил.

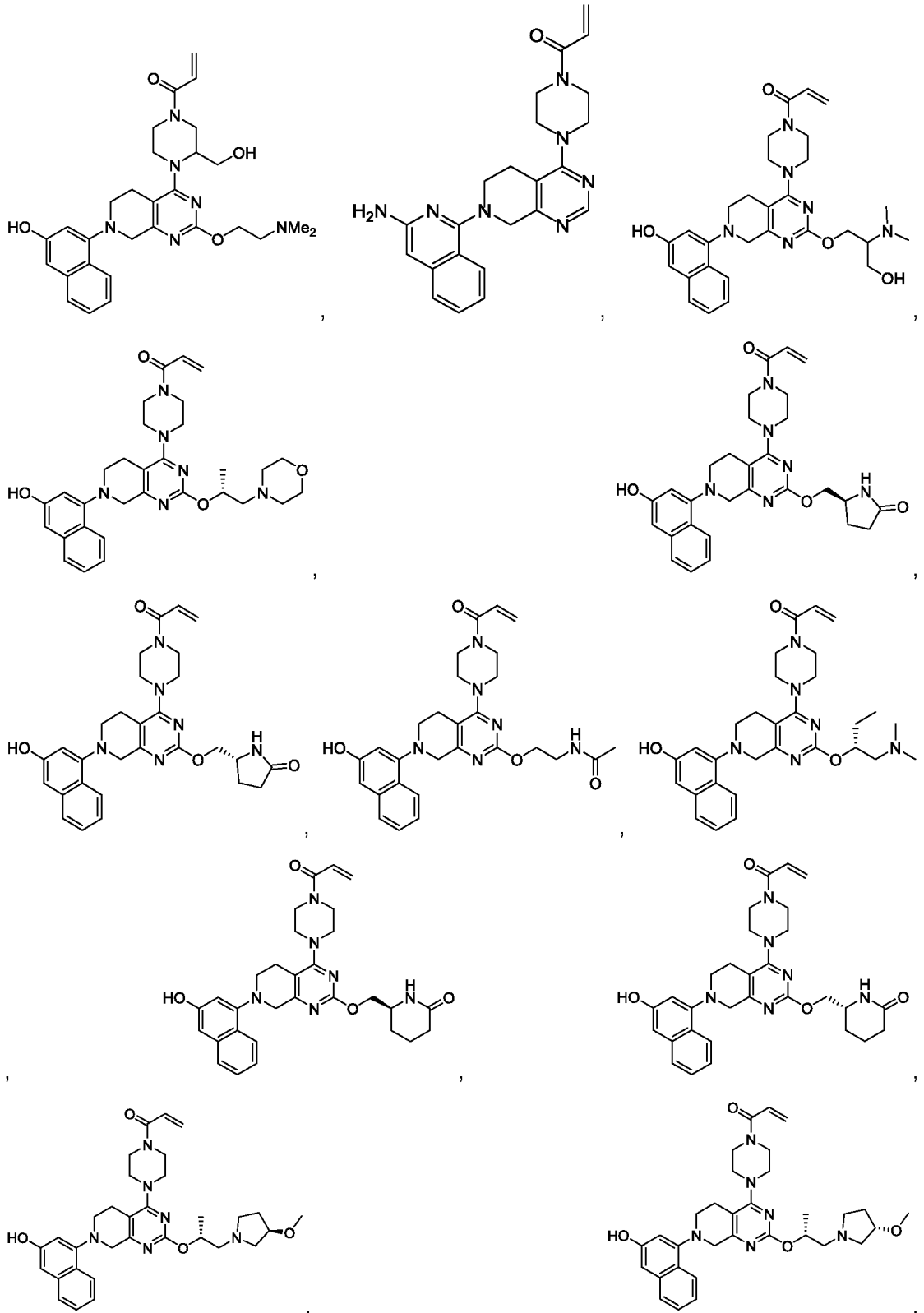
41. Способ по п.40, отличающийся тем, что указанный (N-метил)дифторпирролидинил представляет собой 3,3-дифтор-1-метилпирролидинил.
- 5 42. Способ по п.40, отличающийся тем, что указанный гетероциклил представляет собой N-метилпирролидинил.
43. Способ по п.38, отличающийся тем, что R^2 представляет собой диалкиламинилалкил, необязательно замещенный одним или более R^9 .
44. Способ по любому из пп. 2-43, отличающийся тем, что R^4 представляет собой 10 арил, необязательно замещенный одним или более R^7 .
45. Способ по п.44, отличающийся тем, что указанный арил выбран из группы, состоящей из фенила и нафтила, необязательно замещенных одним или более R^7 .
46. Способ по п.45, отличающийся тем, что каждый указанный фенил и нафтил необязательно замещен одним или более R^7 , выбранными из группы, состоящей из 15 галогена, гидроксила, циано, C1- C6 алкила, галогеналкила, Q-галогеналкила и алкокси.
47. Способ по п.46, отличающийся тем, что R^7 выбран из группы, состоящей из галогена, галогеналкила, метила, изопропила, метокси, Q-галогеналкила, гидроксила и циано.
- 20 48. Способ по любому из пп. 2-43, отличающийся тем, что R^4 представляет собой гетероарил.
49. Способ по любому из пп. 2-43, отличающийся тем, что R^4 представляет собой аралкил, необязательно замещенный одним или более R^7 .
50. Способ по любому из пп. 2-49, отличающийся тем, что m равен нулю.
- 25 51. Способ по любому из пп. 2-50, отличающийся тем, что L представляет собой связь.
52. Способ по любому из пп. 2-51, отличающийся тем, что R^8 представляет собой гетероалкил, C2-C4 алкинил или C1 – C3 алкил, необязательно замещенный $-OR^5$, циано или гетероарилом.
- 30 53. Способ по п.52, отличающийся тем, что R^8 представляет собой C1 – C3 алкил, необязательно замещенный циано.
54. Способ по п.52, отличающийся тем, что R^8 представляет собой цианометил.
55. Способ по любому из пп. 52-54, отличающийся тем, что X замещен одним R^8 .
56. Способ по п.1, отличающийся тем, что указанный ингибитор KRas G12C 35 представляет собой:

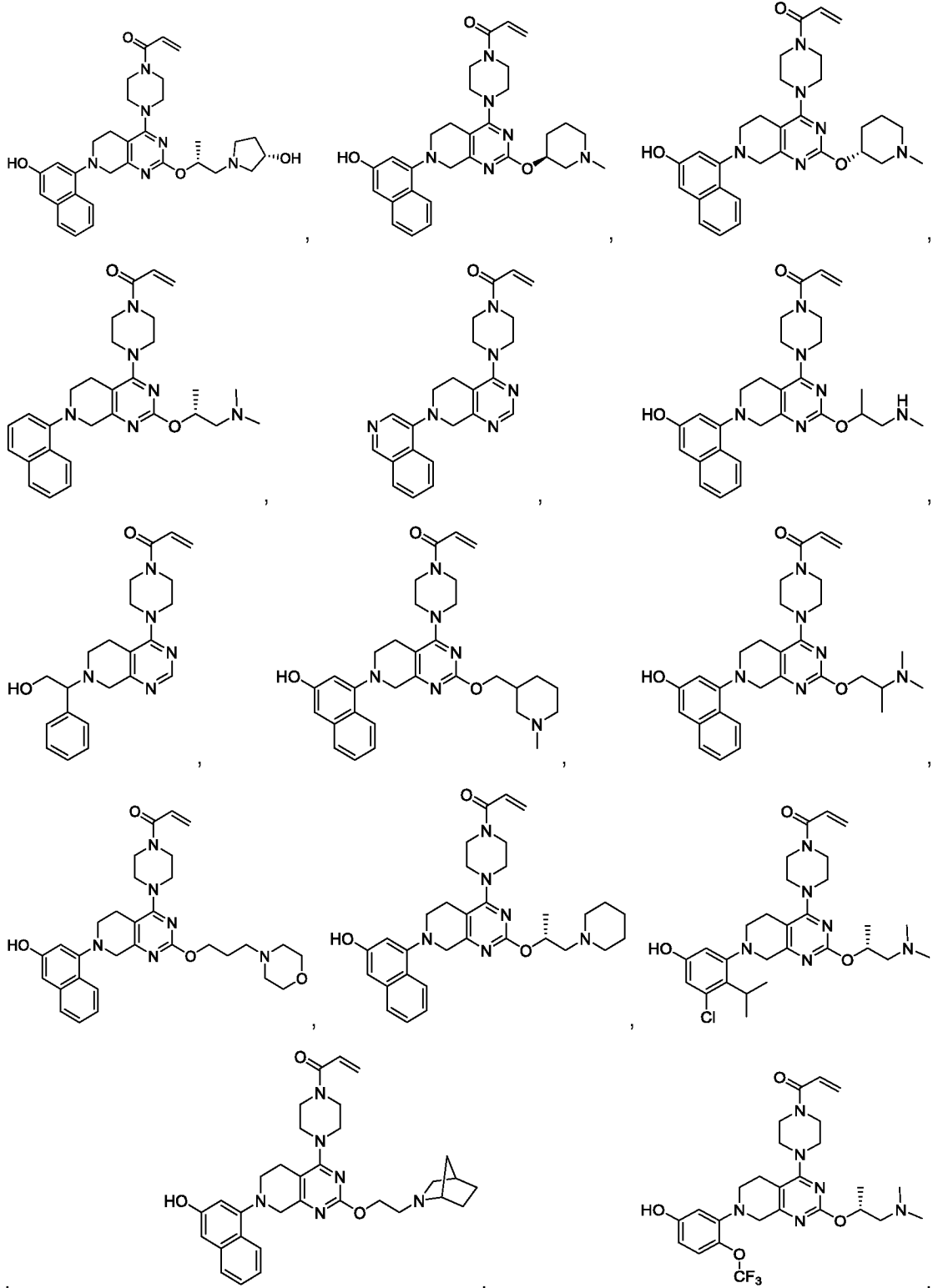


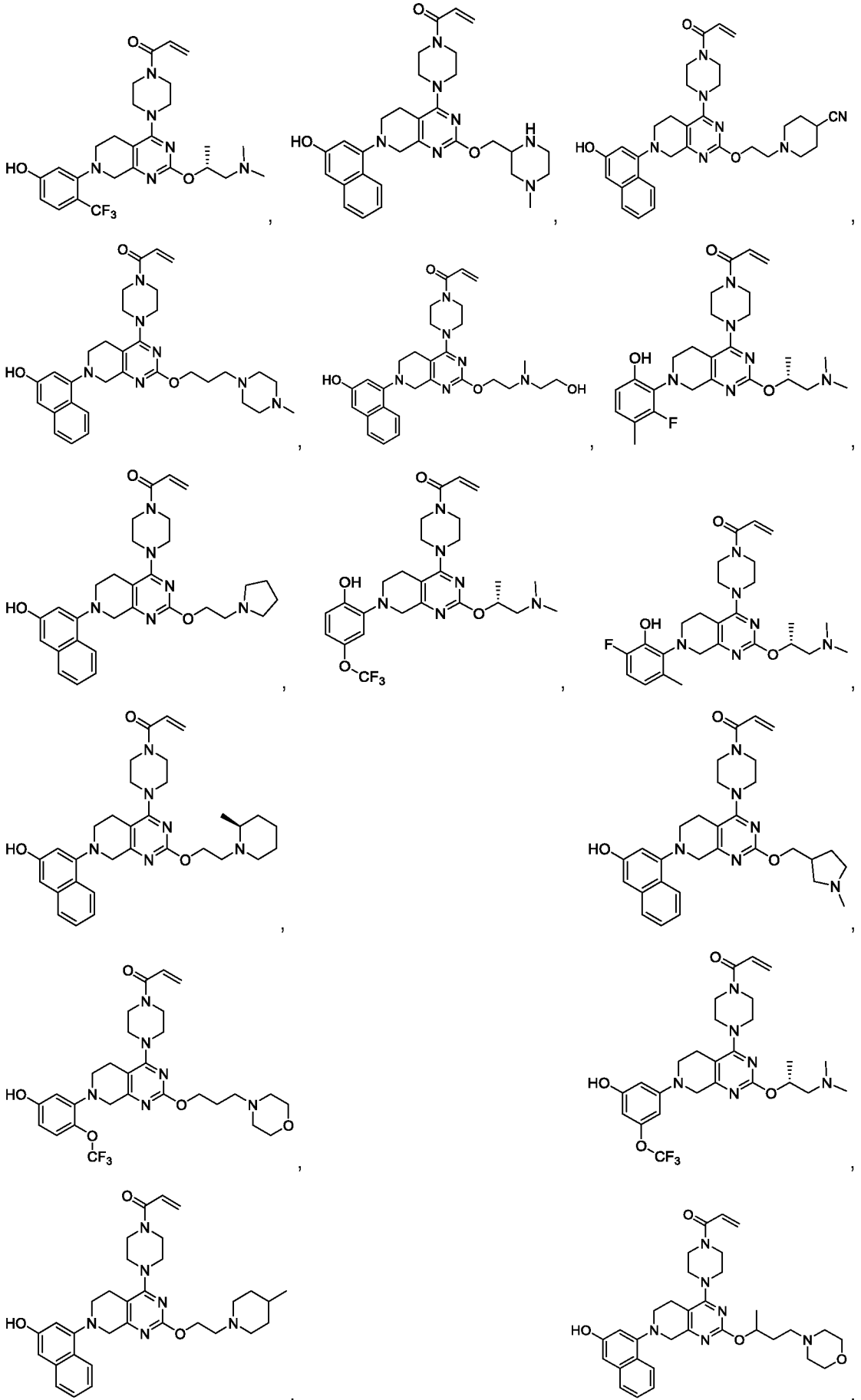


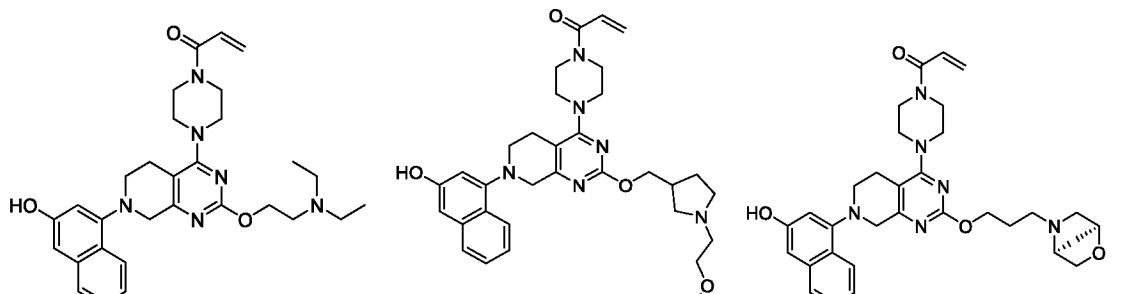
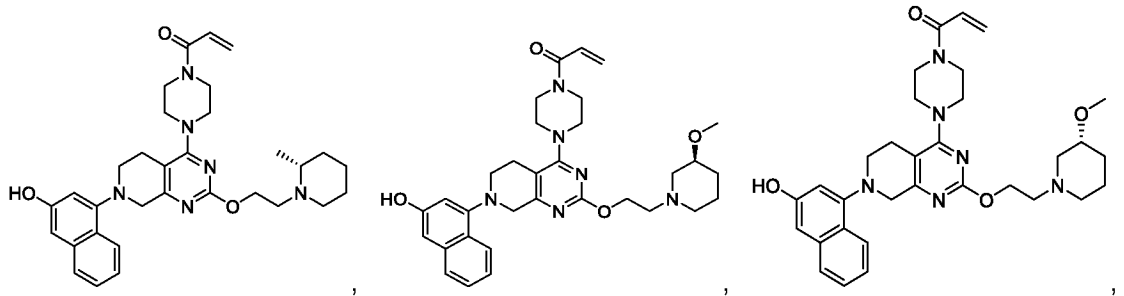
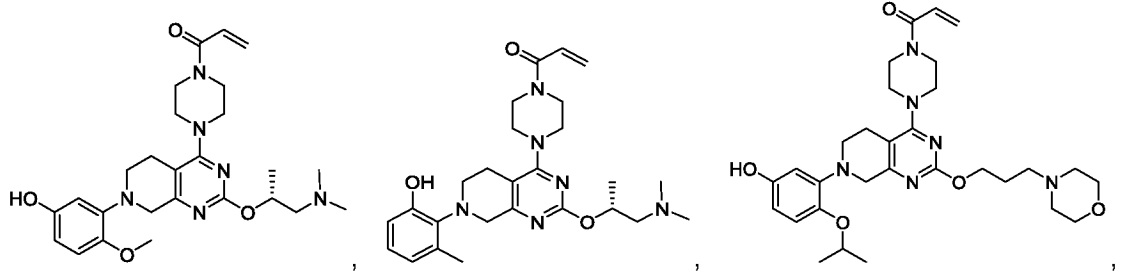


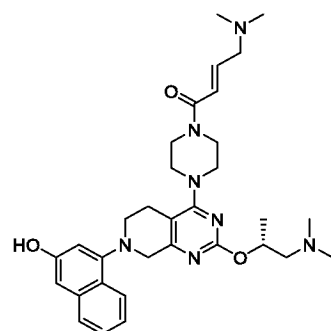
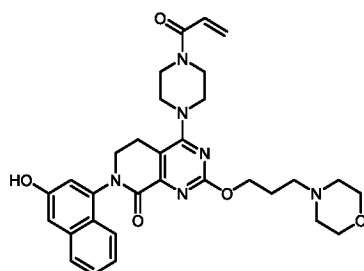
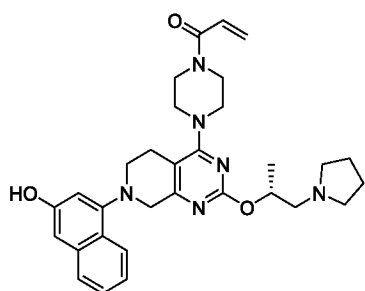
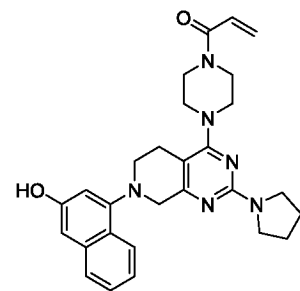
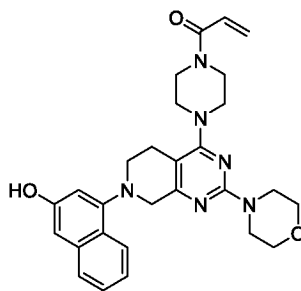
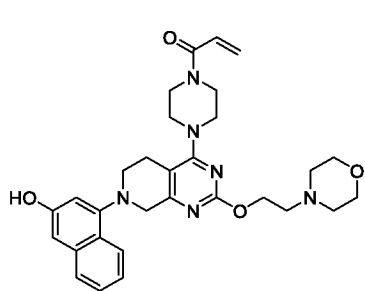
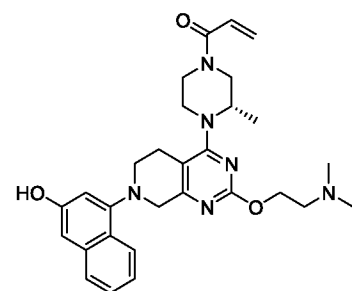
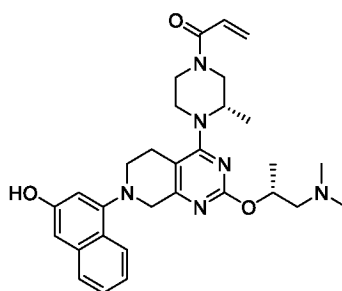
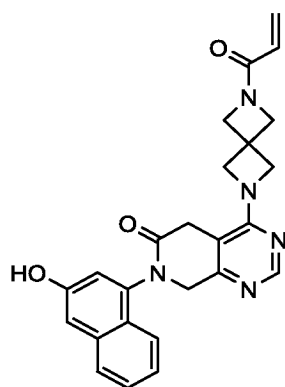
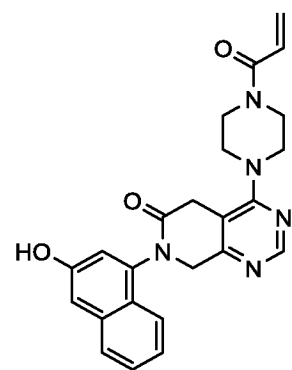
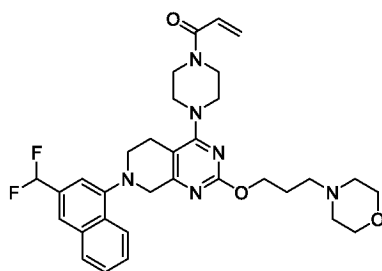
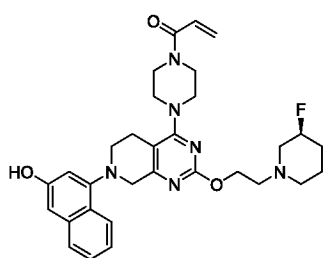
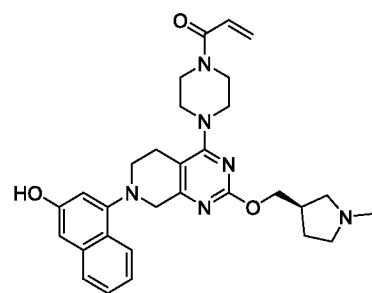
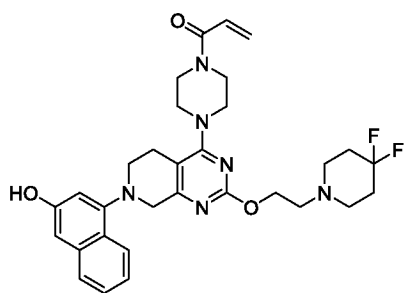


