# (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

- (43) Дата публикации заявки 2022.02.10
- (22) Дата подачи заявки 2020.05.13

(51) Int. Cl. A61K 31/519 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01) A61K 31/5377 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01) A61K 45/06 (2006.01)

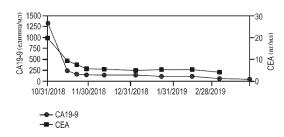
## (54) ВВЕДЕНИЕ ДОЗ ИНГИБИТОРА KRAS ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ФОРМ РАКА

- **(31)** 62/847,862; 62/867,747
- (32) 2019.05.14; 2019.06.27
- (33) US
- (86) PCT/US2020/032686
- (87) WO 2020/232130 2020.11.19
- (71) Заявитель: ЭМДЖЕН ИНК. (US)

- (72) Изобретатель: Хинери Хейби, Липфорд Джеймс Расселл, Си Виктор Дж. (US)
- (74) Представитель:Медведев В.Н. (RU)

**(57)** В изобретении предусмотрены способы введения субъекту, имеющему рак, G12C KRAS, а именно AMG-510. Биомаркеры CA19-9 и CEA.

Биомаркеры СА19-9 и СЕА



#### ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-571744EA/042

# ВВЕДЕНИЕ ДОЗ ИНГИБИТОРА KRAS ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ФОРМ РАКА

ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ССЫЛКИ НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[1] Данная заявка испрашивает приоритет по предварительной заявке на патент США № 62/847862, поданной 14 мая 2019 г., и предварительной заявке на патент США № 62/867747, поданной 27 июня 2019 г., которые включены в данный документ посредством ссылки в их полном объеме и для всех целей, как если бы они были полностью изложены в данном документе.

#### Уровень техники

- [2] Мутации гена KRAS распространены при раке поджелудочной железы, аденокарциноме легкого, колоректальном раке, раке желчного пузыря, раке щитовидной железы и раке желчных протоков. Мутации KRAS также наблюдаются у приблизительно 25% пациентов с NSCLC, и некоторые исследования указывают на то, что мутации KRAS являются негативным прогностическим фактором у пациентов с NSCLC. Недавно было обнаружено, что мутации гомолога вирусного онкогена V-Ki-ras2 саркомы крыс Кирстен (KRAS) придают устойчивость к видам терапии, целенаправленно воздействующим на фактора роста (EGFR), при эпидермального колоректальном соответственно, мутационный статус KRAS может предоставлять важную информацию перед назначением терапии с использованием ТКІ. В совокупности, в медицине существует необходимость в новых способах лечения пациентов с раком поджелудочной железы, аденокарциномой легкого или колоректальным раком, особенно для тех, у кого были диагностированы такие формы рака, характеризующиеся мутацией KRAS, и в том числе для тех, у кого наблюдалось прогрессирование после химиотерапии. Онкогенные мутации KRAS по остаткам G12, G13 и Q61 представляют собой наиболее распространенные мутации RAS, обнаруженные в солидных злокачественных опухолях. Недавно было продемонстрировано, что на KRAS<sup>G12C</sup> можно нацеливать ковалентные низкомолекулярные ингибиторы, которые вступают в реакцию с мутантным цистеином, прилегающим к карману связывания II (SIIP), блокируя KRAS в его неактивном состоянии, связанном с GDP.
- [3] KRAS является наиболее часто мутируемым онкогеном при раке у человека и кодирует ключевой сигнальный белок в опухолях. Мутантная форма  $KRAS^{G12C}$  содержит который использовался ДЛЯ создания ковалентных ингибиторов многообещающей доклинической активностью. Авторы настоящего изобретения оптимизировали серию ингибиторов с новыми связывающими взаимодействиями и заметно повысили эффективность и селективность. Эти усилия привели к открытию AMG 510 (также называемого соединением А в данном документе), первого ингибитора  $KRAS^{G12C}$ , находящегося на стадии клинического исследования. В доклинических исследованиях лечение с помощью AMG 510 приводило к регрессии опухолей с KRAS р.G12C и значительно улучшало противоопухолевую эффективность химиотерапии и

средств направленного действия. У иммунокомпетентных мышей лечение с помощью АМС 510 приводило к провоспалительному микроокружению опухоли и обеспечивало излечение на длительное время в сочетании с ингибированием иммунных контрольных точек. У вылеченных мышей не происходил рост изогенных опухолей с KRAS p.G12D,что свидетельствует об адаптивном иммунитете в отношении гетерологичных антигенов. АМС 510 продемонстрировал предварительное доказательство клинической противоопухолевой активности в первой когорте с введением дозы и представляет собой потенциально трансформирующую терапию для пациентов, для которых отсутствуют эффективные виды лечения.

[4] Онкобелок KRAS представляет собой GTPазу, которая является важным медиатором внутриклеточных сигнальных путей, вовлеченных в рост и выживание опухолевых клеток. В нормальных клетках KRAS функционирует как молекулярный переключатель, обеспечивающий чередование неактивного GDP-связанного и активного GTP-связанного состояний. Переходу между этими состояниями способствуют факторы обмена гуаниновых нуклеотидов (GEF), которые загружают GTP и активируют KRAS, и гидролиз GTP, который катализируется активирующими GTPазу белками (GAP), для инактивации KRAS. Связывание GTP с KRAS способствует связыванию эффекторов, запускающих пути передачи включающие RAF-MEK-ERK сигнала, Соматические активирующие мутации в KRAS являются признаком рака и блокируют ассоциацию GAP, стабилизируя тем самым связывание эффекторов и усиливая передачу сигнала KRAS. Пациенты с опухолями, содержащими мутантную форму KRAS, характеризуются значительно худшими исходами и худшим прогнозом. Хотя существуют клинически одобренные ингибиторы нескольких белков пути МАРК (например, МЕК, BRAF, EGFR) для подгруппы типов опухолей, на сегодняшний день не существует клинических молекул, селективных в отношении опухолей, содержащих мутантную форму KRAS. Более того, несколько нацеленных на путь MAPK терапевтических средств противопоказаны для лечения опухолей, содержащих мутантную форму KRAS, из-за отсутствия клинической эффективности. Кроме того, не селективные в отношении опухоли или мутанта терапевтические средства могут вызывать токсичность в отношении мишени из-за ингибирования передачи сигнала МАРК в нормальных клетках. Это может ограничивать применимость комбинации таких средств со стандартным лечением или иммунотерапией. Таким образом, существует острая неудовлетворенная потребность в разработке селективных в отношении опухоли терапевтических средств, которые не создают препятствий для нормальных клеток.

[5] KRAS p.G12C присутствует в приблизительно 13% случаев аденокарциномы легкого, 3% случаев колоректального рака и 2% случаев других солидных опухолей. Мутантный цистеин остатков KRAS<sup>G12C</sup>, прилегающий к карману (Р2), находится в неактивной связанной с GDP форме KRAS. Близость Р2 и мутантного цистеина обуславливает обширный поиск ковалентных ингибиторов. Первый зарегистрированный электрофильный скрининг KRAS<sup>G12C</sup> привел к возможной идентификации ARS-1620,

который демонстрирует эффективность in vivo на доклинических моделях с KRAS p.G12C. При этом ARS-1620 от компании Araxes Pharma стал важной вехой в доказательстве концепции селективного в отношении мутанта ингибирования KRAS, он был позиционирован как соединение-инструмент для доклинических исследований. Авторы настоящего изобретения идентифицировали серию новых молекул на основе акриламида, которые используют ранее не использовавшуюся бороздку на поверхности KRAS G12C для эффективности И селективности. значительного повышения Интенсивный электрофильный скрининг и дизайн на основе структуры привели к открытию AMG 510 первого ингибитора KRAS<sup>G12C</sup>, который прошел клиническое тестирование на людях (см. www.clinicaltrials.gov NCT03600883). В данном документе авторы настоящего изобретения представляют убедительную клиническую эффективность AMG 510.

# Краткое описание

- [6] В данном документе предусмотрены способы лечения рака, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения А в суточной дозе, составляющей 180 мг, 360 мг, 720 мг или 960 мг. В различных случаях суточная доза составляет 180 мг. В различных случаях суточная доза составляет 360 мг. В различных случаях суточная доза составляет 720 мг. В различных случаях суточная доза составляет 960 мг. Дозу можно вводить перорально. Дозу можно вводить в виде однократной суточной дозы. В различных случаях субъекту вводят соединение А в течение по меньшей мере одного месяца, или по меньшей мере трех месяцев, или по меньшей мере шести месяцев.
- [7] Субъекты, которым вводят соединение в способах, раскрытых в данном документе, страдают от рака. Рак может представлять собой солидную опухоль. Рак может представлять собой рак с мутацией G12C KRAS. В некоторых случаях рак легкого представляет собой немелкоклеточный рак легкого. В некоторых случаях рак представляет собой колоректальный рак. В некоторых случаях рак представляет собой рак поджелудочной железы. В различных случаях субъект представляет собой человека, который до начала терапии с помощью соединения А подвергался по меньшей мере одной (например, по меньшей мере двум) другой системной терапии рака.
- [8] В различных случаях у субъекта, которому вводят соединение А в течение по меньшей мере месяца, не наблюдается каких-либо нежелательных явлений степени 3 или степени 4, ассоциированных с терапией с помощью соединения А. В некоторых вариантах осуществления у субъекта не наблюдается каких-либо нежелательных явлений степени 3 или степени 4, ассоциированных с терапией с помощью соединения А после по меньшей мере трех месяцев введения соединения А. В различных случаях у субъекта наблюдается по меньшей мере стабильное заболевание после введения соединения А. В некоторых случаях у субъекта наблюдается по меньшей мере частичный ответ после введения соединения А.
- [9] В различных случаях способы, раскрытые в данном документе, могут включать введение химиотерапевтического препарата. В некоторых случаях химиотерапевтический препарат содержит антитело к PD1. В некоторых случаях антитело к PD1 представляет

собой пембролизумаб (Keytruda), ниволумаб, AUNP-12, AMG 404 или пидилизумаб. В некоторых случаях химиотерапевтический препарат содержит антитело к PDL1. В некоторых случаях антитело к PDL1 представляет собой атезолизумаб, MPDL3280A, авелумаб или дурвалумаб. В некоторых случаях химиотерапевтический препарат содержит ингибитор МЕК. В которых случаях ингибитор МЕК представляет собой траметиниб, пимасертиб, PD-325901, MEK162, TAK-733, GDC-0973 или AZD8330. В некоторых случаях химиотерапевтический препарат содержит ингибитор CDK4/6. В некоторых случаях ингибитор CDK4/6 предусматривает абемациклиб или палбоциклиб. В некоторых случаях химиотерапевтический препарат содержит ингибитор PI3K. В некоторых случаях ингибитор PI3K предусматривает AMG 511 или бупарлисиб.

Краткое описание графических материалов

- [10] На следующих фигурах PD указывает на прогрессирование заболевания, PR указывает на частичный ответ и SD указывает на стабильное заболевание.
- [11] На фигуре 1 показан ответ биомаркеров СА 19-9 и САЕ у пациента с метастатической аденокарциномой толстой кишки и которому вводят соединение А в общей суточной дозе, составляющей 360 мг.
- [12] На фигуре 2 показаны ответы опухоли в форме немелкоклеточного рака легкого, измеренные посредством радиографических исследований каждые шесть недель, для девяти пациентов, имеющих рак NSCLC, получающих соединение А в различных общих суточных дозах, как показано.
- [13] На фигуре 3 показан ответ и продолжительность лечения пациентов с NSCLC, которым вводят соединение А в следующих общих суточных дозах: верхние четыре столбца 960 мг; следующие шесть столбцов 720 мг; следующий столбец 360 мг и нижние три столбца 180 мг.
- [14] На фигуре 4 показаны ответы колоректального рака (CRC) и других солидных опухолей, измеренные посредством радиографических исследований каждые шесть недель, для пациентов с CRC и другим раком в форме солидной опухоли, получающих соединение А в различных общих суточных дозах, как показано.
- [15] На фигуре 5 показан ответ и продолжительность лечения пациентов с СКС и другими солидными опухолями, которым вводят соединение А в следующих общих суточных дозах: верхние два столбца 960 мг; следующие пять столбцов 720 мг; следующие одиннадцать столбцов 360 мг и нижние три столбца 180 мг.
- [16] На фигуре 6 показана эффективность соединения А у пациентов с NSCLC в виде изменения массы опухоли относительно исходного уровня. Верхний индекс "а" в крайнем правом столбце указывает на то, что пациент характеризовался полным ответом на целевой очаг. Верхний индекс "b" указывает на то, что 1 пациент досрочно выбыл из исследования из-за клинического PD перед 1-ой оценкой без доступных данных в отношении массы опухоли после исходного уровня, а следовательно не показан на графике.
  - [17] На фигуре 7 показана эффективность соединения А у пациентов с NSCLC в

отношении времени ответа и продолжительности лечения. Каждый столбец на графике, всего 23, представляет определенного пациента (N=23), которому вводили конкретную общую суточную дозу (считая от верхней части графика, столбцы 1-3 (180 мг), столбец 4 (360 мг), столбцы 5-10 (720 мг) и столбцы 11-23 (960 мг). Верхний индекс "а" в столбце 9 указывает на то, что график был построен на основе данных, полученных от исследовательских центров-участников на момент прекращения сбора данных. Данные в отношении продолжительности лечения для этого пациента (столбец 9) необходимо убрать из исследовательского центра.

- [18] На фигуре 8 показана возможность выживаемости без прогрессирования пациентов с CRC.
  - [19] На фигуре 9 показана возможность общей выживаемости пациентов с СКС.
- [20] На фигуре 10 показано изменение массы опухоли относительно исходного уровня для пациентов с CRC.
- [21] На фигуре 11 показано изменение массы опухоли относительно исходного уровня в динамике для пациентов с CRC при введении всех четырех доз соединения А (общая суточная доза 180 мг, 360 мг, 720 мг и 960 мг).
- [22] На фигуре 12 показано изменение массы опухоли относительно исходного уровня в динамике для подгруппы пациентов с СКС, показанной на фигуре 11. В частности, на фигуре 12 показаны пациенты, которым вводили дозу соединения А, составляющую 180 мг, ежедневно.
- [23] На фигуре 13 показано изменение массы опухоли относительно исходного уровня в динамике для подгруппы пациентов с CRC, показанной на фигуре 11. В частности, на фигуре 13 показаны пациенты, которым вводили дозу соединения A, составляющую 360 мг, ежедневно.
- [24] На фигуре 14 показано изменение массы опухоли относительно исходного уровня в динамике для подгруппы пациентов с СКС, показанной на фигуре 11. В частности, на фигуре 14 показаны пациенты, которым вводили дозу соединения А, составляющую 720 мг, ежедневно.
- [25] На фигуре 15 показано изменение массы опухоли относительно исходного уровня в динамике для подгруппы пациентов с СКС, показанной на фигуре 11. В частности, на фигуре 15 показаны пациенты, которым вводили дозу соединения А, составляющую 960 мг, ежедневно.
- [26] На фигуре 16 показано время до ответа и лечения в динамике для пациентов с СКС, которым вводили дозу соединения А (считая от верхней части графика: столбцы 1-4 (720 мг), столбцы 5-14 (360 мг) и столбцы 15-17 (180 мг).
- [27] На фигуре 17 показано время до ответа и лечения в динамике для пациентов с CRC, которым вводили дозу соединения A, составляющую 960 мг, ежедневно.
- [28] На фигуре 18 показана эффективность соединения А у пациентов с распространенными солидными опухолями, отличными от NSCLC и CRC, в виде изменения массы опухоли относительно исходного уровня. Верхний индекс "a" на

определенных столбцах указывал, что пациенты характеризовались неподтвержденным PR. Верхний индекс "b" на определенных трех столбцах, обозначенных PR, указывает на то, что пациент, имеющий рак аппендикса, получал 720 мг общей суточной дозы соединения А, а другие два пациента (имеющие рак эндометрия и меланому) получали каждый 960 мг общей суточной дозы соединения А.

[29] На фигуре 19 показано время до ответа и лечения в динамике для пациентов с распространенными солидными опухолями, отличными от NSCLC и CRC.

# Подробное описание

[30] В настоящем изобретении предусмотрены способы лечения форм рака посредством введения соединения А субъекту, нуждающемуся в этом. Соединение А

характеризуется структурой

. В некоторых случаях соединение А упоминается как AMG 510. Соединение А может присутствовать в виде фармацевтически приемлемой изотопно-меченой версии, где один или несколько атомов заменены атомами с таким же атомным числом, но атомной массой или массовым числом, отличным от атомной массы или массового числа, обычно обнаруживаемых в природе. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединение А, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора и фтора, такие как <sup>2</sup>H, <sup>3</sup>H, <sup>11</sup>C, <sup>13</sup>C, <sup>14</sup>C, <sup>13</sup>N, <sup>15</sup>N, <sup>15</sup>O,  $^{17}{
m O}, ^{18}{
m O}$  и  $^{18}{
m F}$  соответственно. Эти радиоизотопно-меченые соединения могут использоваться для способствования определению или измерению эффективности соединения А посредством описания, например, места, или механизма действия, или аффинности связывания с фармакологически важным участком действия. Определенные радиоизотопно-меченые версии соединения А, например, те, в которые включен радиоактивный изотоп, применимы в исследованиях распределения лекарственного средства и/или субстрата в тканях. Радиоактивные изотопы тритий, т. е. <sup>3</sup>H, и углерод-14, т. е. <sup>14</sup>С, являются, в частности, применимыми для данной цели с учетом легкости их введения и готовых средств для их выявления.

- [31] Замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, т. е. <sup>2</sup>H, может предоставлять некоторые терапевтические преимущества, возникающие вследствие более высокой устойчивости к инактивации в процессе метаболизма, например, повышенный период полувыведения in vivo или сниженные требования к дозировке, а следовательно является более предпочтительным в некоторых обстоятельствах.
  - [32] Замещение позитронно-активными изотопами, такими как  $^{11}$ C,  $^{18}$ F,  $^{15}$ O и  $^{13}$ N,

может применяться в исследованиях с использованием позитронно-эмиссионной топографии (РЕТ) для определения степени занятости рецептора субстратом. Изотопномеченые соединения структуры (I) можно, как правило, получать с помощью традиционных методик, известных специалистам в данной области. Изотопно-меченые соединения, раскрытые в данном документе, можно, как правило, получать с помощью традиционных методик, известных специалистам в данной области.

[33] Соединение А может существовать в виде стереоизомера (т. е. изомеров, которые отличаются только пространственным расположением атомов), в том числе оптических изомеров и конформационных изомеров (или конформеров). Соединение А, упоминаемое в данном документе, если не указано иное, включает все стереоизомеры как в виде чистых препаратов отдельных стереоизомеров, так и в виде обогащенных препаратов каждого стереоизомера, и как рацемические смеси таких стереоизомеров, так и отдельные диастереомеры и энантиомеры, которые могут быть разделены в соответствии со способами, известными специалистам в данной области. В некоторых случаях соединение А представлено в виде 4-((S)-4-акрилоил-2-метилпиперазин-1-ил)-6-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)пиридо[2,3-

d]пиримидин-2(1H)-она:

[34] Соединение А может существовать в виде атропоизомера, который является конформационным стереоизомером, возникающим, когда вращение вокруг одинарной связи в молекуле блокируется или сильно замедляется в результате стерических взаимодействий с другими частями молекулы. Соединение А, упоминаемое в данном документе, если не указано иное, включает все атропоизомеры в виде как чистых препаратов отдельных атропоизомеров, так и обогащенных препаратов каждого атропоизомера, или неспецифическую смесь каждого атропоизомера. В тех случаях когда вращательный барьер вокруг одинарной связи достаточно высок, и взаимопревращение между конформациями является достаточно медленным, - могут допускаться разделение и выделение изомерных видов молекул соответственно обозначается хорошо известными и общепринятыми символами "М" или "Р". В некоторых случаях соединение А представлено в виде 4-((S)-4-акрилоил-2-метилпиперазин-1-ил)-6-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-(2-изопропил-4-

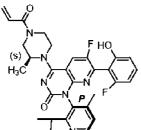
метилпиридин-3-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-она и М-атропоизомера

№—/ В некоторых случаях соединение А представлено в виде 4-((R)-4-акрилоил-2-метилпиперазин-1-ил)-6-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-она и М-атропоизомера

[35] В некоторых случаях соединение А представлено в виде 4-((S)-4-акрилоил-2-метилпиперазин-1-ил)-6-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-она и Р-атропоизомера

P HO

. В некоторых случаях соединение А представлено в виде 4-((R)-4-акрилоил-2-метилпиперазин-1-ил)-6-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-она и Р-атропоизомера



. В некоторых случаях соединение представлено в виде смесей указанных выше изомеров.

