

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202490908 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.07.23(51) Int. Cl. A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01)
C07D 471/06 (2006.01)(22) Дата подачи заявки
2022.10.04(54) КОМБИНИРОВАННЫЕ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ KRAS G12D С
ИНГИБИТОРАМИ СЕМЕЙСТВА pan ErbB

(31) 63/252,534

(72) Изобретатель:

(32) 2021.10.05

Халлин Джилл, Кристенсен Джеймс
Гейл, Боукат Вики, Олсон Питер (US)

(33) US

(86) PCT/US2022/045621

(74) Представитель:

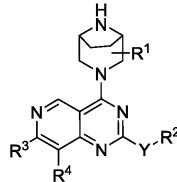
(87) WO 2023/059596 2023.04.13

Хмара М.В. (RU)

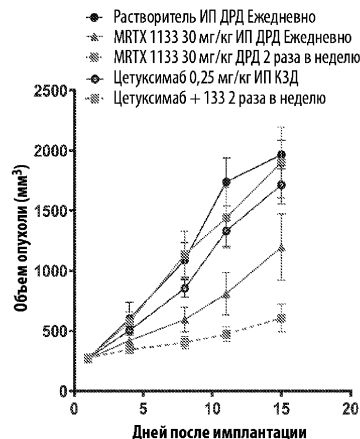
(71) Заявитель:

МИРАТИ ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК.
(US)

(57) Настоящее изобретение относится к комбинированным терапиям для лечения рака KRas G12D. В частности, настоящее изобретение относится к способам лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающим введение субъекту терапевтически эффективного количества комбинации ингибитора семейства pan ErbB и ингибитора KRAS G12D формулы (I), фармацевтическим композициям, содержащим терапевтически эффективные количества ингибиторов, наборам, содержащим композиции, и способам их применения.



(I)

LS180 (ксенотрансплантат колоректального рака KRAS^{G12D})

202490908

A1

A1

202490908

КОМБИНИРОВАННЫЕ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ KRAS G12D С ИНГИБИТОРАМИ СЕМЕЙСТВА pan ErbB

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0001] Настоящее изобретение относится к комбинированным терапиям, полезным для лечения рака. В частности, настоящее изобретение относится к терапевтически эффективным комбинациям ингибитора семейства pan ErbB и ингибитора KRas G12D, фармацевтическим композициям, содержащим ингибиторы, наборам, содержащим композиции, и способам их применения.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002] Гомолог вирусного онкогена Kirsten Rat Sarcoma 2 ("KRas") является малой GTPазой и членом семейства онкогенов Ras. KRas служит молекулярным переключателем, циклически переходящим из неактивного (связанного с GDP) в активное (связанное с GTP) состояние для передачи восходящих клеточных сигналов, поступающих от множества тирозинкиназ, в нисходящие эффекторы, регулирующие широкий спектр процессов, включая клеточную пролиферацию (например, см. Alamgeer et al., (2013) *Current Opin Pharmacol.* 13:394-401).

[0003] Роль активированного KRas в развитии злокачественных опухолей была отмечена более тридцати лет назад (например, см. Der et al., (1982) *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 79(11):3637-3640). Абберрантная экспрессия KRas составляет до 20% всех раковых заболеваний, и онкогенные мутации KRas, которые стабилизируют связывание GTP и приводят к конститутивной активации KRas и последующей сигнализации, были зарегистрированы в 25–30% аденокарцином легких. (например, см. Samatar and Poulidakos (2014) *Nat Rev Drug Disc* 13(12): 928-942 doi: 10.1038/nrd428). Однонуклеотидные замещения, приводящие к миссенс-мутациям в кодонах 12 и 13 первичной аминокислотной последовательности KRas, составляют примерно 33 % этих драйверных мутаций KRas в аденокарциноме легкого, причем мутация G12D является распространенной активирующей мутацией (например, см. Li, Balmain and Counter, (2018) *Nat Rev Cancer Dec*; 18(12):767-777; Sanchez-Vega, et al, (2018) *Cell*; 173, 321-337).

[0004] Хорошо известная роль KRas в развитии злокачественных опухолей и обнаружение частых мутаций в KRas в различных типах опухолей сделали KRas весьма привлекательной мишенью для фармацевтической промышленности при терапии рака. Несмотря на тридцать лет масштабных усилий по разработке ингибиторов KRas для лечения рака, только один ингибитор KRas G12C (ингибитор KRas G12C соторасиб) продемонстрировал достаточную

безопасность и/или эффективность, чтобы получить одобрение регулирующих органов (например, см: FDA Approves First KRAS Inhibitor: Sotorasib. [Авторы не указаны] Cancer Discov. 2021 Aug;11(8):OF4. doi: 10.1158/2159-8290.CD-NB2021-0362. Epub 2021 Jun 22). На сегодняшний день ни один ингибитор KRas G12D не продемонстрировал достаточной безопасности и/или эффективности, чтобы получить одобрение регулирующих органов.

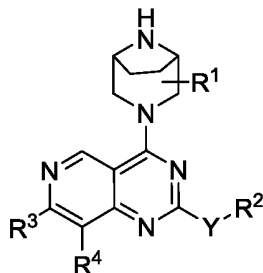
[0005] Соединения, подавляющие активность KRas, по-прежнему очень желательны и находятся в стадии изучения, включая те, которые разрушают эффекторы, такие как факторы обмена гуанин-нуклеотидов (например, см. Sun et al., (2012) Agnew Chem Int Ed Engl. 51(25):6140-6143 doi: 10.1002/anie.201201358), а также те, которые нацелены на KRas G12D (например, см. K-Ras(G12D) Has a Potential Allosteric Small Molecule Binding Site, Feng H, Zhang Y, Bos PH, Chambers JM, Dupont MM, Stockwell BR, Biochemistry, 2019 May 28;58(21):2542-2554. doi: 10.1021/acs.biochem.8b01300. Epub 2019 May 14; и Second harmonic generation detection of Ras conformational changes and discovery of a small molecule binder, Donohue E, Khorsand S, Mercado G, Varney KM, Wilder PT, Yu W, MacKerell AD Jr, Alexander P, Van QN, Moree B, Stephen AG, Weber DJ, Salafsky J, McCormick F., Proc Natl Acad Sci USA 2019 Aug 27;116(35):17290-17297, doi: 10.1073/pnas.1905516116. Epub 2019 Aug 9). Очевидно, что интерес и усилия по разработке ингибиторов KRas, особенно ингибиторов активирующих мутантов KRas, включая KRas G12D, не ослабевают.

[0006] Хотя ингибиторы KRas G12D, раскрытые в настоящем документе, являются мощными ингибиторами сигнализации KRas G12D и проявляют активность одного агента в отношении пролиферации *in vitro* клеточных линий, содержащих мутацию KRas G12D, относительная сила и/или наблюдаемый максимальный эффект любого конкретного ингибитора KRas G12D может варьироваться между клеточными линиями, содержащими мутацию KRAS. Причина или причины разброса потенциалов и наблюдаемого максимального эффекта до конца не выяснены, но некоторые клеточные линии, по-видимому, обладают различной внутренней резистентностью. Таким образом, существует необходимость в разработке альтернативных подходов, позволяющих максимизировать потенциальную эффективность, терапевтический индекс и/или клиническую пользу ингибиторов KRas G12D *in vitro* и *in vivo*.