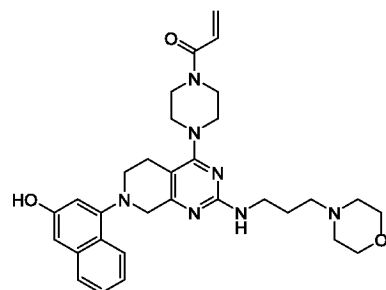
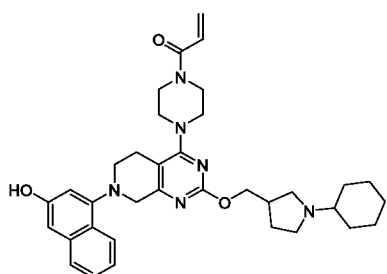
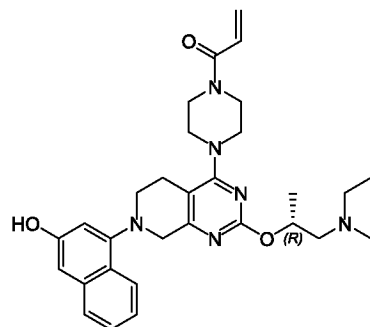
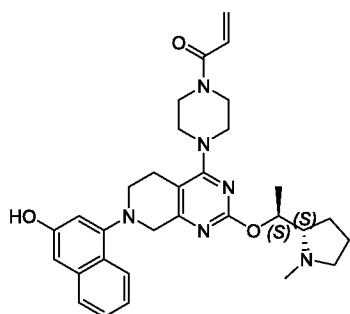
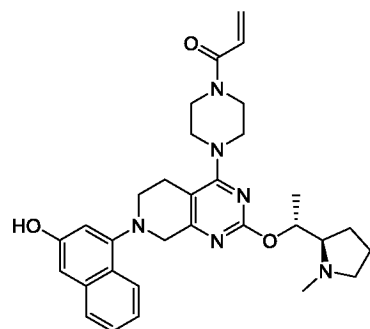
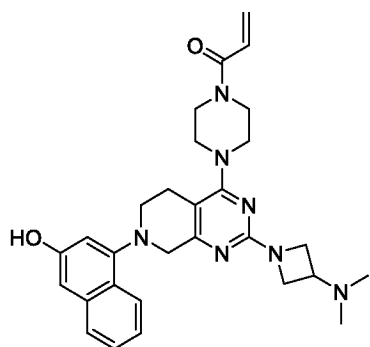
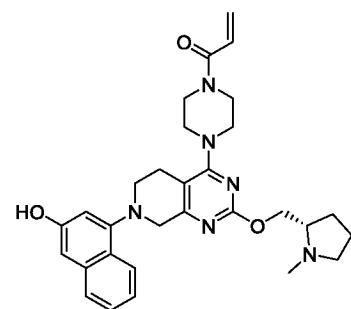
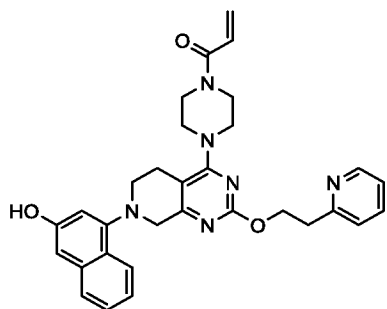
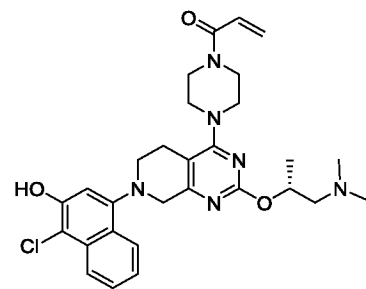
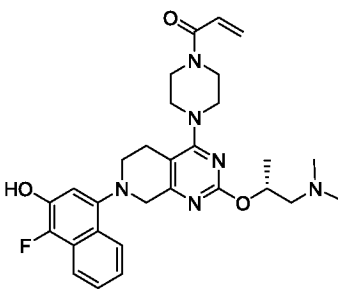
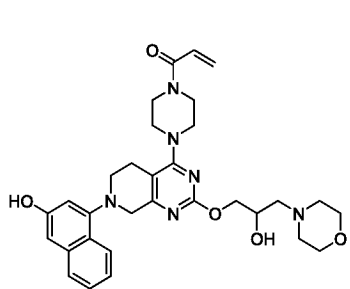


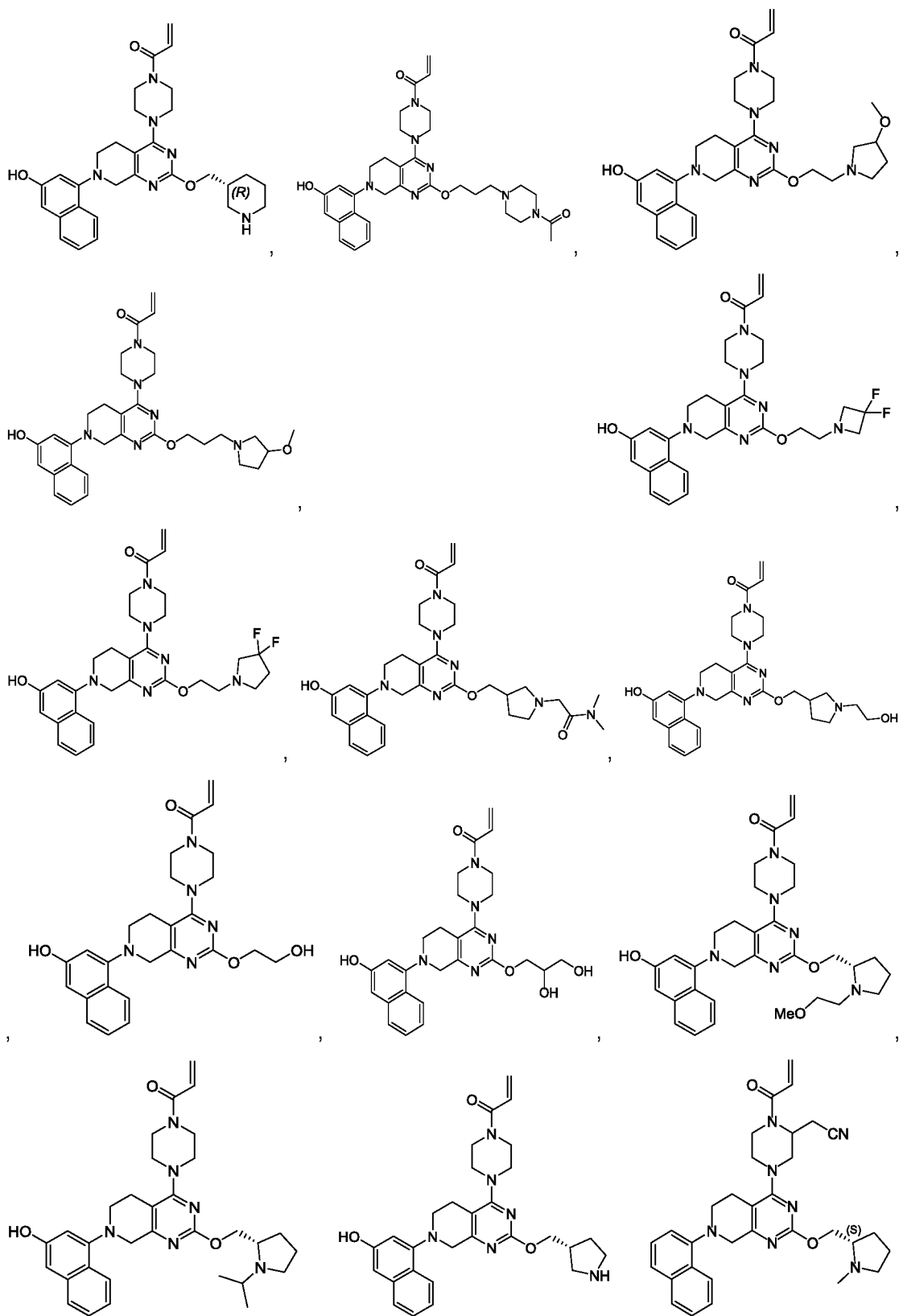


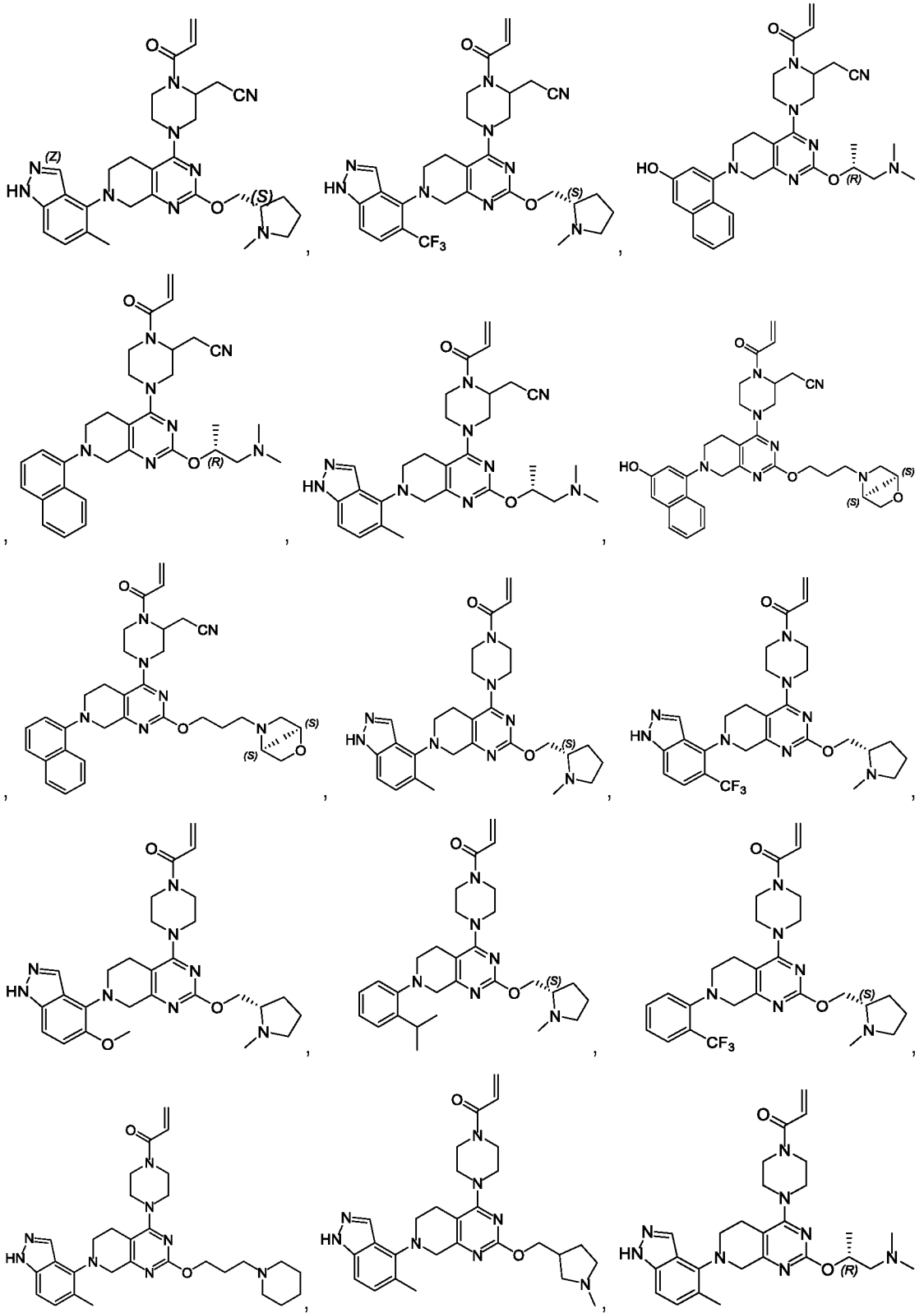


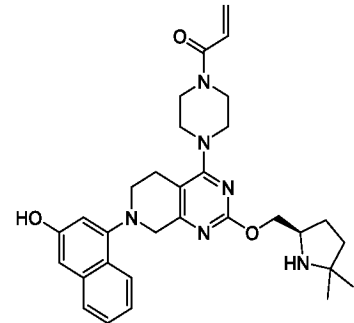
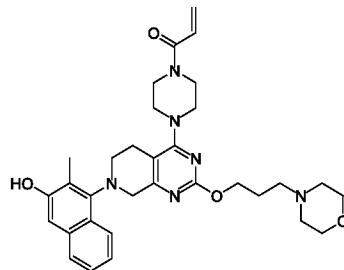
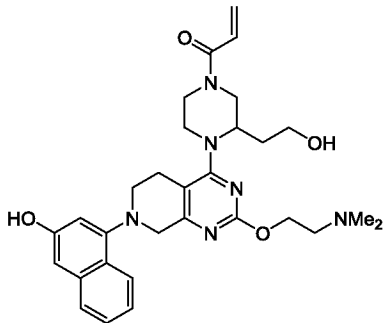
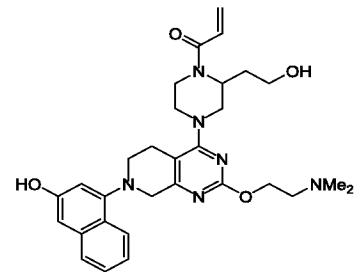
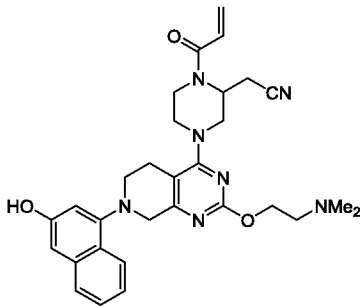
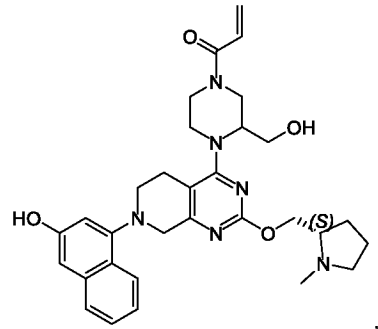
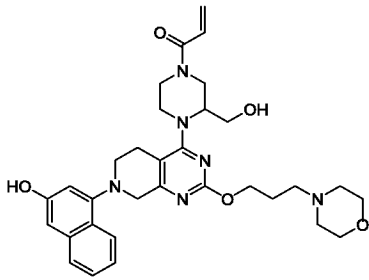
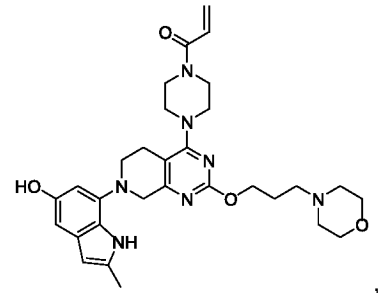
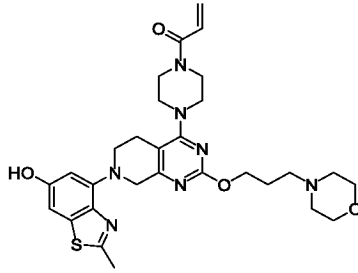
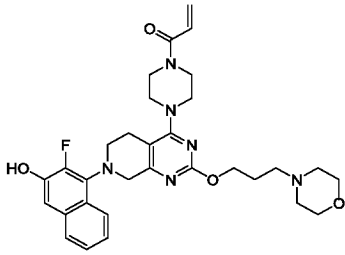
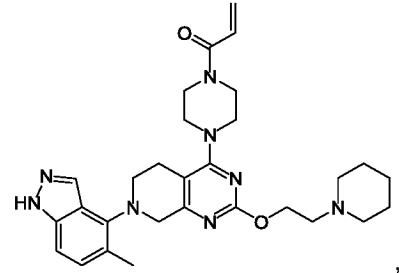
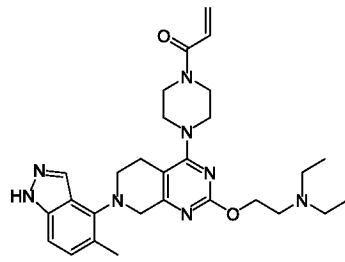


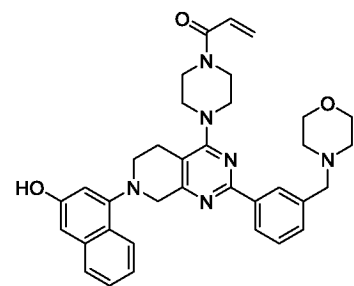
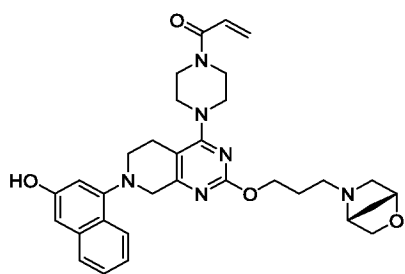
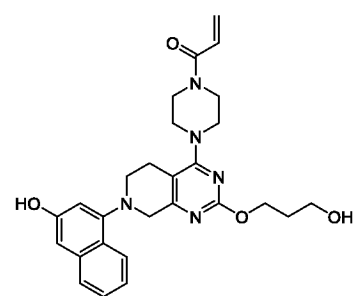
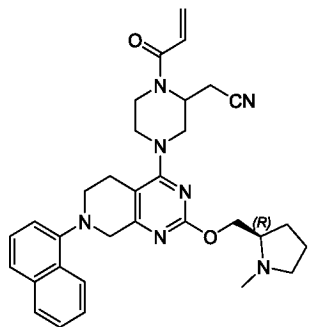
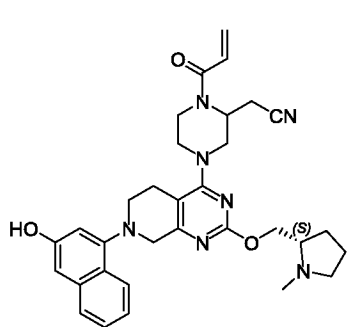
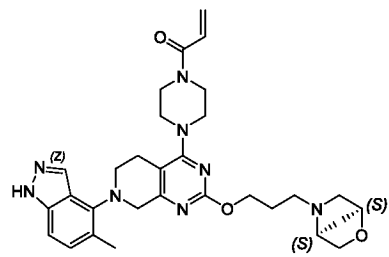
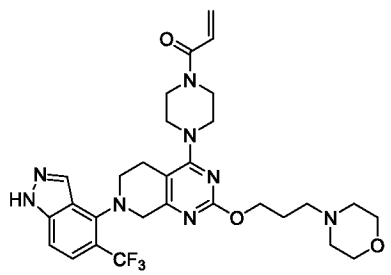
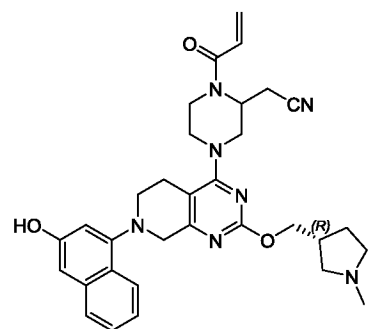
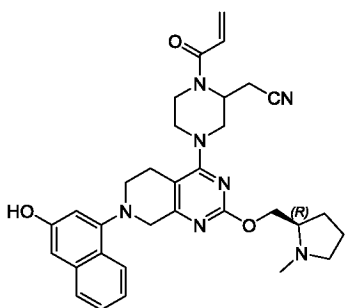
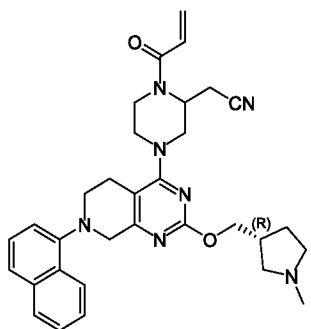
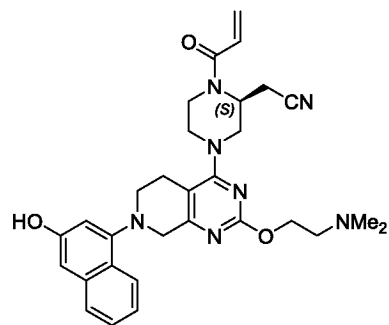
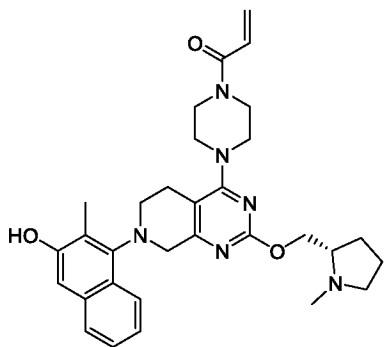