[36] Соединение А может быть получено, как сообщалось ранее, например, как в общем раскрыто в WO 2018/119183 или, в частности, как раскрыто в WO 2018/217651.

[37] Соединение А можно получить в виде его фармацевтически приемлемой соли. Предполагаемые примеры фармацевтически приемлемых солей включают соли присоединения основания и соли присоединения кислоты. Фармацевтически приемлемые соли присоединения основания могут быть образованы с помощью металлов или аминов,

таких как щелочные и щелочноземельные металлы или органические амины. Фармацевтически приемлемые соли соединений также могут быть получены с помощью фармацевтически приемлемого катиона. Подходящие фармацевтически приемлемые катионы широко известны специалистам в данной области и включают щелочной, щелочноземельный, катионы аммония и катионы четвертичного аммония. Также возможным является использование карбонатов или гидрокарбонатов. Примерами металлов, используемых в качестве катионов, являются натрий, калий, магний, аммоний, кальций или трехвалентное железо и т. п. Примеры подходящих аминов включают изопропиламин, триметиламин, гистидин, N, N'-дибензилэтилендиамин, хлорпрокаин, холин, диэтаноламин, дициклогексиламин, этилендиамин, N-метилглюкамин и прокаин. Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты включают неорганических или органических кислот. Примеры подходящих солей присоединения кислоты включают гидрохлориды, формиаты, ацетаты, цитраты, салицилаты, нитраты, фосфаты. Другие подходящие фармацевтически приемлемые соли широко известны специалистам в данной области и включают, например, соли, образованные с помощью муравьиной, уксусной, лимонной, щавелевой, винной или миндальной кислот, хлористоводородной кислоты, бромистоводородной кислоты, серной кислоты или фосфорной кислоты; с помощью органических карбоновых, сульфоновых, сульфо- или фосфокислот или N-замещенных сульфаминовых кислот, например, уксусной кислоты, трифторуксусной кислоты (ТFA), пропионовой кислоты, гликолевой кислоты, янтарной кислоты, малеиновой кислоты, гидроксималеиновой кислоты, метилмалеиновой кислоты, фумаровой кислоты, яблочной кислоты, винной кислоты, молочной кислоты, щавелевой кислоты, глюконовой кислоты, глюкаровой кислоты, глюкуроновой кислоты, лимонной кислоты, бензойной кислоты, коричной кислоты, миндальной кислоты, салициловой 4-аминосалициловой 2-феноксибензойной 2кислоты, кислоты, кислоты, ацетоксибензойной кислоты, эмбоновой кислоты, никотиновой кислоты или изоникотиновой кислоты и с помощью аминокислот, таких как 20 альфа-аминокислот, вовлеченных в синтез белков в природе, например, глутаминовая кислота или аспарагиновая кислота, а также с помощью фенилуксусной кислоты, метансульфоновой кислоты, этансульфоновой кислоты, 2-гидроксиэтансульфоновой кислоты, этан-1,2дисульфоновой кислоты, бензолсульфоновой кислоты, 4-метилбензолсульфоновой кислоты, нафталин-2-сульфоновой кислоты, нафталин-1,5-дисульфоновой кислоты, 2- или 3-фосфоглицерата, глюкозо-6-фосфата, N-циклогексилсульфаминовой образованием цикламатов) или с помощью других кислотных органических соединений, таких как аскорбиновая кислота.

[38] Соединение А можно объединять с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом для обеспечения фармацевтического состава (также называемого взаимозаменяемо как "композиция"). Вспомогательное вещество может представлять собой разбавитель или носитель. Подходящие фармацевтические составы могут быть определены специалистом в данной области в зависимости от пути введения и

требуемой дозы. См., например, Remington's Pharmaceutical Sciences, 1435-712 (18th ed., Mack Publishing Co, Истон, Пенсильвания, США, 1990 г.). Составы могут влиять на физическое состояние, стабильность, скорость in vivo высвобождения и скорость in vivo выведения введенных средств. В зависимости от пути введения подходящая доза может быть рассчитана в соответствии с весом тела, площадью поверхности тела или размером органов. Специалисты средней квалификации в данной области обычно проводят дальнейшее уточнение расчетов, необходимых для определения соответствующей лечебной дозы, без излишних экспериментов, особенно с учетом информации о дозе и анализов, раскрытых в данном документе, а также фармакокинетических данных, которые можно получить в клинических испытаниях на животных или людях. "фармацевтически приемлемый" или "фармакологически приемлемый" относятся к И композициям, которые не молекулярным веществам вызывают побочных, аллергических или других неблагоприятных реакций при введении животному или человеку. Используемый в данном документе термин "фармацевтически приемлемый" включает все возможные растворители, дисперсионные покрытия, среды, антибактериальные и противогрибковые средства, изотонические средства и средства, замедляющие абсорбцию, и т. п. Использование таких вспомогательных веществ для фармацевтически активных веществ широко известно из уровня техники. За исключением случаев, когда какие-либо традиционные среды или средство несовместимы с терапевтическими композициями, предполагается их применение в терапевтических композициях. В композиции также могут быть включены дополнительные активные ингредиенты. В иллюстративных вариантах осуществления состав может содержать сухую кукурузную патоку, высокоолеиновое сафлоровое масло, кокосовое масло, соевое масло, L-лейцин, трехосновный фосфат кальция, L-тирозин, L-пролин, L-лизина ацетат, DATEM (эмульгатор), L-глутамин, L-валин, двухосновный фосфат калия, L-изолейцин, Lаргинин, L-аланин, глицин, L-аспарагин моногидрат, L-серин, цитрат калия, L-треонин, цитрат натрия, хлорид магния, L-гистидин, L-метионин, аскорбиновую кислоту, карбонат кальция, L-глутаминовую кислоту, L-цистина дигидрохлорид, L-триптофан, аспарагиновую кислоту, холинхлорид, м-инозитол, сульфат таурин, аскорбилпальмитат, сульфат цинка, L-карнитин, альфа-токоферилацетат, хлорид натрия, ниацинамид, смешанные токоферолы, пантотенат кальция, сульфат меди(II), тиаминхлорид гидрохлорид, витамин А пальмитат, сульфат марганца, рибофлавин, пиридоксин гидрохлорид, фолиевую кислоту, бета-каротин, йодид калия, филлохинон, биотин, селенат натрия, треххлористый хром, молибдат натрия, витамин D3 и цианокобаламин.

[39] Фармацевтические композиции, содержащие соединение А, могут быть изготовлены традиционным способом, например, с помощью процессов традиционного смешивания, растворения, гранулирования, изготовления драже, растирания в порошок, эмульгирования, инкапсуляции, захвата или лиофилизации. Надлежащий состав зависит от выбранного пути введения.

- [40] Подходящие композиции для перорального введения могут быть легко составлены путем объединения соединения А с фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, такими как носители, широко известные из уровня техники. Такие вспомогательные вещества и носители дают возможность составлять соединение А в виде таблеток, пилюль, драже, капсул, жидкостей, гелей, сиропов, взвесей, суспензий и т. п. для перорального приема внутрь пациентом, который подлежит лечению. Лекарственные препараты для перорального применения могут быть получены путем добавления к соединению А твердого вспомогательного вещества, необязательно измельчения полученной смеси и обработки смеси гранул после добавления подходящих вспомогательных средств для получения таблеток или ядер драже, если требуется. Подходящие вспомогательные вещества включают, например, наполнители целлюлозные препараты. Если требуется, могут быть добавлены вещества для улучшения распадаемости таблеток. Фармацевтически приемлемые ингредиенты хорошо известны для различных типов составов и могут представлять собой, например, связующие синтетические полимеры), (например, природные или смазывающие поверхностно-активные вещества, подсластители и ароматизирующие средства, материалы нанесения покрытия, консерванты, для красители, загустители, вспомогательные вещества, антимикробные средства, антиоксиданты и носители для различных типов составов.
- [41] В случае если терапевтически эффективное количество соединения А вводится перорально, композиция обычно находится в форме твердого (например, таблетки, капсулы, пилюли, порошка или пастилки) или жидкого состава (например, водной суспензии, раствора, настойки или сиропа). В одном варианте осуществления терапевтически эффективное количество соединения А (например, 960 мг) вводится перорально в форме таблетки или нескольких таблеток (например, 8 х 120 мг таблеток).
- [42] При введении в форме таблетки композиция может дополнительно содержать функциональное твердое вещество и/или твердый носитель, такой как желатин или вспомогательное средство. Таблетка, капсула и порошок могут содержать от приблизительно 1 до приблизительно 95% соединения А и предпочтительно от приблизительно 15 до приблизительно 90% соединения А.
- [43] При введении в форме жидкости или суспензии могут быть добавлены функциональная жидкость и/или жидкий носитель, такой как вода, углеводородный носитель или масла животного или растительного происхождения. Жидкая форма композиции может дополнительно содержать физиологический раствор, растворы сахарных спиртов, растворы декстрозы или других сахаридов или гликоли. При введении в жидкой форме или форме суспензии композиция может содержать от приблизительно 0,5 до приблизительно 90% по весу соединения А и предпочтительно от приблизительно 1 до приблизительно 50% соединения А. В одном варианте осуществления предполагалось, что жидкий носитель является неводным или по сути неводным. Композиция, предназначенная для введения в форме жидкости, может поставляться в виде

быстрорастворимого твердого состава или суспензии для растворения непосредственно перед введением.

[44] В случае если терапевтически эффективное количество соединения А вводится посредством внутривенной, кожной или подкожной инъекции, - композиция находится в форме апирогенного, приемлемого для парентерального введения водного раствора. Получение таких приемлемых для парентерального введения растворов, имеющих соответствующие рН, изотоничность, стабильность и т. п., находится в пределах квалификации специалиста в данной области. Предпочтительная композиция для внутривенной, кожной или подкожной инъекции обычно содержит в дополнение к соединению А изотоническую среду-носитель. Такие композиции могут быть получены для введения в виде растворов свободного основания или фармакологически приемлемых солей в воде, соответствующим образом смешанных с поверхностно-активным веществом, таким как гидроксипропилцеллюлоза. Дисперсии также могут быть получены в глицерине, жидких полиэтиленгликолях и их смесях, а также в маслах. В обычных условиях хранения и применения такие препараты могут необязательно содержать консервант для блокирования роста микроорганизмов.

[45] Инъекционные композиции могут включать стерильные водные растворы, суспензии или дисперсии и стерильные порошки для немедленного получения стерильных инъецируемых растворов, суспензий или дисперсий. Во всех вариантах осуществления форма должна быть стерильной и должна быть текучей до такой степени, чтобы ее можно было легко вводить шприцем. Она должна быть устойчивой в условиях изготовления и хранения и должна противостоять загрязняющему микроорганизмов, таких как бактерии и грибы, благодаря необязательному включению консерванта. Носитель может представлять собой растворитель или дисперсионную среду, содержащую, например, воду, этанол, полиол (например, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль и т. п.), их подходящие смеси, а также растительные масла. В одном варианте осуществления предполагалось, что носитель является неводным или по сути неводным. Надлежащая текучесть может поддерживаться, например, посредством использования покрытия, такого как лецитин, посредством поддержания требуемого размера частиц соединения в варианте осуществления в виде дисперсии и посредством использования поверхностно-активных веществ. Блокирование воздействия микроорганизмов может быть вызвано различными антибактериальными и противогрибковыми средствами, например, парабенами, хлорбутанолом, фенолом, сорбиновой кислотой, тиомерсалом и т. п. Во многих вариантах осуществления будет предпочтительным включение изотонических средств, например, сахаров или хлорида натрия. Пролонгированная абсорбция инъецируемых композиций может быть достигнута посредством использования в композициях средств, замедляющих абсорбцию, например, моностеарата алюминия и желатина.

[46] Стерильные инъецируемые растворы получают путем включения соединения А в требуемом количестве в подходящем растворителе с различными другими

ингредиентами, перечисленными выше, при необходимости с последующей стерилизацией путем фильтрации. Как правило, дисперсии получают путем включения различных стерилизованных активных ингредиентов в стерильную среду-носитель, которая содержит основную дисперсионную среду и требуемые другие ингредиенты из перечисленных выше. В варианте осуществления, представляющем собой стерильные порошки, предназначенные для получения стерильных инъецируемых растворов, предпочтительные способы получения представляют собой методики вакуумной сушки и лиофильной сушки, которые обеспечивают получение порошка активного ингредиента плюс любого дополнительного требуемого ингредиента из его предварительно стерильно отфильтрованного раствора.

[47] Составы с медленным или замедленным высвобождением также могут быть получены с целью достижения контролируемого высвобождения соединения А в контакте с жидкостями организма в желудочно-кишечном тракте и для обеспечения по сути постоянного и эффективного уровня активного соединения в плазме крови. Например, высвобождение может контролироваться одним или несколькими из растворения, диффузии и ионного обмена. Кроме того, подход с медленным высвобождением может усиливать абсорбцию через насыщаемые или ограничивающие пути в желудочно-кишечном тракте. Например, для данной цели соединение может быть встроено в полимерную матрицу из биологически разлагаемого полимера, водорастворимого полимера или смеси обоих и необязательно подходящих поверхностно-активных веществ. В данном контексте встраивание может означать включение микрочастиц в матрицу полимеров. Составы с контролируемым высвобождением также получают путем инкапсуляции диспергированных микрочастиц или эмульгированных микрокапель с помощью известных технологий дисперсионного или эмульсионного покрытия.

[48] Для введения с помощью ингаляции соединение А доставляется в форме подачи распыляемого аэрозоля из упаковок под давлением или с помощью небулайзера с использованием подходящего пропеллента. В варианте осуществления аэрозоля под давлением единица дозирования может быть определена путем предоставления клапана для доставки отмеренного количества. Для использования в ингаляторе или инсуффляторе могут быть составлены капсулы и картриджи, например, из желатина, содержащие порошковую смесь соединения и подходящей порошковой основы, такой как лактоза или крахмал.

[49] Соединение А может быть составлено для парентерального введения с помощью инъекции (например, с помощью болюсной инъекции или непрерывной инфузии). Составы для инъекции могут быть представлены в стандартной лекарственной форме (например, в ампулах или в многодозовых контейнерах) с добавленным консервантом. Композиции могут принимать формы, такие как суспензии, растворы или эмульсии в масляных или водных средах-носителях, и могут содержать вспомогательные средства для составления, такие как суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие средства.

- [50] Фармацевтические составы, предназначенные для парентерального введения, включают водные растворы соединения А в водорастворимой форме. Кроме того, суспензии можно получать в виде подходящих масляных инъекционных суспензий. Подходящие липофильные растворители или среды-носители включают жирные масла или синтетические сложные эфиры жирной кислоты. Водные инъекционные суспензии могут содержать вещества, которые повышают вязкость суспензии. Необязательно, суспензия также может содержать подходящие стабилизаторы или средства, которые повышают растворимость соединения обеспечивают получение высококонцентрированных растворов. Альтернативно композиция по настоящему изобретению может находиться в форме порошка, предназначенного для разбавления подходящей средой-носителем (например, стерильной апирогенной водой) перед применением.
- [51] Соединение А также может быть составлено в композиции для ректального введения, такие как суппозитории или удерживающие клизмы (например, содержащие традиционные суппозиторные основы). В дополнение к составам, описанным ранее, соединение А также может быть составлено в виде депо-препарата. Такие составы длительного действия можно вводить с помощью имплантации (например, подкожно или внутримышечно) или с помощью внутримышечной инъекции. Таким образом, например, соединение А может быть составлено с использованием подходящих полимерных или гидрофобных материалов (например, в виде эмульсии в приемлемом масле) или ионообменных смол или в виде умеренно растворимых производных, например, в виде умеренно растворимой соли.
- [52] В частности, соединение А можно вводить перорально, буккально или сублингвально в форме таблеток, содержащих вспомогательные вещества, такие как крахмал или лактоза, или в капсулах или вагинальных суппозиториях либо отдельно, либо в смеси со вспомогательными веществами, или в форме настоек или суспензий, содержащих вкусоароматические или красящие средства. Такие жидкие препараты могут быть получены с использованием фармацевтически приемлемых добавок, таких как суспендирующие средства. Соединение А также можно инъецировать парентерально, внутривенно, внутримышечно, подкожно или интракоронарно. например, парентерального введения соединение лучше всего применять в форме стерильного водного раствора, который может содержать другие вещества, например соли или сахарные спирты, такие как маннит или глюкоза, для придания раствору изотоничности с кровью.
- [53] Для ветеринарного применения соединение А вводят в виде подходящего приемлемого состава в соответствии с обычной ветеринарной практикой. Ветеринарный врач может легко определить режим дозирования и путь введения, который наиболее подходит для конкретного животного.
- [54] В некоторых вариантах осуществления все необходимые компоненты для лечения нарушения, связанного с KRAS, с применением соединения А либо в

отдельности, либо в комбинации с другим средством, или для вмешательства, традиционно применяемого для лечения такого заболевания, могут быть упакованы в набор. В частности, в настоящем изобретении предусмотрен набор для применения при терапевтическом вмешательстве при заболевании, содержащий упакованный комплект лекарственных препаратов, которые включают соединение А, а также буферы и другие предназначенные для получения доставляемых форм лекарственных препаратов, и/или устройства для доставки таких лекарственных препаратов, и/или любые средства, которые применяют в комбинированной терапии с соединением А, и/или инструкции для лечения заболевания, находящиеся в упаковке с лекарственными препаратами. Инструкции могут быть зафиксированы на любом материальном носителе, таком как печатная бумага или считываемый компьютером магнитный или оптический носитель, или инструкции могут предоставляться в виде ссылки на удаленный компьютерный источник данных, такой как страница всемирной компьютерной сети, доступная через интернет.

[55] "Терапевтически эффективное количество" означает количество, эффективное для лечения или предупреждения развития или для ослабления существующих симптомов у субъекта, лечение которого осуществляют. Определение эффективных количеств находится в пределах компетенции специалистов в данной области, особенно в свете подробного раскрытия, представленного В документе. Как данном правило, "терапевтически эффективная доза" относится к такому количеству соединения А, которое приводит к достижению требуемого эффекта. Например, терапевтически эффективное количество соединения A снижает активность KRAS на по меньшей мере 5% по сравнению с контролем, на по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 55%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 65%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85% или по меньшей мере 90%.

[56] "Терапевтически эффективное количество" означает количество, эффективное для лечения или предупреждения развития или для ослабления существующих симптомов у субъекта, лечение которого осуществляют. Определение эффективных количеств находится в пределах компетенции специалистов в данной области, особенно в свете подробного раскрытия, представленного В данном документе. Как "терапевтически эффективная доза" относится к такому количеству соединения, которое приводит к достижению требуемого эффекта. Например, в одном предпочтительном варианте осуществления терапевтически эффективное количество соединения, раскрытого в данном документе, снижает активность KRAS на по меньшей мере 5% по сравнению с контролем, на по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 25%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 55%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 65%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85% или по меньшей мере 90%.

[57] Хотя индивидуальные потребности варьируются, определение оптимальных диапазонов эффективных количеств соединения находится в пределах квалификации специалистов в данной области. Для введения человеку при радикальном или профилактическом лечении состояний и нарушений, идентифицированных в данном документе, например, типичные дозы соединений по настоящему изобретению могут составлять от приблизительно 0,05 мг/кг/сутки до приблизительно 50 мг/кг/сутки, например, по меньшей мере 0,05 мг/кг, по меньшей мере 0,08 мг/кг, по меньшей мере 0,1 мг/кг, по меньшей мере 0,2 мг/кг, по меньшей мере 0,3 мг/кг, по меньшей мере 0,4 мг/кг или по меньшей мере 0,5 мг/кг и предпочтительно 50 мг/кг или меньше, 40 мг/кг или меньше, 30 мг/кг или меньше, 20 мг/кг или меньше или 10 мг/кг или меньше, что может составлять, например, от приблизительно 2,5 мг/сутки (0,5 мг/кг х 5 кг) до приблизительно 5000 мг/сутки (50 мг/кг х 100 кг). Например, дозы соединений могут составлять от приблизительно 0,1 мг/кг/сутки до приблизительно 50 мг/кг/сутки, от приблизительно 0,05 мг/кг/сутки до приблизительно 10 мг/кг/сутки, от приблизительно 0,05 мг/кг/сутки до приблизительно 5 мг/кг/сутки, от приблизительно 0,05 мг/кг/сутки до приблизительно 3 мг/кг/сутки, от приблизительно 0,07 мг/кг/сутки до приблизительно 3 мг/кг/сутки, от приблизительно 0,09 мг/кг/сутки до приблизительно 3 мг/кг/сутки, от приблизительно 0,05 мг/кг/сутки до приблизительно 0,1 мг/кг/сутки, от приблизительно 0,1 мг/кг/сутки до приблизительно 1 мг/кг/сутки, от приблизительно 1 мг/кг/сутки до приблизительно 10 мг/кг/сутки, от приблизительно 1 мг/кг/сутки до приблизительно 5 мг/кг/сутки, от приблизительно 1 мг/кг/сутки до приблизительно 3 мг/кг/сутки, от приблизительно 1 мг/сутки до приблизительно 960 мг/сутки, от приблизительно 20 мг/сутки до приблизительно 720 мг/сутки, от приблизительно 3 мг/сутки до приблизительно 500 мг/сутки, от приблизительно 5 мг/сутки до приблизительно 360 мг/сутки, от приблизительно 10 мг/сутки до приблизительно 100 мг/сутки, от приблизительно 3 мг/сутки до приблизительно 10 мг/сутки, от приблизительно 100 мг/сутки до приблизительно 250 мг/сутки. Такие дозы могут быть введены в однократной дозе или они могут быть поделены на несколько доз.