[0007] Комбинированная терапия настоящего изобретения, в одном из аспектов, синергически усиливает действие ингибиторов KRas G12D, что приводит к повышению эффективности ингибиторов KRas G12D, раскрытых в настоящем документе. Комбинированная терапия настоящего изобретения, в другом аспекте, обеспечивает улучшенную клиническую пользу для пациентов по сравнению с лечением ингибиторами KRas G12D, раскрытыми в настоящем документе, в качестве одного агента.

СУТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0008] В одном из аспектов изобретения, предоставлены способы лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества комбинации ингибитора семейства рап ErbB и ингибитора KRAS G12D Формулы (I):



Формула (I)

[0009] или его фармацевтически приемлемой соли:

[00010] где:

[00011] R¹ представляет собой водород, гидрокси, галоген, C1 – C3 алкил, C1 - C3 цианоалкил, C1 - C3 гидроксиалкил, HC(=O)-, -CO₂R⁵, -CO₂N(R⁵)₂ или 5–6 членный гетероарил;

[00012] Y представляет собой связь, O или NR⁵;

[00013] R² представляет собой водород, -N(R⁵)₂, гетероциклил, C1 – C6 алкил, -L-гетероциклил, -L-арил, -L-гетероарил, -L-циклоалкил, -L-N(R⁵)₂, -L-NHC(=NH)NH₂, -L-C(O)N(R⁵)₂, -L-C1-C6 галоалкил, -L-OR⁵, -L-(CH₂OR⁵)(CH₂)_nOR⁵, -L-NR⁵C(O)-арил, -L-COOH, или -LC(=O)OC1-C6 алкил, где гетероциклил и арильная часть -L-NR⁵C(O)-арила и гетероциклильная часть -L-гетероциклила и циклоалкильная часть -L-циклоалкила может быть необязательно замещена одним или более R⁶, и где арил или гетероарил -L-арила и -L-гетероариа может быть необязательно замещен одним или более R⁷;

[00014] каждый L независимо представляет собой C1 – C4 алкилен необязательно замещенный гидрокси, C1 – C4 гидроксиалкилом или гетероарилом;

[00015] R³ представляет собой арил или гетероарил, где арил или гетероарил необязательно замещен одним или более R⁸;

[00016] R⁴ представляет собой водород, галоген или C1 – C3 алкил;

[00017] каждый R^5 независимо представляет собой водород C1 – C3 алкил;

[00018] каждый R^6 независимо представляет собой галоген, гидроксильный, C1 - C3 гидроксильный алкил, C1 – C3 алкил, C1 - C3 галоалкил, C1-C3 алкокси, циано, -Q-фенил, -Q-фенилSO₂F, -NHC(O)фенил, -NHC(O)фенилSO₂F, C1-C3 алкил замещенный пиразолил, араC1-C3 алкил-, трет-бутилдиметилсилилоксиCH₂-, -N(R⁵)₂, (C1-C3 алкокси)C1-C3 алкил-, (C1-C3 алкил)C(=O), оксо, (C1-C3 галоалкил)C(=O)-, -SO₂F, (C1-C3 алкокси)C1-C3 алкокси, -CH₂OC(O)N(R⁵)₂, -CH₂NHC(O)OC1-C6 алкил, -CH₂NHC(O)N(R⁵)₂, -CH₂NHC(O)C1-C6 алкил, -CH₂(пиразолил), -CH₂NHSO₂C1-C6 алкил, -CH₂OC(O)гетероцикл, -OC(O)N(R⁵)₂, -OC(O)NH(C1-C3 алкил)O(C1-C3 алкил), -OC(O)NH(C1-C3 алкил)O(C1-C3 алкил)фенил(C1-C3 алкил)N(CH₃)₂, -OC(O)NH(C1-C3 алкил)O(C1-C3 алкил)фенил или -OC(O)гетероцикл, -CH₂гетероцикл, где фенил -NHC(O)фенила или -OC(O)NH(C1-C3 алкил)O(C1-C3 алкил)фенила необязательно замещен -C(O)H или OH и где гетероцикл -CH₂гетероцикла необязательно замещен оксо;

[00019] Q представляет собой связь или O;

[00020] каждый R^7 независимо представляет собой галоген, гидроксильный, HC(=O)-, C1 – C4 алкил, C1 – C4 алкокси, C1 – C4 галоалкил, C1 – C4 гидроксильный алкил или -N(R⁵)₂; и

[00021] каждый R^8 независимо представляет собой, циано, гидроксильный, C1 - C4 алкил, -S-C1 - C3 алкил, C2 – C4 алкенил, C2 – C4 алкинил, C2 – C4 гидроксильный алкинил, C1-C3 цианоалкил, триазолил, C1 - C3 галоалкил, -O- C1 - C3 галоалкил, -S- C1 - C3 галоалкил, C1-C3 алкокси, гидроксильныйC1-C3 алкил, -CH₂C(=O)N(R⁵)₂, -C3-C4 алкинил(NR⁵)₂, -N(R⁵)₂, дейтероC2-C4 алкинил, (C1-C3 алкокси)галоC1-C3 алкил- или C3-C6 циклоалкил, где упомянутый C3-C6 циклоалкил необязательно замещен галогеном или C1-C3 алкилом.

[00022] В одном из аспектов изобретения ингибиторы KRas G12D содержат соединение MRTX1133 или аналоги MRTX1133 и родственные соединения, такие как любое из соединений, раскрытых и описанных в публикации ВОИС WO2021/041671, включая, без ограничения: Прим. 252 (MRTX1133), 4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7а-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-этинил-6-фторнафталин-2-ол; Прим. 243, 4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7а-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-этинилнафталин-2-ол; Прим. 246, 4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7а-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5,6-дифторнафталин-2-ол; Прим. 251, 4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-

пирролизин-7а-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-хлорнафталин-2-ол; Прим. 253, 4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7а-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-этил-6-фторнафталин-2-ол; Прим. 259, 4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7а(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-этилнафталин-2-ол; и Прим. 282, 4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7а-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-фторнафталин-2-ол; или их фармацевтически приемлемая соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

[00023] В другом аспекте изобретения предлагаются фармацевтические композиции для применения в способах, содержащие терапевтически эффективное количество комбинации ингибитора семейства рап ErbB и ингибитора KRas G12D Формулы I или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества.

[00024] В одном аспекте изобретения предлагаются способы лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества комбинации ингибитора семейства рап ErbB или его фармацевтически приемлемой соли или его фармацевтической композиции и ингибитора KRAS G12D формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или его фармацевтической композиции. В одном из вариантов реализации изобретения рак представляет собой KRas G12D-ассоциированный рак. В одном из вариантов реализации KRas G12D-ассоциированный рак представляет собой рак поджелудочной железы, колоректальный рак, рак эндометрия и немелкоклеточный рак легкого.