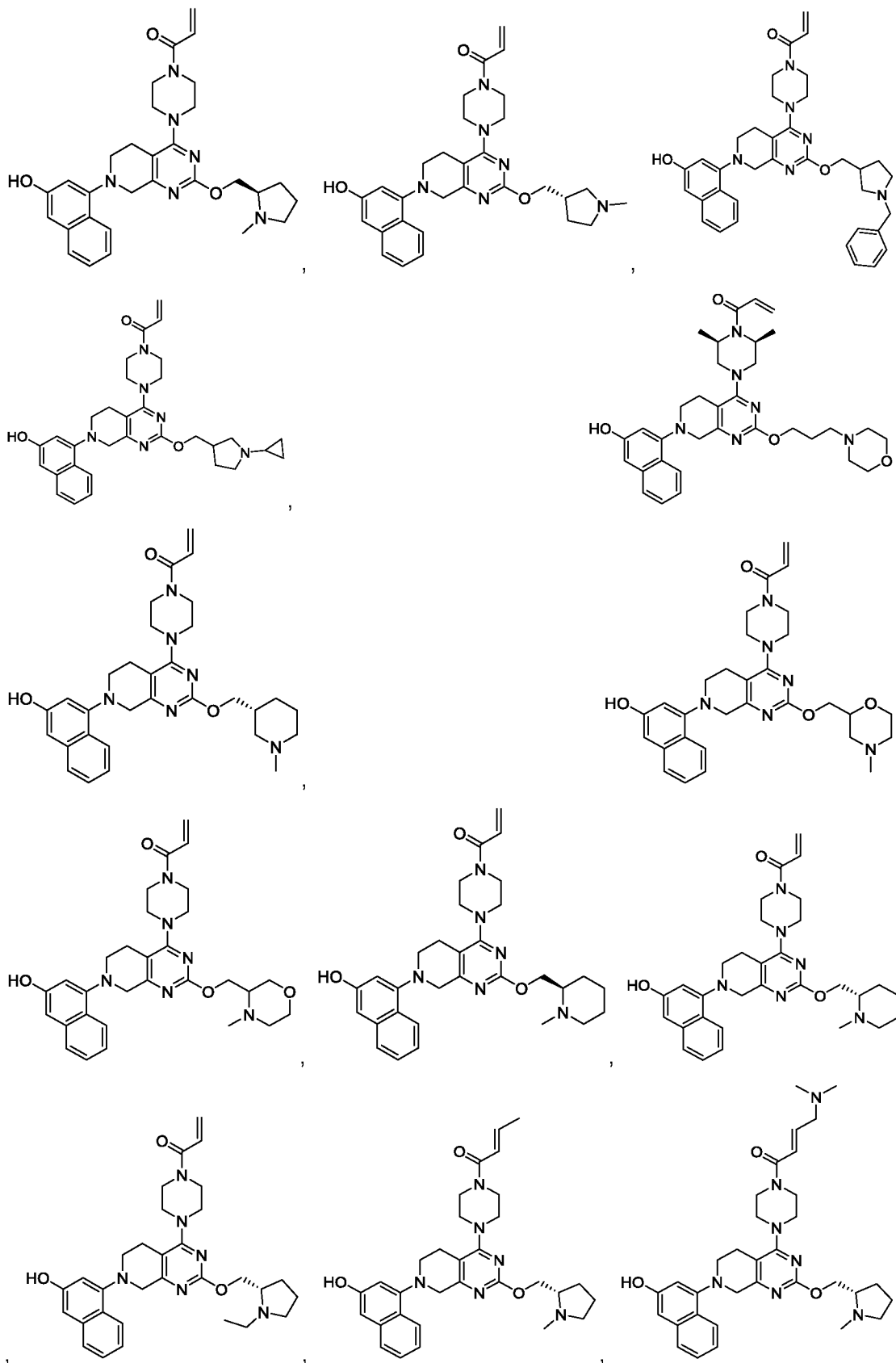


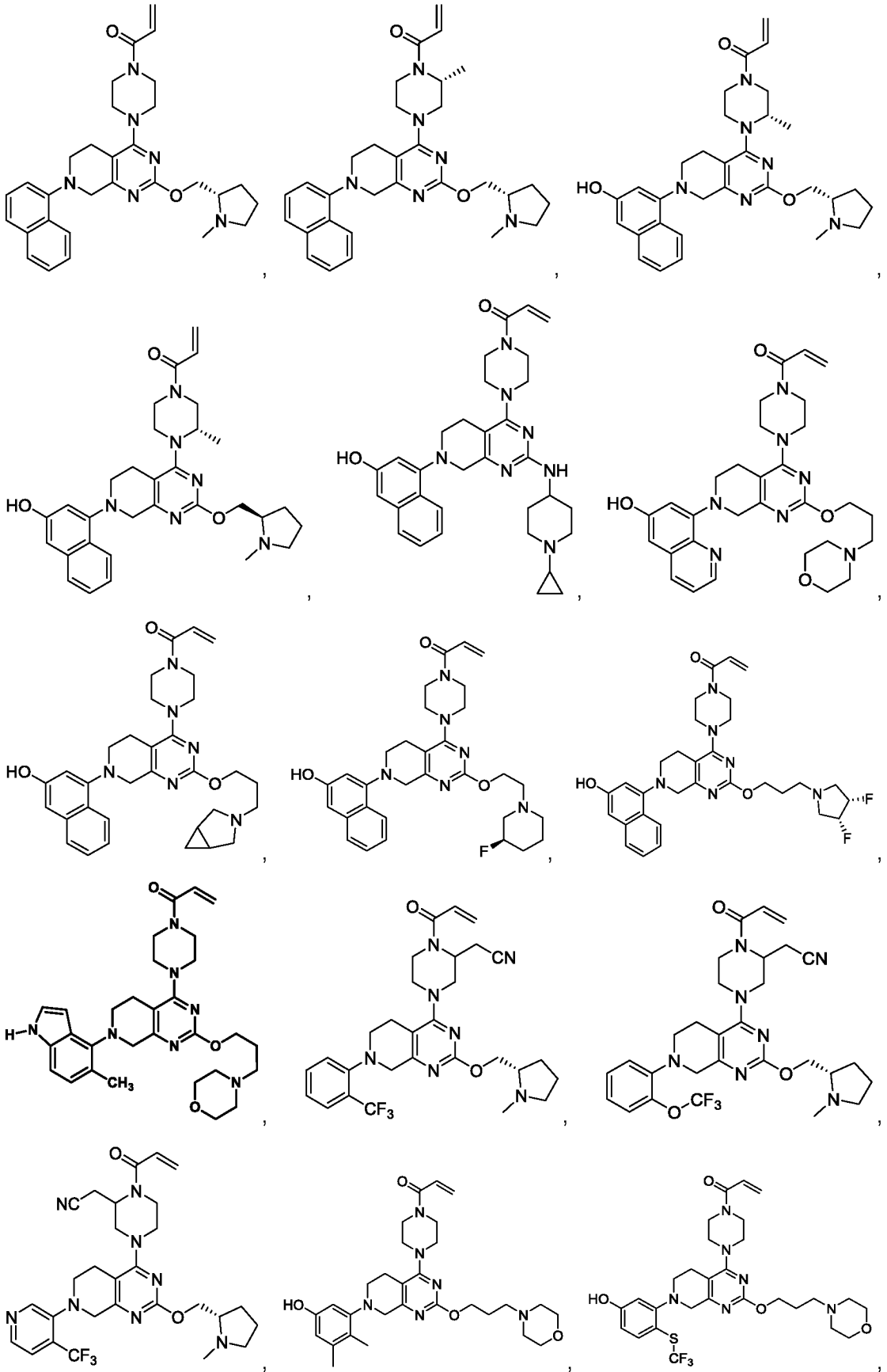


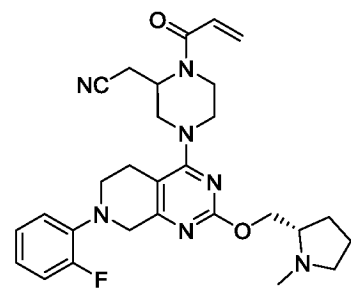
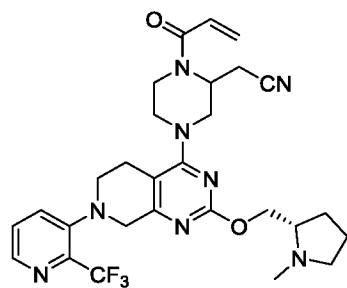
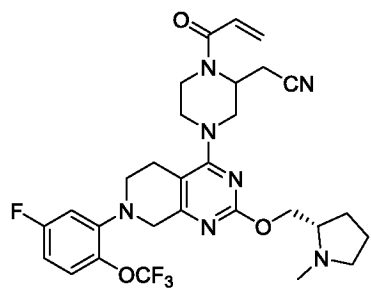
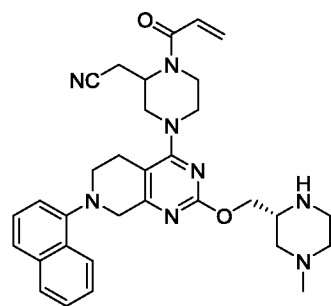
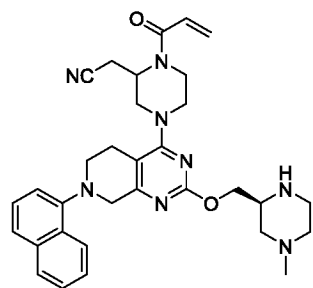
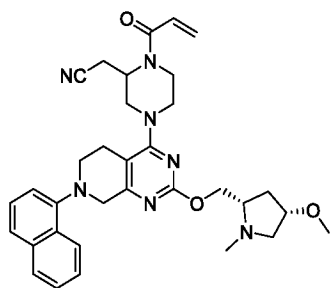
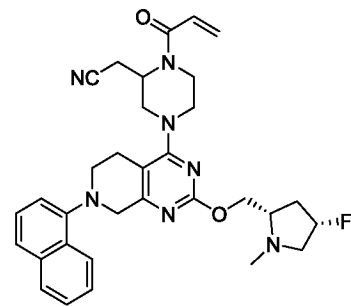
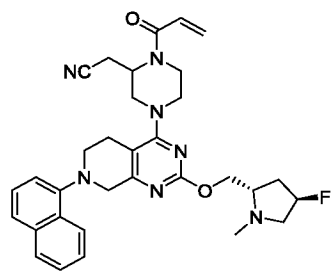
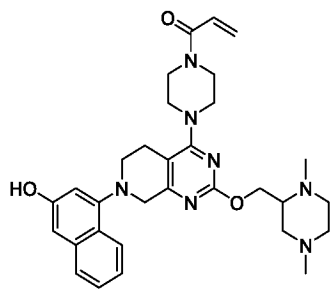
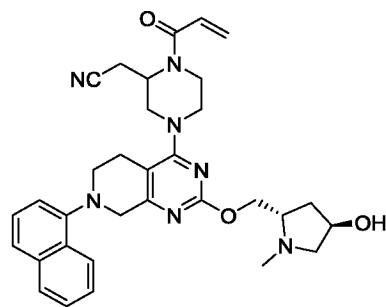
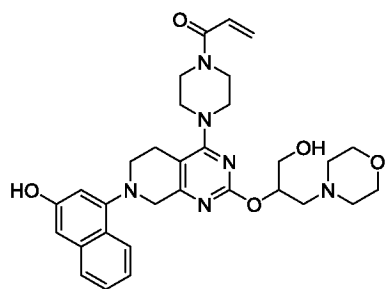
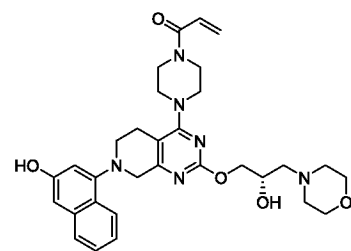
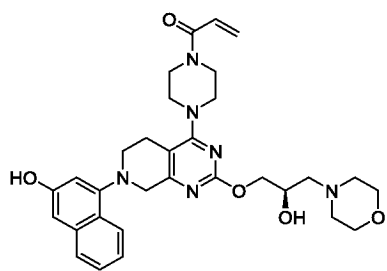


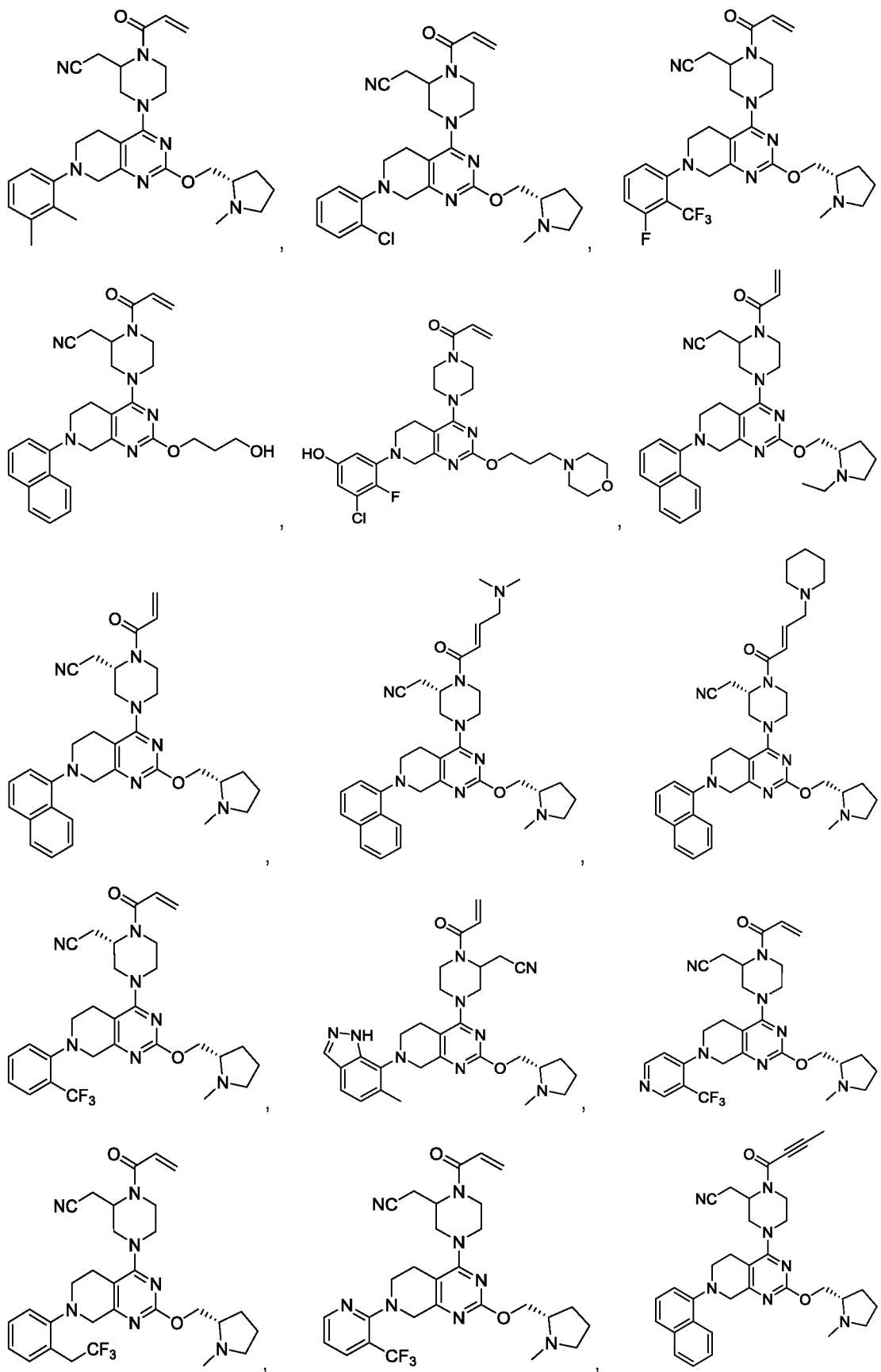


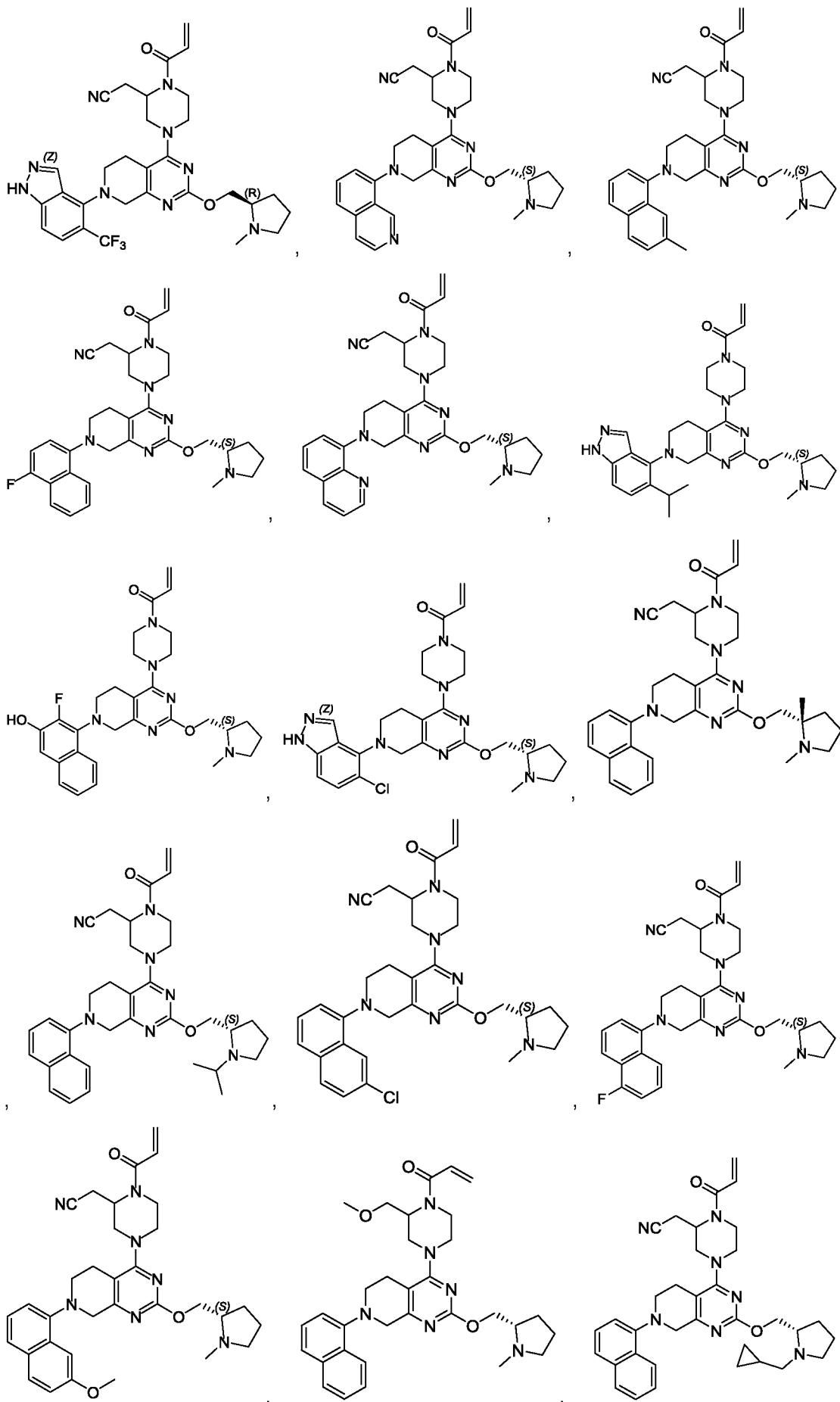


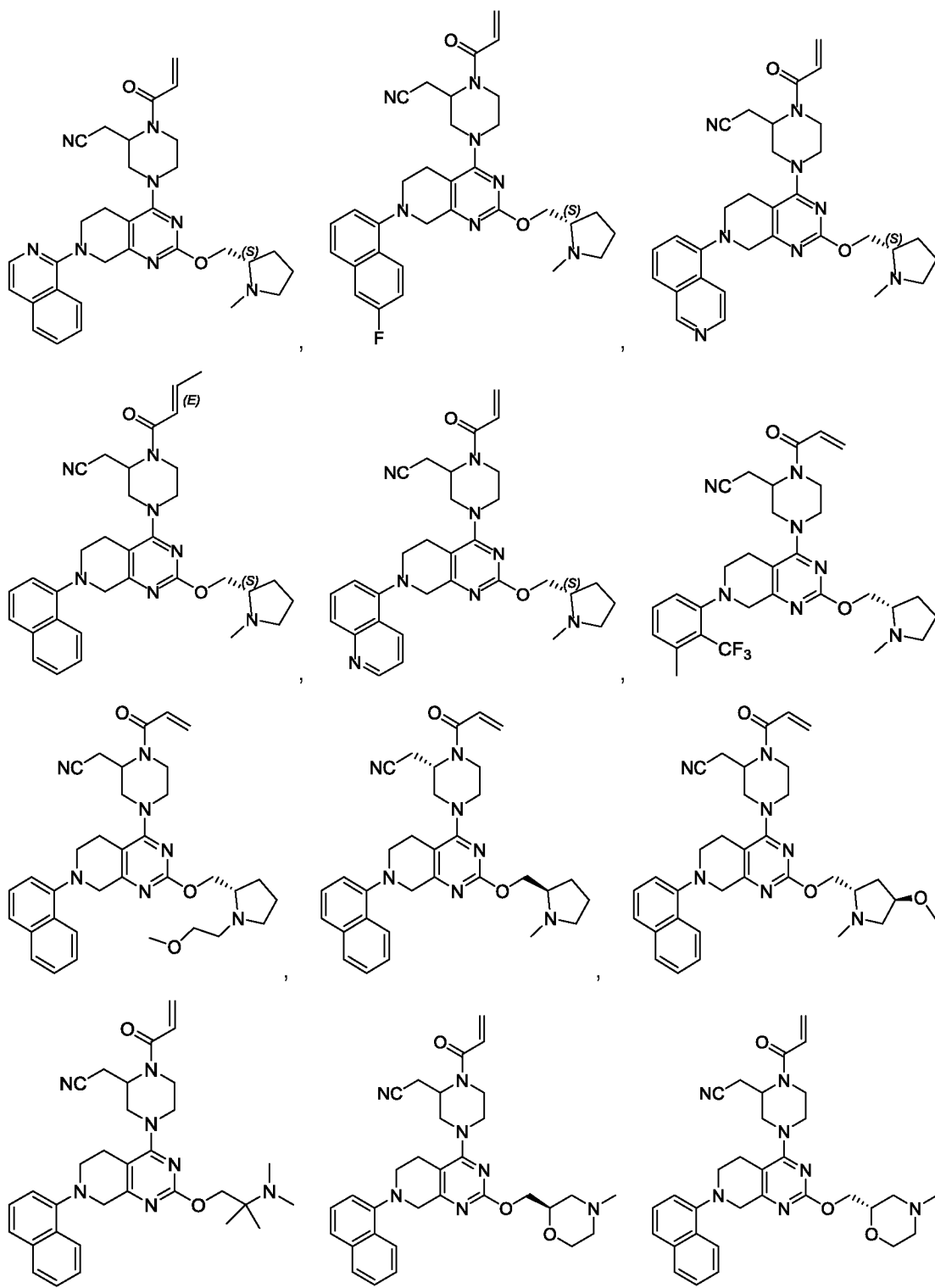


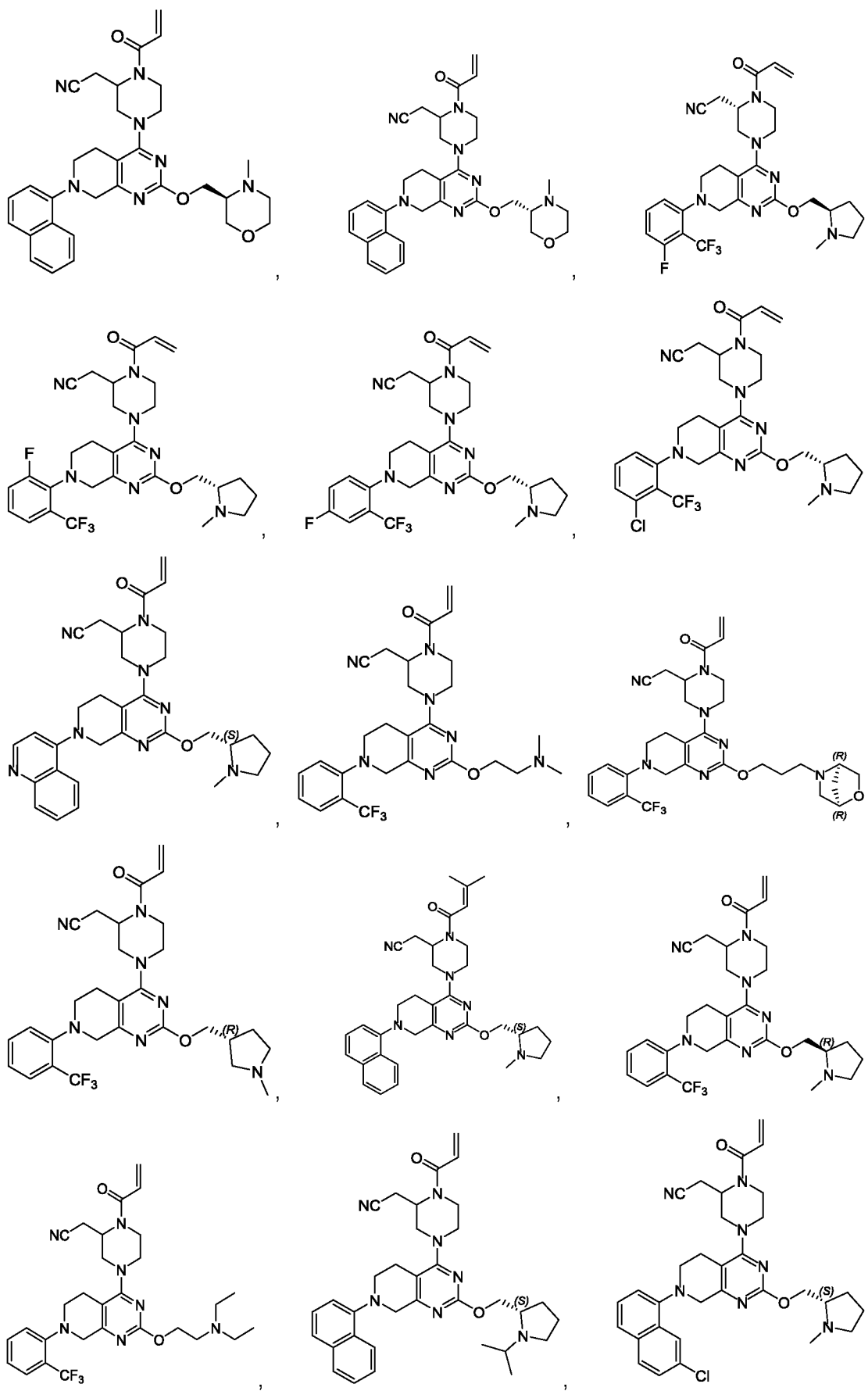


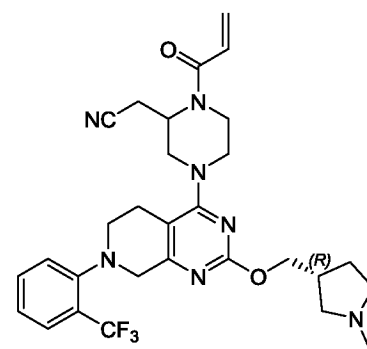
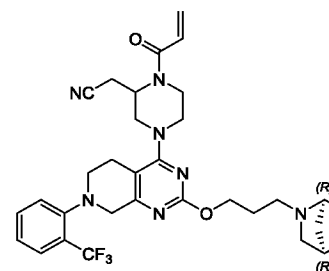
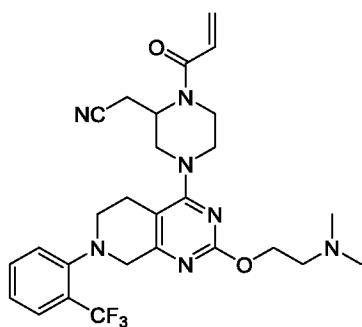
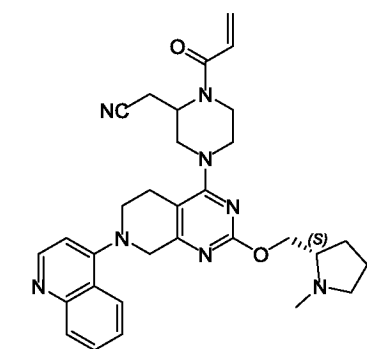
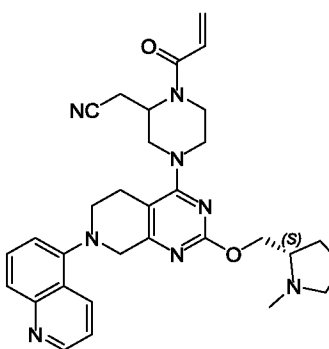
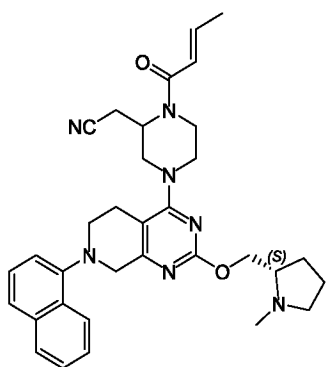
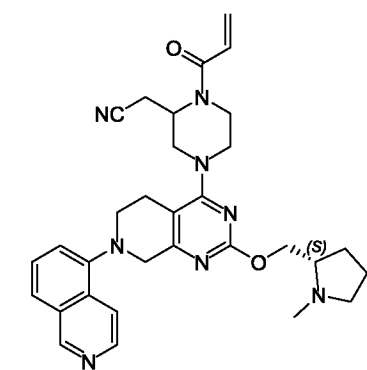
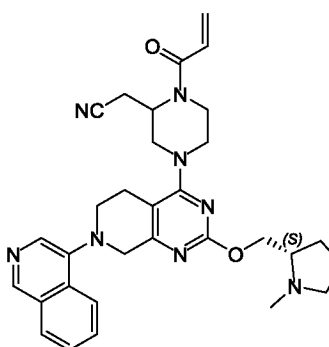
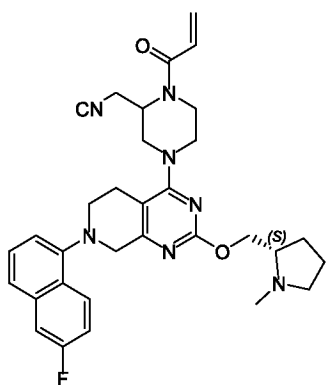
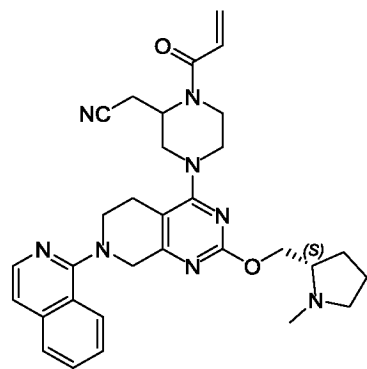
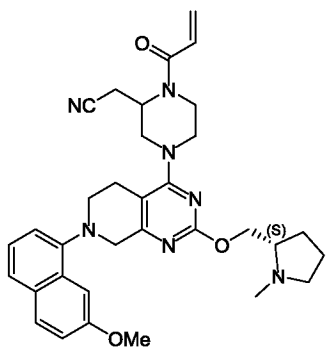
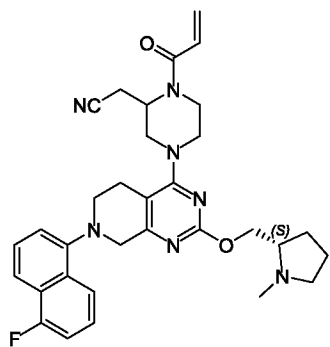