**[58]** 

[59] В определенных вариантах осуществления соединение А вводят субъекту, нуждающемуся в этом, перорально и один раз в сутки. В некоторых случаях субъекту вводят общее суточное количество, составляющее 180 мг, 360 мг, 720 мг или 960 мг. В некоторых случаях общее суточное количество вводимого соединения А составляет 180 мг. В некоторых случаях общее суточное количество вводимого соединения А составляет 360 мг. В некоторых случаях общее суточное количество вводимого соединения А составляет 720 мг. В некоторых случаях общее суточное количество вводимого соединения А составляет 960 мг. В некоторых случаях соединение А вводят в разделенной суточной дозе, такой как два, три, четыре, пять или шесть раз в сутки.

## ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

[60] В первом варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрен способ лечения рака, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения А в суточной дозе, составляющей 180 мг, 360 мг, 720 мг или 960 мг, где соединение А

характеризуется следующей структурой:

[61] Во 2-ом варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрен способ согласно варианту осуществления 1, где соединение А характеризуется структурой

[62] Во 3-ем варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрен способ согласно варианту осуществления 1, где соединение А характеризуется структурой

- [63] В 4-ом варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрен способ согласно любому из вариантов осуществления 1, 2 или 3, где рак представляет собой солидную опухоль.
- [64] В 5-ом варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрен способ согласно любому из вариантов осуществления 1, 2, 3 или 4, где рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого.
- [65] В 6-ом варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрен способ согласно любому из вариантов осуществления 1-4, где рак представляет собой колоректальный рак.
- [66] В 7-ом варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрен способ согласно любому из вариантов осуществления 1-4, где рак представляет собой рак поджелудочной железы.
- [67] В 8-ом варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрен способ согласно любому из вариантов осуществления 1-7, где рак представляет собой рак

с мутацией G12C KRAS.

- [68] В 9-ом варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрен способ согласно любому из вариантов осуществления 1-8, где субъект до начала терапии с помощью соединения А подвергался по меньшей мере одной другой системной терапии рака.
- [69] В 10-ом варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрен способ согласно варианту осуществления 9, где субъект подвергался по меньшей мере двум другим видам системной терапии рака.
- [70] В 11-ом варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрен способ согласно любому из вариантов осуществления 1-9, где соединение А вводят перорально.
- [71] В 12-ом варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрен способ согласно любому из вариантов осуществления 1-11, где соединение А вводят в виде однократной суточной дозы.
- [72] В 13-ом варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрен способ согласно любому из вариантов осуществления 1-12, где у субъекта не наблюдается каких-либо нежелательных явлений степени 3 или степени 4, ассоциированных с терапией с помощью соединения A, после введения соединения A в течение по меньшей мере 1 месяца.
- [73] В 14-ом варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрен способ согласно варианту осуществления 13, где у субъекта не наблюдается каких-либо нежелательных явлений степени 3 или степени 4, ассоциированных с терапией с помощью соединения А, после введения соединения А в течение по меньшей мере 3 месяцев.
- [74] В 15-ом варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрен способ согласно любому из вариантов осуществления 1-14, где доза соединения A составляет 180 мг.
- [75] В 16-ом варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрен способ согласно любому из вариантов осуществления 1-14, где доза соединения А составляет 360 мг.
- [76] В 17-ом варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрен способ согласно любому из вариантов осуществления 1-14, где доза соединения A составляет 720 мг.
- [77] В 18-ом варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрен способ согласно любому из вариантов осуществления 1-14, где доза соединения А составляет 960 мг.
- [78] В 19-ом варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрен способ согласно любому из вариантов осуществления 1-18, где субъекту вводят соединение А в течение по меньшей мере одного месяца.
- [79] В 20-ом варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрен способ согласно любому из вариантов осуществления 1-18, где субъекту вводят

соединение А в течение по меньшей мере трех месяцев.

- [80] В 21-ом варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрен способ согласно любому из вариантов осуществления 1-18, где субъекту вводят соединение А в течение по меньшей мере шести месяцев.
- [81] В 22-ом варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрен способ согласно любому из вариантов осуществления 19-21, где у субъекта наблюдается по меньшей мере стабильное заболевание (SD).
- [82] В 23-ем варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрен способ согласно варианту осуществления 22, где у субъекта наблюдается по меньшей мере частичный ответ (PR).
- [83] В 24-ом варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрен способ согласно любому из вариантов осуществления 1-23, где у субъекта не наблюдается дозолимитирующая токсичность (DLT).
- [84] В 25-ом варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрен способ согласно любому из вариантов осуществления 1-24, где соединение А представляет собой М-атропоизомер.
- [85] В 26-ом варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрен способ согласно любому из вариантов осуществления 1-25, дополнительно включающий введение субъекту химиотерапевтического препарата.
- [86] В 27-ом варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрен способ согласно варианту осуществления 24, где химиотерапевтический препарат содержит антитело к PD1.
- [87] В 28-ом варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрен способ согласно варианту осуществления 25, где антитело к PD1 представляет собой пембролизумаб (Keytruda), ниволумаб, AUNP-12, AMG 404 или пидилизумаб.
- [88] В 29-ом варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрен способ согласно варианту осуществления 26, где химиотерапевтический препарат содержит антитело к PDL1.
- [89] В 30-ом варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрен способ согласно варианту осуществления 29, где антитело к PDL1 представляет собой атезолизумаб, MPDL3280A, авелумаб или дурвалумаб.
- [90] В 31-ом варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрен способ согласно варианту осуществления 26, где химиотерапевтический препарат содержит антитело к МЕК.
- [91] В 32-ом варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрен способ согласно варианту осуществления 31, где ингибитор МЕК представляет собой траметиниб, пимасертиб, PD-325901, MEK162, TAK-733, GDC-0973 или AZD8330.
- [92] В 33-ем варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрен способ согласно варианту осуществления 26, где химиотерапевтический препарат содержит антитело к CDK4/6.

[93] В 34-ом варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрен способ согласно варианту осуществления 33, где ингибитор CDK4/6 предусматривает абемациклиб или палбоциклиб.

[94] В 35-ом варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрен способ согласно варианту осуществления 26, где химиотерапевтический препарат содержит ингибитор РІЗК.

[95] В 36-ом варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрен способ согласно варианту осуществления 35, где ингибитор РІЗК предусматривает AMG 511 или бупарлисиб.

[96] В 37-ом варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрен способ согласно варианту осуществления 22, где стабильное заболевание не представляет собой ни достаточное пропорциональное уменьшение размеров для определения в отношении PR, ни достаточное увеличение для определения в отношении PD.

[97] В 38-ом варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрен способ согласно варианту осуществления 23, где частичный ответ представляет собой уменьшение на по меньшей мере 30% суммы диаметров целевых очагов.

[98] В альтернативном первом варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрено соединение А в суточной дозе, составляющей 180 мг, 360 мг, 720 мг или 960 мг для лечения рака, где соединение А характеризуется следующей структурой:

[99] В другом альтернативном первом варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрено применение соединения А в суточной дозе, составляющей 180 мг, 360 мг, 720 мг или 960 мг в получении лекарственного препарата, где соединение

А характеризуется следующей структурой:

Способы применения соединения А

[100] В вариантах осуществления способов, раскрытых в данном документе, субъекту вводят соединение А в раскрытой дозе в течение по меньшей мере одного месяца, по меньшей мере шести недель, по меньшей мере двух месяцев, по меньшей мере трех месяцев, по меньшей мере четырех месяцев, по меньшей мере пяти месяцев или по

меньшей мере шести месяцев.

[101] В некоторых вариантах осуществления способов, раскрытых в данном документе, субъекту вводят соединение А в раскрытой дозе перорально по меньшей мере один раз в сутки (QD).

[102] В некоторых вариантах осуществления способов, раскрытых в данном документе, субъекту вводят соединение А в раскрытой дозе перорально по меньшей мере два раза в сутки (BID).

[103] В настоящем изобретении предусмотрен способ ингибирования передачи сигналов клеток, опосредованной RAS, включающий приведение клетки в контакт с эффективным количеством соединения А. Ингибирование трансдукции сигналов, опосредованной RAS, можно оценить и продемонстрировать с помощью широкого разнообразия путей, известных из уровня техники. Неограничивающие примеры включают демонстрацию (а) снижения GTPазной активности RAS; (b) снижения аффинности связывания GDP; (c) повышения Коff GTP или снижения Коff GDP; (d) снижения уровней молекул, опосредующих передачу сигнала, расположенных ниже в пути RAS, например, снижения уровней рМЕК, рЕRК или рАКТ; и/или (e) снижения степени связывания комплекса RAS с расположенными ниже по ходу сигнальными молекулами, включая без ограничения Raf. Наборы и коммерчески доступные анализы могут быть использованы для определения одного или нескольких из вышеуказанных.

[104] В настоящем изобретении также предусмотрены способы применения соединения А или фармацевтических композиций по настоящему изобретению для лечения болезненных состояний, в том числе без ограничения состояний, связанных с мутацией G12C KRAS, HRAS или NRAS (например, рака).

[105] В некоторых вариантах осуществления предусмотрен способ лечения рака, при этом способ предусматривает введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения A, раскрытого в данном документе. В некоторых вариантах осуществления рак опосредован мутацией G12C KRAS, HRAS или NRAS. В различных вариантах осуществления рак представляет собой рак поджелудочной железы, колоректальный рак или рак легкого (например, немелкоклеточный рак легкого (местнораспространенный или метастатический)). В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак желчного пузыря, рак щитовидной железы и рак желчных протоков.

[106] В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрен способ лечения нарушения у субъекта, нуждающегося в этом, где указанный способ включает определение того, имеется ли у субъекта мутация G12C KRAS, HRAS или NRAS, и если у субъекта определено наличие мутации G12C KRAS, HRAS или NRAS, то введение субъекту терапевтически эффективной дозы соединения А или его фармацевтически приемлемой соли.

[107] Раскрытые соединения ингибируют независимый от якорных белков рост

клеток и, следовательно, имеют потенциал к ингибированию метастаз опухолей. Соответственно, в другом варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрен способ ингибирования метастазирования опухоли, при этом способ включает введение эффективного количества соединения А.

[108] Мутации G12C KRAS, HRAS или NRAS также были идентифицированы при гемобластозах (например, формы рака, при которых поражается кровь, костный мозг и/или лимфатические узлы). Соответственно, определенные варианты осуществления направлены на введение соединения А (например, в форме фармацевтической композиции) пациенту, нуждающемуся в лечении гемобластоза. Такие формы рака включают без ограничения лейкозы и лимфомы. Например, соединение А можно применять для лечения заболеваний, таких как острый лимфобластный лейкоз (ALL), острый миелогенный лейкоз (AML), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома (SLL), хронический миелолейкоз (CML), острый моноцитарный лейкоз (AMoL) и/или другие виды лейкоза. В других вариантах осуществления соединение А применимо для лечения лимфом, таких как все подтипы лимфома Ходжкина или неходжкинская лимфома. В различных вариантах осуществления лечения злокачественных новообразований соединение А применимо для плазматических клеток, таких как множественная миелома, лимфома из клеток мантийной зоны и макроглобулинемия Вальденстрема.

[109] Определение того, содержит ли опухоль или рак мутацию G12C KRAS, HRAS или NRAS. может быть выполнено путем оценки нуклеотидной последовательности, кодирующей белок KRAS, HRAS или NRAS, путем оценки аминокислотной последовательности белка KRAS, HRAS или NRAS или путем оценки предполагаемого мутантного белка KRAS, HRAS NRAS. характеристик Последовательность дикого типа KRAS, HRAS или NRAS человека известна из уровня техники (например № доступа NP203524).

[110] Способы выявления мутации в нуклеотидной последовательности KRAS, HRAS или NRAS известны специалистам в данной области. Такие способы включают без ограничения анализы, в которых используется полимеразная цепная реакцияполиморфизм длин рестрикционных фрагментов (PCR-RFLP), анализы, в которых используется полимеразная цепная реакция-одноцепочечный конформационный полиморфизм (PCR-SSCP), анализы, в которых используется ПЦР в режиме реального времени, секвенирование продуктов ПЦР, анализы, в которых используется проводимая в отношении мутантного аллеля специфическая ПЦР-амплификация (MASA), прямое электрофорез, лигирование секвенирование, реакции удлинения праймера, олигонуклеотидных зондов, гибридизационные анализы, анализы ТаqМап, генотипирование, анализы плавления с высокой разрешающей способностью и микроматричные анализы. В некоторых вариантах осуществления образцы оценивают в отношении мутаций G12C KRAS, HRAS или NRAS с помощью ПЦР в режиме реального времени. При ПЦР в режиме реального времени используются флуоресцентные зонды,

специфичные в отношении мутаций G12C KRAS, HRAS или NRAS. В случае если присутствует мутация, зонд связывается и выявляется флуоресценция. В некоторых вариантах осуществления мутацию G12C KRAS, HRAS или NRAS идентифицируют с применением способа прямого секвенирования специфических участков (например, экзон 2 и/или экзон 3) в гене KRAS, HRAS или NRAS. Данная методика позволит идентифицировать все возможные мутации в секвенированном участке.

[111] Способы выявления мутации в белке KRAS, HRAS или NRAS известны специалистам в данной области. Такие способы включают без ограничения выявление мутантных KRAS, HRAS или NRAS с использованием связывающего средства (например, антитела), специфичного в отношении мутантного белка, электрофорез белков и Вестернблоттинг, а также прямое секвенирование пептида.

[112] В способах определения того, предусматривает ли опухоль или рак мутацию G12C KRAS, HRAS или NRAS, может использоваться ряд образцов. В некоторых вариантах осуществления образец отбирают у субъекта, имеющего опухоль или рак. В некоторых вариантах осуществления образец представляет собой свежий образец опухоли/рака. В некоторых вариантах осуществления образец представляет собой замороженный образец опухоли/рака. В некоторых вариантах осуществления образец представляет собой фиксированный в формалине образец, залитый в парафин. В некоторых вариантах осуществления образец представляет собой образец циркулирующих опухолевых клеток (СТС). В некоторых вариантах осуществления образец перерабатывается в клеточный лизат. В некоторых вариантах осуществления образец перерабатывается в ДНК или РНК.

[113] Настоящее изобретение также относится К способу лечения гиперпролиферативного нарушения у млекопитающего, который предусматривает введение указанному млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения А или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления указанный способ относится к лечению субъекта, который страдает от рака, такого как острый миелоидный лейкоз, рак у подростков, карцинома надпочечников в детском возрасте, формы рака, связанные со СПИДом (например, лимфома и саркома Капоши), рак анального канала, рак червеобразного отростка, астроцитомы, атипичный тератоид, базально-клеточная карцинома, рак желчных протоков, рак мочевого пузыря, рак кости, глиома ствола головного мозга, опухоль головного мозга, рак молочной железы, бронхиальные опухоли, лимфома Беркитта, карциноидная опухоль, атипичный эмбриональные опухоли, эмбрионально-клеточная тератоид, опухоль, лимфома, рак шейки матки, формы рака в детском возрасте, хордома, опухоли сердца, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), хронический миелолейкоз (CML), хронические миелопролиферативные нарушения, рак толстой кишки, колоректальный рак, краниофарингиома, кожная Т-клеточная лимфома, внепеченочная протоковая карцинома in situ (DCIS), эмбриональные опухоли, рак CNS, рак эндометрия, эпендимома, рак пищевода, эстезионейробластома, саркома Юинга, внечерепная эмбрионально-клеточная

эмбрионально-клеточная опухоль, внегонадная опухоль, рак глаза, фиброзная гистиоцитома кости, рак желчного пузыря, рак ЖКТ, карциноидная опухоль ЖКТ, желудочно-кишечные стромальные опухоли (GIST), эмбрионально-клеточная опухоль, гестационная трофобластическая опухоль, волосатоклеточный лейкоз, рак головы и шеи, рак сердца, рак печени, лимфома Ходжкина, гипофарингеальный рак, внутриглазная меланома, опухоли островков поджелудочной железы, нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы, рак почки, рак гортани, рак губ и полости рта, рак печени, лобулярная карцинома in situ (LCIS), рак легкого, лимфома, метастатический плоскоклеточный рак шеи со скрытым первичным заболеванием, срединная карцинома, рак ротовой полости, синдромы множественных эндокринных неоплазий, множественная миелома/неоплазия плазматических клеток, фунгоидный микоз, миелодиспластические синдромы, миелодиспластические/миелопролиферативные неоплазии, множественная миелома, карцинома из клеток Меркеля, злокачественная мезотелиома, злокачественная фиброзная гистиоцитома кости и остеосаркома, рак полости носа и околоносовых пазух, рак носоглотки, нейробластома, неходжкинская лимфома, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), рак полости рта, рак губ и полости рта, рак ротоглотки, рак яичников, рак поджелудочной железы, папилломатоз, параганглиома, рак околоносовых пазух и полости носа, рак околощитовидной железы, рак полового члена, рак глотки, плевропульмональная бластома, первичная лимфома центральной нервной системы (ЦНС), рак предстательной железы, рак прямой кишки, переходно-клеточный рак, ретинобластома, рабдомиосаркома, рак слюнной железы, рак кожи, рак желудка (ЖКТ), мелкоклеточный рак легкого, рак тонкого кишечника, саркома мягких тканей, Тклеточная лимфома, рак яичка, рак горла, тимома и карцинома вилочковой железы, рак щитовидной железы, переходно-клеточный рак почечной лоханки и мочеточника, трофобластическая опухоль, необычные формы рака у детей, рак мочеиспускательного канала, саркома матки, рак влагалища, рак вульвы или вирус-индуцированный рак. В некоторых вариантах осуществления указанный способ относится к лечению неракового гиперпролиферативного нарушения, такого как доброкачественная гиперплазия кожи (например, псориаз), рестеноз или нарушение, связанное с предстательной железой (например, доброкачественная гипертрофия предстательной железы (ВРН)).

[114] В некоторых вариантах осуществления способы лечения направлены на лечение форм рака легкого, при этом способы включают введение эффективного количества соединения А (или фармацевтической композиции, содержащей его) субъекту, нуждающемуся в этом. В некоторых вариантах осуществления рак легкого представляет собой немелкоклеточную карциному легкого (NSCLC), например аденокарциному, плоскоклеточный рак легкого или крупноклеточный рак легкого. В некоторых вариантах осуществления рак легкого представляет собой мелкоклеточную карциному легкого. Другие формы рака легкого, которые можно лечить с помощью раскрытых соединений, включают без ограничения железистые опухоли, карциноидные опухоли и недифференцированные карциномы.

[115] B настоящем изобретении дополнительно предусмотрены способы модулирования активности G12C-мутантного белка KRAS, HRAS или NRAS, осуществляемые путем приведения белка в контакт с эффективным количеством соединения А. Модуляция может ингибировать или активировать активность белка. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрены способы ингибирования активности белка, осуществляемые путем приведения G12C-мутантного белка KRAS, HRAS или NRAS в контакт с эффективным количеством соединения А в некоторых вариантах осуществления в настоящем предусмотрены способы ингибирования активности G12C-мутантного белка KRAS, HRAS или NRAS, осуществляемые путем приведения клетки, ткани или органа, которые экспрессируют белок, представляющий интерес, в контакт. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрены способы ингибирования активности белка у субъекта, в том числе без ограничения грызунов и млекопитающих (например, человека), осуществляемые посредством введения субъекту эффективного количества соединения А. В некоторых вариантах осуществления процент модуляции превышает 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% или 90%. В некоторых вариантах осуществления процент ингибирования превышает 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% или 90%.