[00025] В некоторых аспектах изобретения соединения, ингибирующие KRas G12D, и ингибиторы семейства рап ErbB являются единственными активными агентами в представленных композициях и способах.

[00026] В одном из вариантов реализации ингибитор семейства рап ErbB является необратимым ингибитором. Примеры необратимых ингибиторов семейства рап ErbB, пригодных для использования в предложенных композициях и способах, включают, без ограничения, афатиниб; дакомитиниб; канертиниб; позитиниб, AV 412, PF 6274484 и HKI 357.

[00027] В одном из вариантов реализации ингибитор семейства рап ErbB является обратимым ингибитором. Примеры обратимых ингибиторов семейства рап ErbB, пригодных

для использования в предложенных композициях и способах, включают, без ограничения, эрлотиниб, гефитиниб, сапитиниб; варлитиниб; TAK-285 (N-[2-[4-[3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]фениламино]-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил]этил]-3-гидрокси-3-метилбутирамид); AEE788 (6-[4-(4-этилпиперазин-1-илметил)фенил]-N-[1(R)-фенилэтил]-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин); тарлоксотиниб 3-[N-[4-(3-бром-4-хлорфениламино)пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]карбамоил]-N,N-диметил-N-(1-метил-4-нитро-1H-имидазол-5-илметил)-2(E)-пропен-1-аминийбромид); BMS 599626/AC-480 (N-[4-[1-(3-фторбензол)-1H-индазол-5-иламино]-5-метилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил]карбаминовой кислоты морфолин-3(S)-илметиловый эфир гидрохлорид); и GW 583340 HCl (N-[3-хлор-4-(3-фторбензолокси)фенил]-6-[2-[2-(метилсульфонил)этиламинометил]тиазолил-4-ил]хиназолин-4-амин).

[00028] В одном из вариантов реализации ингибитор семейства рап ErbB представляет собой комбинацию ингибитора EGFR и ингибитора HER2, где ингибитор EGFR и ингибитор HER2 представляют собой комбинацию двух из: AG 1478 (N-(3-хлорфенил)-6-метокси-7-[11C]метоксихиназолин-4-амин); AG 555 (2-циано-3-(3,4-дигидроксифенил)-N-(3-фенилпропил)-2(E)-пропенамид); AG 556 ((E)-2-циано-3-(3,4-дигидроксифенил)-N-(4-фенилбутил)акриламид); AG 825 (3-[3-(бензотиазолил-2-илсульфанилметил)-4-гидрокси-5-метоксифенил]-2-циано-2-пропенамид); CP 724714 (2-метокси-N-[3-[4-[3-метил-4-(6-метилпиридин-3-илокси)фениламино]хиназолин-6-ил]-2(E)-пропенил]ацетамид); BIBU 1361 (N-(3-хлор-4-фторфенил)-6-[4-(диэтиламинометил)пиперидин-1-ил]пиримидо[5,4-d]пиримидин-4-амин); BIBU 1382; JNJ 28871063 ((E)-4-амино-6-[4-(бензолокси)-3-хлорфениламино]пиримидин-5-карбальдегид O-[2-(4-морфолинил)этил]оксим); PD 153035 (4-(3-бромфениламино)-6,7-диметоксихиназолин); и PD 158780 (N4-(3-бромфенил)-N6-метил-пиридо[3,4-d]пиримидин-4,6-диамин).

[00029] В одном из вариантов реализации ингибитор семейства рап ErbB представляет собой анти-EGFR антитело, анти-HER2 антитело или комбинацию анти-EGFR антитела и анти-HER2 антитела. Антитела, включая моноклональные антитела, конъюгаты антител и биспецифические антитела, направленные на EGFR и/или HER2, хорошо известны, и ряд антител коммерчески доступны для исследований и клинического применения у людей.

[00030] Примеры анти-EGFR антител, пригодных для использования в предложенных композициях и способах, включают нецитумумаб, панитумумаб и цетуксимаб. Примеры анти-HER2-антител, пригодных для использования в предложенных композициях и способах, включают пертузумаб, трастузумаб и трастузумаба эмтанзин.

[00031] В еще одном аспекте изобретение обеспечивает способы повышения чувствительности раковой клетки к ингибитору KRas G12D, включающие приведение в контакт раковой клетки с терапевтически эффективным количеством комбинации ингибитора KRas G12D Формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, и ингибитора семейства pan ErbB, его или фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, где ингибитор семейства pan ErbB синергически повышает чувствительность раковой клетки к ингибитору KRas G12D. В одном из вариантов реализации приведение в контакт происходит *in vitro*. В одном из вариантов реализации приведение в контакт происходит *in vivo*.

[00032] Также в настоящем документе предлагаются способы лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, способ включает (а) определение того, что рак связан с мутацией KRas G12D (например, KRas G12D-ассоциированный рак) (например, как определено с помощью одобренного регулирующим органом, например, FDA, анализ или набор); и (б) введение пациенту терапевтически эффективного количества комбинации ингибитора семейства pan ErbB, или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, и ингибитора KRas G12D Формулы I, или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, где ингибитор семейства pan ErbB синергически повышает чувствительность рака, связанного с KRas G12D, к ингибитору KRas G12D.

[00033] Также в настоящем документе предлагаются наборы, содержащие ингибитор семейства pan ErbB, или его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтическую композицию, и ингибитор KRas G12D Формулы (I), или его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтическую композицию. Также в настоящем документе предлагается набор, содержащий ингибитор семейства pan ErbB, или его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтическую композицию, и ингибитор KRas G12D Формулы (I), или его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтическую композицию, для применения в лечении рака KRas G12D.

[00034] В другом аспекте изобретение предлагает набор, содержащий дозу ингибитора семейства Pan ErbB, или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, и ингибитора KRas G12D Формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, в количестве, эффективном для ингибирования пролиферации раковых клеток у субъекта. В некоторых случаях набор включает вкладыш с инструкцией по применению ингибитора семейства Pan ErbB, или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, и ингибитора KRas G12D Формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции. Вкладыш

может предлагать пользователю один набор инструкций по применению ингибитора семейства рап ErbB, или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции в комбинации с ингибитором KRas G12D Формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции.

[00035] В некоторых вариантах реализации любого из описанных в настоящем документе способов до лечения композициями или способами по настоящему изобретению пациент получал одно или более из химиотерапии, целевого противоракового агента, лучевой терапии и хирургического вмешательства, и, необязательно, предыдущее лечение было безуспешным; и/или пациенту была назначена операция, и, необязательно, операция была безуспешной; и/или пациент получил химиотерапевтический препарат на основе платины, и, необязательно, ранее было установлено, что пациент не реагирует на лечение химиотерапевтическим препаратом на основе платины; и/или пациент получал ингибитор киназы, и, необязательно, предыдущее лечение ингибитором киназы было безуспешным; и/или пациент получал один или несколько других терапевтических агентов.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[00036] На ФИГ. 1 показаны средние объемы опухолей в ксенотрансплантатах мышей для MRTX1133, отдельно и в комбинации с цетуксимабом (клеточная линия рака толстой кишки LS180).