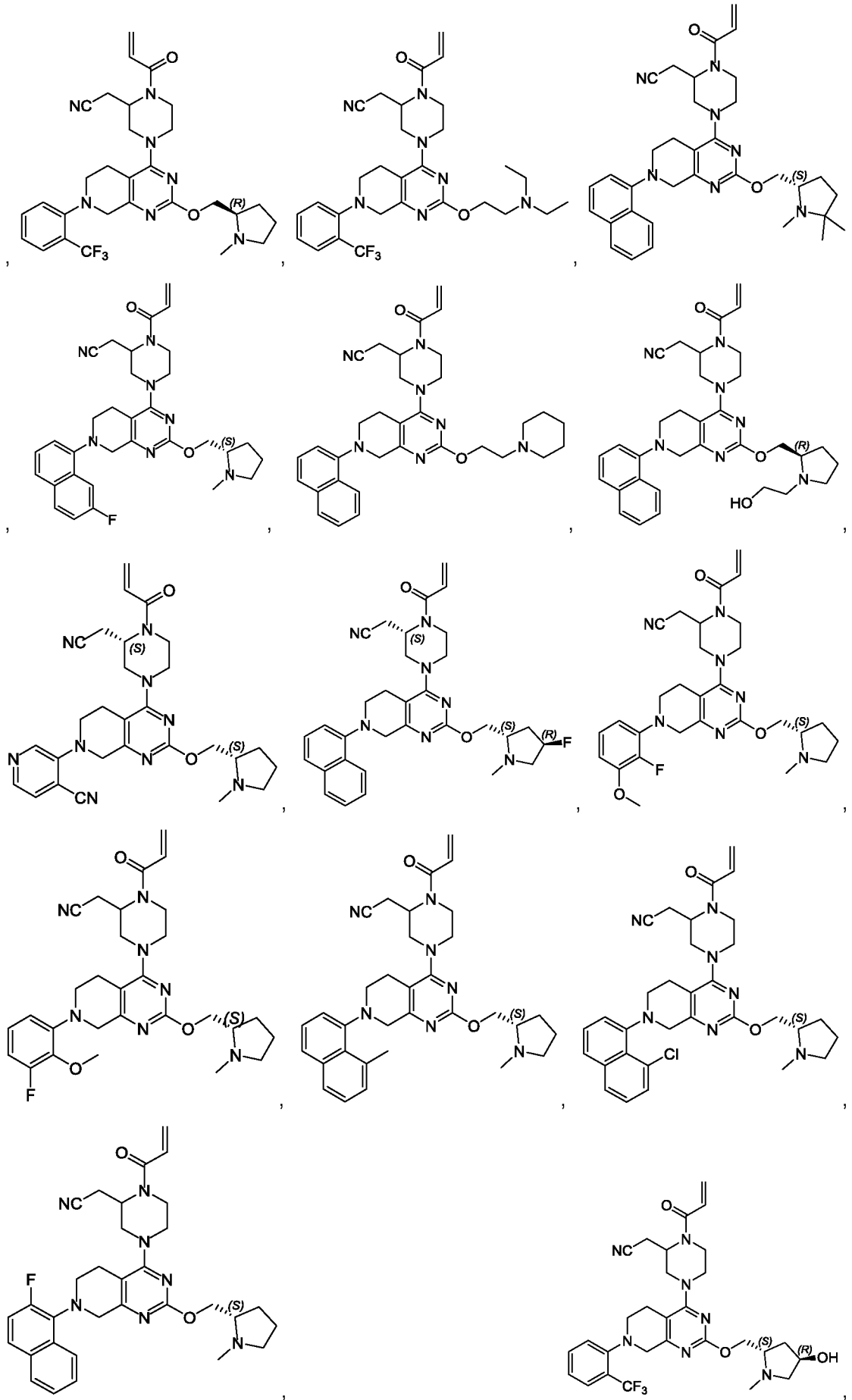


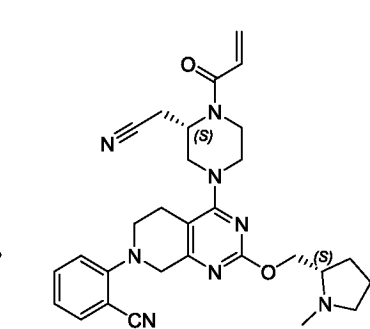
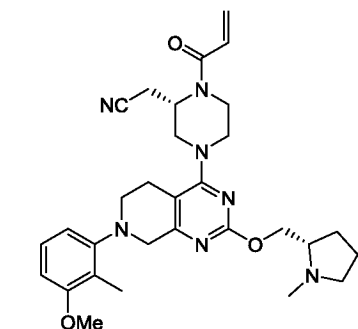
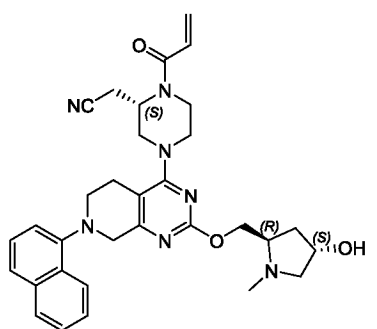
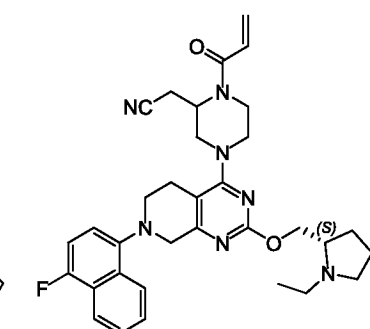
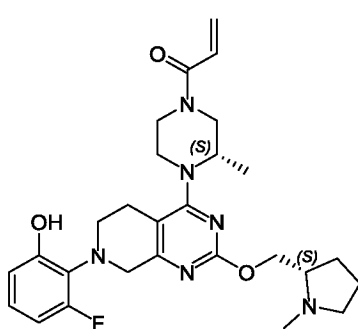
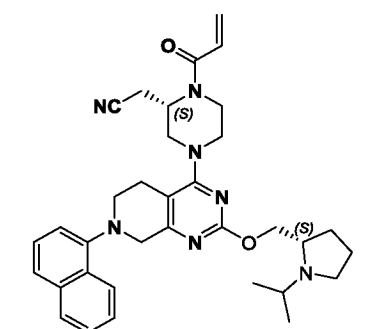
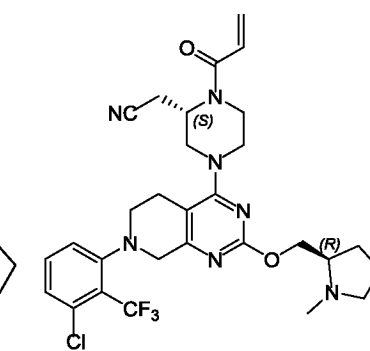
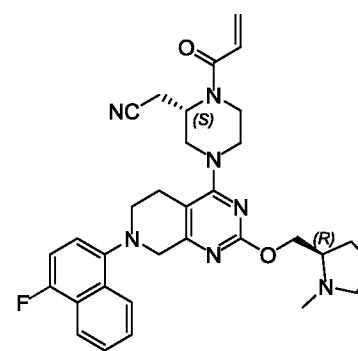
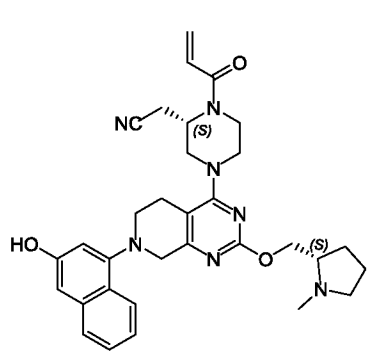
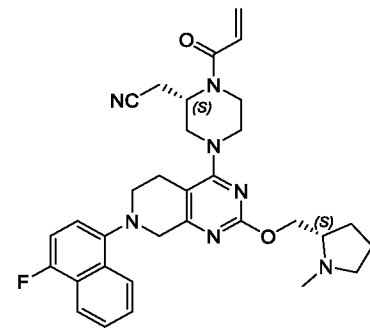
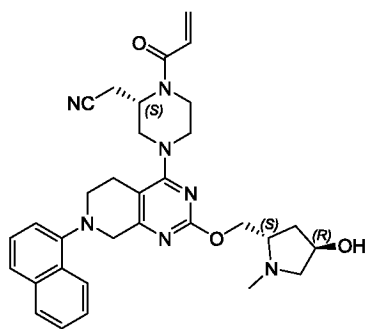
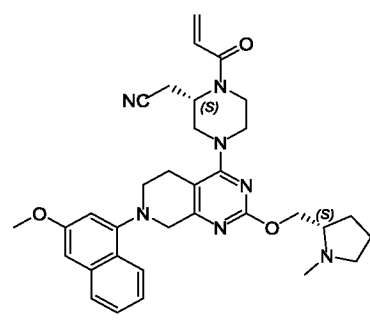
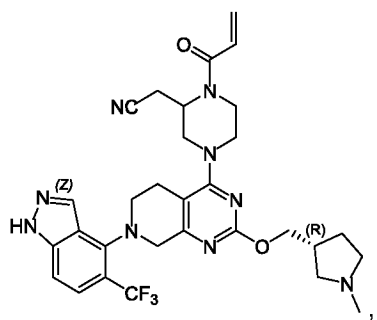