[116] B некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрены способы ингибирования активности G12C KRAS, HRAS или NRAS в клетке, осуществляемые путем приведения указанной клетки в контакт с количеством соединения A, достаточным для ингибирования активности G12C KRAS, HRAS или NRAS в указанной клетке. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрены способы ингибирования активности G12C KRAS, HRAS или NRAS в ткани, осуществляемые путем приведения указанной ткани в контакт с количеством соединения A, достаточным для ингибирования активности G12C KRAS, HRAS или NRAS в указанной ткани. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрены способы ингибирования активности G12C KRAS, HRAS или NRAS в организме, осуществляемые путем приведения указанного организма в контакт с количеством соединения A, достаточным для ингибирования активности G12C KRAS, HRAS или NRAS в указанном организме. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрены способы ингибирования активности G12C KRAS, HRAS или NRAS у животного, осуществляемые путем приведения указанного животного в контакт с количеством соединения A, достаточным для ингибирования активности G12C KRAS, HRAS или NRAS у указанного животного. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрены способы ингибирования активности G12C KRAS, HRAS или NRAS у млекопитающего, осуществляемые путем приведения указанного млекопитающего в контакт с количеством соединения А, достаточным для ингибирования активности G12C KRAS, HRAS или NRAS у указанного млекопитающего. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрены способы

ингибирования активности G12C KRAS, HRAS или NRAS у человека, осуществляемые путем приведения указанного человека в контакт с количеством соединения A, достаточным для ингибирования активности G12C KRAS, HRAS или NRAS у указанного человека. В настоящем изобретении предусмотрены способы лечения заболевания, опосредованного активностью G12C KRAS, HRAS или NRAS у субъекта, нуждающегося в таком лечении.

Отбор субъектов и терапевтические результаты

- [117] В некоторых вариантах осуществления субъект, подвергавшийся лечению с помощью соединения А в раскрытых способах, является субъектом, который подвергался по меньшей мере одному или нескольким видам предыдущей системной терапии рака (например, соединение А представляет собой вторую или третью линию терапии). В некоторых вариантах осуществления субъект, подвергавшийся лечению с помощью соединения А в раскрытых способах, является субъектом, который характеризуется прогрессированием заболевания после по меньшей мере одной предыдущей системной терапии рака (т. е. соединение А представляет собой вторую линию терапии). В некоторых вариантах осуществления субъект, подвергавшийся лечению с помощью соединения А в раскрытых способах, является субъектом, который характеризуется прогрессированием заболевания после по меньшей мере двух видов предыдущей системной терапии рака (т. е. соединение А представляет собой третью линию терапии). Виды предыдущей системной терапии рака могут представлять собой любую терапию, одобренную регуляторным органом (например, FDA или EMA) в качестве лечения для данного типа и стадии рака. В некоторых случаях предыдущая системная терапия рака представляет собой терапию рака, еще не одобренную регуляторным органом, но проходящую клинические испытания. Если субъект подвергался предыдущей системной терапии рака, то в некоторых случаях субъект не подвергался какой-либо системной терапии рака в течение по меньшей мере двух месяцев, по меньшей мере трех месяцев, по меньшей мере четырех месяцев, по меньшей мере пяти месяцев или по меньшей мере шести месяцев до начала терапии, раскрытой в данном документе, с помощью соединения A.
- [118] В некоторых вариантах осуществления у субъекта будет наблюдаться подтвержденное диагностическими методами патологическое, местно-распространенное или метастатическое злокачественное новообразование с мутацией р. G12C KRAS, определенной посредством молекулярного тестирования. Мутация будет подтверждена посредством тестирования центральной лаборатории перед включением.
- [119] В некоторых вариантах осуществления для NSCLC субъекты могли получать комбинированную терапию платиносодержащими препаратами и/или виды целевой терапии (т. е. если молекулярное тестирование определило мутации в EGFR, ALK или протоонкогене ROS [ROS1], кодирующем протеинкиназу, или экспрессию лиганда белка программируемой смерти [PD-L1]) перед получением AMG 510 (соединения A).
  - [120] В некоторых вариантах осуществления NSCLC у субъектов должен был

прогрессировать после получения иммунотерапии с использованием антитела к PD1 или PD-L1 (при отсутствии противопоказаний) и/или комбинированной терапии платиносодержащими препаратами и целевой терапии (если определяли действующие мутации онкогенных факторов [т. е. EGFR, ALK и ROS1]). Субъекты должны были получать не более чем 3 предыдущих линии терапии.

- [121] В некоторых вариантах осуществления для колоректального рака (CRC) субъекты должны были получать по меньшей мере 2 предыдущие системные схемы при терапии метастатических форм рака. Для тех субъектов с CRC с опухолями, которые являются MSI-H, по меньшей мере 1 из предыдущих системных схем должна представлять собой лечение с помощью либо ниволумаба, либо пембролизумаба, если они были клинически способны принимать ингибиторы и 1 из этих средств одобрено для этого показания в регионе или стране.
- [122] В некоторых вариантах осуществления СRС у субъектов должен был прогрессировать после получения фторпиримидина, и оксалиплатина, и иринотекана. Для тех субъектов с CRC с опухолями, которые являются MSI-H, по меньшей мере 1 из предыдущих системных схем должна включать терапию с использованием антитела к PD1, если они были клинически способы принимать ингибиторы и 1 из этих средств одобрено для этого показания в регионе или стране.
- [123] В некоторых вариантах осуществления для распространенных типов солидных опухолей, отличных от NSCLC или CRC, субъекты должны получать по меньшей мере одну предыдущую системную терапию, чтобы являться не переносящими или неподходящими для доступных видов терапии, известных как обеспечивающих клиническую пользу.
- [124] В некоторых вариантах осуществления дозы соединения А необязательно можно вводить субъекту с пищей, как например, потребление стандартизованной высококалорийной пищи с высоким содержанием жиров или в состоянии натощак (без еды и жидкости, за исключением воды, в течение  $\geq 10$  часов). В одном варианте осуществления дозу соединения А (например, 960 мг один раз в сутки) вводят с пищей или без нее.
- [125] За субъектом, подвергаемым терапии, наблюдают в отношении нежелательных явлений (АЕ) на протяжении курса терапии. АЕ, связанное с лечением, представляет собой АЕ, которое связано с лекарственным средством. АЕ, возникшее в ходе лечения, представляет собой АЕ, которое развивается у субъекта, подвергаемого лечению, которое не присутствовало до начала терапии. В некоторых случаях АЕ, возникшее в ходе лечения, не связано или предположительно не связано с самим лечением. АЕ характеризуются одной из пяти степеней: степень 1 представляет собой легкое АЕ; степень 2 представляет собой умеренное АЕ; степень 3 представляет собой тяжелое АЕ; степень 4 представляет собой опасное для жизни или инвалидизирующее АЕ; и степень 5 представляет собой смерть, связанную с АЕ. В некоторых случаях у субъекта не наблюдается какого-либо АЕ степени 3, которое связано с лечением. В некоторых

случаях у субъекта не наблюдается какого-либо АЕ степени 3. В некоторых случаях у субъекта не наблюдается какого-либо АЕ степени 4, которое связано с лечением. В некоторых случаях у субъекта не наблюдается какого-либо АЕ степени 4. В различных случаях у субъекта не наблюдается АЕ степени 3 или степени 4, которое связано с лечением, после введения соединения А в течение по меньшей мере одного месяца или по меньшей мере трех месяцев.

[126] В различных случаях у субъекта, подвергавшегося лечению с помощью соединения А, в способах, раскрытых в данном документе, не наблюдается какой-либо дозолимитирующей токсичности (DLT) при вводимой дозе. DLT представляет собой какое-либо АЕ, соответствующее критериям, перечисленным ниже, возникающее на протяжении первого цикла лечения с помощью соединения А (от дня 1 до дня 21), где взаимосвязь с лекарственным средством нельзя исключить. Градация АЕ основывается на рекомендациях, представленных в СТСАЕ версии 5.0. АЕ для оценки DLT.

Гематологическая токсичность: лихорадочная нейтропения; инфекция при нейтропении; нейтропения степени 4; тромбоцитопения степени  $\geq 3$  в течение  $\geq 7$  дней; тромбоцитопения степени 3 с кровотечением степени  $\geq 2$ ; тромбоцитопения степени 4; анемия степени 4.

Негематологическая токсичность степени  $\geq 4$ , рвота или диарея; диарея степени 3 или рвота степени 3, продолжающиеся более чем 3 дня, несмотря на оптимальную медицинскую поддержку; тошнота степени 3 в течение 3 дней или больше, несмотря на оптимальную медицинскую поддержку; АЕ любой другой степени  $\geq 3$ .

[127] В различных случаях у субъекта согласно раскрытым способам наблюдается ответ на терапию. В некоторых случаях у субъекта наблюдается по меньшей мере стабильное заболевание (SD) вследствие введения соединения А. В некоторых случаях субъект демонстрирует по меньшей мере частичный ответ (PR) вследствие введения соединения А. Ответ субъекта оценивают согласно критериям, определенным RECIST 1.1, например, как обсуждалось в Eisenhauer et al., Eur J Cancer, 45:228-247 (2009). Полный ответ (CR) представляет собой исчезновение всех целевых очагов, и любые патологические лимфатические узлы характеризуются уменьшением короткой оси до менее чем 10 мм. Частичный ответ (PR) представляет собой уменьшение на по меньшей мере 30% суммы диаметров целевых очагов, принимая в качестве эталона исходный уровень суммы диаметров. Прогрессирование заболевания представляет собой увеличение на по меньшей мере 20% суммы диаметров целевых очагов, принимая в качестве эталона наименьшую сумму в исследовании (в том числе исходный уровень, если он является наименьшим в исследовании), и при этом должно быть абсолютное увеличение на по меньшей мере 5 мм в дополнение к относительному увеличению на 20%. Стабильное заболевание не представляет собой ни достаточное пропорциональное уменьшение размеров для определения в отношении PR, ни достаточное увеличение для определения в отношении РД. Контролируемое течение заболевания происходит в случае, если у пациента может чередоваться проявление стабильного заболевания и частичный ответ.

Размер опухоли можно измерить с помощью радиографического исследования.

Комбинированная терапия

[128] В настоящем изобретении также предусмотрены способы осуществления видов комбинированной терапии, в которых средство, для которого известно, что оно модулирует другие пути, или другие компоненты того же пути, или даже перекрывающиеся наборы целевых ферментов, применяют в комбинации с соединением А или его фармацевтически приемлемой солью. В одном аспекте такая терапия включает без ограничения комбинацию соединения А, раскрытого в данном документе, с химиотерапевтическим средством для обеспечения синергетического или аддитивного терапевтического эффекта.

[129] В настоящее время в данной области известно много химиотерапевтических препаратов, и их можно применять в комбинации с соединением А. В некоторых вариантах осуществления химиотерапевтический препарат выбран из группы, состоящей из ингибиторов митоза, алкилирующих средств, антиметаболитов, интеркалирующих антибиотиков, ингибиторов факторов роста, ингибиторов клеточного цикла, ферментов, ингибиторов топоизомеразы, модификаторов биологического ответа, антигормонов, ингибиторов ангиогенеза и антиандрогенов. Неограничивающими примерами являются химиотерапевтические средства, цитотоксические средства и непептидные малые молекулы, такие как Gleevec® (иматиниб мезилат), Kyprolis® (карфилзомиб), Velcade® (бортезомиб), Casodex (бикалутамид), Iressa® (гефитиниб), Venclexta<sup>TM</sup> (венетоклакс) и Adriamycin<sup>TM</sup> (докорубицин), а также носитель химиотерапевтических средств. Неограничивающие примеры химиотерапевтических средств включают алкилирующие средства, такие как тиотепа и циклофосфамид (Cytoxan<sup>TM</sup>); алкилсульфонаты, такие как бусульфан, импросульфан и пипосульфан; азиридины, такие как бензодопа, карбоквон, метуредопа и уредопа; этиленимины и метиламеламины, в том числе альтретамин, триэтиленмеламин, триэтиленфосфорамид, триэтилентиофосфорамид И триметилоломеламин; азотистые иприты, такие как хлорамбуцил, хлорнафазин, хлорциклофосфамид, эстрамустин, ифосфамид, мехлорэтамин, мехлорэтамина оксида гидрохлорид, мелфалан, новэмбихин, фенестерин, преднимустин, трофосфамид, урациловый иприт; нитрозомочевины, такие как кармустин, хлорзотоцин, фотемустин, ломустин, нимустин, ранимустин; антибиотики, такие как аклациномицины, азасерин, блеомицины, кактиномицин, актиномицин, антрамицин, карабицин, карминомицин, карцинофилин, Casodex<sup>TM</sup>, хромомицины, дактиномицин, даунорубицин, деторубицин, 6-диазо-5-оксо-L-норлейцин, доксорубицин, эпирубицин, идарубицин, марцелломицин, митомицины, микофеноловая кислота, эсорубицин, ногаламицин, оливомицины, пепломицин, потфиромицин, пуромицин, квеламицин, родорубицин, стрептонигрин, стрептозоцин, туберцидин, убенимекс, зорубицин; антиметаболиты, такие как метотрексат и 5-фторурацил (5-FU); аналоги фолиевой кислоты, такие как деноптерин, метотрексат, птероптерин, триметрексат; аналоги пуринов, такие как флударабин, 6-меркаптопурин, тиамиприн, тиогуанин;

аналоги пиримидинов, такие как анцитабин, азацитидин, 6-азауридин, кармофур, цитарабин, дидеоксиуридин, доксифлуридин, эноцитабин, флоксуридин; андрогены, такие как калустерон, дромостанолон пропионат, эпитиостанол, мепитиостан, тестолактон; ингибиторы синтеза гормонов коры надпочечников, такие как аминоглютетимид, митотан, трилостан; компенсаторы фолиевой кислоты, такие как фролиновая кислота; ацеглатон; альдофосфамид гликозид; аминолевулиновая кислота; амсакрин; бестрабуцил; бисантрен; эдатраксат; дефофамин; демеколцин; диазиквон; элфомитин; эллиптиния ацетат; этоглюцид; нитрат галлия; гидроксимочевина; лентинан; лонидамин; митогуазон; нитракрин; пирарубицин; митоксантрон; мопидамол; пентостатин; фенамет; подофиллиновая кислота; 2-этилгидразид; прокарбазин; PSK; разоксан; сизофиран; спирогерманий; тенуазоновая кислота; триазиквон; 2,2',2"-трихлортриэтиламин; уретан; виндезин; дакарбазин; манномустин; митобронитол; митолактол; пипоброман; гацитозин; арабинозид ("Ara-С"); циклофосфамид; тиотепа; таксаны, например паклитаксел и доцетаксел; ретиноевая кислота; эсперамицины; капецитабин и фармацевтически приемлемые соли, кислоты или производные любого из приведенных выше.

[130] Также в качестве подходящих химиотерапевтических веществ, улучшающих состояние клеток, включены антигормональные средства, которые действуют для регулирования или ингибирования действия гормонов на опухоли, такие как в том числе, например, тамоксифен, ( $Nolvadex^{TM}$ ), ралоксифен, антиэстрогены, ингибирующие ароматазу 4(5)-имидазолы, 4-гидрокситамоксифен, триоксифен, кеоксифен, LY 117018, онапристон и торемифен (фарестон); а также антиандрогены, такие как флутамид, нилутамид, бикалутамид, лейпролид и гозерелин; хлорамбуцил; гемцитабин; 6-тиогуанин; меркаптопурин; метотрексат; аналоги платины, такие как цисплатин и карбоплатин; винбластин; платина; этопозид (VP-16); ифосфамид; митомицин С; митоксантрон; винкристин; винорелбин; навелбин; новантрон; тенипозид; дауномицин; аминоптерин; кселода; ибандронат; камптотецин-11 (СРТ-11); ингибитор топоизомеразы RFS 2000; дифторметилорнитин (DMFO).

[131] Соединение А можно применять в комбинации с обычно прописываемыми противораковыми лекарственными средствами, такими как Herceptin®, Avastin®, Erbitux®, Rituxan®, Taxol®, Arimidex®, Taxotere®, ABVD, авицин, абаговомаб, акридина карбоксамид, адекатумумаб, 17-N-аллиламино-17-деметоксигелданамицин, альфарадин, 3-аминопиридин-2-карбоксальдегид тиосемикарбазон, альвоцидиб, амонафид, антрацендион, иммунотоксины к СD22, противоопухолевые, антитуморогенные травы, апазиквон, атипримод, азатиоприн, белотекан, бендамустин, BIBW 2992, бирикодар, бросталлицин, бриостатин, бутионин сульфоксимин, CBV (химиотерапия), каликулин, неспецифические противоопухолевые средства клеточного цикла, дихлоруксусная кислота, дискодермолид, эльсамитруцин, эноцитабин, эпотилон, эрибулин, эверолимус, эксатекан, эксисулинд, ферругинол, фородезин, фосфэстрол, режим химиотерапии ICE, ІТ-101, имексон, имиквимод, индолокарбазол, ирофулвен, ланиквидар, ларотаксел, леналидомид, лукантон, луртотекан, мафосфамид, митозоломид, нафоксидин, недаплатин, олапариб, ортатаксел, PAC-1, экстракт азимины, пиксантрон, ингибитор протеасомы, ребеккамицин, резиквимод, рубитекан, SN-38, салиноспорамид A, сапацитабин, Stanford V, свайнсонин, талапорфин, тариквидар, тегафур-урацил, темодар, тесетаксел, триплатины тетранитрат, трис(2-хлорэтил)амин, троксацитабин, урамустин, вадимезан, винфлунин, ZD6126 или зосуквидар.