[00037] На ФИГ. 2 показаны средние объемы опухолей в ксенотрансплантатах мышей для MRTX1133, отдельно и в комбинации с афатинибом (клеточная линия рака поджелудочной железы AsPC-1).

[00038] На ФИГ. 3 показаны средние объемы опухолей в ксенотрансплантатах мышей для MRTX1133, отдельно и в комбинации с цетуксимабом (клеточная линия рака толстой кишки GP2D).

[00039] На ФИГ. 4 показаны средние объемы опухолей в ксенотрансплантатах мышей для MRTX1133, отдельно и в комбинации с афатинибом или цетуксимабом (клеточная линия рака поджелудочной железы Panc0203).

[00040] На ФИГ. 5 показаны средние объемы опухолей в ксенотрансплантатах мышей для MRTX1133, отдельно и в комбинации с афатинибом или цетуксимабом (клеточная линия рака поджелудочной железы SW1990).

[00041] На ФИГ. 6 показаны средние объемы опухолей в ксенотрансплантатах мышей для MRTX1133, отдельно и в комбинации с цетуксимабом (клеточная линия рака прямой кишки SNU1033).

[00042] На ФИГ. 7 показаны средние объемы опухолей в ксенотрансплантатах мышей для MRTX1133, отдельно и в комбинации с цетуксимабом (клеточная линия рака поджелудочной железы AsPC-1).

[00043] На ФИГ. 8 показаны средние объемы опухолей в ксенотрансплантатах мышей для MRTX1133, отдельно и в комбинации с эрлотинибом (клеточная линия рака поджелудочной железы HPAC).

ДЕТАЛЬНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[00044] Настоящее изобретение относится к комбинированным терапиям для лечения рака KRas G12D. В частности, настоящее изобретение относится к способам лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающим введение субъекту терапевтически эффективного количества комбинации ингибитора семейства рап ErbB, или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, и ингибитора KRAS G12D Формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, фармацевтическим композициям, содержащим терапевтически эффективные количества ингибиторов, наборам, содержащим композиции, и способам их применения.

[00045] Комбинации ингибитора семейства рап ErbB, или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, с ингибитором KRas G12D, или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, синергически усиливают действие ингибиторов KRas G12D Формулы (I) против раковых клеток, экспрессирующих KRas G12D, тем самым повышая эффективность и терапевтический индекс ингибиторов KRas G12D Формулы (I) или их фармацевтически приемлемых солей.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

[00046] Если не определено иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в области техники, к которой относится настоящее изобретение. Все патенты, патентные заявки и публикации, упомянутые в настоящем документе, включены в него посредством ссылки.

[00047] Используемый в настоящем документе «KRas G12D» относится к мутантной форме белка KRas млекопитающих, которая содержит аминокислотную замену аспаргиновой кислоты на глицин в аминокислотном положении 12. Назначение кодонов и остатков аминокислот для KRas человека основано на последовательности аминокислот, идентифицированной в UniProtKB/Swiss-Prot P01116: Variant p.Gly12Asp.

[00048] Используемый в настоящем документе «ингибитор KRas G12D» относится к соединениям настоящего изобретения, представленным Формулой (I), как описано в настоящем документе. Эти соединения способны негативно модулировать или ингибировать всю или часть ферментативной активности KRas G12D. В одном варианте реализации изобретения ингибитор KRas G12D представляет собой соединение, выбранное из соединений № 1–458 (как указано в WO2021/041671), или их фармацевтически приемлемых солей.

[00049] Используемое в настоящем документе «заболевание или расстройство, связанное с KRas G12D» относится к заболеваниям или расстройствам, связанным с мутацией KRas G12D, опосредованным ею или имеющим ее. Неограничивающим примером связанного с KRas G12D заболевания или расстройства является KRas G12D-ассоциированный рак.

[00050] Используемый в настоящем документе «семейство ErbB» или «член семейства ErbB» относится к члену семейства трансмембранных белковых тирозинкиназ млекопитающих, включая: EGFR, ErbB2 (HER2), ErbB3 (HER3) и ErbB4 (HER4).

[00051] Используемый в настоящем документе «ингибитор семейства ErbB» относится к агенту, например соединению или антителу, которое способно негативно модулировать или ингибировать всю или часть активности по меньшей мере одного члена семейства ErbB. Модуляция или ингибирование одного или нескольких членов семейства ErbB может происходить посредством модуляции или ингибирования ферментативной активности киназы одного или нескольких членов семейства ErbB или посредством блокирования гомодимеризации или гетеродимеризации членов семейства ErbB. В некоторых вариантах реализации способов, описанных в настоящем документе, термин «рап ErbB ингибитор» относится к применению одного рап ErbB ингибитора. В некоторых вариантах реализации способов, описанных в настоящем документе, термин «рап ErbB ингибитор» относится к применению двух рап ErbB ингибиторов.

[00052] Используемый в настоящем документе термин «субъект», «особь» или «пациент» - используется взаимозаменяемо, относится к любому животному, включая

млекопитающих, таких как мыши, крысы, другие грызуны, кролики, собаки, кошки, свиньи, крупный рогатый скот, овцы, лошади, приматы и люди. В некоторых вариантах реализации пациент — это человек. В некоторых вариантах реализации у субъекта наблюдается и/или проявляется по меньшей мере один симптом заболевания или расстройства, подлежащего лечению и/или предотвращению. В некоторых вариантах реализации субъект был идентифицирован или диагностирован как больной раком с мутацией KRas G12D (например, как определено с помощью одобренного регулирующим органом, например, одобренного FDA, анализом или набором). В некоторых вариантах реализации у субъекта имеется опухоль, положительная в отношении мутации KRas G12D (например, как определено с помощью анализа или набора, одобренного регуляторным органом). Субъект может быть субъектом с опухолью(ями), положительной в отношении мутации KRas G12D (например, идентифицированной как положительная с помощью одобренного регулирующим органом, например, FDA, анализом или набором). Субъект может быть субъектом, опухоль которого имеет мутацию KRas G12D (например, если опухоль идентифицирована как таковая с помощью одобренного регулирующим органом, например, FDA, анализом или набором). В некоторых вариантах реализации у субъекта подозревается рак, ассоциированный с геном KRas G12D. В некоторых вариантах реализации субъект имеет клиническую карту, указывающую на наличие у него опухоли с мутацией KRas G12D (и, необязательно, клиническая карта указывает на то, что субъекта следует лечить любой из композиций, предложенных в настоящем документе).

[00053] Термин «педиатрический пациент», используемый в настоящем документе, относится к пациенту в возрасте до 16 лет на момент постановки диагноза или лечения. Термин «педиатрический» может быть дополнительно разделен на различные подгруппы, включая: новорожденные (от рождения до первого месяца жизни); младенцы (от одного месяца до двух лет); дети (от двух лет до 12 лет); подростки (от 12 лет до 21 года (вплоть до двадцать второго дня рождения, но не включая его)). Berhman RE, Kliegman R, Arvin AM, Nelson WE. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 15th Ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1996; Rudolph AM, et al. *Rudolph's Pediatrics*, 21st Ed. New York: McGraw-Hill, 2002; и Avery MD, First LR. *Pediatric Medicine*, 2nd Ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1994.