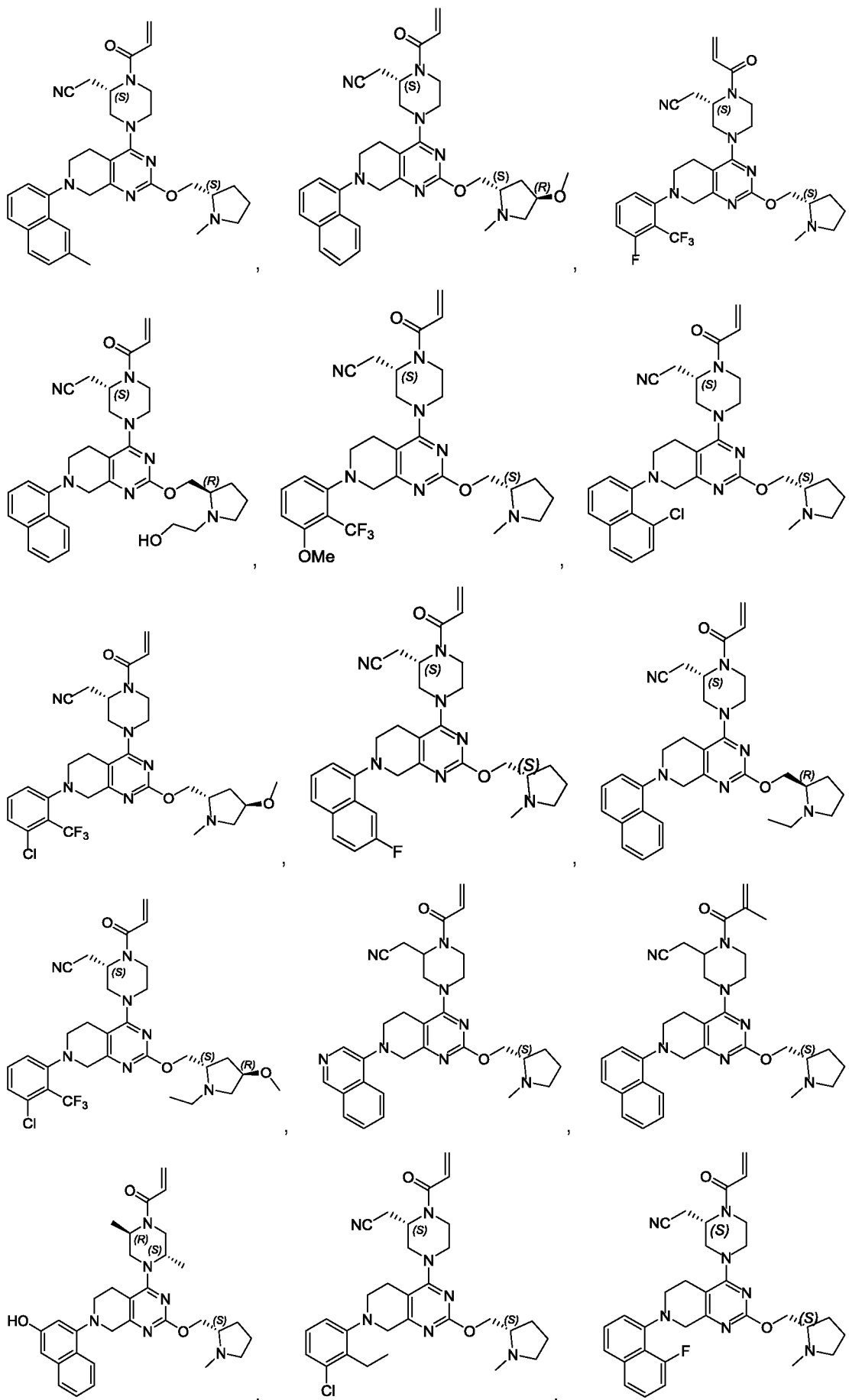


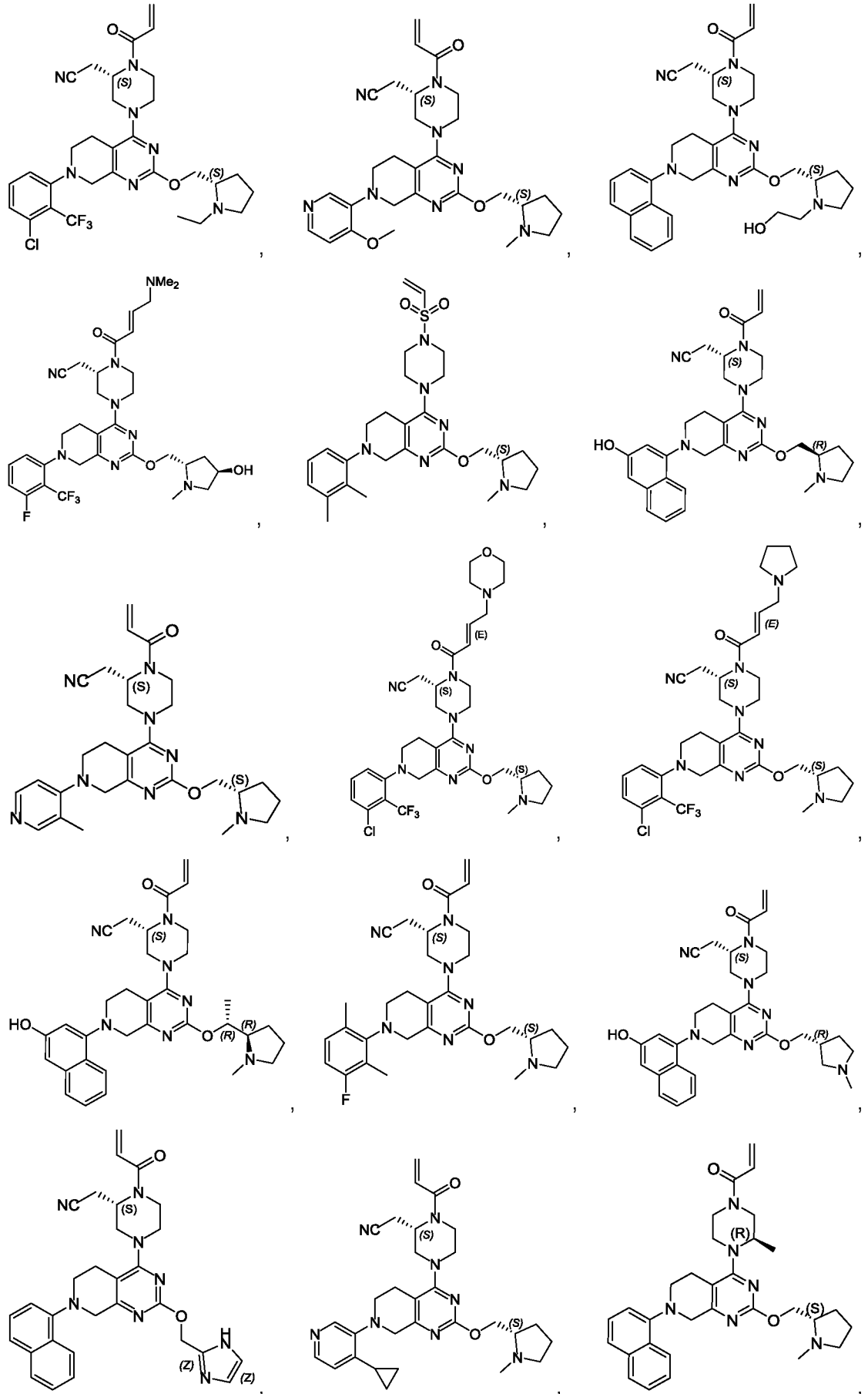


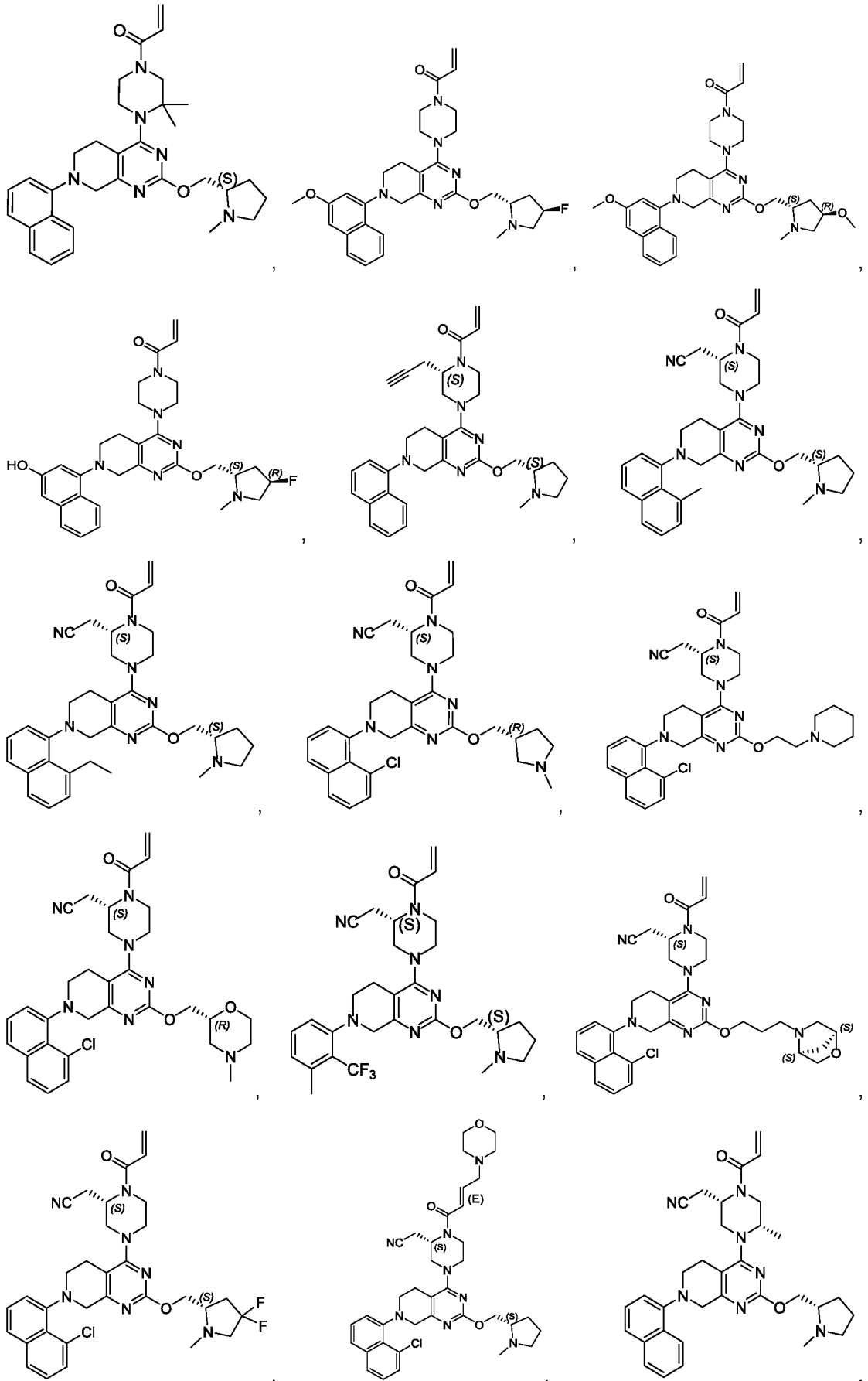


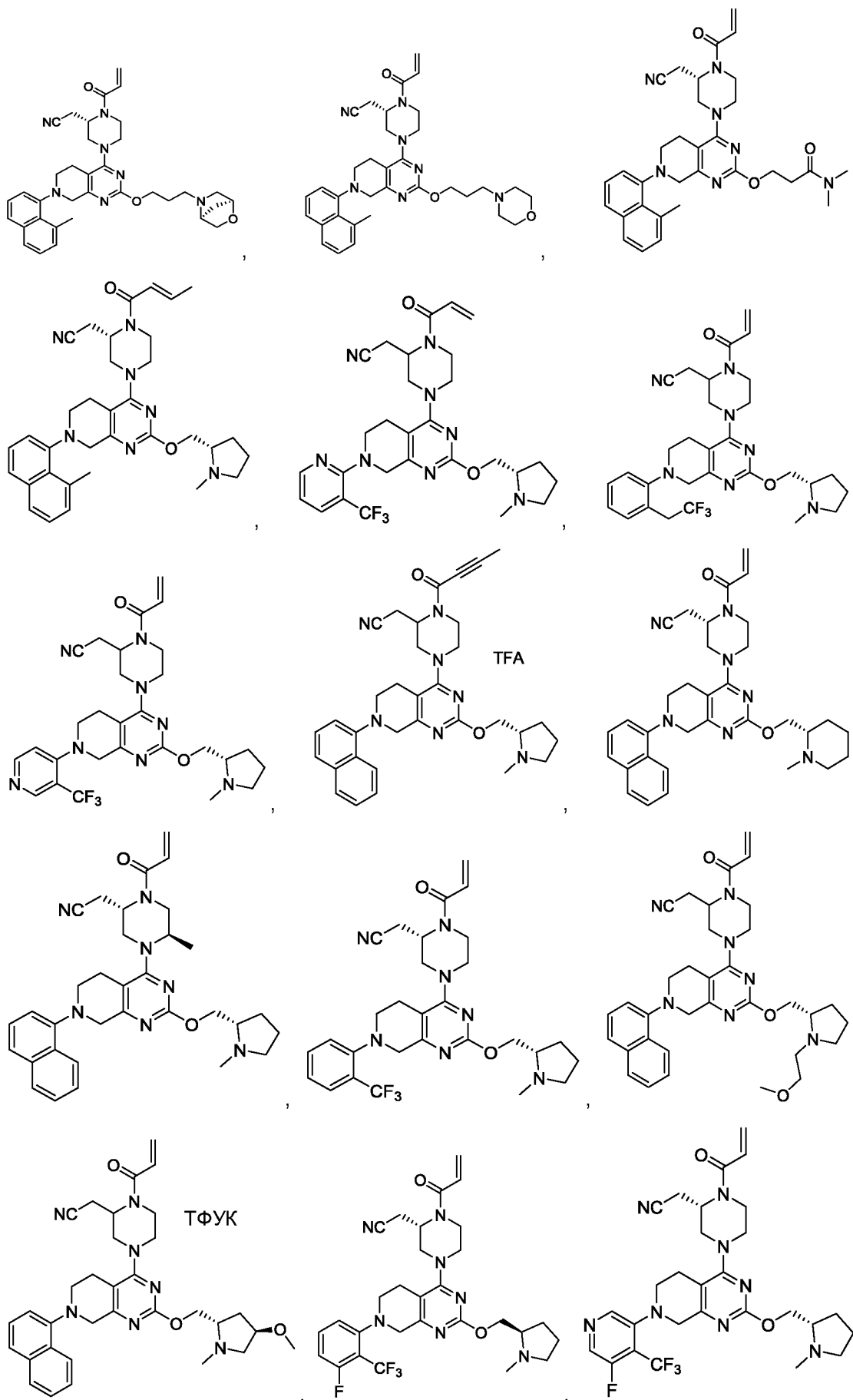


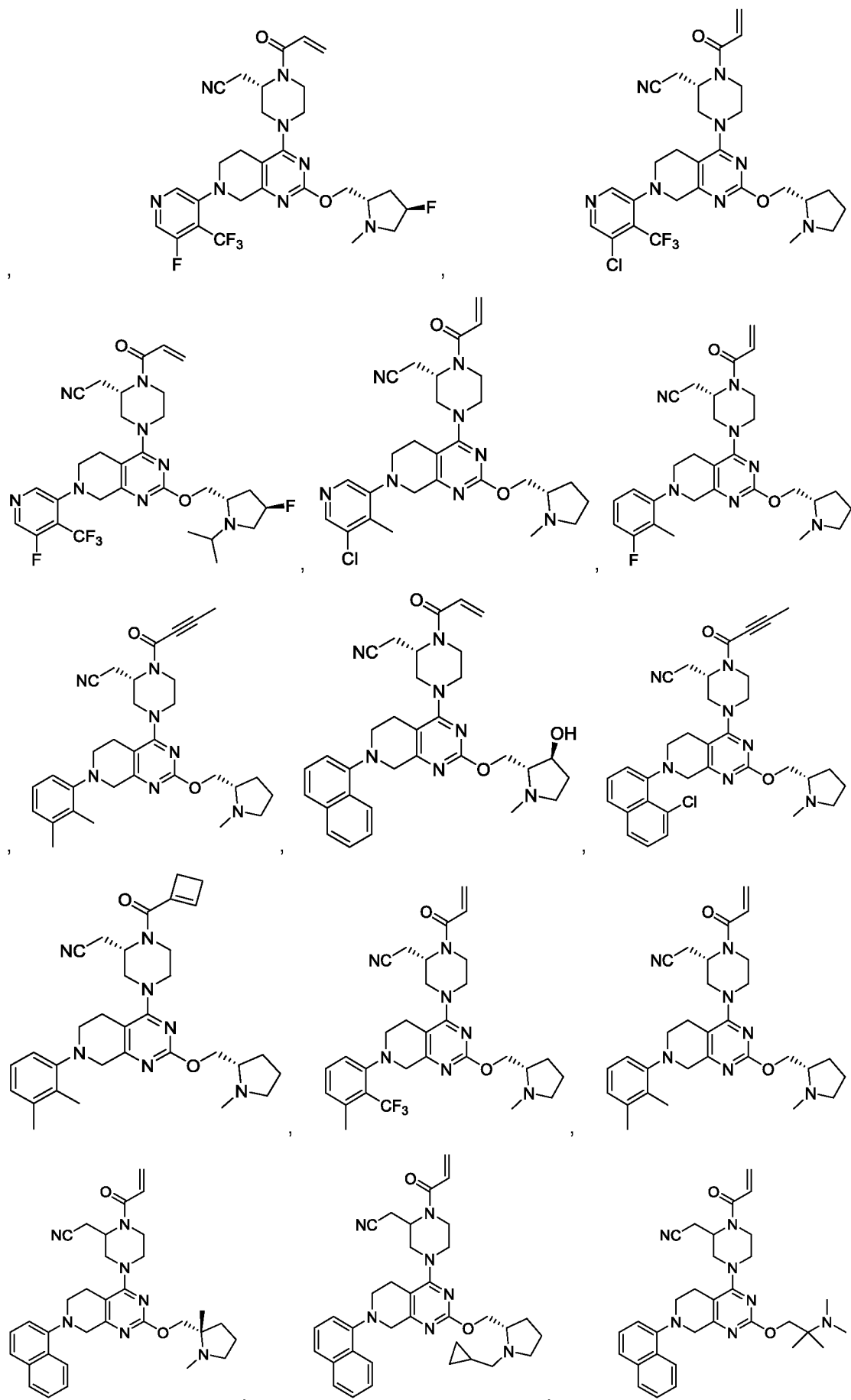


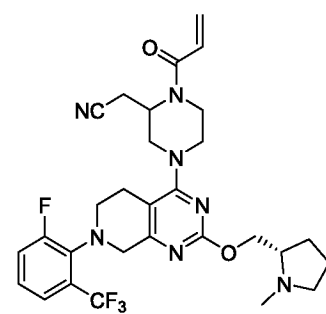
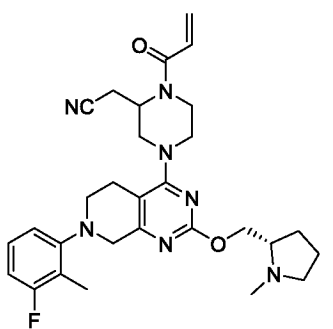
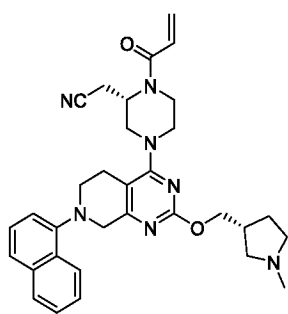
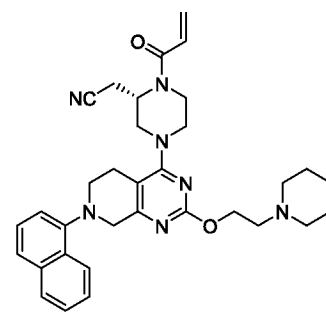
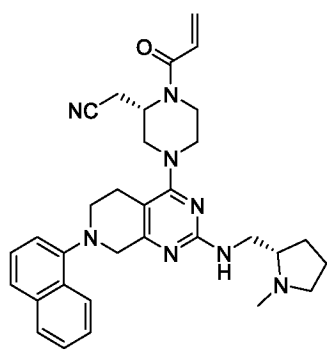
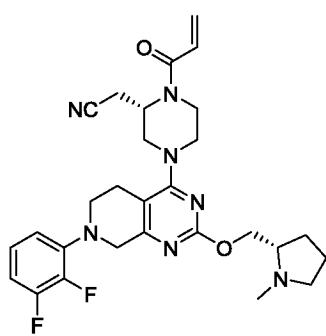
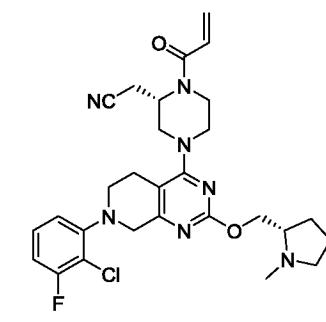
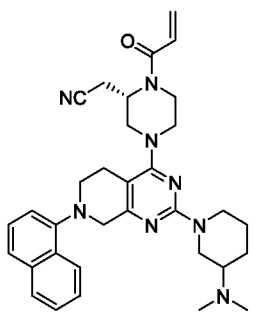
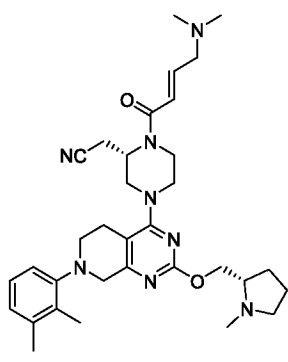
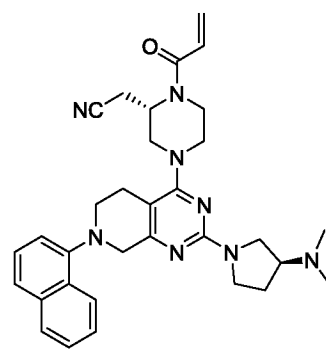
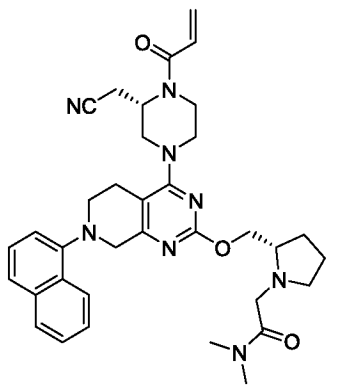
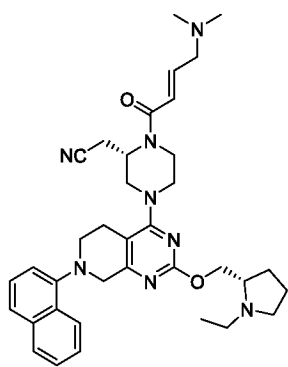
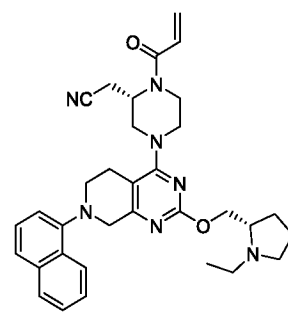
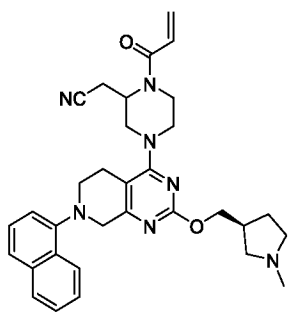
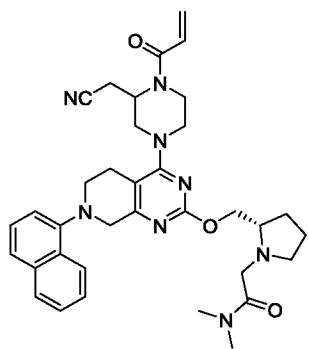