[132] Соединение А предполагается для применения в видах совместной терапии с химиотерапевтическим препаратом, который представляет собой противоопухолевое средство, такое как ацеманнан, акларубицин, альдеслейкин, алемтузумаб, алитретиноин, альтретамин, амифостин, аминолевулиновая кислота, амрубицин, амсакрин, анагрелид, анастрозол, ANCER, анцестим, арглабин, триоксид мышьяка, BAM 002 (Novelos), капецитабин, бексаротен, бикалутамид, броксуридин, целмолейкин, цетрореликс, кладрибин, клотримазол, цитарабин окфосфат, DA 3030 (Dong-A), даклизумаб, денилейкин дифтитокс, деслорелин, дексразоксан, дилазеп, доцетаксел, докозанол, доксеркальциферол, доксифлуридин, доксорубицин, бромокриптин, кармустин, цитарабин, НІТ-диклофенак, интерферон даунорубицин, фторурацил, альфа, доксорубицин, третиноин, эдельфозин, эдреколомаб, эфлорнитин, эмитефур, эпирубицин, эпоэтин бета, этопозида фосфат, экземестан, экзисулинд, фадрозол, филграстим, финастерид, флударабина фосфат, форместан, фотемустин, нитрат галлия, гемцитабин, гемтузумаб зогамицин, комбинация гимерацил/отерацил/тегафур, гликопин, гозерелин, гептаплатин, хорионический гонадотропин человека, зародышевый альфа-фетопротеин человека, ибандроновая кислота, идарубицин, (имиквимод, интерферон интерферон альфа природный, интерферон альфа-2, интерферон альфа-2а, интерферон интерферон альфа-N1, интерферон альфа-<sub>n3</sub>, интерферон альфакон-1, интерферон-альфа, природный интерферон-бета, интерферон-бета-1а, интерферон бетаинтерферон-гамма, природный интерферон гамма-1а, интерферон гамма-1b, интерлейкин-1 бета, йобенгуан, иринотекан, ирсогладин, ланреотид, LC 9018 (Yakult), ленограстим, лентинана сульфат, летрозол, лейкоцитарный альфалефлуномид, интерферон, лейпрорелин, левамизол+фторурацил, лиарозол, лобаплатин, лонидамин, ловастатин, мазопрокол, меларсопрол, метоклопрамид, мифепристон, милтефозин, некомплементарная двухцепочечная РНК, митогуазон, миримостим, митолактол, митоксантрон, молграмостим, нафарелин, налоксон+пентазоцин, нартограстим, недаплатин, нилутамид, носкапин, новый эритропоэз-стимулирующий белок, октреотид NSC 631570, опрелвекин, озатерон, оксалиплатин, паклитаксел, памидроновая кислота, пегаспаргаза, пегинтерферон-альфа-2b, натрия пентозана полисульфат, пентостатин, пицибанил, пирарубицин, антитимоцитарные поликлональные антитела кролика, полиэтиленгликоль интерферон-альфа-2а, порфимер натрия, ралоксифен, ралтитрексед, разбуриказа, рения Re 186 этидронат, RII ретинамид, ритуксимаб, ромуртид, самария (153 Sm) лексидронам, сарграмостим, сизофиран, собузоксан, сонермин, стронция-89 хлорид, сурамин, тазонермин, тазаротен, тегафур, темопорфин, темозоломид, тенипозид, тетрахлордекаоксид, талидомид, тимальфазин, тиротропин альфа, топотекан, торемифен,

тоситумомаб-йод 131, трастузумаб, треосульфан, третиноин, трилостан, триметрексат, трипторелин, фактор некроза опухоли альфа, природный, убенимекс, вакцина от рака мочевого пузыря, вакцина Маруямы, вакцина на основе лизата меланомы, валрубицин, вертепорфин, винорелбин, вирулизин, зиностатин стималамер или золедроновая кислота; абареликс; AE 941 (Aetema), амбамустин, антисмысловой олигонуклеотид, bcl-2 (Genta), APC 8015 (Dendreon), цетуксимаб, децитабин, дексаминоглутетимид, диазиквон, EL 532 (Elan), EM 800 (Endorecherche), энилурацил, этанидазол, фенретинид, филграстим SD01 (Amgen), фулвестрант, галоцитабин, гастрин 17 иммуноген, HLA-B7 для генной терапии (Vical), гранулоцитный макрофаговый колониестимулирующий фактор, дигидрохлорид, ибритумомаб тиуксетан, иломастат, IM 862 (Cytran), интерлейкин-2, ипроксифен, LDI 200 (Milkhaus), леридистим, линтузумаб, MAb CA 125 (Biomira), противораковое MAb (Japan Pharmaceutical Development), MAb HER-2 и Fc (Medarex), идиотипическое MAb 105AD7 (CRC Technology), идиотипическое MAb CEA (Trilex), MAb LYM-1-йод 131 (Techniclone), MAb к полиморфному эпителиальному муцину, меченое иттрием 90 (Antisoma), маримастат, меногарил, митумомаб, мотексафин гадолиний, МХ 6 неларабин, нолатрексед, белок P 30, (Galderma), пегвизомант, пеметрексед, порфиромицин, приномастат, RL 0903 (Shire), рубитекан, сатраплатин, фенилацетат натрия, спарфозиновая кислота, SRL 172 (SR Pharma), SU 5416 (SUGEN), TA 077 (Tanabe), тетратиомолибдат, талибластин, тромбопоэтин, этилэтиопурпурин олова, тирапазамин, противораковая вакцина (Biomira), противомеланомная вакцина (Нью-Йоркский университет), противомеланомная вакцина (институт Слоуна-Кеттеринга), вакцина на основе онколизата меланомы (Нью-Йоркский медицинский колледж), вакцина на основе лизатов клеток вирусной меланомы (Королевская больница Ньюкасла) или валсподар.

[133] Соединение А можно применять в комбинации с химиотерапевтическим препаратом, который представляет собой ингибитор PD1, ингибитор PDL1, ингибитор MEK, ингибитор PI3K или ингибитор CDK4/6.

[134] Ингибиторы G12C KRAS по настоящему изобретению можно применять в комбинации с ингибиторами МЕК. Конкретные ингибиторы МЕК, которые можно применять в комбинациях по настоящему изобретению, включают PD-325901, траметиниб, пимасертиб, МЕК162 [также известный как биниметиниб], ТАК-733, GDC-0973 и AZD8330. Конкретный ингибитор МЕК, который можно применять вместе с ингибитором G12C KRAS в комбинациях по настоящему изобретению, представляет собой траметиниб (торговая марка: Mekinist®, коммерчески доступный от компании Novartis Pharmaceuticals Corp.). Другой конкретный ингибитор МЕК представляет собой N-(((2R)-2,3-дигидроксипропил)окси)-3,4-дифтор-2-((2-фтор-4-йодфенил)амино)бензамид, также известный как AMG 1009089, 1009089 или PD-325901. Другой конкретный ингибитор МЕК, который можно применять в комбинациях по настоящему изобретению, включает кобиметиниб. В некоторых случаях ингибитор МЕК представляет собой CI-1040, AZD6244, PD318088, PD98059, PD334581, RDEA119, ARRY-142886, ARRY-438162 или PD-325901.

[135] В другом аспекте соединение А можно применять в комбинации с одним или несколькими средствами, которые представляют собой ингибитор белка в пути фосфатидилинозитол-3-киназы (РІЗК). Примеры белков в пути РІЗК включают РІЗК, mTOR и PKB (также известный как Akt или AKT). Белок PI3K существует в нескольких изоформах, включая α, β, δ или γ. Предполагается, что ингибитор РІЗК может быть селективным в отношении одной или нескольких изоформ. Под "селективным" подразумевается, что соединения ингибируют одну или несколько изоформ в большей степени, чем другие изоформы. Селективность представляет собой концепцию, хорошо известную специалистам в данной области, и ее можно измерить с помощью хорошо известных in vitro или клеточных анализов активности. Предпочтительная селективность включает селективность, которая более чем в 2 раза, предпочтительно в 10 раз или более предпочтительно в 100 раз больше в отношении одной или нескольких изоформ, чем других изоформ. В одном аспекте ингибиторы РІЗК, которые можно применять в комбинации с соединением A, являются селективными ингибиторами PI3K а. В другом аспекте соединение представляет собой селективный ингибитор PI3K δ. Еще в другом аспекте соединение представляет собой селективный ингибитор РІЗК В.

[136] Примеры ингибиторов РІЗК, которые можно применять в комбинации с соединением А, включают те, что раскрыты в следующих документах: опубликованная заявка согласно РСТ № WO2010/151791; опубликованная заявка согласно РСТ № WO2010/151737; опубликованная заявка согласно **PCT** №WO2010/151735; опубликованная заявка согласно РСТ № WO2010151740; опубликованная заявка согласно PCT № WO2008/118455; опубликованная заявка согласно PCT № WO2008/118454; опубликованная заявка согласно РСТ № WO2008/118468; опубликованная заявка на патент США № US20100331293; опубликованная заявка на патент США US20100331306; опубликованная заявка на патент США № US20090023761; опубликованная заявка на патент США № US20090030002; опубликованная заявка на патент США № US20090137581; опубликованная заявка на патент США № US2009/0054405; опубликованная заявка на патент США № US2009/0163489; опубликованная заявка на патент США № US2010/0273764; опубликованная заявка на патент США № US2011/0092504 или опубликованная заявка согласно РСТ № WO2010/108074.

[137] В частности, ингибиторы РІЗК включают без ограничения вортманнин, аналоги 17-гидроксивортманнина, описанные в WO 06/044453, 4-[2-(1H-индазол-4-ил)-6-[[4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил]метил]тиено[3,2-d]пиримидин-4-ил]морфолин (также известный как GDC 0941 и описанный в публикациях согласно РСТ №№ WO 09/036082 и WO 09/055730), 2-метил-2-[4-[3-метил-2-оксо-8-(хинолин-3-ил)-2,3-дигидроимидазо[4,5-с]хинолин-1-ил]фенил]пропионитрил (также известный как BEZ 235 или NVP-BEZ 235 и описанный в публикации согласно РСТ № WO 06/122806), (S)-1-(4-((2-(2-аминопиримидин-5-ил)-7-метил-4-морфолинотиено[3,2-d]пиримидин-6-ил)метил)пиперазин-1-ил)-2-гидроксипропан-1-он (описанный в публикации согласно

РСТ № WO 2008/070740), LY294002 (2-(4-морфолинил)-8-фенил-4H-1-бензопиран-4-он, доступный от Axon Medchem), PI 103 гидрохлорид (3-[4-(4-морфолинилпиридо-[3',2':4,5]фуро[3,2-d]пиримидин-2-ил]фенола гидрохлорид, доступный от Axon Medchem), PIK (N'-[(1E)-(6-бромимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)метилен]-N,2-диметил-5нитробензолсульфоногидразида гидрохлорид, доступный от Axon Medchem), PIK 90 (N-(7,8-диметокси-2,3-дигидроимидазо[1,2-с]хиназолин-5-ил)-никотинамид, доступный от GDC-0941 бисмезилат (2-(1Н-индазол-4-ил)-6-(4-Axon Medchem), метансульфонилпиперазин-1-илметил)-4-морфолин-4-ил-тиено[3,2d]пиримидинбисмезилат, доступный от Axon Medchem), AS-252424 (5-[1-[5-(4-фтор-2гидроксифенил)-фуран-2-ил]-мет-(Z)-илиден]-тиазолидин-2,4-дион, доступный от Ахоп Medchem) и TGX-221 (7-метил-2-(4-морфолинил)-9-[1-(фениламино)этил]-4H-пиридо-[1,2-а]пиримидин-4-он, доступный от Axon Medchem), XL-765 и XL-147. Другие

ингибиторы РІЗК включают деметоксивиридин, перифосин, CAL101, PX-866, BEZ235, SF1126, INK1117, IPI-145, BKM120, XL147, XL765, паломид 529, GSK1059615, ZSTK474, PWT33597, IC87114, TG100-115, CAL263, PI-103, GNE-477, CUDC-907 и AEZS-136.

[138] Предпочтительные ингибиторы РІЗК для применения в комбинации с

соединением по настоящему изобретению включают

, также известный

бупарлисиб, исследуемую малую **Novartis** Pharmaceuticals, как молекулу ОТ

или их фармацевтически приемлемую соль.

[139] Также предпочтительными в качестве ингибитора РІЗК являются соединение формулы IIa ниже его фармацевтически приемлемая или соль,

Па

, где  $X^1$  представляет собой фтор или водород;

 $Y^1$  представляет собой водород или метил; и  $Z^1$  представляет собой водород или метил. Конкретный ингибитор PI3K, который можно применять в комбинациях, представляет собой AMG 511 (также известный как AMG 2539965 или 2539965), который представлен в примере 148 из опубликованной заявки согласно PCT WO2010/126895.

- [140] Другие ингибиторы PI3K, которые можно применять в комбинации с соединением А в комбинациях, раскрытых в данном документе, включают ингибиторы всех типов PI3K, такие как BKM120 и GDC-0941; селективные ингибиторы PI3K  $\alpha$ , такие как AMG 511 и BYL719; и селективные ингибиторы PI3K  $\beta$ , такие как GSK-2636771.
- [141] Известны соединения, которые ингибируют как PI3K, так и mTOR (двойные ингибиторы). В еще одном аспекте в настоящем изобретении предусмотрено использование двойных ингибиторов PI3K и mTOR для применения в комбинации с ингибиторами <sup>G12C</sup>KRAS. Примером конкретного двойного ингибитора является GDC-0980.
- [142] mTOR является белком в пути PI3K. Другим аспектом настоящего изобретения является применение ингибитора mTOR в комбинации с ингибиторами <sup>G12C</sup>KRAS. Ингибиторы mTOR, которые можно применять в комбинации с соединением A, включают ингибиторы, раскрытые в следующих документах: опубликованной заявке согласно PCT № WO2010/132598 и опубликованной заявке согласно PCT № WO2010/096314. Ингибиторы mTOR, которые можно применять в комбинации с соединением A, включают AZD2014 и MLN0128.
- [143] РКВ (АКТ) также является белком в пути РІЗК. Другим аспектом настоящего изобретения является применение ингибитора АКТ в комбинации с соединением А. Ингибиторы АКТ, которые можно применять, включают ингибиторы, раскрытые в следующих документах: патенте США № 7354944; патенте США № 7700636; патенте США № 7919514; патенте США № 7514566; публикации заявки на патент США № US 2009/0270445 А1; патенте США № 7919504; патенте США № 7897619 или опубликованной заявке согласно РСТ № WO 2010/083246 А1. Конкретные ингибиторы АКТ, которые можно применять в комбинациях, включают МК-2206, GDC-0068 и AZD5363.
- [144] Соединение А также можно применять в комбинации с ингибиторами CDK4 и/или 6. Ингибиторы CDK 4 и/или 6, которые могут использоваться в комбинациях по настоящему изобретению, включают без ограничения раскрытые в следующих документах: опубликованной заявке согласно PCT № WO 2009/085185 или публикации заявки на патент США № US2011/0097305.
- [145] Антитела к PD-1 включают без ограничения пембролизумаб (Keytruda<sup>™</sup>), ниволумаб, AUNP-12, AMG401 и пидилизумаб. Иллюстративные антитела к PD-1 и способы их применения описаны в документах Goldberg et al., Blood 110(1):186-192 (2007), Thompson et al., Clin. Cancer Res. 13(6):1757-1761 (2007) и Korman et al. в международной заявке № PCT/JP2006/309606 (публикация № WO 2006/121168 A1), каждый из которых

явным образом включен в данный документ посредством ссылки.

[146] Соединение А можно применять в комбинации со средствами, раскрытыми в данном документе, или другими подходящими средствами в зависимости от состояния, лечение которого осуществляют. Следовательно, в некоторых вариантах осуществления соединение А будет вводиться совместно с другими средствами, описанными выше. При применении в комбинированной терапии соединение А вводят одновременно или раздельно со вторым средством. Это введение в комбинации может включать одновременное введение двух средств в одной и той же лекарственной форме, одновременное введение в отдельных лекарственных формах и раздельное введение. То есть соединение А и любое из средств, описанных выше, можно составлять вместе в одной и той же лекарственной форме и вводить одновременно. Альтернативно соединение А и любое из средств, описанных выше, можно вводить одновременно, где оба средства присутствуют в отдельных составах. В другом альтернативном варианте за введением соединения А может сразу следовать введение любого из средств, описанных выше, или наоборот. В некоторых вариантах осуществления протокола раздельного введения соединение А и любое из средств, описанных выше, вводят с интервалом в несколько минут, или с интервалом в несколько часов, или с интервалом в несколько дней.

Примеры

## ИССЛЕДОВАНИЕ ФАЗЫ 1 СОЕДИНЕНИЯ А

### ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

[147] Исследование введения доз соединения А: в исследование были включены пациенты, у которых определили рак с мутацией G12C KRAS. Пациенты являлись взрослыми пациентами с местно-распространенными или метастатическими солидными опухолями с мутацией G12C KRAS. Все пациенты ранее получали виды предыдущей стандартной терапии в зависимости от типа опухоли и стадии заболевания. Ни у одного пациента не наблюдались активные метастазы в головном мозге. Пациенты в исследовании введения доз имели следующие диагнозы: 14 с немелкоклеточным раком легкого (NSCLC); 10 с колоректальным раком (CRC) и два с другой солидной опухолью с мутацией G12C KRAS. Соединение А вводили перорально один раз в сутки в расчетной дозе. Пациентам давали дозы соединения А, составляющие 180 мг, 360 мг, 720 мг или 960 мг, и проводили радиографические исследования каждые шесть недель.

[148] Нежелательные явления, наблюдаемые при приеме соединения А, показаны в таблицах 1 и 2 ниже. Из наблюдаемых шести серьезных нежелательных явлений ни одно не наблюдалось как связанное с соединением А. Из шести серьезных нежелательных явлений два были степени 3 (1 пневмония, 1 злокачественная закупорка желчных путей); одно степени 4 (перикардиальный выпот) и три смертельными (1 одышка и 2 метастатический колоректальный рак). Ни у одного пациента не были зафиксированы какие-либо DLT, связанные нежелательные явления степени 4 или серьезные связанные нежелательные явления.

Таблица 1. Нежелательное явление, возникшее в ходе лечения

Нежелательное явление	Ст. 1 n	Ст. 2 n	Ст. 3 n	Все степени п
Любое нежелательное явление, возникшее в ходе лечения				25
Сниженный аппетит	3	3	0	6
Диарея	5	0	1	6
Усталость	1	3	1	5
Головная боль	3	1	1	5
Кашель	2	2	0	4
Прилив жара	4	0	0	4
Тошнота	4	0	0	4

Таблица 2. Нежелательное явление, связанное с лечением

	DITO V 71DV	, , ,	изанное с лечением		
Нежелательное явление	Ст.1 n	Ст.2 n	Нежелательное явление	Ст. 1 n	Ст. 2 n
Диарея	3		Метеоризм	1	
Сниженный аппетит	2		Рвота	1	
Тошнота	2		Усталость	1	
Повышенный уровень креатинфосфокиназы	1		Гиперкалиемия		1
Повышенный уровень или изменение уровня AST	1	1	Снижение абсолютного содержания лейкоцитов	1	
Повышенный уровень или изменение уровня ALT	1	1	Протеинурия		1
Уровень щелочной	1	1	Пирексия	1	

фосфатазы					
Хейлит		1	Артралгия	1	
Сухость во рту	1		Прилив жара	1	
Нежелательное явление сте	пени 3	n	•		
Анемия		1			
Диарея		1			

<sup>&</sup>lt;sup>а</sup> Пациент имел анемию степени 2 на исходном уровне; <sup>b</sup> продолжающаяся 2 дня

[149] Индивидуальный ответ на терапию с помощью соединения А: Случай № 1 - женщина в возрасте 61 года с диагнозом метастатического NSCLC с G12C KRAS в 2010 г. получала предыдущую терапию карбоплатином/таксолом с августа 2010 г. до октября 2010 г.; затем карбоплатином/пеметрекседом с октября 2016 г. до июня 2017 г.; затем ниволумабом с августа 2017 г. до апреля 2018 г.; затем вводили соединение А в дозе 180 мг. У нее наблюдался частичный ответ при дозе 180 мг (-34%) при одной из ее шестинедельных оценок. Она переносила лекарственное средство и продолжала его введение в течение более чем 27 недель.

[150] Случай № 2 - мужчина в возрасте 59 лет с диагнозом метастатического NSCLC с G12C KRAS в 2013 г. получал предыдущую терапию карбоплатином/пеметрекседом с февраля 2014 г. до февраля 2015 г.; эрлотинибом с апреля 2015 г. до июня 2015 г.; ниволумабом с августа 2015 г. до августа 2017 г.; дасатинибом с июля 2016 г. до августа 2017 г.; МЗ541 (целенаправленно воздействующими биологическими препаратами) с октября 2017 г. до ноября 2017 г.; затем вводили соединение А в дозе 360 мг. У него наблюдался частичный ответ (-80%) при одной из его шестинедельных оценок. Он переносил лекарственное средство и продолжал его введение в течение более чем 14 недель.

[151] Случай № 3 - женщина в возрасте 34 лет с диагнозом метастатической аденокарциномы толстой кишки с G12C KRAS в 2014 г. получала предыдущую терапию FOLFOX и HIPEC в августе 2015 г., после чего FOLOX до декабря 2015 г.; FOLFIRI с PD в августе 2016 г.; HIPEC в октябре 2016 г.; капецитабином+бевацизумабом в августе 2017 г.; клиническое испытание фазы I в марте-июне 2018 г.; затем была включена в клиническое испытание фазы I в октябре 2018 г. для соединения А и ей вводили соединение А в дозе 360 мг. У нее наблюдалось стабильное заболевание (-18%) при одной из ее шестинедельных оценок. У нее также наблюдался биохимический ответ, где ее биомаркеры СА 19-9 и САЕ снижались быстро после введения соединения А и оставались на низких уровнях во время курса терапии с помощью соединения А (фигура 1). Она переносила лекарственное средство и продолжала его введение в течение более чем 22 недель.

[152] Ответы опухолей в виде NSCLC: пациенты с NSCLC KRAS G12C получали суточную дозу, составлявшую 180 мг, 360 мг, 720 мг или 960 мг, и у 9 из 10 исследуемых пациентов наблюдался по меньшей мере стабильный ответ заболевания на терапию, основанный на радиографических исследованиях, проводимых каждые шесть недель, результаты показаны на фигуре 2 с расчетной дозой, отмеченной под каждой гистограммой. Продолжительность и лечение субъектов в исследовании NSCLC также показаны на фигуре 3, где верхние четыре столбца соответствуют пациентам, получавшим 960 мг общей суточной дозы, следующие шесть столбцов соответствуют пациентам, получавшим 720 мг общей суточной дозы; следующий столбец соответствует пациенту, получавшему 360 мг общей суточной дозы, и нижние три столбца соответствуют пациентам, получавшим 180 мг общей суточной дозы.