[00054] В некоторых вариантах реализации любого из способов или способов применения, описанных в настоящем документе, используют анализ для определения наличия у пациента мутации KRas G12D с использованием образца (например, биологического образца или образца биопсии, такого как образец биопсии с парафиновой эмбриональной оболочкой) от пациента (например, пациент с подозрением на KRas G12D-

ассоциированный рак, пациент с одним или несколькими симптомами KRas G12D-ассоциированного рака и/или пациент с повышенным риском развития KRas G12D-ассоциированного рака) может включать, например, секвенирование следующего поколения, иммуногистохимию, флуоресцентную микроскопию, анализ FISH с разрывом, саузерн-блоттинг, вестерн-блоттинг, анализ FACS, нозерн-блоттинг и амплификацию на основе ПЦР (например, RT-PCR, количественная RT-PCR в реальном времени, аллель-специфическое генотипирование или ddPCR). Как известно из уровня техники, анализы обычно проводятся, например, с использованием по меньшей мере одного меченого зонда нуклеиновой кислоты или по меньшей мере одного меченого антитела или его антигенсвязывающего фрагмента.

[00055] Термин «регуляторный орган» — это орган страны, занимающийся утверждением медицинского применения фармацевтических средств в данной стране. Например, не ограничивающим примером регулирующего органа является Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA).

[00056] Термин «амино» относится к $-NH_2$;

[00057] Термин «ацил» относится к $-C(O)CH_3$.

[00058] Термин «алкил», используемый в настоящем документе, относится к алифатическим группам с прямой и разветвленной цепью, имеющим от 1 до 12 атомов углерода, 1-8 атомов углерода, 1-6 атомов углерода или 1-3 атома углерода, которые необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями. Примеры алкильных групп включают, без ограничения, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил и гексил.

[00059] Термин «галоалкил» относится к алкильной цепи, в которой один или несколько водородов заменены на галоген. Примерами галоалкилов являются трифторметил, дифторметил и фторметил.

[00060] Термин «галоалкилокси» относится к $-O$ -галоалкил.

[00061] Группа «алкилен» представляет собой алкильную группу, как определено выше, которая расположена между двумя другими химическими группами и служит для их соединения. Примерные алкиленовые группы включают, без ограничения, метилен, этилен, пропилен и бутилен.

[00062] Термин «алкокси» относится к $-OC_1 - C_6$ алкилам.

[00063] Термин «циклоалкил», используемый в настоящем документе, включает насыщенные и частично ненасыщенные циклические углеводородные группы, имеющие от 3 до 12 углеводородов, например, от 3 до 8 углеводородов и, как еще один пример, от 3 до 6 углеводородов, при этом циклоалкильная группа дополнительно является необязательно замещенной. Примеры циклоалкильных групп включают, без ограничения, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил, циклогексенил, циклогептил и циклооктил.

[00064] Термин «гетероалкил» относится к алкильной группе, как определено выше, где один или несколько атомов углерода в цепи заменены гетероатомом, выбранным из группы, состоящей из O, S и N.

[00065] Используемый в настоящем документе термин «гидроксиалкил» относится к -алкил-ОН.

[00066] Термин «дигидроксиалкил» относится к алкильной группе, как определено в настоящем документе, где два атома углерода каждый замещены гидроксильной группой.

[00067] Термин «алкиламинил» относится к $-NR^x$ -алкил, где R^x представляет собой водород. В одном из вариантов реализации R^x представляет собой водород.

[00068] Термин «диалкиламинилалкил» относится к -алкил- $N(R^y)_2$, где каждый R^y представляет собой C1 - C4 алкил, где алкил -алкил- $N(R^y)_2$ может быть необязательно замещен гидрокси или гидроксиалкилом.

[00069] Группа «арил» представляет собой ароматический фрагмент C_6-C_{14} , состоящий из одного-трех ароматических колец, которое необязательно может быть замещено. В одном из вариантов реализации арильная группа представляет собой арильную группу C_6-C_{10} . Примеры арильных групп включают, без ограничения, фенил, нафтил, антраценил, флуоренил и дигидробензофуранил.

[00070] Группа «аралкил» или «арилалкил» включает арильную группу, ковалентно связанную с алкильной группой, любая из которых может быть необязательно замещенной или незамещенной. Примером аралкильной группы является (C_1-C_6) алкил (C_6-C_{10}) арил, включая, без ограничения, бензол, фенэтил и нафтилметил. Примером замещенного аралкила можно быть тот, где алкильная группа замещена гидроксиалкилом.

[00071] Группа «арил» представляет собой ароматический фрагмент C_6-C_{14} , состоящий из одного-трех ароматических колец, которое необязательно может быть

замещено. В одном из вариантов реализации арильная группа представляет собой арильную группу C₆-C₁₀. Примеры арильных групп включают, без ограничения, фенил, нафтил, антраценил, флуоренил и дигидробензофуранил.

[00072] Группа «аралкил» или «арилалкил» включает арильную группу, ковалентно связанную с алкильной группой, любая из которых может быть необязательно замещенной или незамещенной. Примером аралкильной группы является (C₁-C₆)алкил(C₆-C₁₀)арил, включая, без ограничения, бензол, фенэтил и нафтилметил. Примером замещенного аралкила можно быть тот, где алкильная группа замещена гидроксиалкилом.

[00073] «Гетероциклил» или «гетероциклическая» группа представляет собой кольцевую структуру, имеющую от около 3 до около 12 атомов, например, от 4 до 8 атомов, где один или несколько атомов выбраны из группы, состоящей из N, O и S, а остальные атомы кольца представляют собой углерод. Гетероциклил может представлять собой моноциклическую, бициклическую, спироциклическую или мостиковую кольцевую систему. Гетероциклическая группа необязательно замещена R⁷ на углероде или азоте в одном или нескольких положениях, где R⁷ является таким, как определено для Формулы I. Гетероциклическая группа также независимо необязательно замещена по азоту алкилом, арилом, аралкилом, алкилкарбонилем, алкилсульфонилем, арилкарбонилем, арилсульфонилем, алкоксикарбонилем, аралкоксикарбонилем, или по сере на оксо или низшим алкилом. Примеры гетероциклических групп включают, без ограничения, эпокси, азетидинил, азиридинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пирролидинил, пирролидинонил, пиперидинил, пиперазинил, имидазолидинил, тиазолилдинил, дитианил, тритианил, диоксоланил, оксазолидинил, оксазолидинонил, декагидрохинолинил, пиперидонил, 4-пиперидинонил, тиоморфолинил, тиоморфолинил 1,1 диоксид, морфолинил, оксазепанил, азабициклогексаны, азабициклогептаны и окса азабициклогептаны. В частности, из объема данного термина исключены соединения, имеющие соседние кольцевые атомы O и/или S.

[00074] Термин «гетероциклилалкил» относится к группе гетероциклила, как определено в настоящем документе, связанной с оставшейся частью молекулы через алкильный линкер, где алкильный линкер гетероциклилалкила может быть необязательно замещен гидрокси или гидроксиалкил.