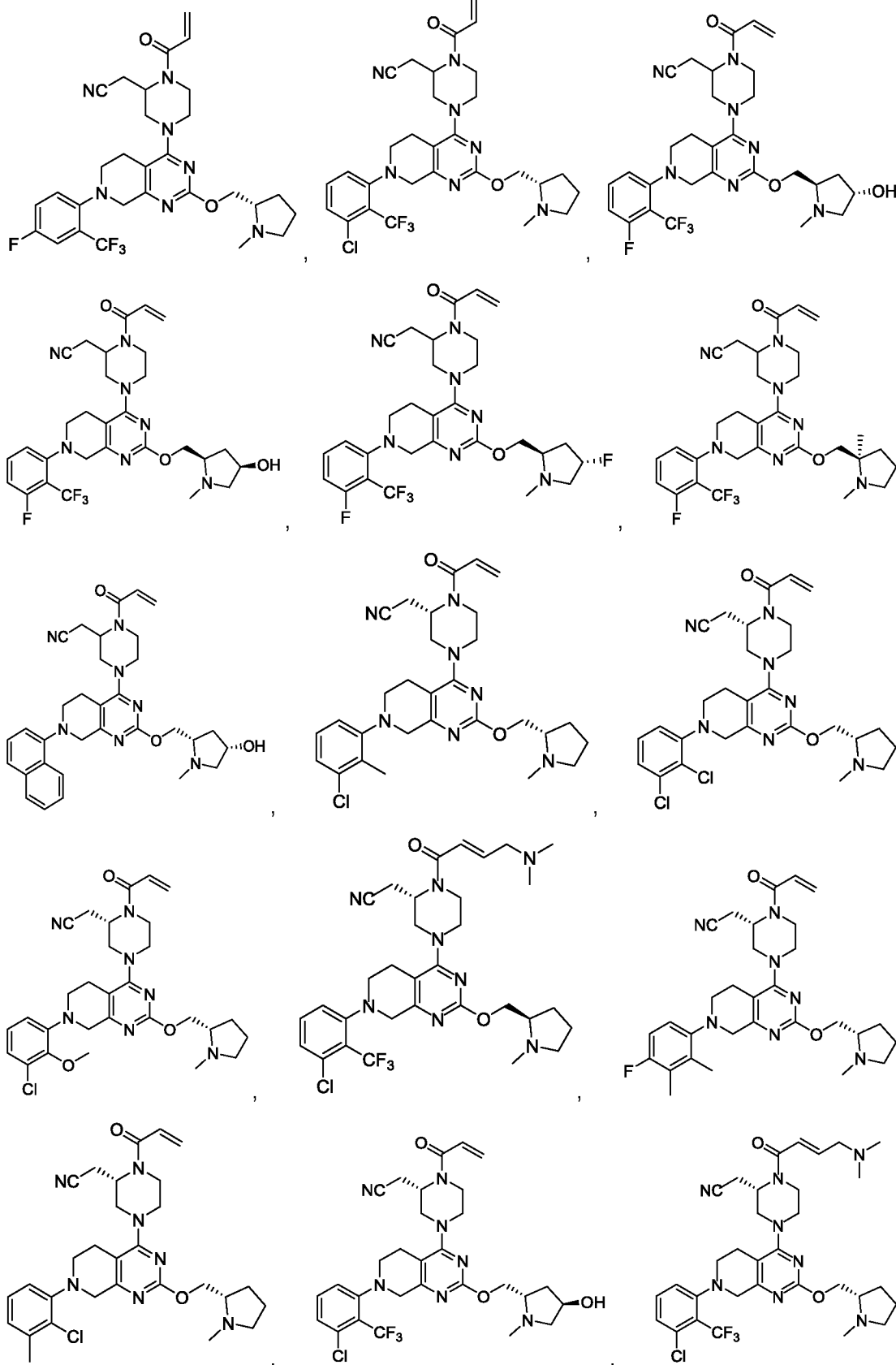


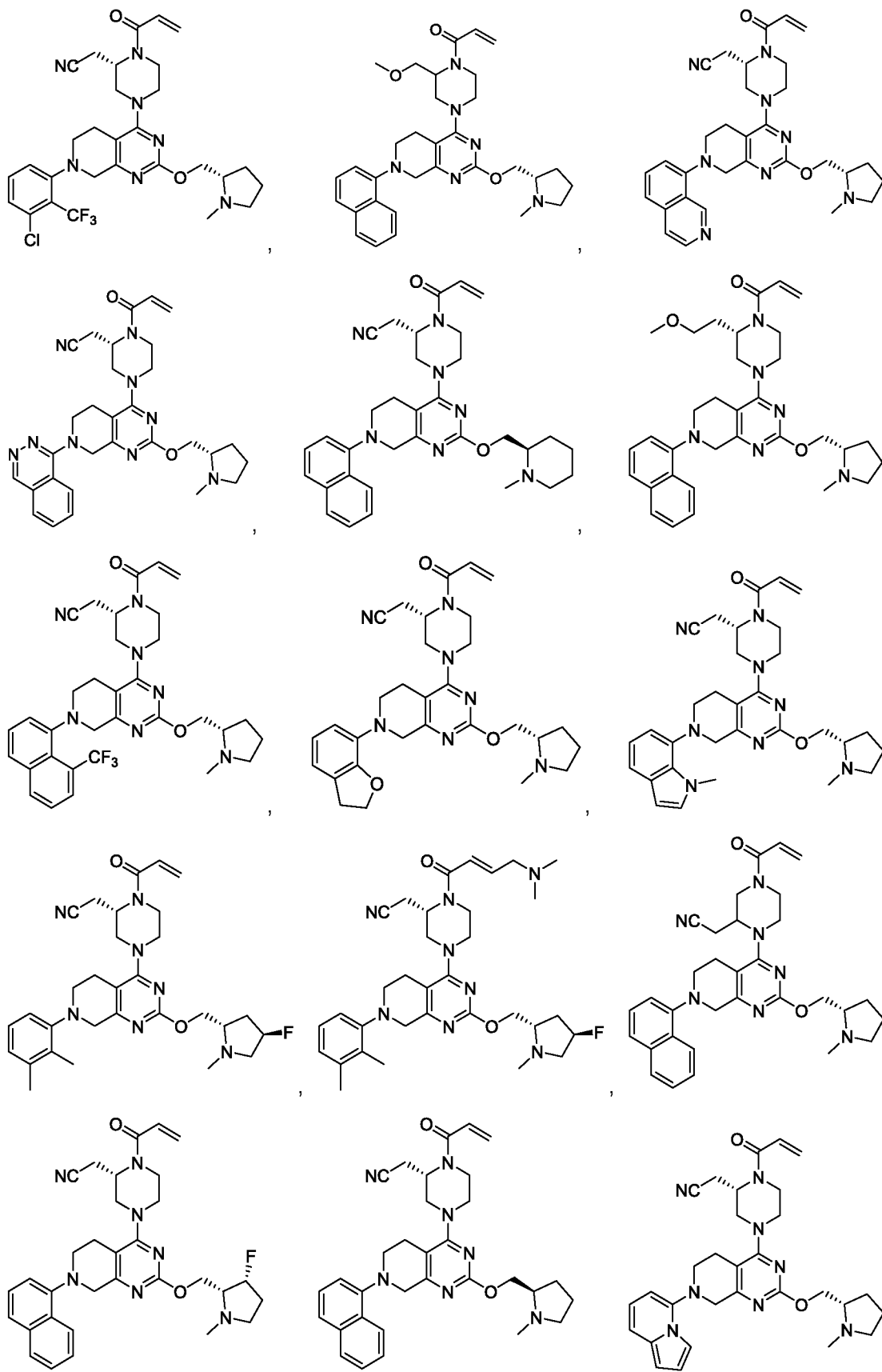


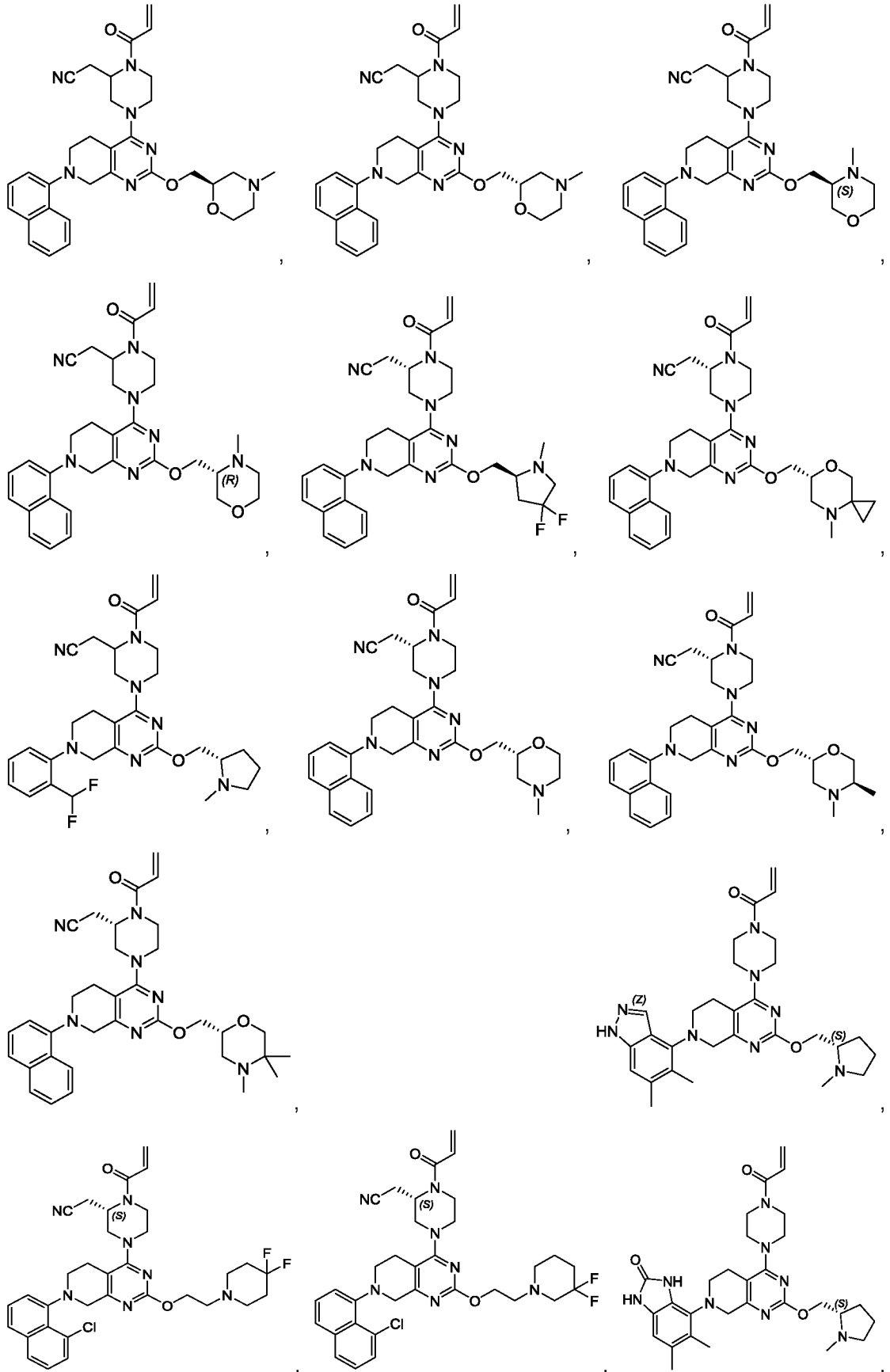


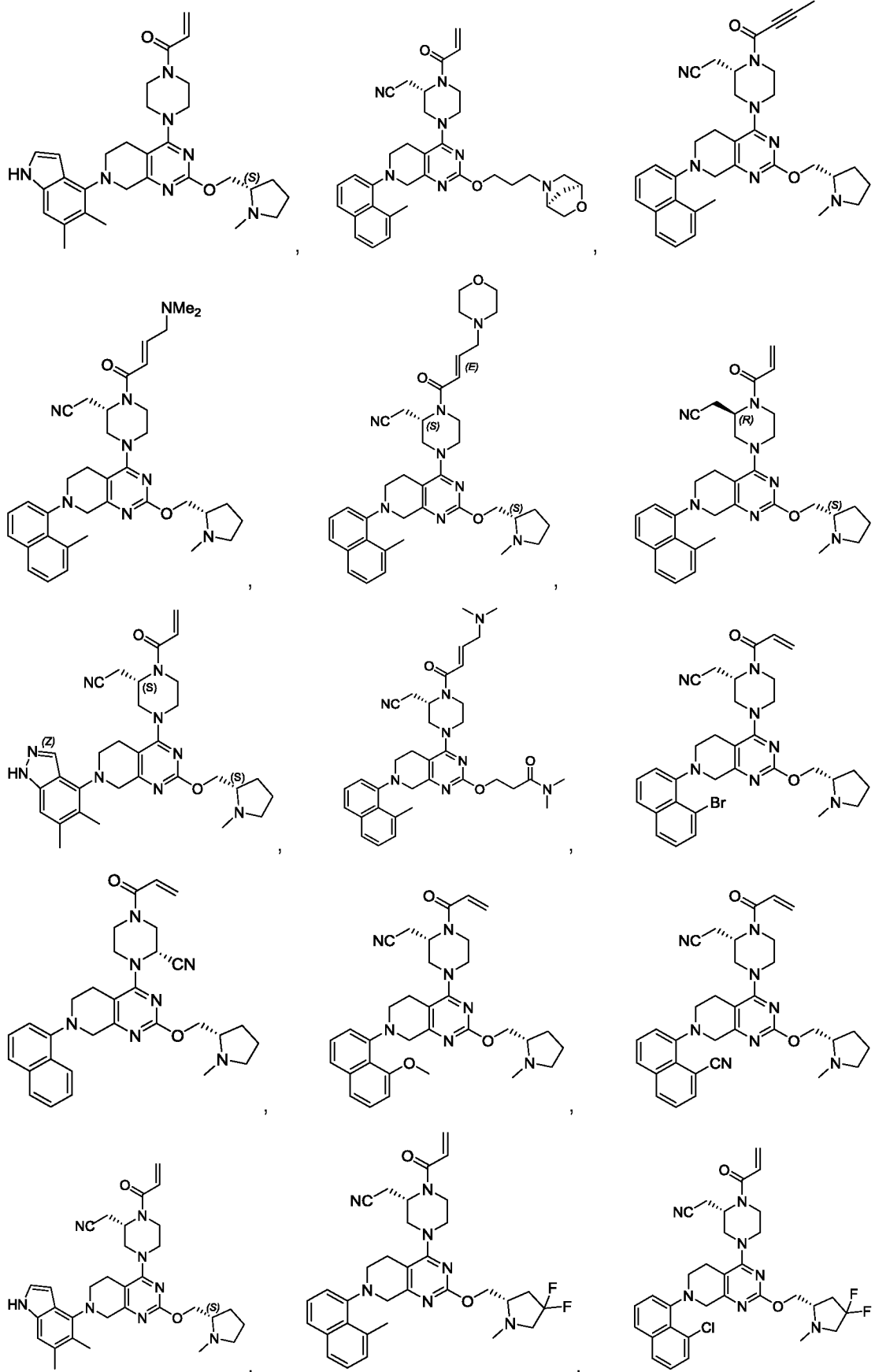


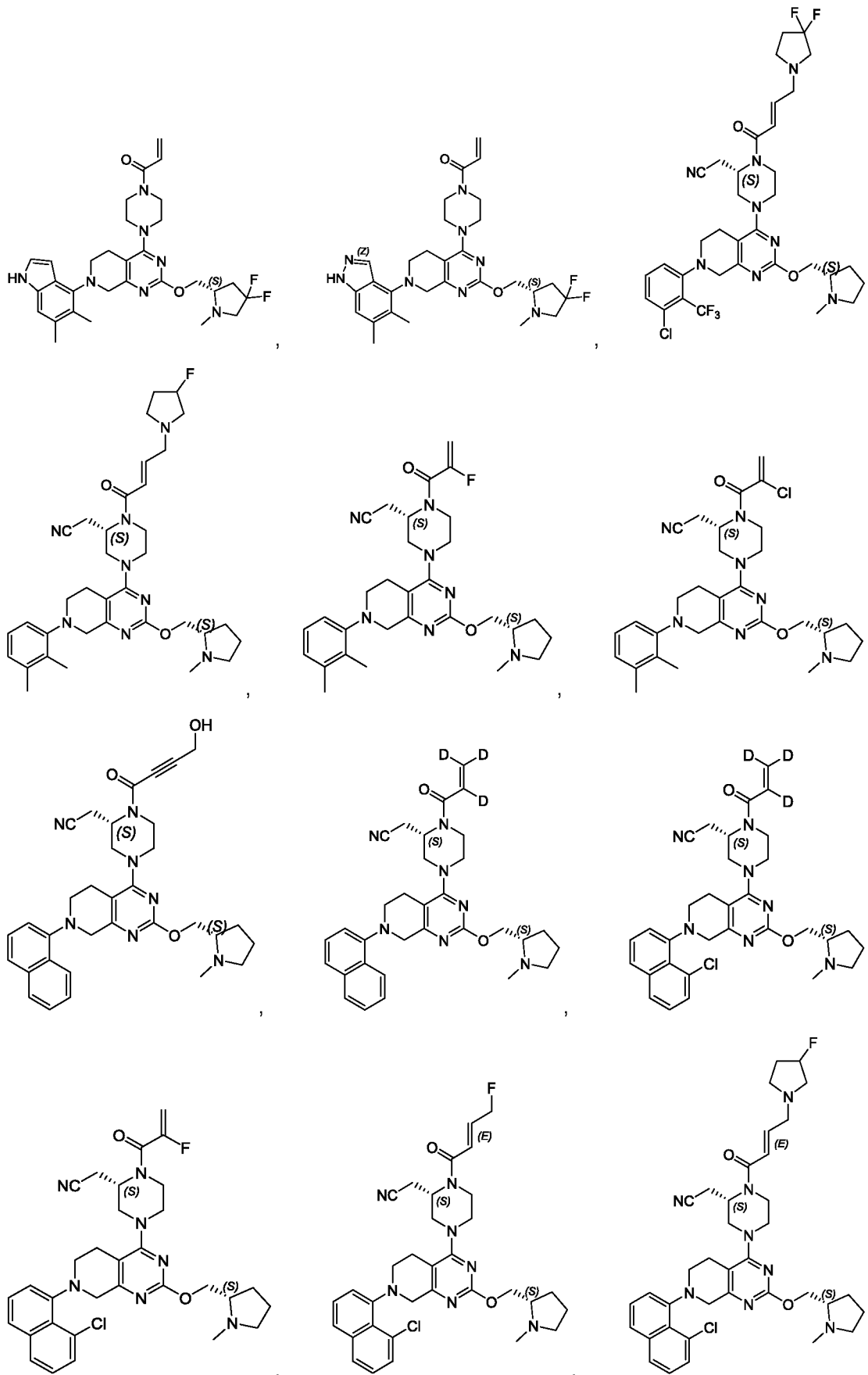


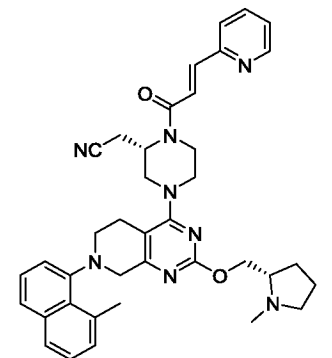
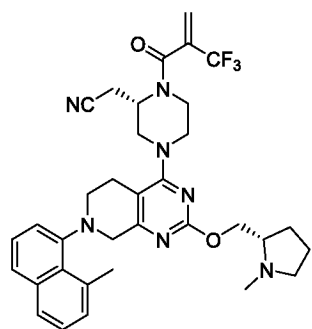
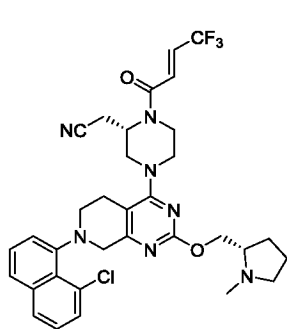
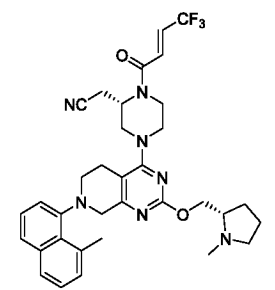
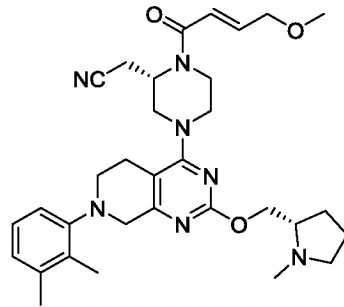
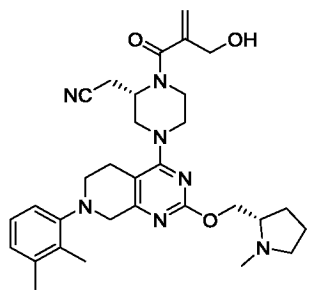
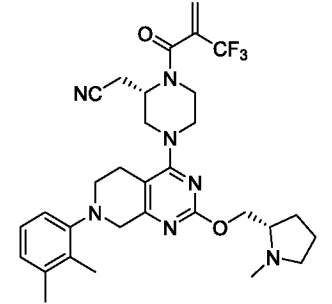
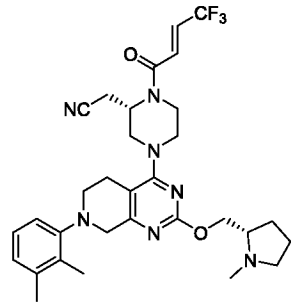
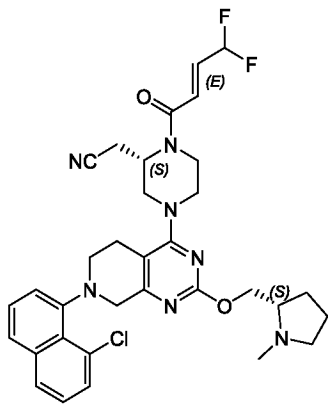
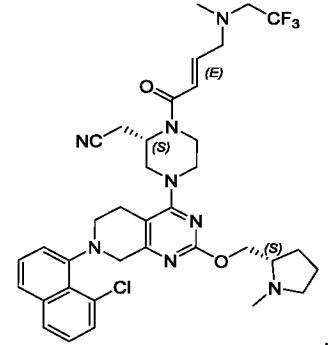
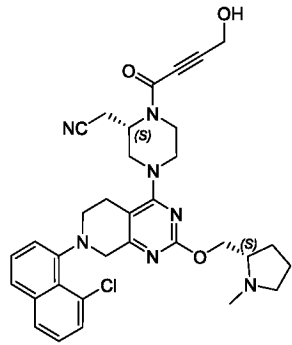
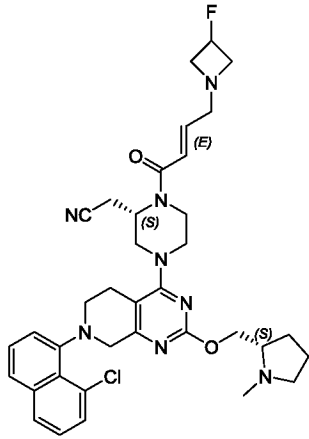


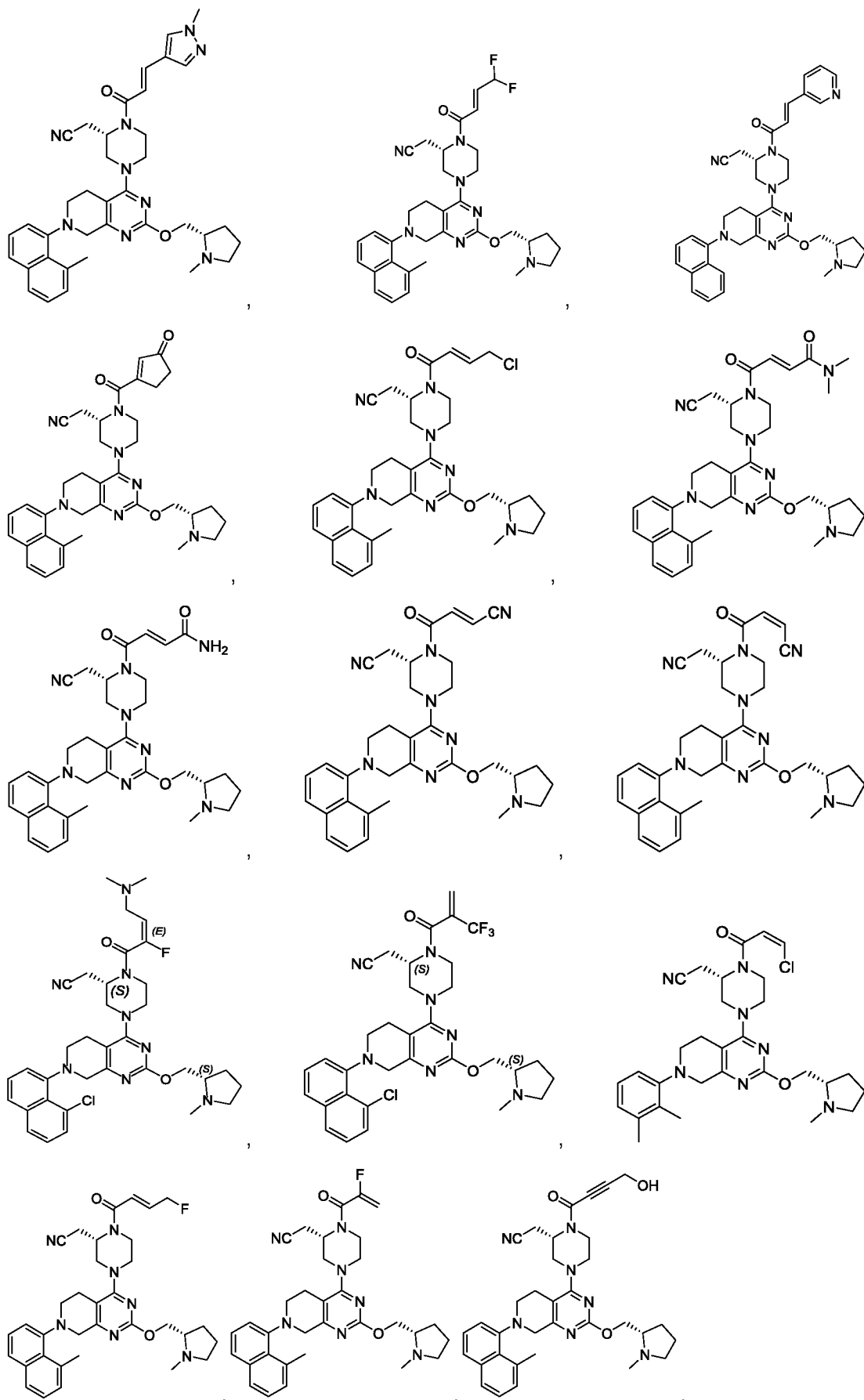


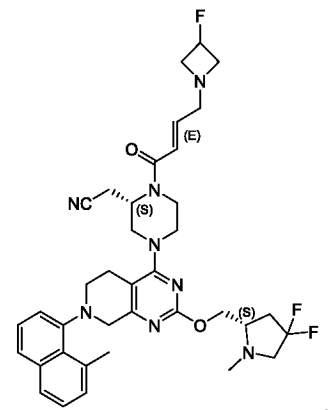
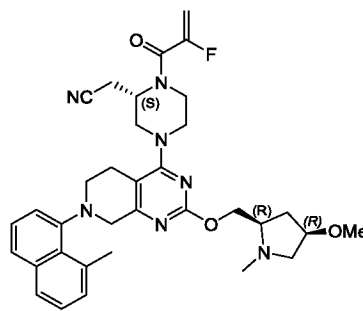
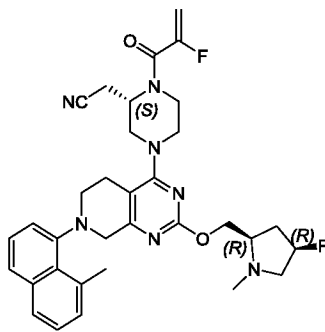
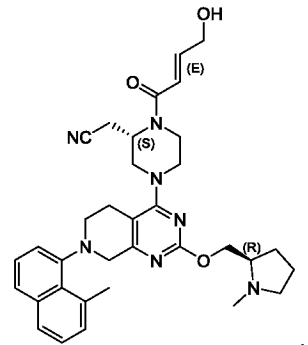
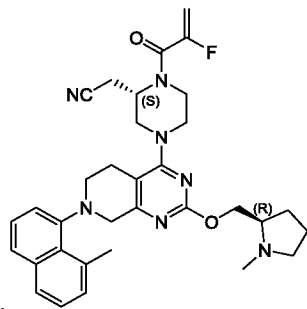
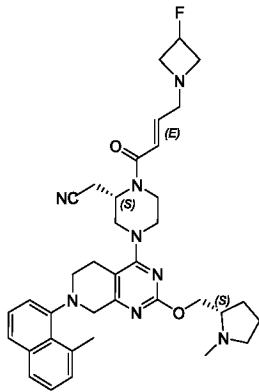
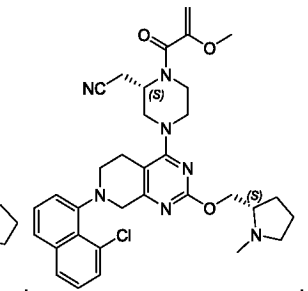
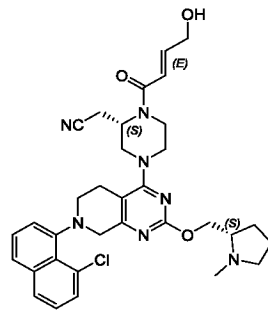
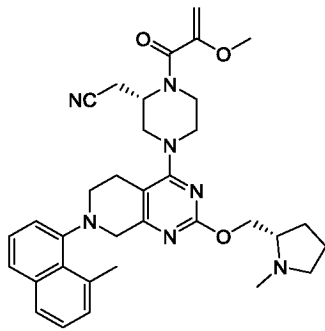
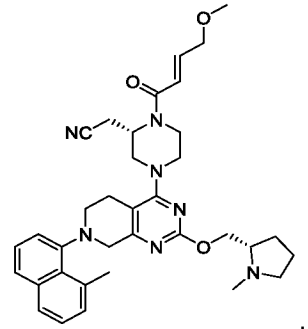
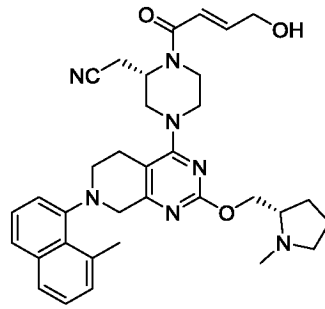
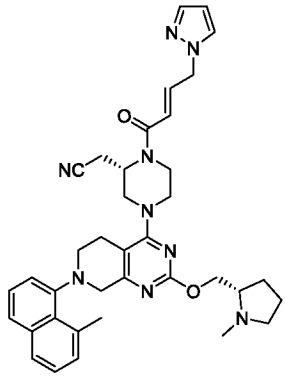