[153] Ответы СRС и других солидных опухолей: пациенты с СRС или другой солидной опухолью с G12C KRAS получали суточную дозу, составлявшую 180 мг, 360 мг, 720 мг или 960 мг, и результаты 17 из 19 исследуемых пациентов показаны на фигуре 4 (у двух не показано прогрессирование перед неделей 6 и они не подвергались первой шестинедельной оценке). Результаты на фигуре 4 основаны на радиографических исследованиях, проводимых при каждой шестинедельной оценке. Продолжительность и лечение субъектов в исследовании СRС/других также показаны на фигуре 5, где верхние два столбца соответствуют пациентам, получавшим 960 мг общей суточной дозы, следующие пять столбцов соответствуют пациентам, получавшим 720 мг общей суточной дозы; следующие одиннадцать столбцов соответствуют пациентам, получавшим 360 мг общей суточной дозы, и нижние три столбца соответствуют пациентам, получавшим 180 мг общей суточной дозы.

[154] Результаты исследования фазы 1 соединения А: тридцать пять пациентов, имеющих рак с G12C KRAS (19 CRC, 14 NSCLC, 2 других - приложение) были включены в исследование фазы 1 для соединения А. Все получали 2 или более предыдущих линий терапии. DLT не были зафиксированы. У шестнадцати пациентов сообщалось о нежелательных явлениях, связанных с соединением А, у двух о нежелательных явлениях степени 3 (анемия и диарея). Наилучшие ответы опухолей приводили в таблице, и при этом в исследовании остались 26 пациентов. Результаты показаны ниже в таблице 3.

Таблица 3. Нежелательное явление, связанное с лечением

Наилуч	Наилучший ответ опухоли у 29* пациентов	29* пациентов
	Частота	Продолжительность ответа или стабильное заболевание**
NSCLC (n=10)		
Частичный ответ	5 (2 подтвержденных)	7,3–27,4 недели
Стабильное заболевание	4	8,4–25,1 недели
Прогрессирование заболевания	**	Η/д
CRC/другое (n=19)		
Стабильное заболевание	14	7,3-24,0 недели
Прогрессирование заболевания	***	Н/д
*Шесть пациентов (4 NSCLC; 2 основе рентгенографического и 2019 г.).	СRС/другое) не имели селедования на дату пр	*Шесть пациентов (4 NSCLC; 2 CRC/другое) не имели изменений после исходного уровня на основе рентгенографического исследования на дату прекращения сбора данных (4 апреля 2019 г.).
**Продолжительность ответа на дату прекращения сбора данных. Все 5 пациентов с частичным ответом все еще находились на лечении на дату прекращения сбора данн	одились на лечении на о	**Продолжительность ответа на дату прекращения сбора данных. Все 5 пациентов с частичным ответом все еще находились на лечении на дату прекращения сбора данных.
***Двое из этих пациентов (1 NSCLC; 1 СR) имели раннее (до 6 недель) клинические прогрессирующее заболевание.	SCLC; 1 СR) имели ран	нее (до 6 недель) клинические

[155] Фармакокинетика соединения A, вводимого в дозе 960 мг перорально, являлась следующей:  $C_{max}$ , составляющая 7,84 мкг/мл (SD, составляющее 8,09);  $AUC_{0-24 \text{ ч.}}$  - 140 ч.\*мкг/мл (SD, составляющее 117); и  $t_{1/2.z}$  - 6,5 ч. (SD, составляющее 4.2-8.0).

#### ОБНОВЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

[156] Обновленные результаты этого исследования были представлены в качестве постера в Govindan, R., et. al., "Phase 1 Study of AMG 510, a Novel KRAS G12C Inhibitor, in Advanced Solid Tumors With KRAS p. G12C Mutation" на заседании Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) 27 сентября - 1 октября 2019 г. в Барселоне, Испания, содержание которых настоящим включено в их полном объеме. Дополнительные результаты этого исследования будут представлены в Fakih, M. G., et al., "CodeBreak 100: activity of AMG 510, a novel small molecule inhibitor of KRAS G12C, in patients with advanced colorectal cancer" и Hong, D. S., et al., "CodeBreak 100: Phase 1 study of AMG 510, a novel KRAS G12C inhibitor, in patients with advanced solid tumors other than non-small-cell lung сапсет (NSCLC) and colorectal cancer (CRC)" на заседании Американского общества клинической онкологии (ASCO) 29-31 мая 2020 г. (дистанционно), содержание которых

настоящим включены в их полных объемах.

[157] Исследование также опубликовано как "A Phase 1/2, Study Evaluating the Safety, Tolerability, PK, and Efficacy of AMG 510 in subjects with a Specific KRAS Mutation (CodeBreak 100)", Clinicaltrials.gov, № идентификатора NCT03600883, https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03600883 (последнее обращение 3 мая 2020 г.), содержания которых настоящим включены в их полном объеме.

[158] Следующие данные показывают, что соединение А продемонстрировало раннюю многообещающую противоопухолевую активность у пациентов с распространенными солидными опухолями, несущими мутацию р. G12C KRAS, такими как NSCLC, CRC и другие типы опухолей.

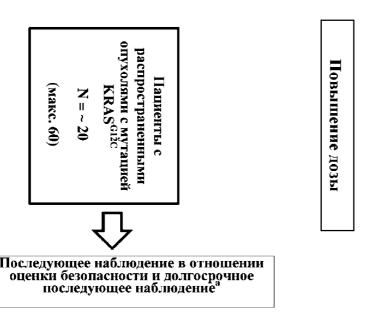
[159] План клинического исследования кратко описан на схеме ниже.



Первичные конечные точки: дозолимитирующие токсичности (DLT), безопасность.

Ключевые вторичные конечные точки: РК, частота объективного ответа, продолжительность ответа, частота контроля заболевания, PFS, длительность стабильного заболевания

### Скрининг / Включение



<sup>а</sup> 30 (+7) дней после лечения для последующего наблюдения в отношении оценки безопасности; каждые 12 недель в течение долгосрочного последующего наблюдения. РК: фармакокинетика; PFS: выживаемость без прогрессирования.

## ПАЦИЕНТЫ С НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО (NSCLC)

[160] Первый пациент был включен 27 августа 2018 г. К дате прекращения сбора данных 17 июля 2019 г. были включены 76 пациентов, из них 34 с NSCLC (один с SCLC (этот пациент был записан как SCLC (категория "другой тип опухоли") на момент прекращения сбора данных, и изменены на NSCLC исследовательским центромучастником после прекращения сбора данных). В когорту повышения доз включали 45 пациентов (общая суточная доза 180 мг (N=6), общая суточная доза 360 мг (N=13), общая суточная доза 720 мг (N=11), общая суточная доза 960 мг (N=15)) и в расширенную когорту включали 31 пациента (общая суточная доза 960 мг (N=31)), что давало в результате 55 оцениваемых пациентов, которые прошли первое 6-недельное исследование или характеризовались ранним прогрессированием заболевания (PD). Из 76 включенных пациентов 52 продолжали лечение и 24 прекратили лечение из-за PD (N=22) и смерти (N=2). Следует отметить здесь, что ни один из случаев прекращения не был вызван нежелательными эффектами, связанными с лечением.

Таблица 4. Исходные характеристики

ИСХОДНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ	N=76
МЕДИАННЫЙ ВОЗРАСТ (ДИАПАЗОН) - ЛЕТ	59,0 (33,0-78,0)
ЖЕНЩИНЫ - N (%)	40 (52,6)
ТИП ПЕРВИЧНОЙ ОПУХОЛИ - N (%)	
NSCLC	34 (44,7)

CRC	36 (47,4)
SCLC <sup>A</sup>	1 (1,3)
РАК АППЕНДИКСА	3 (3,9)
РАК ЭНДОМЕТРИЯ	1 (1,3)
РАК ТОНКОГО КИШЕЧНИКА	1 (1,3)
ПОКАЗАТЕЛЬ ОБЩЕГО СОСТОЯНИЯ ПО ШКАЛЕ ECOG	
НА ИСХОДНОМ УРОВНЕ - N (%)	
0	20 (26,3)
1	53 (69,7)
2	3 (3,9)
ПРЕДЫДУЩИЕ ЛИНИИ СИСТЕМНОЙ ПРОТИВОРАКОВОЙ	
ТЕРАПИИ - N (%)	
1	5 (6,6)
2	9 (11,8)
> 2	62 (81,6)
ЧИСЛО ВИДОВ ПРЕДЫДУЩЕЙ СИСТЕМНОЙ ПРОТИВОРАКОВОЙ ТЕРАПИИ - МЕДИАНА (ДИАПАЗОН)	4,0 (1-10)

<sup>&</sup>lt;sup>а</sup> Тип опухоли этого пациента регистрировали как SCLC (другие типы опухолей) к моменту прекращения сбора данных; при этом исследовательский центр-участник обновлял тип опухоли до NSCLC после прекращения сбора данных. CRC=колоректальный рак; ECOG=Восточная объединенная онкологическая группа; NSCLC=немелкоклеточный рак легкого; SCLC=мелкоклеточный рака легкого.

[161] В следующей таблице приведена частота нежелательных явлений у пациентов (АЕ). Дозолимитирующая токсичность не зафиксирована. Дополнительно не зафиксированы серьезные, связанные с лечением или смертельные АЕ. Самое главное, АЕ, связанные с лечением, не приводили к прекращению лечения. В результате определили 960 мг общей суточной дозы соединения А в качестве повышающей дозы и рекомендуемой дозы фазы 2.

Таблица 5. Сводные данные частоты нежелательных явлений (АЕ) у пациентов

	BCE AE	ВСЕ АЕ, СВЯЗАННЫЕ С
	(N=76) - N (%)	ЛЕЧЕНИЕМ (N=76) - N
		(%)
ЛЮБАЯ СТЕПЕНЬ	57 (75,0)	26 (34,2)
СТЕПЕНЬ ≥ 2	44 (57,9)	14 (18,4)
СТЕПЕНЬ ≥ 3	24 (31,6)	6 (7,9)
СТЕПЕНЬ ≥ 4	8 (10,5)	0 (0)

ДОЗОЛИМИТИРУЮЩАЯ	0 (0)	0 (0)
токсичность		0 (0)
СЕРЬЕЗНЫЕ АЕ	17 (22,4)	$0\left(0\right)^{C}$
СМЕРТЕЛЬНЫЕ АЕ	7 (9,2) <sup>A</sup>	0 (0)
АЕ, ПРИВОДЯЩИЕ К	$2(2,6)^{B}$	0 (0)
ПРЕКРАЩЕНИЮ ЛЕЧЕНИЯ		0 (0)

<sup>&</sup>lt;sup>а</sup> Семь пациентов характеризовались следующими смертельными АЕ: одышкой, аспирацией, метастатическим раком легкого, метастатическим колоректальным раком и компрессионным переломом позвоночника; ни одно не было связано с лечением.

- <sup>b</sup> Два пациента с CRC прекратили лечение из-за AE метастатического колоректального рака.
- <sup>C</sup> Один пациент с NSCLC имел респираторную инфекцию, которая изначально была зарегистрирована в качестве серьезного АЕ, связанного с лечением, в кратком описании; после краткого описания исследовательский центр подтвердил, что она не была связана с лечением, а являлась основным заболеванием.

CRC=колоректальный рак; NSCLC=немелкоклеточный рак легкого.

[162] Частота нежелательных реакций (АЕ), связанных с лечением, у пациентов подробно показана в таблице ниже. Таким образом, у 26 из 76 пациентов (34,2%) зарегистрированы АЕ, связанные с лечением, большинство из которых имели степень 1 или 2. У 6 из 76 пациентов (7,9%) зарегистрировали 1 или несколько нежелательных явлений, связанных с лечением, степени 3 (диарея или анемия). Какие-либо нежелательные явления, связанные с лечением, степени 4 или выше не наблюдались.

Таблица 6. Частота нежелательных явлений (AE), связанных с лечением, у пациентов

	ЛЮБАЯ	СТЕПЕНЬ 3
	СТЕПЕНЬ (N=76)	(N=76)
	N (%)	N (%)
ЛЮБОЕ АЕ, СВЯЗАННОЕ С ЛЕЧЕНИЕМ	26 (34,2)	6 (7,9)
ДИАРЕЯ	11 (14,5)	4 (5,3)
ТОШНОТА	3 (3,9)	0 (0)
СУХОСТЬ ВО РТУ	2 (2,6)	0 (0)
БОЛЬ В ЖИВОТЕ	1 (1,3)	0 (0)
ХЕЙЛИТ	1 (1,3)	0 (0)
ОТРЫЖКА	1 (1,3)	0 (0)
МЕТЕОРИЗМ	1 (1,3)	0 (0)
PBOTA	1 (1,3)	0 (0)

ПОВЫШЕННЫЙ УРОВЕНЬ ALT	2 (2,6)	0 (0)
ПОВЫШЕННЫЙ УРОВЕНЬ AST	2 (2,6)	0 (0)
ПОВЫШЕННЫЙ УРОВЕНЬ ЩЕЛОЧНОЙ	2 (2,6)	0 (0)
ФОСФАТАЗЫ В КРОВИ		0 (0)
ПОВЫШЕННЫЙ УРОВЕНЬ	2 (2,6)	0 (0)
КРЕАТИНФОСФОКИНАЗЫ В КРОВИ		0 (0)
АЛАНИНАМИНОТРАНСФЕРАЗА	1 (1,3)	0 (0)
АСПАРТАТАМИНОТРАНСФЕРАЗА	1 (1,3)	0 (0)
УМЕНЬШЕННОЕ КОЛИЧЕСТВО	1 (1,3)	0 (0)
ЛИМФОЦИТОВ		0 (0)
УМЕНЬШЕННОЕ КОЛИЧЕСТВО БЕЛЫХ	1 (1,3)	0 (0)
КРОВЯНЫХ КЛЕТОК В КРОВИ		0 (0)
АНЕМИЯ	3 (3,9)	3 (3,9)
лейкопения	1 (1,3)	0 (0)
СНИЖЕННЫЙ АППЕТИТ	2 (2,6)	0 (0)
ГИПЕРКАЛИЕМИЯ	1 (1,3)	0 (0)
ГИПОКАЛИЕМИЯ	1 (1,3)	0 (0)
УСТАЛОСТЬ	2 (2,6)	0 (0)
дисгевзия	1 (1,3)	0 (0)
ПЕРИФЕРИЧЕСКАЯ НЕЙРОПАТИЯ	1 (1,3)	0 (0)
АРТРАЛГИЯ	1 (1,3)	0 (0)
ПРОТЕИНУРИЯ	1 (1,3)	0 (0)
НОСОВОЕ КРОВОТЕЧЕНИЕ	1 (1,3)	0 (0)
СЫПЬ	1 (1,3)	0 (0)
ПРИЛИВ ЖАРА	1 (1,3)	0 (0)

ALТ=аланинаминотрансфераза; AST=аспартатаминотрансфераза.

[163] Фармакокинетический (РК) профиль соединения А (пероральная общая суточная доза 960 мг) к дате прекращения сбора данных РК 24 июля 2019 г. (N=32, в том числе пациенты с NSCLC и CRC) являлся следующим (среднее геометрическое; % коэффициента изменчивости (CV)): максимальная концентрация в сыворотке крови ( $C_{max}$ ) 7,50 мкг/мл (98,3%), площадь под фармакокинетической кривой (AUC) 65,3 ч.\*мкг/мл (81,7%) и период полувыведения ( $t_{1/2,z}$ ) 5,5 ч. (1,8). Концентрация в сыворотке крови после введения оставалась в течение по меньшей мере 22 ч. выше 90% ингибирующей концентрации in vitro ( $IC_{90}$ ) в 2-часовом анализе фосфорилированной киназы, регулируемой внеклеточными сигналами (рЕRK).

[164] Наилучший ответ опухоли у пациентов с NSCLC при всех уровнях доз и при

дозе 960 мг представлен в таблице ниже.

Таблица 7. Частота нежелательных явлений (AE), связанных с лечением, у пациентов

ИСХОДЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ	ОЦЕНИВАЕМЫЕ ПАЦИЕНТЫ (N=23)	ОЦЕНИВАЕМЫЕ ПАЦИЕНТЫ, ПОЛУЧАВШИЕ 960 МГ (N=13)
НАИЛУЧШИЙ ОБЩИЙ		
OTBET		
PR - N (%)	11 (48)	7 (54)
SD - N (%)	11 (48)	6 (46)
PD - N (%)	1 (4)	0 (0)
ЧАСТОТА	48%	
ОБЪЕКТИВНОГО		54%
OTBETA <sup>A</sup>		
ЧАСТОТА КОНТРОЛЯ	96%	100%
ЗАБОЛЕВАНИЯ <sup>В</sup>		10070

<sup>&</sup>lt;sup>а</sup> Оценка ответа основана на модифицированных критериях RECIST 1.1.

PR: частичный ответ; SD: стабильное заболевание; PD: прогрессирование заболевания. Оцениваемые пациенты: пациенты, которые прошли первое 6-недельное исследование или имели ранний PD.

[165] Эффективность соединения А у пациентов с NSCLC показана на фигуре 6 (% изменения относительно исходного уровня в сумме наибольших диаметров по сравнению с оцениваемыми пациентами с NSCLC с доступными данными в отношении опухоли после исходного уровня (N=22). Следует отметить, что пациенты, представленные в самом правом столбце, подвергавшиеся лечению с помощью общей суточной дозы 960 мг, характеризовались полным ответ на целевой очаг.

[166] На фигуре 7 показана эффективность соединения А у пациентов с NSCLC с учетом времени на ответ и продолжительность лечения (оцениваемые пациенты с NSCLC (N=23) по сравнению с продолжительностью лечения в неделях). 11 пациентов демонстрировали частичный ответ (PR) с медианной продолжительностью лечения, составлявшей 15,1 недели (диапазон 4,1-42,3). Продолжали участие в исследовании 8 из этих 11 пациентов. Дополнительно 11 пациентов демонстрировали стабильное заболевание (SD) с медианной продолжительностью лечения, составлявшей 10,0 недели (диапазон 4,1-35,1). Продолжали участие в исследовании 8 из этих 11 пациентов.

[167] В заключение, соединение А продемонстрировало раннюю многообещающую противоопухолевую активность у пациентов с распространенными солидными опухолями, несущими мутацию р. G12C KRAS, такими как NSCLC. Кроме

<sup>&</sup>lt;sup>b</sup>PR или SD в неделю 6.

того, обнаружили, что соединение А характеризовалось благоприятным профилем безопасности при тестируемых уровнях доз, при этом какой-либо дозолимитирующей токсичности не наблюдали и не отмечали кумулятивной токсичности при длительном лечении.

## <u>ПАЦИЕНТЫ С КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ (CRC)</u>

[168] К дате прекращения сбора данных 8 января 2020 г. были включены 42 пациента с СRС (когорта 1: 3 пациента при общей суточной дозе 180 мг, когорта 2: 10 пациентов при общей суточной дозе 360 мг, когорта 3: 4 пациента при общей суточной дозе 720 мг, когорта 4: 25 пациентов при общей суточной дозе 960 мг). Медиана периода последующего наблюдения составляла 7,9 месяца (диапазон: 4,2-15,9 месяца). Продолжали лечение 8 пациентов. Прекратили 34 пациента из-за прогрессирования заболевания (32) и запросов от пациентов (2). Все включенные пациенты получали предыдущие линии системной противораковой терапии. 45% пациентов получали более чем 3 линии терапии.

Таблица 8. Исходные характеристики

ИСХОДНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ	N=42
МЕДИАННЫЙ ВОЗРАСТ (ДИАПАЗОН) - ЛЕТ	57,5 (33-82)
ЖЕНЩИНЫ - N (%)	21 (50)
ПОКАЗАТЕЛЬ ОБЩЕГО СОСТОЯНИЯ ПО ШКАЛЕ ECOG HA	
ИСХОДНОМ УРОВНЕ - N (%)	
0	17 (40,5)
1	25 (59,5)
ПРЕДЫДУЩИЕ ЛИНИИ СИСТЕМНОЙ ПРОТИВОРАКОВОЙ	
ТЕРАПИИ - N (%)	
1	2 (4,8)
2	11 (26,2)
3	10 (23,8)
> 3	19 (45,2)
ЧИСЛО ВИДОВ ПРЕДЫДУЩЕЙ СИСТЕМНОЙ	3 (1-4)
ПРОТИВОРАКОВОЙ ТЕРАПИИ - МЕДИАНА (ДИАПАЗОН)	

ECOG=Восточная объединенная онкологическая группа.

[169] В следующих двух таблицах приведена частота нежелательных явлений у пациентов (АЕ). У 20 из 42 пациентов зарегистрированы АЕ, связанные с лечением, большинство из которых характеризовались степенью 2 или ниже. Диарею и анемию регистрировали в качестве АЕ, связанных с лечением, степени 3, возникающих у 1 пациента каждая. Какой-либо дозолимитирующей токсичности не наблюдали. Как обсуждалось выше, определяли 960 мг общей суточной дозы соединения А в качестве

повышающей дозы и рекомендуемой дозы фазы 2.