[00075] Используемый в настоящем документе, термин «гетероарил» относится к группам, имеющим от 5 до 14 кольцевых атомов, предпочтительно 5, 6, 9 или 10 кольцевых атомов; имеющим 6, 10 или 14 π-электронов в циклической матрице; и имеющим, в

дополнение к атомам углерода, от одного до трех гетероатомов на кольцо, выбранных из группы, состоящей из N, O и S. Примеры гетероарильных групп включают акридинил, азоцинил, бензимидазолил, бензофуранил, бензотиофуранил, бензотиофенил, бензоксазолил, бензтиазолил, бензтриазолил, бензтетразолил, бензизоксазолил, бензизотиазолил, бензимидазолинил, карбазолил, 4aH-карбазолил, карболинил, хроманил, хроменил, циннолинил, фуранил, фуразанил, имидазолинил, имидазолил, 1H-индазолил, индоленил, индолинил, индолизинил, индолил, 3H-индолил, изобензофуранил, изохроманил, изоиндазолил, изоиндолинил, изоиндолил, изохинолинил, изотиазолил, изоксазолил, метилендиоксифенил, нафтиридинил, октагидроизохинолинил, оксадиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, оксазолидинил, оксазолил, оксазолидинил, пиримидинил, фенантридинил, фенантролинил, феназинил, фенотиазинил, феноксатинил, феноксазинил, фталазинил, пиперонил, птеридинил, пуринил, пиранил, пиразинил, пиразолидинил, пиразолинил, пиразолил, пиридазинил, пиридооксазол, пиридоимидазол, пиридотиазолил, пиридинил, пиридил, пиримидинил, пирролинил, 2H-пирролил, пирролил, хиназолинил, хинолинил, 4H-хинолизинил, хиноксалинил, хинуклидинил, тетрагидроизохинолинил, тетрагидрохинолинил, тетразолил, 6H-1,2,5-тиадиазинил, 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил, 1,2,5-тиадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил, тиантренил, тиазолил, тиенил, тиенотиазолил, тиенооксазолил, тиеноимидазолил, тиофенил, триазинил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, 1,2,5-триазолил, 1,3,4-триазолил, ксантенил.

[00076] Группа «гетероарилалкил» включает в себя гетероарильную группу, ковалентно связанную с алкильной группой, где радикал находится на алкильной группе, любая из которых независимо необязательно замещена или не замещена. Примеры гетероарилалкильных групп включают гетероарильную группу, имеющую 5, 6, 9 или 10 кольцевых атомов, соединенных с C1-C6 алкильной группой. Примеры гетероарилалкильных групп включают пиридилметил, пиридилэтил, пирролилметил, пирролилэтил, имидазолилметил, имидазолилэтил, тиазолилметил, тиазолилэтил, бензимидазолилметил, бензимидазолилэтил, хиназолинилметил, хинолинилметил, хинолинилэтил, бензофуранилметил, индолинилэтил, изохинолинилметил, изоинодилметил, циннолинилметил и бензотиофенилэтил. В частности, из объема данного термина исключены соединения, имеющие соседние кольцевые атомы O и/или S.

[00077] Используемое в настоящем документе «эффективное количество» соединения представляет собой количество, достаточное для негативной модуляции или ингибирования активности желаемой мишени, т.е. члена семейства *ran ErbB* или *KRas G12D*. Такое

количество может быть назначено в виде разовой дозы или может быть назначено в соответствии с режимом, при котором оно является эффективным.

[00078] Используемое в настоящем документе «терапевтически эффективное количество» соединения представляет собой количество, достаточное для облегчения или уменьшения симптома, остановки или обратного прогрессирования состояния, или негативного модулирования или ингибирования активности члена семейства ErbB или KRas G12D. Такое количество может быть назначено в виде разовой дозы или может быть назначено в соответствии с режимом, при котором оно является эффективным.

[00079] Используемое в настоящем документе «терапевтически эффективное количество комбинации» двух соединений представляет собой количество, которое вместе синергически увеличивает активность комбинации по сравнению с терапевтически эффективным количеством каждого соединения в комбинации, т.е. больше, чем просто добавка. Альтернативно, *in vivo* терапевтически эффективное количество комбинации ингибитора члена семейства *ran* ErbB, или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, и ингибитора KRas G12D Формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, приводит к увеличению продолжительности общей выживаемости («OS») у субъектов по сравнению с лечением только ингибитором KRas G12D. В одном варианте реализации терапевтически эффективное количество комбинации ингибитора члена семейства *ran* ErbB, или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, и ингибитора KRas G12D Формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, приводит к увеличению продолжительности беспрогрессивной выживаемости («PFS») у субъектов по сравнению с лечением только ингибитором KRas G12D. В одном варианте реализации терапевтически эффективное количество комбинации ингибитора *ran* ErbB, или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, и ингибитора KRas G12D Формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, приводит к увеличению регрессии опухоли у субъектов по сравнению с лечением только ингибитором KRas G12D. В одном варианте реализации терапевтически эффективное количество комбинации ингибитора *ran* ErbB, или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, и ингибитора KRas G12D Формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, приводит к увеличению ингибирования роста опухоли у субъектов по сравнению с лечением только ингибитором KRas G12D. В одном варианте реализации терапевтически эффективное количество комбинации ингибитора *ran* ErbB, или его фармацевтически

приемлемой соли или фармацевтической композиции, и ингибитора KRas G12D Формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, приводит к улучшению продолжительности стабильного заболевания у субъектов по сравнению с лечением только ингибитором KRas G12D. Количество каждого соединения в комбинации может быть таким же или другим, чем терапевтически эффективное количество каждого соединения при одиночном применении в качестве монотерапии, при условии, что комбинация является синергичной. Такие количества могут быть назначены в виде разовой дозы или могут быть назначены в соответствии с режимом, при котором он является эффективным.

[00080] Используемое в настоящем документе лечение означает любой способ, с помощью которого симптомы или патология состояния, расстройства или заболевания ослабляются или иным образом изменяются в лучшую сторону. Лечение также охватывает любое фармацевтическое применение композиций, описанных в настоящем документе.

[00081] Используемое в настоящем документе облегчение симптомов конкретного расстройства при приеме конкретной фармацевтической композиции означает любое ослабление, постоянное или временное, длительное или преходящее, которое может быть отнесено к приему композиции или связано с ним.

[00082] Используемый в настоящем документе термин «около» при изменении численно определенного параметра (например, дозы ингибитора KRAS или ингибитора семейства рап ErbB или его фармацевтически приемлемой соли, или продолжительности лечения комбинированной терапией, описанной в настоящем документе) означает, что параметр может изменяться на 10% ниже или выше указанного численного значения для этого параметра. Например, доза около 5 мг/кг может варьироваться между 4,5 мг/кг и 5,5 мг/кг. «Около», используемый в начале перечисления параметров, предназначен для изменения каждого параметра. Например, около 0,5 мг, 0,75 мг или 1,0 мг означает около 0,5 мг, около 0,75 мг или около 1,0 мг. Аналогично, около 5% или более, 10% или более, 15% или более, 20% или более и 25% или более означает около 5% или более, около 10% или более, около 15% или более, около 20% или более и около 25% или более.