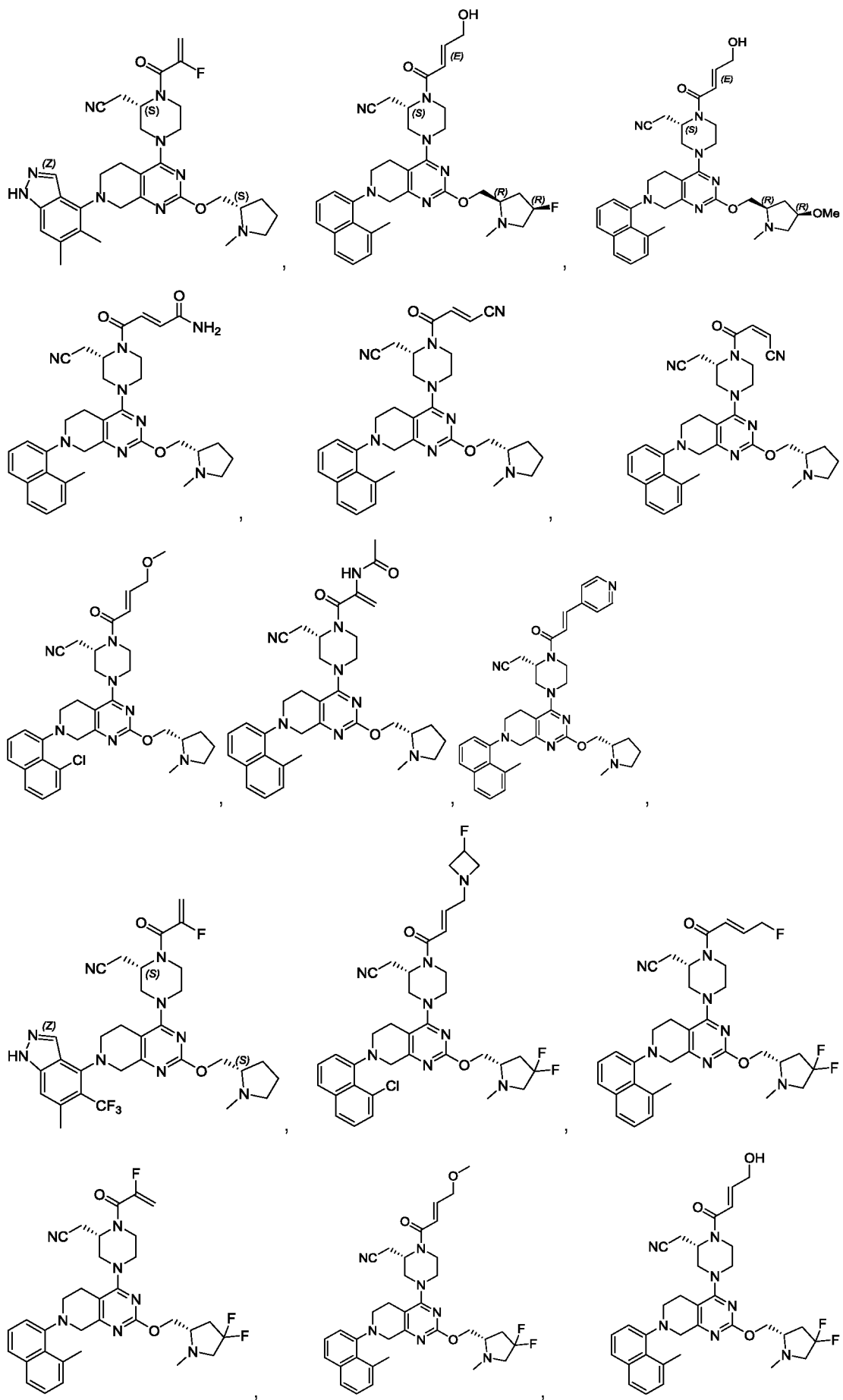


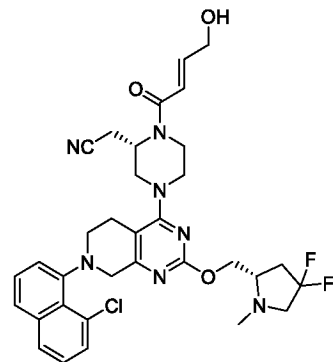
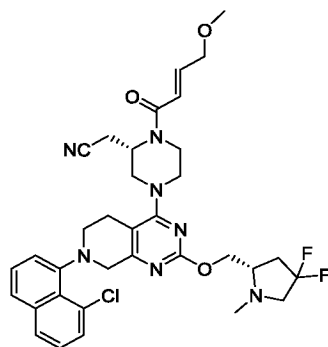
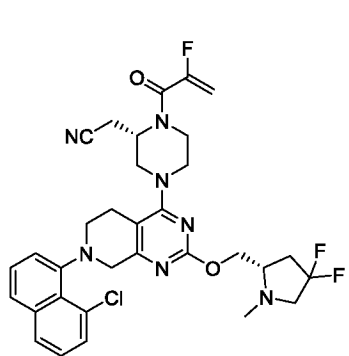
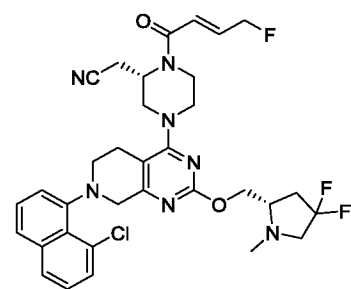
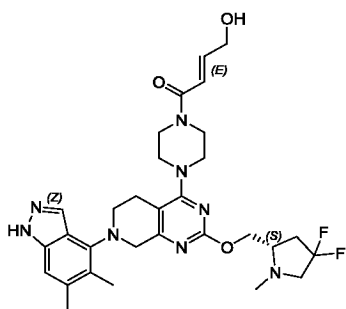
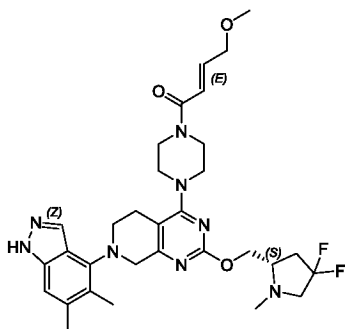
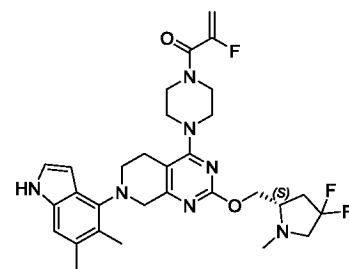
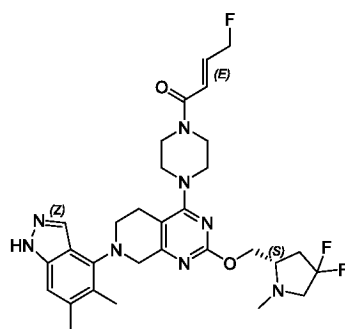
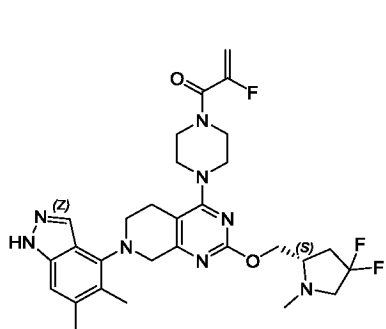
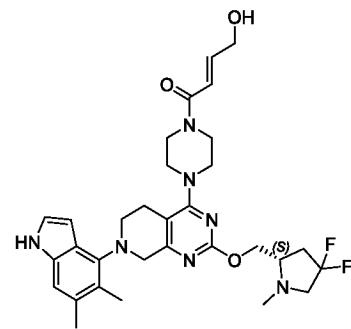
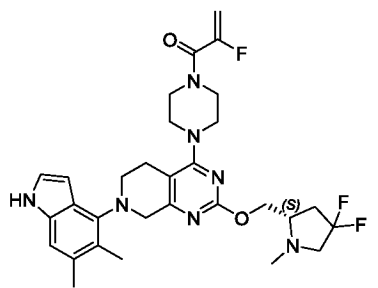
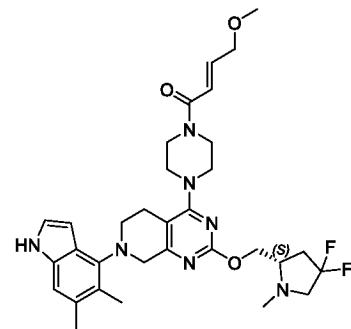
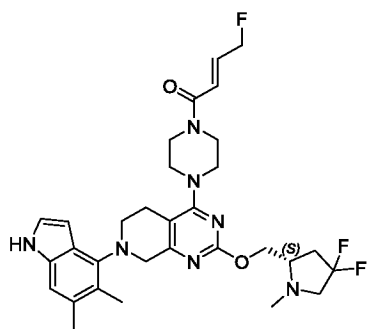


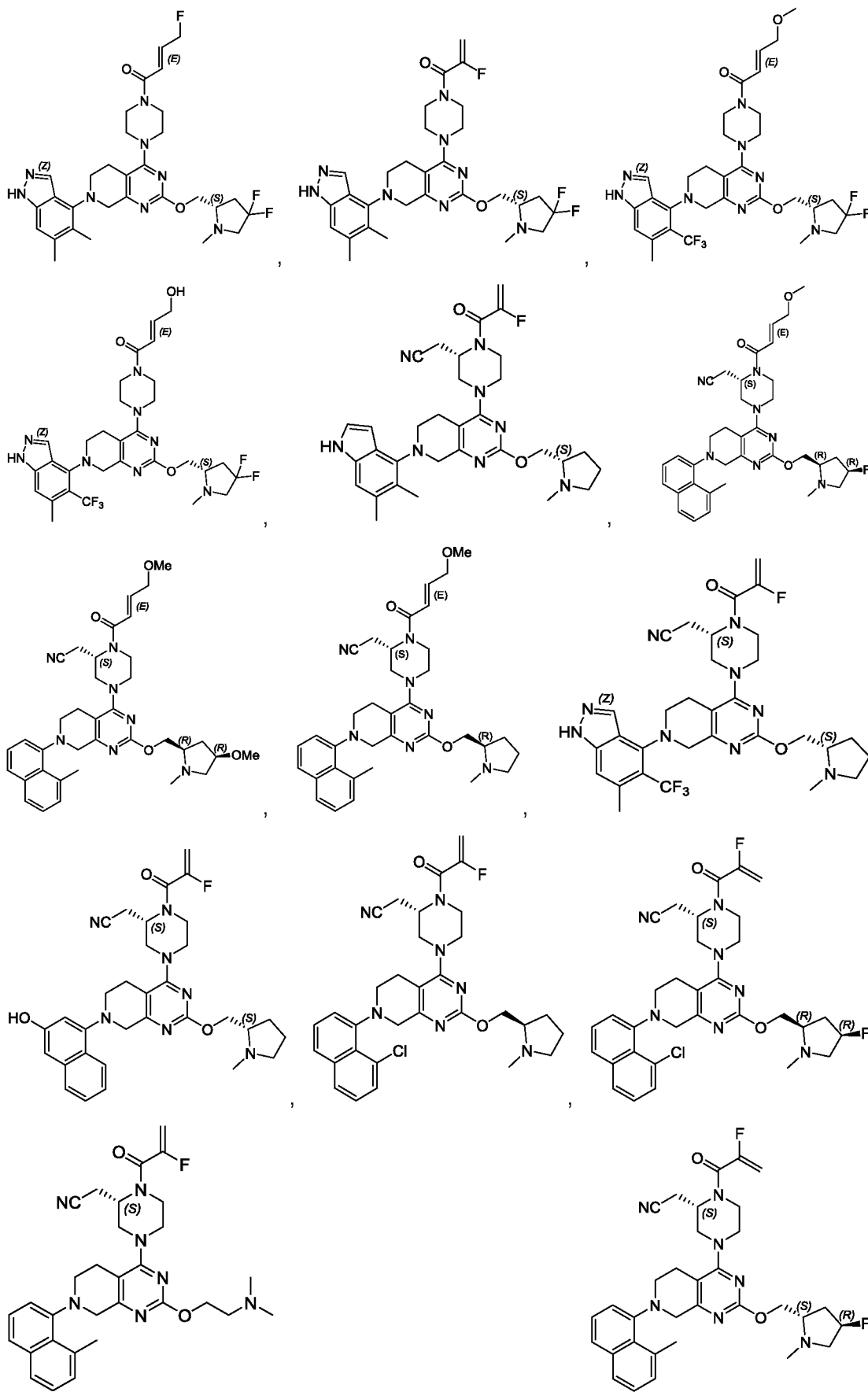


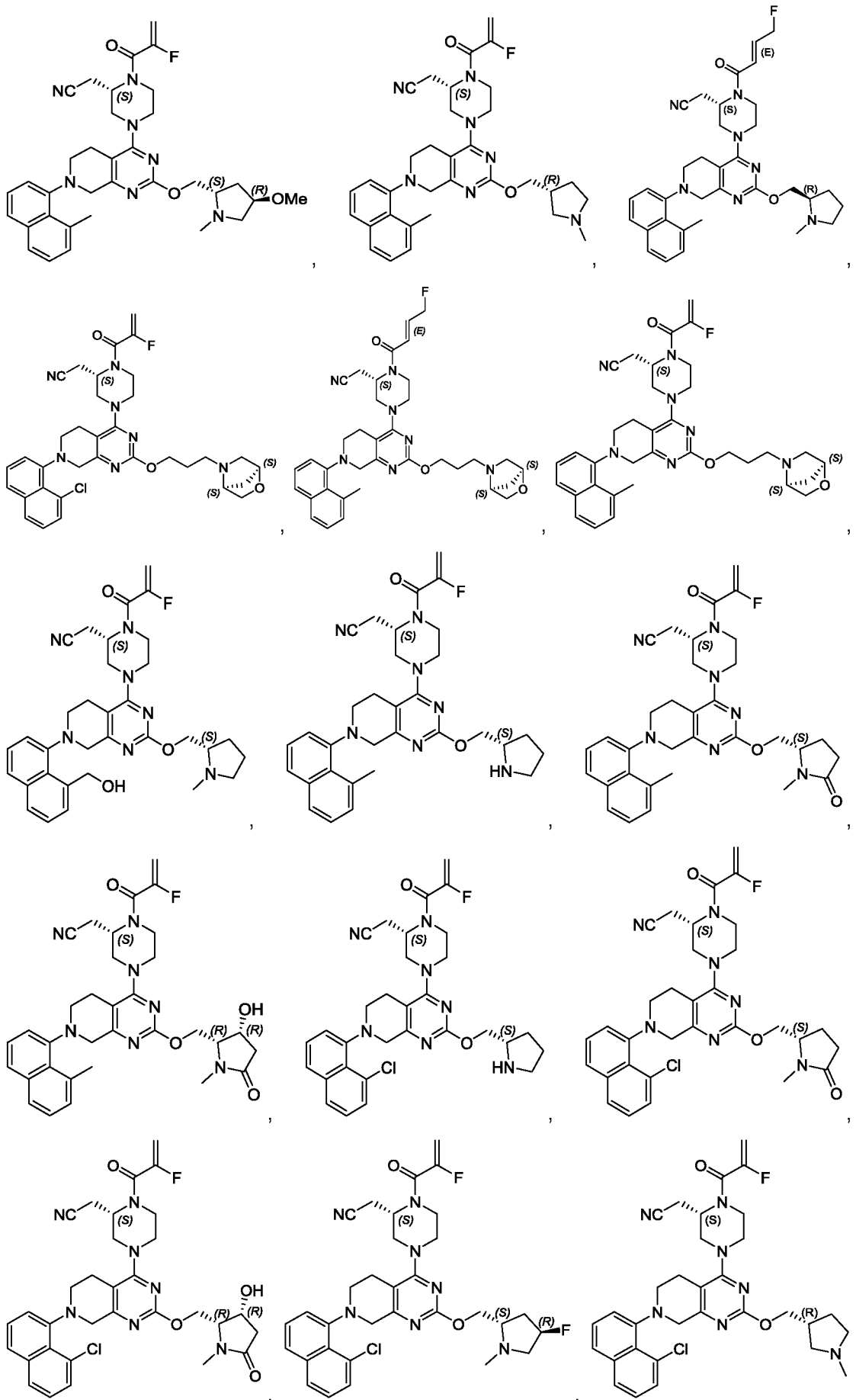


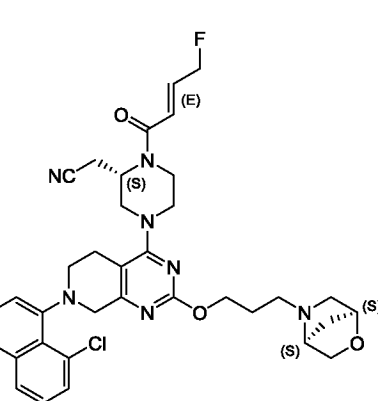
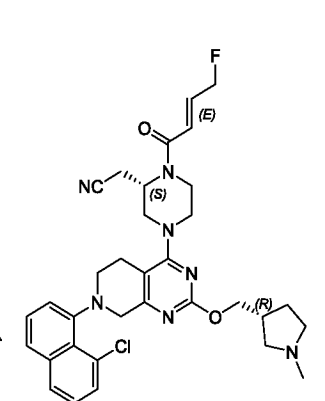
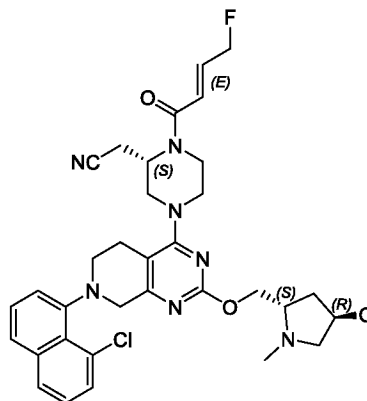
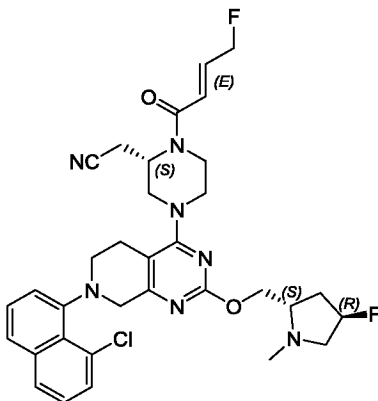
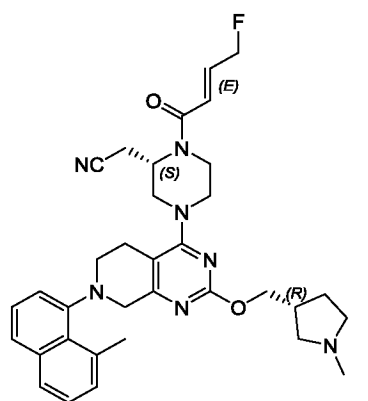
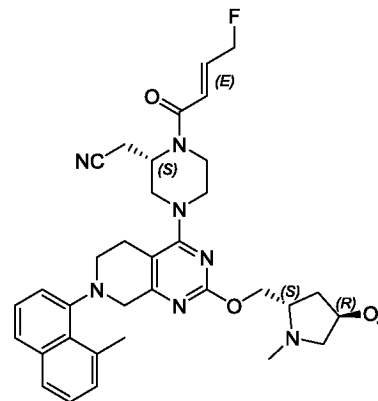
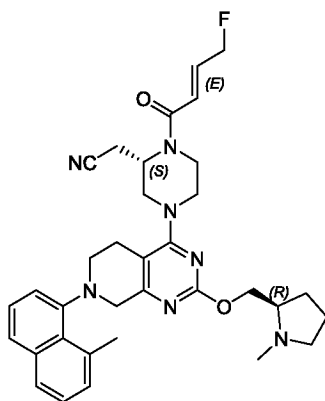
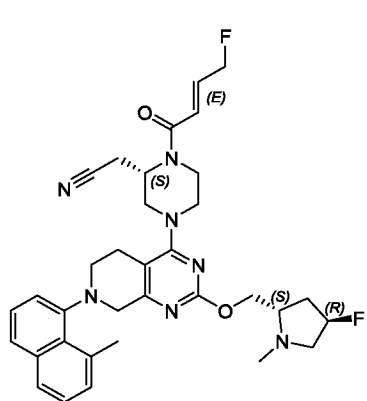
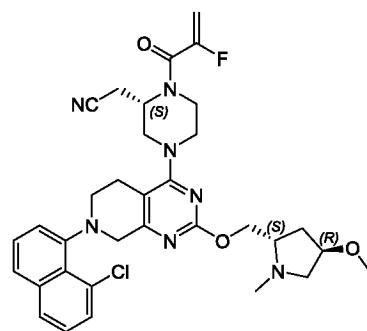
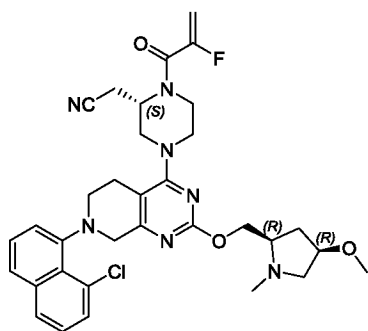


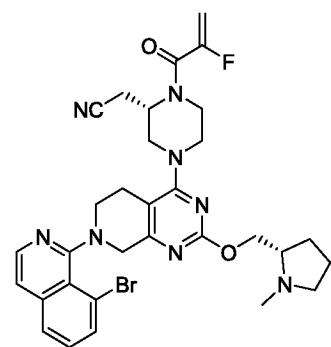
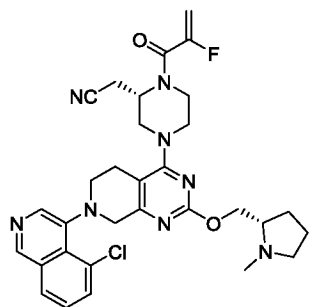
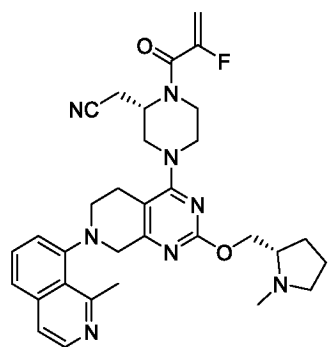
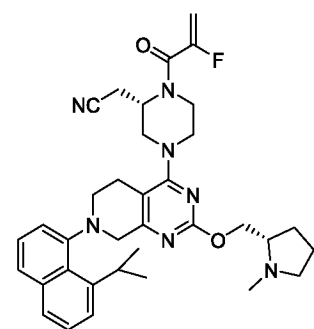
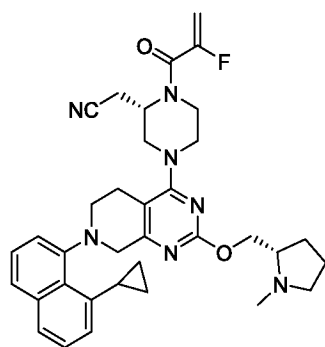
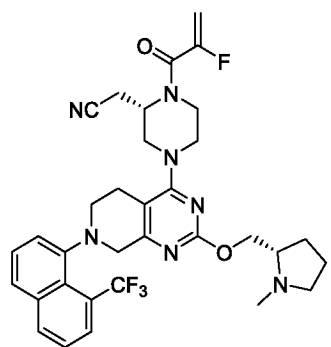
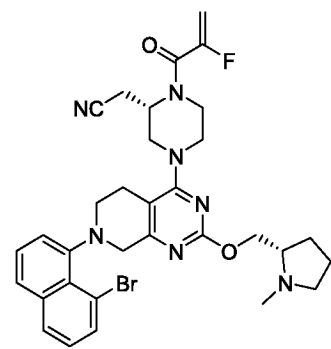
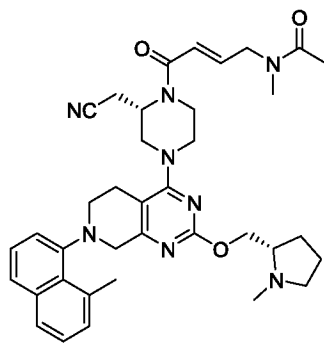
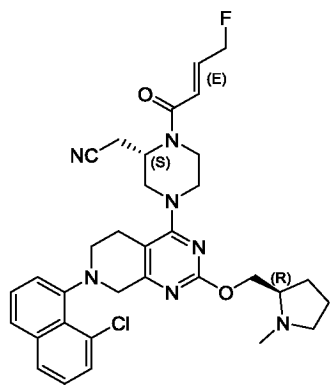


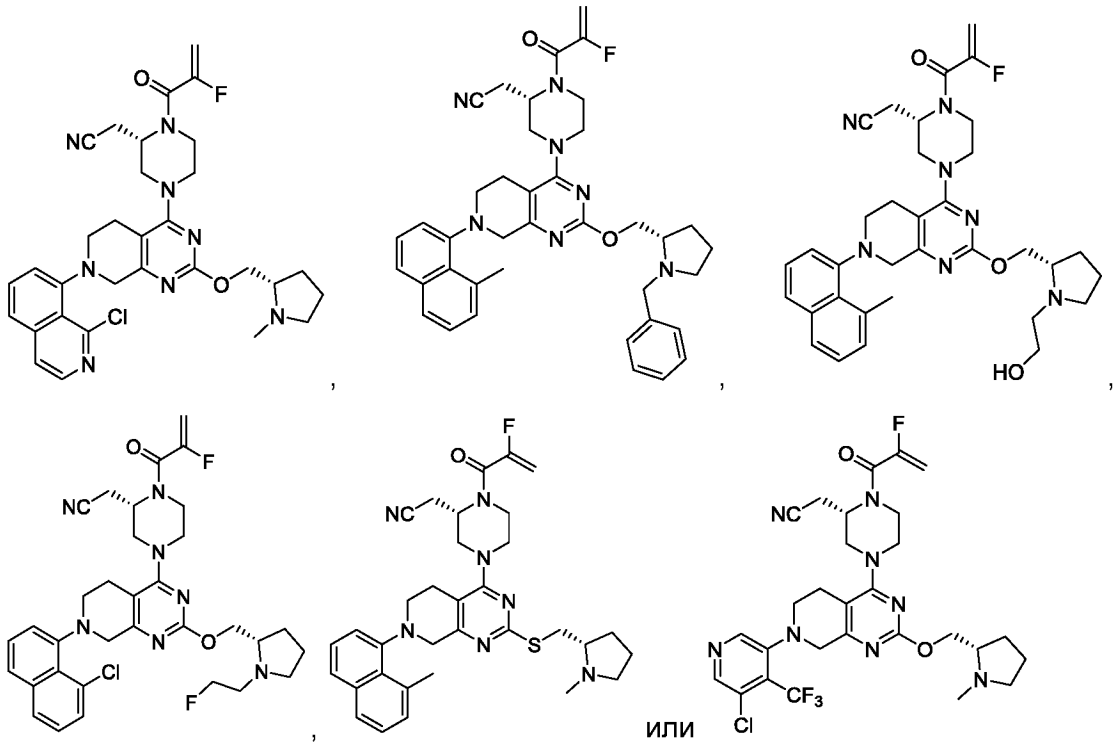








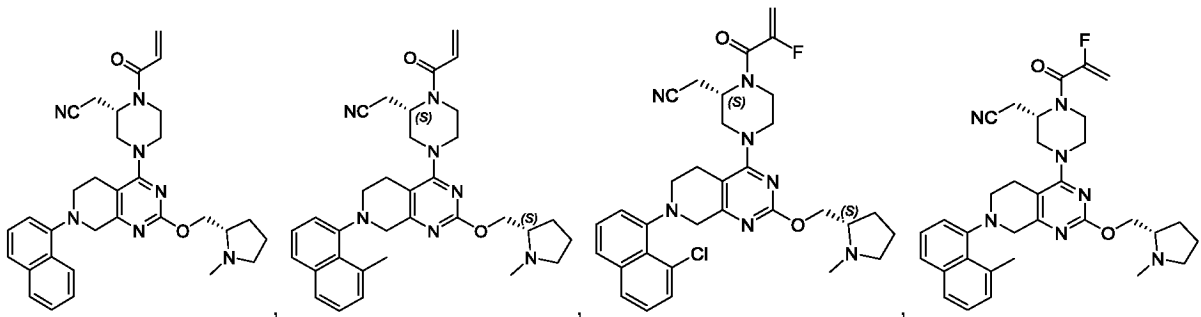




или фармацевтически приемлемые соли указанных соединений.