Таблица 9. Сводные данные частоты нежелательных явлений (АЕ) у пациентов

	АЕ, ВОЗНИКШИЕ В ХОДЕ	ТЕАЕ, СВЯЗАННЫЕ
	ЛЕЧЕНИЯ (ТЕАЕ), N=42, N	С ЛЕЧЕНИЕМ
	(%)	N=42, N (%)
ЛЮБАЯ СТЕПЕНЬ	38 (90,5)	20 (47,6)
СТЕПЕНЬ ≥ 2	29 (69,0)	9 (21,4)
СТЕПЕНЬ ≥ 3	13 (31,0)	2 (4,8)
СТЕПЕНЬ ≥ 4	3 (7,1)	0 (0,0)
ЗНАЧЕНИЯ	0 (0,0)	0 (0,0)
дозолимитирующей		
токсичности		
СЕРЬЕЗНЫЕ АЕ	10 (23,8)	0 (0,0)
СМЕРТЕЛЬНЫЕ АЕ	3 (7,1)	0 (0,0)
АЕ, ПРИВОДЯЩИЕ К	2 (4,8)	0 (0,0)
ПРЕКРАЩЕНИЮ		
лечения		

АЕ: нежелательное явление.

Таблица 10. ТЕАЕ, связанные с лечением, любой степени, возникающие у > 1 пациента

пацисита	-
ТЕАЕ, СВЯЗАННЫЕ С ЛЕЧЕНИЕМ, ЛЮБОЙ СТЕПЕНИ, ВОЗНИКАЮЩИЕ У>1 ПАЦИЕНТА	N=42, N (%)
ДИАРЕЯ	8 (19,0)
УСТАЛОСТЬ	4 (9,5)
ТОШНОТА	2 (4,8)
ПОВЫШЕННЫЙ УРОВЕНЬ КРЕАТИНФОСФОКИНАЗЫ В КРОВИ	2 (4,8)
АНЕМИЯ	2 (4,8)
PBOTA	2 (4,8)

[170] Ответ опухоли у пациентов с СRС при всех уровнях доз и при общей суточной дозе 960 мг представлен в таблице ниже. Что касается эффективности, то подтвержденный частичный ответ наблюдали у 3 пациентов, все из которых получали дозу 960 мг. Ответы являлись долговременными и все еще продолжались на момент даты прекращения сбора данных. Кроме того, 29 пациентов имели стабильное заболевание, что приводило к частоте контроля заболевания, составлявшей 76,2%.

Таблица 11. Ответ опухоли

	все уровни	ОБЩАЯ СУТОЧНАЯ
ОТВЕТ ОПУХОЛИ	д <b>о</b> 3	ДОЗА 960 МГ
	N=42, N (%)	N=25, N (%)
НАИЛУЧШИЙ ОБЩИЙ ОТВЕТ	3 (7,1)	3 (12,0)
ПОДТВЕРЖДЕННЫЙ ЧАСТИЧНЫЙ	29 (69,0)	17 (68,0)
OTBET - N (%)	9 (21,4)	4 (16,0)
СТАБИЛЬНОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ - N (%)	1 (2,4)	1 (4,0)
ПРОГРЕССИРОВАНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ		
- N (%)		
НЕ ВЫПОЛНЕНО - N (%) <sup>A</sup>		
ЧАСТОТА ОБЪЕКТИВНОГО ОТВЕТА -	7,1	12,0
%	(1,50, 19,48)	(2,55, 31,22)
(95% CI)		(2,33, 31,22)
ЧАСТОТА КОНТРОЛЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ -	76,2	80,0
%	(60,55, 87,95)	(59,30, 93,17)
(95% CI)		(39,30, 93,17)
ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ОТВЕТА ДЛЯ	1,4+, 4,2+, 4,3+	1,4+, 4,2+, 4,3+
3 ПАЦИЕНТОВ - МЕСЯЦЫ		
ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ	4,2 (2,5+, 11,0)	4,2 (2,6, 5,7+)
СТАБИЛЬНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ -		
МЕСЯЦЫ		
МЕДИАНА (МИН., МАКС.)		

<sup>&</sup>lt;sup>а</sup> У пациента было прогрессирование заболевания и какое-либо измерение после исходного уровня отсутствовало.

[171] Выживаемость без прогрессирования (PFS) показана на фигуре 8. Выживаемость без прогрессирования при всех уровнях доз составляла 4,0 месяца (медиана (мин., макс.): 0,7, 11,0) и при 960 мг - 4,2 месяца (медиана (мин., макс.): 1,2, 5,7+; +: цензурированный показатель). Показатели 3-месячной и 6-месячной PFS для всех доз составляли 58,5% и 20,6% соответственно. Показатель 3-месячной PFS для общей суточной дозы 960 мг составлял 59,7%. Общая выживаемость (OS) показана на фигуре 9. Общая выживаемость при всех уровнях доз составляла 10,1 месяца (медиана (мин., макс.): 1,3+, 11,4+; +: цензурированный показатель; NR: не достигнуто)) и при 960 мг NE (2,3, 8,0+). Показатель 6-месячной OS составлял 76,4% для всех доз и 82,9% для общей суточной дозы 960 мг.

[172] Эффективность соединения А у пациентов с СКС показана на фигуре 10 (%

<sup>+:</sup> цензурированный показатель.

изменения относительно исходного уровня в сумме наибольших диаметров по сравнению с оцениваемыми пациентами с CRC с доступными данными в отношении опухоли после исходного уровня (N=39). Три пациента не были включены в график на фигуре 10 из-за отсутствия данных в отношении опухоли после исходного уровня (1 PD, 1 SD, 1 не выполнен из-за клинического прогрессирования).

[173] На фигурах 11-15 показано изменение массы опухоли относительно исходного уровня в динамике для пациентов с СКС при введении всех четырех дозировок соединения (фигура 11: общая суточная доза 180 мг, 360 мг, 720 мг и 960 мг) и для индивидуальных дозировок (фигуры 12-15).

[174] На фигурах 16 и 17 показано время до ответа и лечения в динамике для пациентов с CRC, которым вводили дозу соединения А при различных дозах.

[175] В заключение, три из 42 пациентов (7,1%), подвергавшихся ранее лечению с помощью больших доз метастатического CRC с мутацией р.G12C KRAS, имели долговременные частичные ответы на соединение А. В дополнение к 3 пациентам, 29 пациентов достигли контроля заболевания, что приводило к частоте контроля заболевания, составлявшей 76,2%, и медиане выживаемости без прогрессирования (PFS), составлявшей 4,0 месяца (диапазон: 0,7-11,0). Кроме того, соединение А хорошо переносилось с легкой токсичностью, связанной с лечением, у пациентов с CRC в соответствии с предыдущими результатами.

# ПАЦИЕНТЫ С РАСПРОСТРАНЕННЫМИ СОЛИДНЫМИ ОПУХОЛЯМИ, ОТЛИЧНЫМИ ОТ NSCLC И CRC

[176] К дате прекращения сбора данных 8 января 2020 г. были включены 25 пациентов со следующими типами опухолей: рак поджелудочной железы (10 пациентов), рак аппендикса (4 пациента), рак эндометрия (2 пациента), рак неизвестной первичной локализации (2 пациента), рак желчного протока (1 пациент), синоназальный рак (1 пациент), рак ампулярного отдела толстой кишки (1 пациент), рак тонкой кишки (1 пациент), меланома (1 пациент), мелкоклеточный рак легкого (1 пациент) и рак пищевода (1 пациент). 2 пациента с раком аппендикса получали общую суточную дозу соединения А, составлявшую 360 и 720 мг соответственно. Оставшиеся 23 пациента получали общую суточную дозу соединения А, составлявшую 960 мг. Медиана последующего наблюдения составляла 4,3 месяца (диапазон: 0,1-12,6 месяца). За 22 пациентами наблюдали в течение ≥ 7 недель и оценивали их в отношении ответа. К дате прекращения сбора данных 12 пациентов прекратили лечение с прогрессированием заболевания в качестве наиболее распространенной причины. Все включенные пациенты получали предыдущие линии системной противораковой терапии, и 84% включенных пациентов получали более чем 1 предыдущую линию.

Таблица 12. Исходные характеристики

ИСХОДНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ	N=25
МЕДИАННЫЙ ВОЗРАСТ (ДИАПАЗОН) - ЛЕТ	60,0 (40-75)

ЖЕНЩИНЫ - N (%)	9 (36,0)
ПОКАЗАТЕЛЬ ОБЩЕГО СОСТОЯНИЯ ПО ШКАЛЕ ECOG	
НА ИСХОДНОМ УРОВНЕ - N (%)	
0	7 (28,0)
1	14 (56,0)
2	4 (16,0)
ПРЕДЫДУЩИЕ ЛИНИИ СИСТЕМНОЙ ПРОТИВОРАКОВОЙ	
ТЕРАПИИ - N (%)	
1	4 (16,0)
2	5 (20,0)
3	6 (24,0)
> 3	9 (36,0)
ОТСУТСТВИЕ	1 (4,0)
ЧИСЛО ВИДОВ ПРЕДЫДУЩЕЙ СИСТЕМНОЙ ПРОТИВОРАКОВОЙ ТЕРАПИИ - МЕДИАНА (ДИАПАЗОН)	3 (1-4)

ECOG=Восточная объединенная онкологическая группа.

[177] В следующей таблице приведена частота нежелательных явлений у пациентов (АЕ). ТЕАЕ, связанные с лечением, зафиксированные для более чем одного пациента, представляли собой диарею (2 из 25 пациентов) и усталость (2 из 25 пациентов). ТЕАЕ, связанные с лечением, степени 3, зафиксированные для более чем одного пациента, представляли собой диарею (1 из 25 пациентов) и пневмонию (1 из 25 пациентов). Не наблюдали какой-либо дозолимитирующей токсичности и нежелательных явлений, связанных с лечением, приводящих к прекращению лечения. Как обсуждалось выше, определили 960 мг общей суточной дозы соединения А в качестве повышающей дозы и рекомендуемой дозы фазы 2.

Таблица 13. Сводные данные частоты нежелательных явлений (АЕ) у пациентов

	ВСЕ АЕ, ВОЗНИКШИЕ В	ВСЕ АЕ, СВЯЗАННЫЕ
	ХОДЕ ЛЕЧЕНИЯ (ТЕАЕ),	С ЛЕЧЕНИЕМ
	N=25, N (%)	N=25, N (%)
ЛЮБАЯ СТЕПЕНЬ	20 (80,0)	9 (36,0)
СТЕПЕНЬ ≥ 2	17 (68,0)	4 (16,0)
СТЕПЕНЬ ≥ 3	15 (60,0)	2 (8,0)
СТЕПЕНЬ ≥ 4	4 (16,0)	0 (0,0)
ЗНАЧЕНИЯ	0 (0,0)	0 (0,0)
дозолимитирующей		
токсичности		

СЕРЬЕЗНЫЕ АЕ	13 (52,0)	1 (4,0)
СМЕРТЕЛЬНЫЕ АЕ	4 (16,0)	0 (0,0)
АЕ, ПРИВОДЯЩИЕ К	3 (12,0)	0 (0,0)
ПРЕКРАЩЕНИЮ		
лечения		

АЕ: нежелательное явление.

[178] Ответ опухоли у этих пациентов представлен в таблице ниже. 22 пациента оценивали в отношении ответа опухоли. У 3 был подтвержденный частичный ответ, 13 имели стабильное заболевание и у 6 было прогрессирование заболевания. З пациента, частично ответивших на лечение, имели рак аппендикса, меланому и рак эндометрия соответственно. 13 пациентов со стабильным заболеванием включали 6, имеющих рак поджелудочной железы, 2, имеющих рак аппендикса, 1, имеющего рак ампулярного отдела толстой кишки, 1, имеющего рак желчного протока, 1, имеющего рак эндометрия, 1, имеющего синоназальный рак, и 1 с неизвестной первичной локализацией. У 3 пациентов, имеющих рак поджелудочной железы, достигших стабильного заболевания, было снижение, близкое к 30% согласно RECIST 1.1.

Таблица 14. Ответ опухоли

НАИЛУЧШИЙ ОТВЕТ ОПУХОЛИ	ОЦЕНИВАЕМЫЕ ПАЦИЕНТЫ, N=22
ПОДТВЕРЖДЕННЫЙ ЧАСТИЧНЫЙ	3
OTBET - N	АППЕНДИКСА (1)
ТИПЫ ОПУХОЛЕЙ (N)	МЕЛАНОМА (1)
	ЭНДОМЕТРИЯ (1)
СТАБИЛЬНОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ - N	13
ТИПЫ ОПУХОЛЕЙ (N)	ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (6)
	АППЕНДИКСА (2)
	АМПУЛЯРНОГО ОТДЕЛА ТОЛСТОЙ
	КИШКИ (1)
	ЖЕЛЧНОГО ПРОТОКА (1)
	ЭНДОМЕТРИЯ (1)
	СИНОНАЗАЛЬНЫЙ РАК (1)
	НЕИЗВЕСТНОЙ ПЕРВИЧНОЙ
	ЛОКАЛИЗАЦИИ (1)
ПРОГРЕССИРОВАНИЕ	6
ЗАБОЛЕВАНИЯ - N	ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (2)
ТИПЫ ОПУХОЛЕЙ (N)	АППЕНДИКСА (1)
	МЕЛКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК ЛЕГКОГО (1)

ПИЩЕВОДА (1)
РАК ТОНКОГО КИШЕЧНИКА (1)

[179] Эффективность соединения A у этих пациентов показана на фигуре 18 (% изменения относительно исходного уровня в сумме наибольших диаметров по сравнению с оцениваемыми пациентами с доступными данными в отношении опухоли после исходного уровня (N=19). Три пациента не были включены в график на фигуре 18 из-за отсутствия данных в отношении опухоли после исходного уровня (2 пациента, имеющих рак аппендикса (1 PD, 1 SD) и один пациент, имеющий рак поджелудочной железы (PD).

[180] На фигуре 19 показано время до ответа и лечения в динамике для этих пациентов.

[181] В заключение, наблюдали обнадеживающую противораковую активность при многих типах опухолей с G12C KRAS. Подтвержденный частичный ответ наблюдали у 3 пациентов, имеющих рак аппендикса, меланому и рак эндометрия соответственно. 6 из 8 оцениваемых пациентов, имеющих рак поджелудочной железы, достигли стабильного заболевания, при этом три из них характеризовались уменьшением массы опухоли на 30%. Токсичность, ассоциированная с соединением А, являлась легкой и хорошо управляемой в соответствии с предыдущими результатами.

[182] Хотя настоящее изобретение было описано и проиллюстрировано со ссылкой на определенные конкретные варианты его осуществления, специалисты в данной области будут принимать во внимание, что различные адаптации, изменения, модификации, замены, удаления или добавления процедур и протоколов можно выполнять без отступления от сущности и объема настоящего изобретения. Следовательно, предполагается, что настоящее изобретение определяется объемом нижеследующей формулы изобретения, и что такая формула изобретения должна интерпретироваться настолько широко, насколько это целесообразно.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения рака, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения А в суточной дозе, составляющей 180 мг, 360 мг, 720 мг или 960 мг, где

соединение А характеризуется следующей структурой:

2. Способ по п. 1, где соединение А характеризуется структурой

N— F OH

N— N F

3. Способ по п. 1, где соединение А характеризуется структурой

- 4. Способ по любому из пп. 1, 2 или п. 3, где рак представляет собой солидную опухоль.
- 5. Способ по любому из пп. 1, 2, 3 или п. 4, где рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого.
  - 6. Способ по любому из пп. 1-4, где рак представляет собой колоректальный рак.
- 7. Способ по любому из пп. 1-4, где рак представляет собой рак поджелудочной железы.
- 8. Способ по любому из пп. 1-7, где рак представляет собой рак с мутацией G12C KRAS.
- 9. Способ по любому из пп. 1-8, где субъект до начала терапии с помощью соединения А подвергался по меньшей мере одной другой системной терапии рака.
- 10. Способ по п. 9, где субъект подвергался по меньшей мере двум другим видам системной терапии рака.
  - 11. Способ по любому из пп. 1-9, где соединение А вводят перорально.
- 12. Способ по любому из пп. 1-11, где соединение А вводят в виде однократной суточной дозы.
  - 13. Способ по любому из пп. 1-12, где у субъекта не наблюдается каких-либо

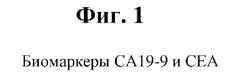
нежелательных явлений степени 3 или степени 4, ассоциированных с терапией с помощью соединения А, после введения соединения А в течение по меньшей мере 1 месяца.

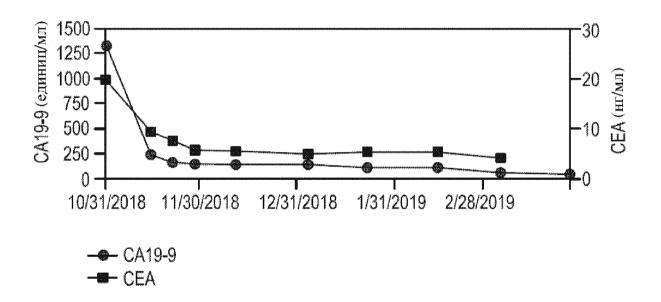
- 14. Способ по п. 13, где у субъекта не наблюдается каких-либо нежелательных явлений степени 3 или степени 4, ассоциированных с терапией с помощью соединения A, после введения соединения A в течение по меньшей мере 3 месяцев.
  - 15. Способ по любому из пп. 1-14, где доза соединения А составляет 180 мг.
  - 16. Способ по любому из пп. 1-14, где доза соединения А составляет 360 мг.
  - 17. Способ по любому из пп. 1-14, где доза соединения А составляет 720 мг.
  - 18. Способ по любому из пп. 1-14, где доза соединения А составляет 960 мг.
- 19. Способ по любому из пп. 1-18, где субъекту вводят соединение А в течение по меньшей мере одного месяца.
- 20. Способ по любому из пп. 1-18, где субъекту вводят соединение А в течение по меньшей мере трех месяцев.
- 21. Способ по любому из пп. 1-18, где субъекту вводят соединение А в течение по меньшей мере шести месяцев.
- 22. Способ по любому из пп. 19-21, где у субъекта наблюдается по меньшей мере стабильное заболевание (SD).
- 23. Способ по п. 22, где у субъекта наблюдается по меньшей мере частичный ответ (PR).
- 24. Способ по любому из пп. 1-23, где у субъекта не наблюдается дозолимитирующая токсичность (DLT).
- 25. Способ по любому из пп. 1-24, где соединение А представляет собой Матропоизомер.
- 26. Способ по любому из пп. 1-25, дополнительно включающий введение субъекту химиотерапевтического препарата.
  - 27. Способ по п. 24, где химиотерапевтический препарат содержит антитело к PD1.
- 28. Способ по п. 25, где антитело к PD1 представляет собой пембролизумаб (Keytruda), ниволумаб, AUNP-12, AMG 404 и пидилизумаб.
- 29. Способ по п. 26, где химиотерапевтический препарат содержит антитело к PDL1.
- 30. Способ по п. 29, где антитело к PDL1 представляет собой атезолизумаб, MPDL3280A, авелумаб или дурвалумаб.
- 31. Способ по п. 26, где химиотерапевтический препарат содержит ингибитор MEK.
- 32. Способ по п. 31, где ингибитор МЕК представляет собой траметиниб, пимасертиб, PD-325901, MEK162, TAK-733, GDC-0973 или AZD8330.
- 33. Способ по п. 26, где химиотерапевтический препарат содержит ингибитор CDK4/6.
- 34. Способ по п. 33, где ингибитор CDK4/6 предусматривает абемациклиб или палбоциклиб.

- 35. Способ по п. 26, где химиотерапевтический препарат содержит ингибитор PI3K.
- 36. Способ по п. 35, где ингибитор PI3K предусматривает AMG 511 или бупарлисиб.
- 37. Способ по п. 22, где стабильное заболевание не представляет собой ни достаточное пропорциональное уменьшение размеров для определения в отношении PR, ни достаточное увеличение для определения в отношении PD.
- 38. Способ по п. 23, где частичный ответ представляет собой уменьшение на по меньшей мере 30% суммы диаметров целевых очагов.