ИНГИБИТОР

[00083] В одном аспекте изобретения предлагаются способы лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества комбинации ингибитора семейства рап ErbB или его фармацевтически приемлемой соли или его фармацевтической композиции и ингибитора

KRAS G12D формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или его фармацевтической композиции.

[00084] 1. Семейство ErbB

[00085] Рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) представляет собой трансмембранную белковую тирозинкиназу семейства рецепторов ErbB. После связывания эпидермального фактора роста (EGF) рецептор EGFR может гомодимеризоваться с другой молекулой EGFR или гетеродимеризоваться с другим членом семейства, таким как ErbB2 (HER2), ErbB3 (HER3) или ErbB4 (HER4). Гомо- и/или гетеродимеризация ErbB-рецепторов приводит к фосфорилированию ключевых остатков тирозина во внутриклеточном домене и к стимуляции многочисленных внутриклеточных путей передачи сигнала, участвующих в пролиферации и выживании клеток.

[00086] Сверхэкспрессия гена EGFR была выявлена при различных видах рака, включая рак мочевого пузыря, мозга, головы и шеи, поджелудочной железы, легких, молочной железы, яичников, толстой кишки, простаты и почек. Помимо сверхэкспрессии, в ряде опухолей немелкоклеточного рака легкого (EGFR) были обнаружены активирующие мутации EGFR. Эти мутации, как правило, происходят в экзонах 18-21 EGFR, которые кодируют часть киназного домена EGFR. Примерно 90 % этих мутаций представляют собой делеции экзона 19 или точечные мутации экзона 21 L858R (Ladanyi и Pao (2008) *Mod Path. May;21 Suppl 2:S16-22*. doi: 10.1038/modpathol.3801018). Эти мутации повышают киназную активность EGFR, что приводит к гиперактивации нижележащих просуществовательных сигнальных путей.

[00087] Частота сверхэкспрессии и/или активирующих мутаций EGFR сделала его требуемой мишенью для противоопухолевой терапии, и в настоящее время разработан и клинически доступен целый ряд ингибиторов EGFR.

[00088] Эрлотиниб и gefитиниб первого поколения подавляют активность EGFR, конкурентно связываясь с АТФ-связывающим участком киназного домена EGFR; однако дополнительные мутации в гене EGFR, например, мутация T790M, приводят к образованию мутантных белков EGFR, с которыми такие лекарственные средства, как эрлотиниб и gefитиниб, связываются хуже. Эти мутации ассоциируются с резистентностью к препаратам и рецидивами у больных раком с такой мутацией, что привело к разработке ингибиторов EGFR второго поколения, нацеленных на мутант T790M.

[00089] Кроме того, ингибирование связанного с этим путем фермента MEK приводит к повышению экспрессии членов семейства ErbB, особенно EGFR, что может привести к адаптивной и приобретенной резистентности к ингибиторам семейства ErbB (Sun et al., (2014) Cell Reports 7:86-93).

[00090] 2. Ингибиторы семейства рап ErbB

[00091] Ингибиторы семейства рап ErbB, используемые в способах настоящего изобретения, могут быть обратимыми или необратимыми ингибиторами семейства ErbB. В одном из вариантов реализации ингибитор семейства рап ErbB подавляет активность более чем одного члена семейства ErbB.

[00092] В одном из вариантов реализации ингибитор семейства рап ErbB является необратимым ингибитором. Необратимые ингибиторы семейства рап ErbB подавляют активность EGFR и HER2 посредством образования ковалентной связи с сульфгидрильной группой цистеина 797 и цистеина 773, соответственно, что блокирует связывание АТФ с внутриклеточным каталитическим доменом. Таким образом, эти ингибиторы активны, например, против клеточных линий, содержащих делеции/инсерции экзона 19 EGFR, и устойчивые мутации L858R и T790M.

[00093] Примерные необратимые ингибиторы семейства рап ErbB для применения в способах включают афатиниб ((E)-N-(4-((3-хлор-4-фторфенил)амино)-7-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)хиназолин-6-ил)-4-(диметиламино)бут-2-енамид); дакомитиниб ((2E)-N-{4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-7-метокси-6-хиназолинил}-4-(1-пиперидинил)-2-бутенамид); канертиниб (N-(4-((3-хлор-4-фторфенил)амино)-7-(3-морфолинопропокси)хиназолин-6-ил)акриламид); позитиониб (1-(4-((4-((3,4-дихлор-2-фторфенил)амино)-7-метоксихиназолин-6-ил)окси)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он); AV 412 (N-[4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-7-[3-метил-3-(4-метил-1-пиперазинил)-1-бутин-1-ил]-6-хиназолинил]-2-пропенамид); PF 6274484 (N-[4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-7-метокси-6-хиназолинил]-2-пропенамид) и НК1 357 ((2E)-N-[[4-[[[(3-хлор-4-[(3-фторфенил)метокси]фенил)амино]-3-циано-7-этокси-6-хинолинил]-4-(диметиламино)-2-бутенамид), и их фармацевтически приемлемые соли или фармацевтические композиции. В одном из вариантов реализации необратимый ингибитор семейства рап ErbB представляет собой афатиниб. В одном из вариантов реализации необратимый ингибитор семейства рап ErbB представляет собой дакомитиниб.

[00094] В одном из вариантов реализации ингибитор семейства рап ErbB является обратимым ингибитором. Примерные обратимые ингибиторы семейства рап EGFR включают эрлотиниб ([6,7-Бис-(2-метокси-этокси)-хиназолин-4-ил]-(3-этинил-фенил)-амин)), gefitinib (4-(3'-хлор-4'-фторанилино)-7-метокси-6-(3-морфолинопропокси)хиназолин, сапитиниб (2-(4-((4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-7-метоксихиназолин-6-ил)окси)пиперидин-1-ил)-N-метилацетамид); варлитиниб ((R)-N4-(3-хлор-4-(тиазолил-2-илметокси)фенил)-N6-(4-метил-4,5-дигидрооксазол-2-ил)хиназолин-4,6-диамин); TAK-285 (N-(2-(4-((3-хлор-4-(3-(трифторметил)фенокси)фенил)амино)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)этил)-3-гидрокси-3-метилбутанамид); AEE788 ((S)-6-(4-((4-этилпиперазин-1-ил)метил)фенил)-N-(1-фенилэтил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин); тарлоксотиниб 3-[N-[4-(3-бром-4-хлорфениламино)пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]карбамоил]-N,N-диметил-N-(1-метил-4-нитро-1H-имидазол-5-илметил)-2(E)-пропен-1-аминийбромид); BMS 599626 ((3S)-3-морфолинилметил-[4-[[1-(3-фторфенил)метил]-1H-индазол-5-ил]амино]-5-метилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил]-карбамат дигидрохлорид); и GW 583340 HCl (N-[3-хлор-4-[(3-фторфенил)метокси]фенил]-6-[2-[[[2-(метилсульфонил)этил]амино]метил]-4-тиазолил]-4-хиназолинамин дигидрохлорид), и их фармацевтически приемлемые соли или фармацевтические композиции. В одном из вариантов реализации обратимый ингибитор семейства рап ErbB представляет собой сапитиниб. В одном из вариантов реализации обратимый ингибитор семейства рап ErbB представляет собой тарлоксотиниб.