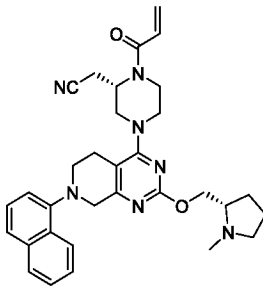
57. Способ по п.1, отличающийся тем, что указанный ингибитор KRas G12C выбран

5 из группы, состоящей из:



и их фармацевтически приемлемых солей.

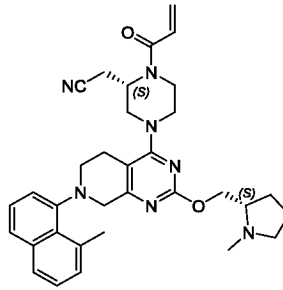
58. Способ по п.1, отличающийся тем, что указанный ингибитор KRas G12C представляет собой:



10

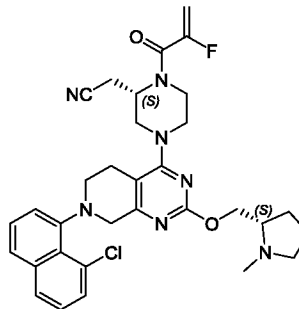
или его фармацевтически приемлемую соль.

59. Способ по п.1, отличающийся тем, что указанный ингибитор KRas G12C представляет собой:



или его фармацевтически приемлемую соль.

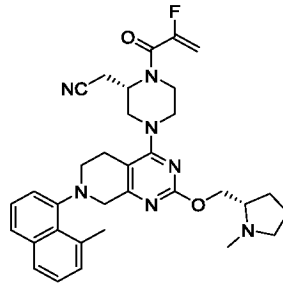
60. Способ по п.1, отличающийся тем, что указанный ингибитор KRas G12C представляет собой:



5

или его фармацевтически приемлемую соль.

61. Способ по п.1, отличающийся тем, что указанный ингибитор KRas G12C представляет собой:



10 или его фармацевтически приемлемую соль.

62. Способ по любому из пп. 1-61, отличающийся тем, что указанный универсальный ингибитор семейства ErbB представляет собой необратимый универсальный ингибитор ErbB.

63. Способ по п.62, отличающийся тем, что указанный необратимый универсальный ингибитор семейства ErbB представляет собой: афатиниб ((E)-N-(4-((3-хлор-4-фторфенил)амино)-7-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)хиназолин-6-ил)-4-(диметиламино)бут-2-енамид); дакомитиниб ((2E)-N-{4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-7-метокси-6-хиназолинил}-4-(1-пиперидинил)-2-бутенамид); канертиниб (N-(4-((3-хлор-4-фторфенил)амино)-7-(3-морфолинопропокси)хиназолин-6-ил)акриламид); позиотиниб (1-(4-((4-((3,4-дихлор-2-фторфенил)амино)-7-метоксихиназолин-6-ил)окси)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он); AV 412 (N-[4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-7-[3-метил-3-(4-метил-1-

15

20

пиперазинил)-1-бутин-1-ил]-6-хиназолинил]-2-пропенамид); PF 6274484 (*N*-[4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-7-метокси-6-хиназолинил]-2-пропенамид) или НК1 357 ((*2E*)-*N*-[[4-[(3-хлор-4-[(3-фторфенил)метокси]фенил)амино]-3-циано-7-этокси-6-хинолинил]-4-(диметиламино)-2-бутенамид).

- 5 64. Способ по п.63, отличающийся тем, что указанный необратимый ингибитор семейства ErbB представляет собой афатиниб ((*E*)-*N*-(4-((3-хлор-4-фторфенил)амино)-7-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)хиназолин-6-ил)-4-(диметиламино)бут-2-енамид).
65. Способ по п.63, отличающийся тем, что указанный необратимый ингибитор семейства ErbB представляет собой дакомитиниб ((*2E*)-*N*-{4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-7-метокси-6-хиназолинил}-4-(1-пиперидинил)-2-бутенамид).
- 10 66. Способ по любому из пп. 1-61, отличающийся тем, что указанный универсальный ингибитор семейства ErbB представляет собой обратимый универсальный ингибитор семейства ErbB.
67. Способ по п.66, отличающийся тем, что указанный обратимый универсальный ингибитор семейства ErbB представляет собой: эрлотиниб ([6,7-бис-(2-метоксиэтокси)хиназолин-4-ил]-(3-этинилфенил)амин)), gefitinib (4-(3'-хлор-4'-фторанилино)-7-метокси-6-(3-морфолинопропокси)хиназолин), сапитиниб (2-(4-((4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-7-метоксихиназолин-6-ил)окси)пиперидин-1-ил)-*N*-метилацетамид); варлитиниб ((*R*)-*N*4-(3-хлор-4-(тиазол-2-илметокси)фенил)-*N*6-(4-метил-4,5-дигидрооксазол-2-ил)хиназолин-4,6-диамин); TAK-285 (*N*-(2-(4-((3-хлор-4-(3-трифторметил)фенокси)фенил)амино)-5*H*-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-5-ил)этил)-3-гидрокси-3-метилбутанамида); AEE788 ((*S*)-6-(4-((4-этилпиперазин-1-ил)метил)фенил)-*N*-(1-фенилэтил)-7*H*-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-амин); тарлоксотиниб ((*E*)-4-[[4-(3-бром-4-хлоранилино)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-6-ил]амино]-4-оксобут-2-енил]диметил[(3-метил-5-нитроимидазол-4-ил)метил]азаний); BMS 599626 (дигидрохлорид (3*S*)-3-морфолинилметил-[4-[[1-[(3-фторфенил)метил]-1*H*-индазол-5-ил]амино]-5-метилпирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-6-ил]карбамата); и GW 583340 HCl (дигидрохлорид *N*-[3-хлор-4-[(3-фторфенил)метокси]фенил]-6-[2-[[[2-(метилсульфонил)этил]амино]метил]-4-тиазолил]-4-хиназолинамина).
- 25 68. Способ по п.67, отличающийся тем, что указанный обратимый универсальный ингибитор семейства ErbB представляет собой сапитиниб (2-(4-((4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-7-метоксихиназолин-6-ил)окси)пиперидин-1-ил)-*N*-метилацетамид) или тарлоксотиниб ((*E*)-4-[[4-(3-бром-4-хлоранилино)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-6-ил]амино]-4-оксобут-2-енил]диметил[(3-метил-5-нитроимидазол-4-ил)метил]азаний).
- 30 69. Способ по любому из пп. 1-61, отличающийся тем, что указанный универсальный ингибитор семейства ErbB представляет собой антитело к EGFR, антитело к HER2 или комбинацию антитела к EGFR и антитела к HER2.
- 35

70. Способ по п.69, отличающийся тем, что указанное антитело к EGFR представляет собой нецитумумаб, панитумумаб или цетуксимаб.
71. Способ по п.69, отличающийся тем, что указанное антитело к HER2 представляет собой трастузумаб, трастузумаб эмтанзин или пертузумаб.
- 5 72. Способ по любому из пп. 1-71, отличающийся тем, что указанный универсальный ингибитор семейства ErbB и ингибитор KRAS G12C вводят в один день.
73. Способ по любому из пп. 1-71, отличающийся тем, что указанный универсальный ингибитор семейства ErbB и ингибитор KRAS G12C вводят в разные
- 10 дни.
74. Способ по любому из пп. 1-71, отличающийся тем, что указанный ингибитор KRas G12C вводят в максимальной переносимой дозе.
75. Способ по любому из пп. 1-71, отличающийся тем, что каждый из указанного универсального ингибитора семейства ErbB и ингибитора KRAS G12C вводят в
- 15 максимальной переносимой дозе.
76. Способ по любому из пп. 1-75, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество указанной комбинации универсального ингибитора семейства ErbB и ингибитора KRAS G12C обеспечивает повышенную продолжительность общей выживаемости, повышенную продолжительность
- 20 выживаемости без прогрессирования, повышенную регрессию роста опухоли, повышенное подавление роста опухоли или повышенную продолжительность стабилизации заболевания у субъектов по сравнению с лечением только ингибитором KRas G12C.
77. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное
- 25 количество комбинации универсального ингибитора семейства ErbB и ингибитора KRas G12C формулы (I), формулы I-A или формулы I-B и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.
78. Способ ингибирования активности KRas G12C в клетке, включающий
- 30 приведение клетки, в которой желательно ингибировать активность KRas G12C, в контакт с эффективным количеством универсального ингибитора семейства ErbB и соединения-ингибитора KRas G12C формулы (I), формулы I-A или формулы I-B, содержащих их фармацевтических композиций или их фармацевтически приемлемых солей, где универсальный ингибитор семейства ErbB синергически повышает восприимчивость раковых клеток к ингибитору KRas G12C.
- 35 79. Способ по любому из пп. 1-76 или 78, отличающийся тем, что указанный универсальный ингибитор семейства ErbB синергически повышает восприимчивость раковых клеток к ингибитору KRas G12C.

80. Способ повышения восприимчивости раковой клетки к соединению-ингибитору KRas G12C формулы (I), формулы I-A или формулы I-B, включающий введение субъекту, проходящему лечение, нацеленное на KRas G12C, с применением соединения формулы (I), формулы I-A или формулы I-B или его фармацевтически приемлемой соли, отдельно или в комбинации с фармацевтически приемлемыми носителями, вспомогательными веществами или разбавителями, терапевтически эффективного количества универсального ингибитора семейства ErbB, где универсальный ингибитор семейства ErbB синергически повышает восприимчивость раковой клетки к ингибитору KRas G12C.
- 10 81. Способ по любому из пп. 1-76 и 78-80, отличающийся тем, что указанное терапевтически эффективное количество ингибитора KRas G12C составляет от примерно 0,01 до 100 мг/кг в день.
82. Способ по п.81, отличающийся тем, что указанное терапевтически эффективное количество ингибитора KRas G12C составляет от примерно 0,1 до 50 мг/кг в день.
- 15 83. Способ по любому из пп. 1-76 и 78-80, отличающийся тем, что указанное терапевтически эффективное количество универсального ингибитора семейства ErbB составляет от примерно 0,01 до 100 мг/кг в день.
84. Способ по п.83 отличающийся тем, что указанное терапевтически эффективное количество универсального ингибитора семейства ErbB составляет от примерно 0,1 до
- 20 50 мг/кг в день.
85. Способ по любому из пп. 1-76 и 78-80, отличающийся тем, что указанный рак выбран из группы, состоящей из заболеваний сердца: саркомы (ангиосаркомы, фибросаркомы, рабдомиосаркомы, липосаркомы), миксомы, рабдомиомы, фибромы, липомы и тератомы; легких: бронхогенной карциномы (плоскоклеточной, недифференцированной мелкоклеточной, недифференцированной крупноклеточной, аденокарциномы), альвеолярной (бронхиолярной) карциномы, бронхиальной аденомы, саркомы, лимфомы, хондроматозной гамартомы, мезотелиомы; желудочно-кишечного тракта: пищевода (плоскоклеточной карциномы, аденокарциномы, лейомиосаркомы, лимфомы), желудка (карциномы, лимфомы, лейомиосаркомы), поджелудочной железы
- 25 (протоковой аденокарциномы, инсулиномы, глюкагономы, гастриномы, карциноидных опухолей, випомы), тонкого кишечника (аденокарциномы, лимфомы, карциноидных опухолей, саркомы Капоши, лейомиомы, гемангиомы, липомы, нейрофибромы, фибромы), толстого кишечника (аденокарциномы, канальцевой аденомы, ворсинчатой аденомы, гамартомы, лейомиомы); мочеполовой системы: почки (аденокарциномы,
- 30 опухоли Вильмса (нефробластомы), лимфомы, лейкоза), мочевого пузыря и мочеиспускательного канала (плоскоклеточной карциномы, переходноклеточной карциномы, аденокарциномы), предстательной железы (аденокарциномы, саркомы),
- 35

яичек (семиномы, тератомы, эмбриональной карциномы, тератокарциномы, хориокарциномы, саркомы, карциномы из интерстициальных клеток, фибромы, фиброаденомы, аденоматоидных опухолей, липомы); печени: гематомы (печеночноклеточной карциномы), холангиокарциномы, гепатобластомы, ангиосаркомы, почечноклеточной аденомы, гемангиомы; желчных путей: карциномы желчного пузыря, ампулярной карциномы, холангиокарциномы; кости: остеогенной саркомы (остеосаркомы), фибросаркомы, злокачественной фиброзной гистиоцитомы, хондросаркомы, саркомы Юинга, злокачественной лимфомы (ретикулоклеточной саркомы), множественной миеломы, злокачественной гигантоклеточной опухоли, хордомы, остеохондромы (костно-хрящевого экзостоза), доброкачественной хондромы, хондробластомы, хондромиксофибромы, остеоидной остеомы и гигантоклеточных опухолей; нервной системы: черепа (остеомы, гемангиомы, гранулемы, ксантомы, деформирующего остеоита), мягкой оболочки головного мозга (менингиомы, менингиосаркомы, глиоматоза), головного мозга (астроцитомы, медуллобластомы, глиомы, эпендимомы, герминомы (пинеаломы), мультиформной глиобластомы, олигодендроглиомы, шванномы, ретинобластомы, врожденных опухолей), нейрофибромы позвоночника, менингиомы, глиомы, саркомы); гинекологических заболеваний: матки (карциномы эндометрия (серозной цистаденокарциномы, муцинозной цистаденокарциномы, неклассифицированной карциномы), гранулезатека-клеточных опухолей, опухолей из клеток Сертоли-Лейдига, дисгерминомы, злокачественной тератомы), наружных половых органов (плоскоклеточной карциномы, внутриэпителиальной карциномы, аденокарциномы, фибросаркомы, меланомы), влагалища (прозрачноклеточной карциномы, плоскоклеточной карциномы, ботриоидной саркомы (эмбриональной рабдомиосаркомы), фаллопиевых труб (карциномы); гематологических заболеваний: крови (миелоидного лейкоза (острого и хронического), острого лимфобластного лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза, миелопролиферативных заболеваний, множественной миеломы, миелодиспластического синдрома), лимфомы Ходжкина, неходжкинской лимфомы (злокачественной лимфомы); кожи: злокачественной меланомы, базальноклеточной карциномы, плоскоклеточной карциномы, саркомы Капоши, синдрома диспластических невусов, липомы, ангиомы, дерматофибромы, келоидов, псориаза; и надпочечников: нейробластомы.

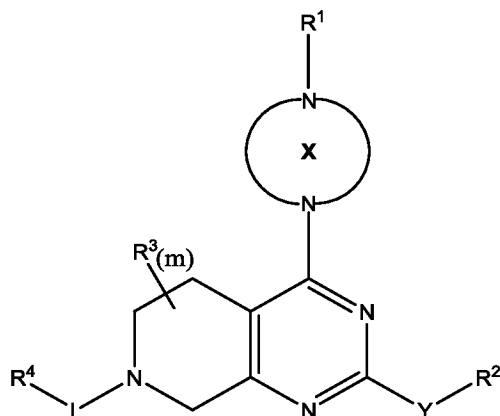
86. Способ по любому из пп. 1-76 и 78-80, отличающийся тем, что указанный рак представляет собой рак, связанный с KRas G12C.

87. Способ по п.86, отличающийся тем, что указанный рак, связанный с KRas G12C, представляет собой немелкоклеточный рак легкого.

88. Набор, содержащий фармацевтическую композицию по п.77, для лечения рака у субъекта.

89. Набор, содержащий: а) фармацевтическую композицию, содержащую универсальный ингибитор семейства ErbB, и б) фармацевтическую композицию,

5 содержащую ингибитор KRas G12C формулы:



Формула (I)

или его фармацевтически приемлемую соль;

где:

10 X представляет собой 4-12-членное насыщенное или частично насыщенное моноциклическое, мостиговое или спироциклическое кольцо, причем насыщенное или частично насыщенное моноциклическое кольцо необязательно замещено одним или более R⁸;

Y представляет собой связь, O, S или NR⁵;

15 R¹ представляет собой C(O)C(R^A) $\overset{\text{-----}}{\parallel}$ C(R^B)_p или -SO₂C(R^A) $\overset{\text{-----}}{\parallel}$ C(R^B)_p;

R² представляет собой водород, алкил, гидроксиалкил, дигидроксиалкил, алкиламинилалкил, диалкиламинилалкил, -Z-NR⁵R¹⁰, гетероцикл, гетероциклилалкил, арил, гетероарил или гетероарилалкил, причем каждый из Z, гетероциклила, гетероциклилалкила, арила, гетероарила и гетероарилалкила
20 может быть необязательно замещен одним или более R⁹;

каждый Z представляет собой C1 – C4 алкилен;

каждый R³ независимо представляет собой C1 – C3 алкил, оксо, галогеналкил, гидроксил или галоген;

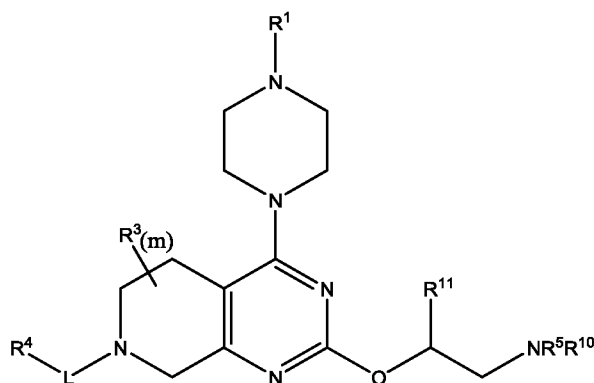
L представляет собой связь, -C(O)- или C1 – C3 алкилен;

25 R⁴ представляет собой водород, циклоалкил, гетероциклил, арил, аралкил или гетероарил, причем каждый из циклоалкила, гетероциклила, арила, аралкила и гетероарила может быть необязательно замещен одним или более R⁶, R⁷ или R⁸;

каждый R⁵ независимо представляет собой водород или C1 – C3 алкил;

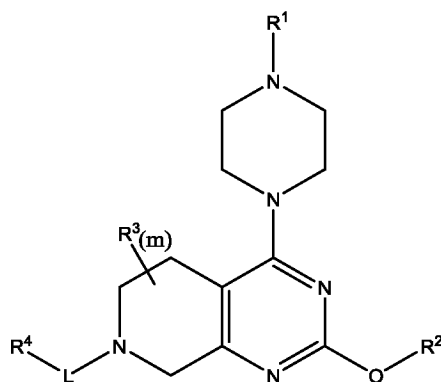
- R^6 представляет собой циклоалкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, арил или гетероарил, причем каждый из циклоалкила, гетероциклила, арила или гетероарила может быть необязательно замещен одним или более R^7 ;
- каждый R^7 независимо представляет собой галоген, гидроксил, C1 – C6 алкил, циклоалкил, алкокси, галогеналкил, амина, циано, гетероалкил, гидроксиалкил или Q-галогеналкил, причем Q представляет собой O или S;
- R^8 представляет собой оксо, C1 – C3 алкил, C2 – C4 алкинил, гетероалкил, циано, $-C(O)OR^5$, $-C(O)N(R^5)_2$, $-N(R^5)_2$, причем C1 – C3 алкил может быть необязательно замещен циано, галогеном, $-OR^5$, $-N(R^5)_2$ или гетероарилом;
- каждый R^9 независимо представляет собой водород, оксо, ацил, гидроксил, гидроксиалкил, циано, галоген, C1 – C6 алкил, аралкил, галогеналкил, гетероалкил, циклоалкил, гетероциклилалкил, алкокси, диалкиламинил, диалкиламидоалкил или диалкиламинилалкил, причем C1 – C6 алкил может быть необязательно замещен циклоалкилом;
- каждый R^{10} независимо представляет собой водород, ацил, C1 – C3 алкил, гетероалкил или гидроксиалкил;
- R^{11} представляет собой галогеналкил;
- R^A отсутствует или представляет собой водород, дейтерий, циано, галоген, C1 – C3 алкил, галогеналкил, гетероалкил, $-C(O)N(R^5)_2$ или гидроксиалкил;
- каждый R^B независимо представляет собой водород, дейтерий, циано, C1 – C3 алкил, гидроксиалкил, гетероалкил, C1 – C3 алкокси, галоген, галогеналкил, $-ZNR^5R^{11}$, $-C(O)N(R^5)_2$, $-NHC(O)C1 – C3$ алкил, $-CH_2NHC(O)C1 – C3$ алкил, гетероарил, гетероарилалкил, диалкиламинилалкил или гетероциклилалкил, причем гетероциклильная часть замещена одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксила, алкокси и C1 – C3 алкила, при этом гетероарил или гетероарильная часть гетероарилалкила необязательно замещен(-а) одним или более R^7 ;
- если \equiv представляет собой тройную связь, то R^A отсутствует, R^B присутствует, и p равен одному,
- или если \equiv представляет собой двойную связь, то R^A присутствует, R^B присутствует, и p равен двум, или R^A , R^B и атомы углерода, к которым они присоединены, образуют 5-8-членный частично насыщенный циклоалкил, необязательно замещенный одним или более R^7 ;
- m равен нулю или представляет собой целое число от 1 до 2; и
- p равен одному или двум,

или



Формула I-A

- и фармацевтически приемлемые соли указанного соединения, где R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{10} , L и m такие, как определено для формулы I, R^{11} представляет собой водород, метил или гидроксилалкил, и пиперидинильное кольцо необязательно замещено R^8 , причем R^8 такой, как определено для формулы I, или



Формула I-B

- и фармацевтически приемлемые соли указанного соединения, где R^1 , R^3 , R^4 , L и m такие, как определено для формулы I, R^2 представляет собой гетероциклилалкил, необязательно замещенный одним или более R^9 , причем R^9 такой, как определено для формулы I, и пиперазинильное кольцо необязательно замещено R^8 , при этом R^8 такой, как определено для формулы I,
- для лечения рака у субъекта.
90. Набор по пп. 88 или 89, дополнительно содержащий вкладыш с инструкциями по введению фармацевтической(-их) композиции(-ий).