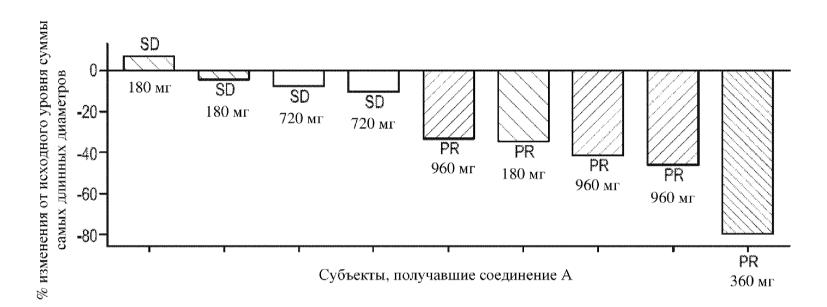
По доверенности

1/19





Фиг. 2



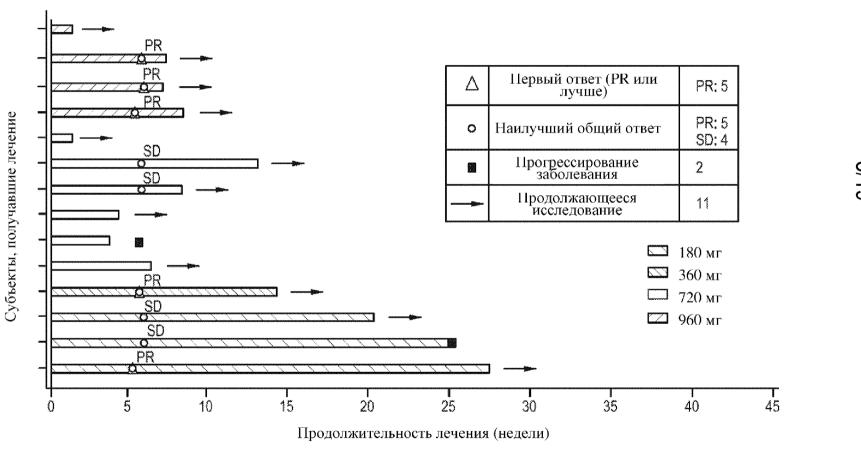
□ 180 мг

Ӡ 360 мг

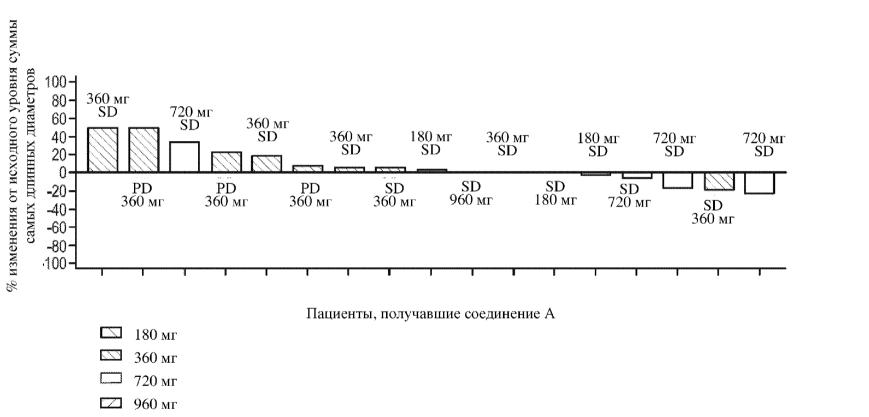
□ 720 мг

☑ 960 мг

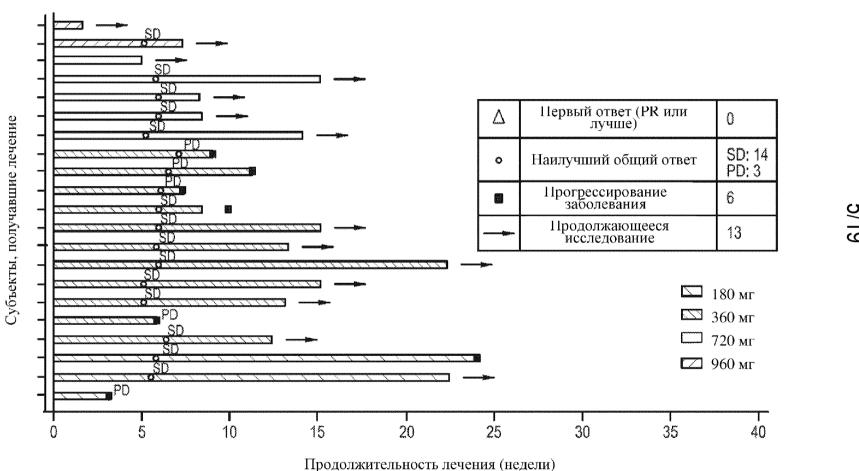
Фиг. 3



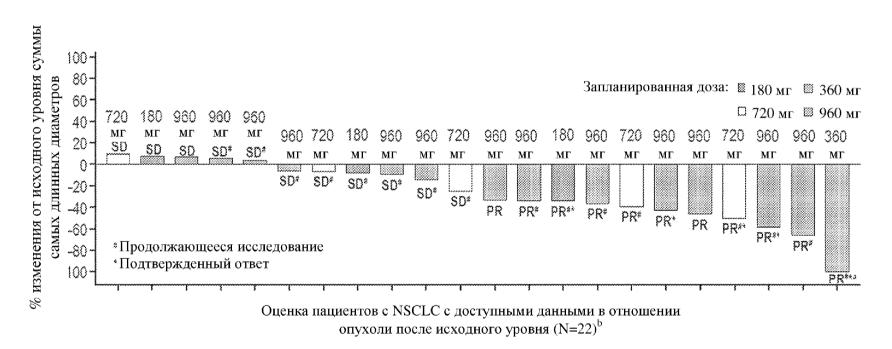
Фиг. 4



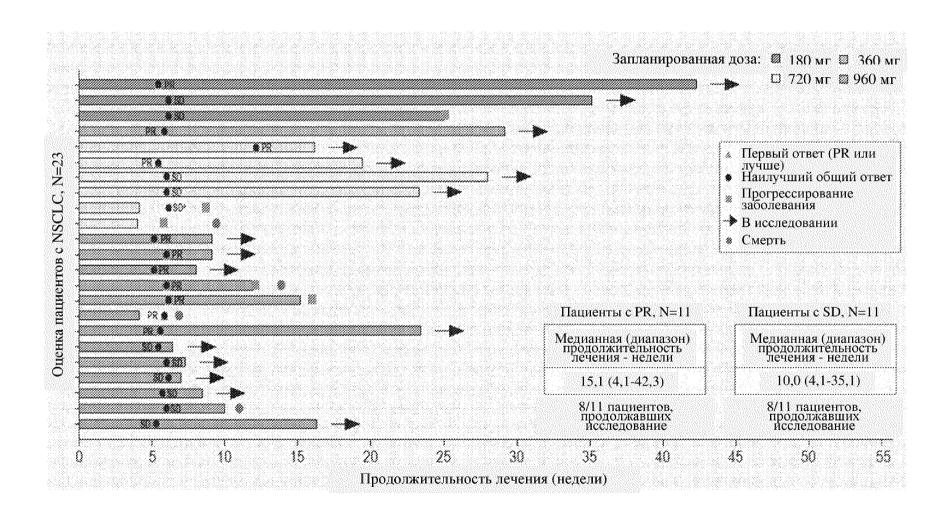
Фиг. 5



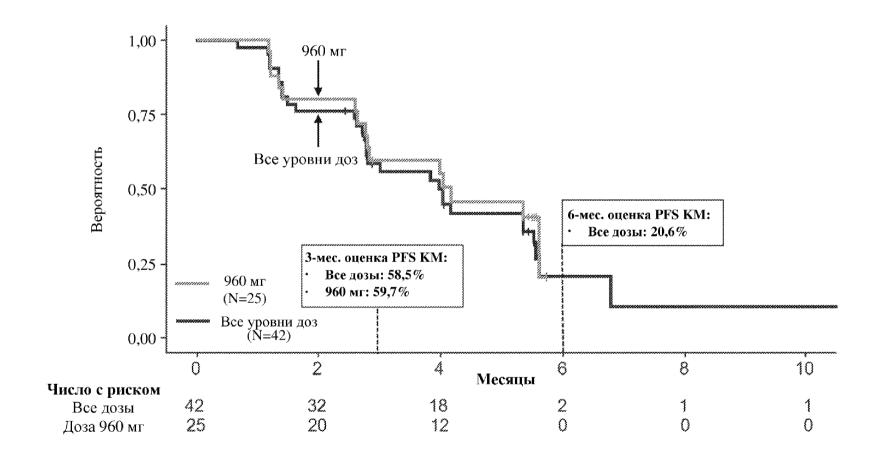
Фиг. 6



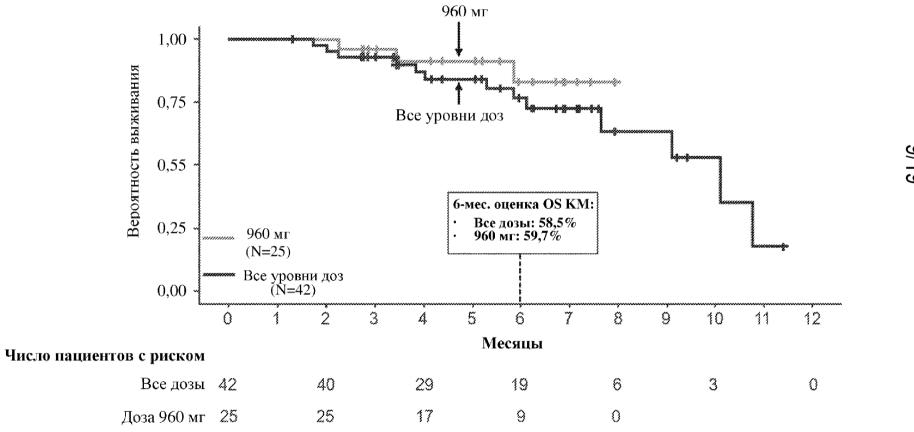
Фиг. 7



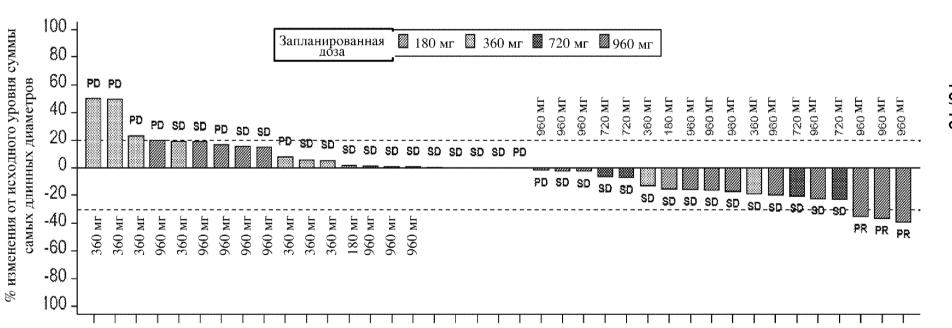
Фиг. 8



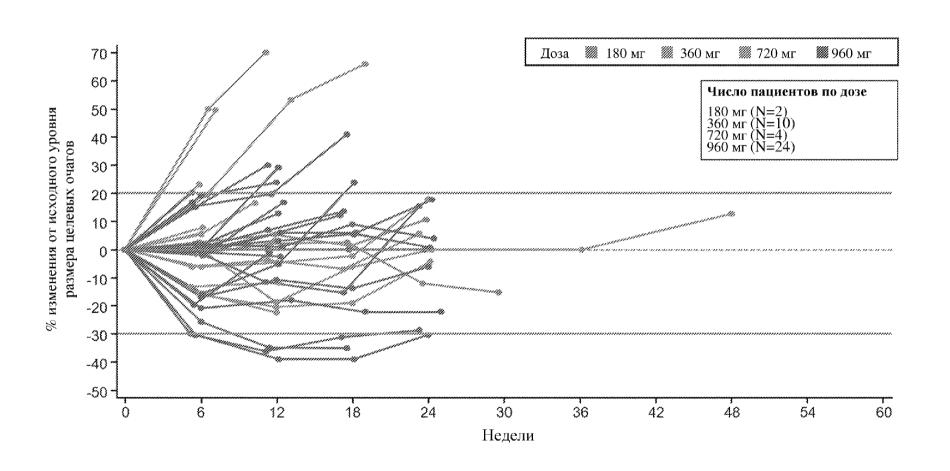
Фиг. 9



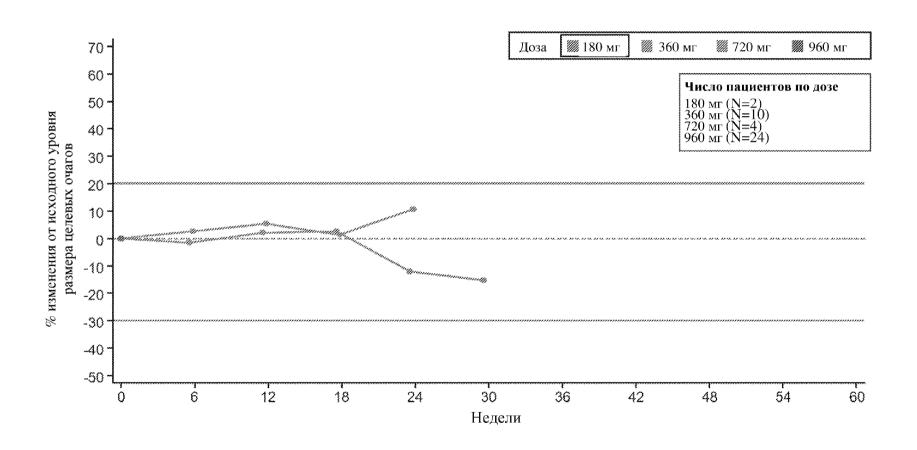
Фиг. 10



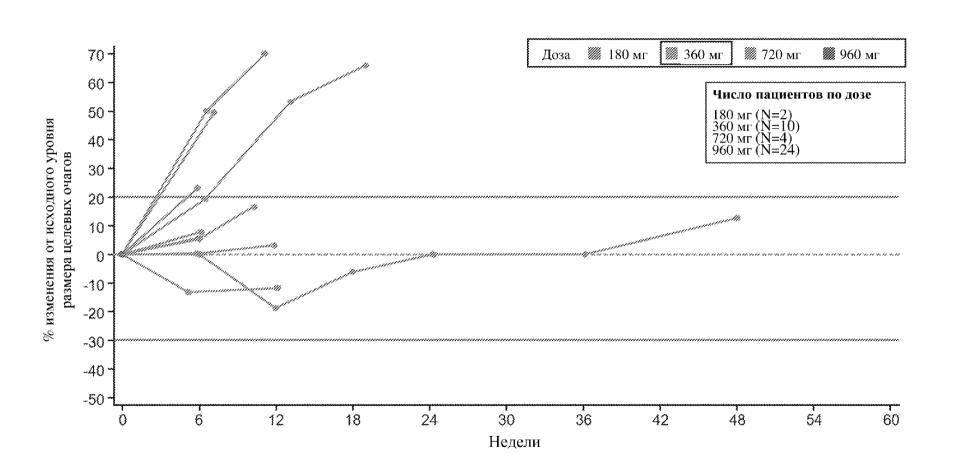
Фиг. 11



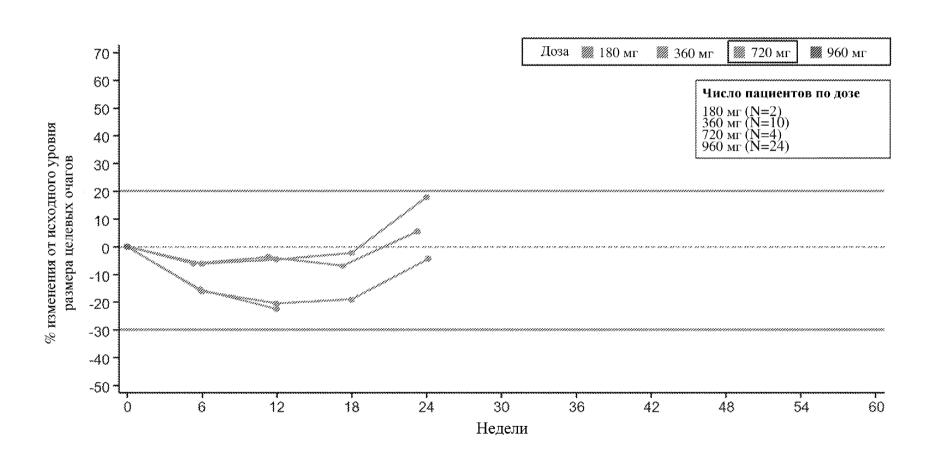
Фиг. 12



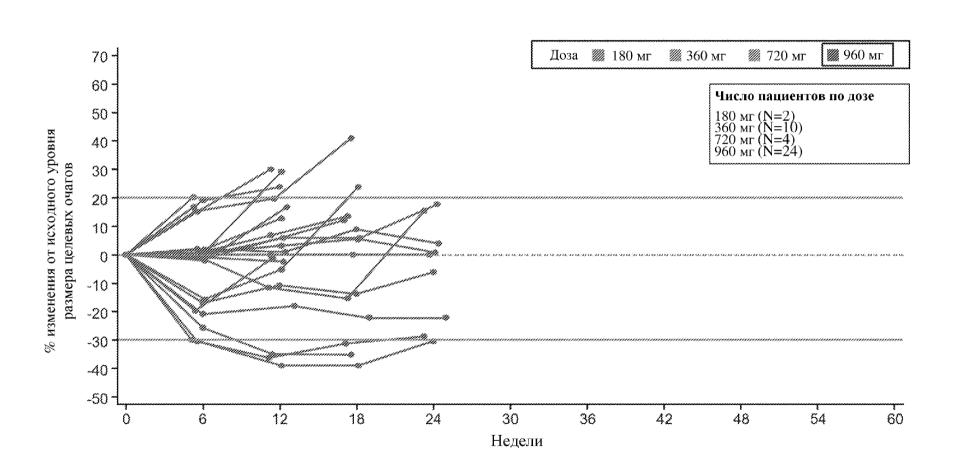
Фиг. 13



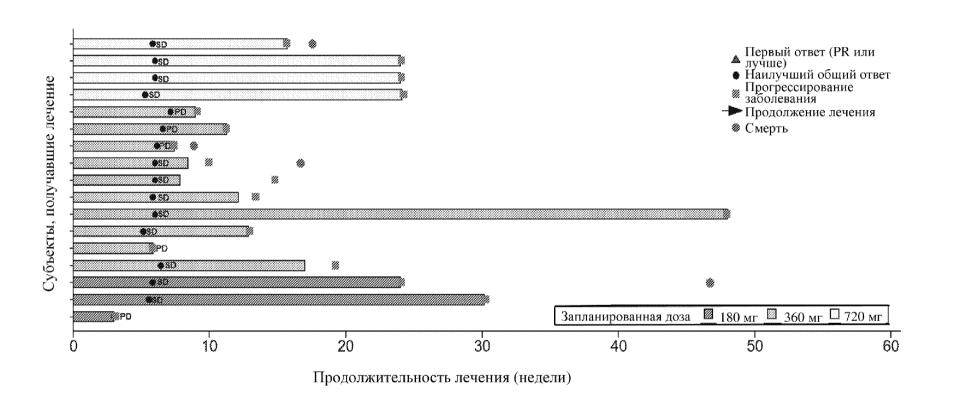
Фиг. 14



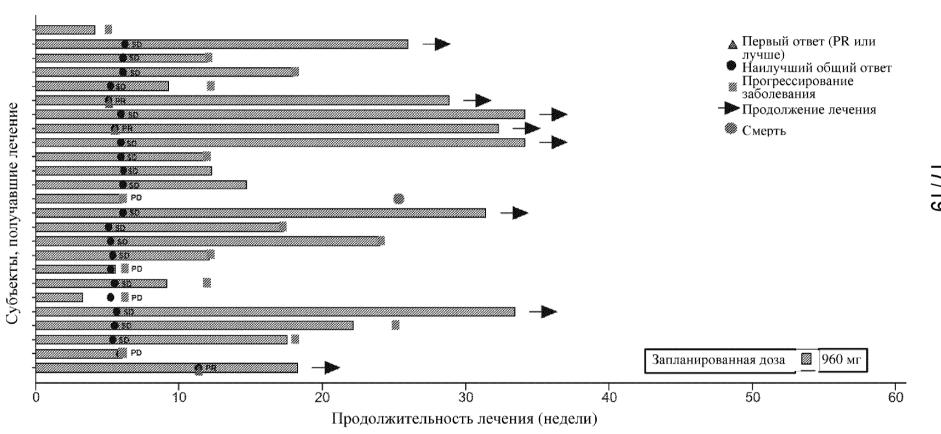
Фиг. 15



Фиг. 16



Фиг. 17



Фиг. 18