[00095] В одном из вариантов реализации ингибитор семейства рап ErbB представляет собой комбинацию ингибитора EGFR и ингибитора HER2, где ингибитор EGFR и ингибитор HER2 представляют собой комбинацию двух из: AG 1478 HCl (N-(3-хлорфенил)-6,7-диметокси-4-хиназолинанин (гидрохлорид); AG 494 (E)-2-циано-3-(3,4-дигидроксифенил)-N-фенил-2-пропенамид; AG 555 (E)-2-циано-3-(3,4-дигидроксифенил)-N-(3-фенилпропил)-2-пропенамид; AG 556 (E)-2-циано-3-(3,4-дигидроксифенил)-N-(4-фенилбутил)-2-пропенамид; AG 825 (E)-3-[3-[2-бензотиазолилтио]метил]-4-гидрокси-5-метоксифенил]-2-циано-2-пропенамид; CP 724714 (2-метокси-N-[(2E)-3-[4-[[3-метил-4-[(6-метил-3-пиридинил)окси]фенил]амино]-6-хиназолинил]-2-пропен-1-ил]ацетамид; BIBU 1361 диHCl (N-(3-хлор-4-фторфенил)-6-[4-[(диэтиламино)метил]-1-пиперидинил]-пиримидо[5,4-d]пиримидин-4-амин дигидрохлорид); BIBU 1382 (N⁸-(3-хлор-4-фторфенил)-N⁶-(1-метил-4-пиперидинил)-пиримидо[5,4-d]пиримидин-2,8-диамин дигидрохлорид); JNJ 28871063 HCl (5E-4-амино-6-(4-бензолокси-3-хлорфениламино)пиримидин-5-карбоксальдегид N-(2-морфолин-4-илэтил)оксим гидрохлорид); PD 153035 (4-[(3-бромфенил)амино]-6,7-диметоксихиназолин гидрохлорид); PD 158780 (N⁴-(3-бромфенил)-N⁶-метил-пиридо[3,4-d]пиримидин-4,6-диамин), и их фармацевтически приемлемые соли или фармацевтические композиции.

[00096] Способы получения обратимых и необратимых ингибиторов семейства рап ErbB, направленных на дикий тип и мутантные члены семейства ErbB, хорошо известны специалистам в данной области, и ингибиторы семейства рап ErbB могут быть получены от широкого спектра коммерческих поставщиков в формах, подходящих как для исследований, так и для применения человеком. Кроме того, подходящие обратимые и необратимые ингибиторы семейства рап ErbB для использования в композициях и способах, раскрытых в настоящем документе, и способы получения таких ингибиторов раскрыты в публикациях патентных заявок США №: US20180050993; US20180016268; US20180008607; US20170362204; US 20170362203; US20170355683; US20170342055; US20170267671; US20170183330; US20170174697; 20170008856; US20160375148; US20160332994; US20160257682; US 20160244469; US 20160137610; US20160102076; US20160016948; US20150284340; US20150274678; US20150250778; US 20150246047; US20150126508; US20150025055; US 20140221403; US 20140178412; US20140161722; US20140155606; US20140038981; US20140038940; US20140005391; US 20130296348; US20130209461; US20130137709; US 20120316135L US 20120094999; US 20110295004; US 20110033453; US 20100196365; US20100143295; US 20100120678; US 20100034689; US 20090209758; US 20090111772; US20090029968; US20080194578; US 20080139590; US 2000125448; US 20080051395; US 20070232607; US 20060235046 и US20040023957.

[00097] В одном из вариантов реализации ингибитор семейства рап ErbB представляет собой анти-EGFR антитело, анти-HER2 антитело или комбинацию анти-EGFR антитела и анти-HER2 антитела или их фармацевтические композиции Антитела, включая моноклональные антитела, конъюгаты антитело-лекарственное средство и биспецифические антитела, направленные на EGFR и/или HER-2, хорошо известны, и ряд антител коммерчески доступны для исследований и клинического применения у людей.

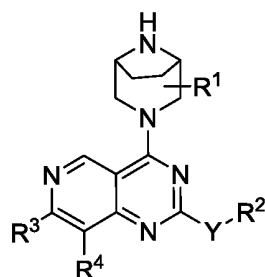
[00098] Примерные анти-EGFR моноклональные антитела, одобренные для клинического применения у человека, включают, без ограничения, нецитумумаб (Eli Lilly), панитумумаб (Amgen) и цетуксимаб (ImClone). Другие анти-EGFR антитела, подходящие для использования в способах, включают EP384, H11, 11.6, 225 и 199.12 (Thermo Fisher), GT133 (GeneTex) и антитела, раскрытые в публикациях патентных заявок США №: US 20080274114; US 20100166755; US 20100117110; US 20120034211; US 20120308576; US 20130273033; US 20130344093; US 20140286969; US 20150337042; US 20170218073; US 20170267765, US 20180036405, US 20180066066, US 20180094062, US 20180155433, US 20180306049, US 20180362443, US 20190040143, US 20190151328, US 20190194347, US 20190194350, US 20190209704, US 20190216924 и US 20190263930.

[00099] В одном из вариантов реализации анти-EGFR моноклональное антитело представляет собой цетуксимаб.

[000100] Примерные анти-HER-2 моноклональные антитела, одобренные для клинического применения у человека, включают, без ограничения, пертузумаб (Roche), трастузумаб (Roche) и трастузумаба эмтанзин (Roche). Другие анти-HER2 антитела, конъюгаты антитело-лекарственное средство и биспецифические антитела, подходящие для использования в способах, включают те, которые раскрыты в публикациях патентных заявок США №: US 20030228663; US 20060018899; US 20090187007; US 20090285837; US 20110159014; US 20110177095; US 20110313137; US 20120309942; US 20150166664; US 20150352225; US 20160051695; US 20160096893, US 20180022816, US 20180022820, US 20180057608, US 20180118837, US 20180258173, US 20190177428 и US 20190248918.

[000101] 3. Ингибиторы KRas G12D

[000102] В одном из вариантов реализации ингибиторы KRas G12D, используемые в способах, представляют собой соединения Формулы (I):



Формула (I)

[000103] или его фармацевтически приемлемой соли:

[000104] где:

[000105] R¹ представляет собой водород, гидрокси, галоген, C1 – C3 алкил, C1 - C3 цианоалкил, C1 - C3 гидроксиалкил, HC(=O)-, -CO₂R⁵, -CO₂N(R⁵)₂ или 5-6 членный гетероарил;

[000106] Y представляет собой связь, O или NR⁵;

[000107] R² представляет собой водород, -N(R⁵)₂, гетероциклил, C1 – C6 алкил, -L-гетероциклил, -L-арил, -L-гетероарил, -L-циклоалкил, -L-N(R⁵)₂, -L-NHC(=NH)NH₂, -L-

$C(O)N(R^5)_2$, -L-C1-C6 галоалкил, -L-OR⁵, -L-(CH₂OR⁵)(CH₂)_nOR⁵, -L-NR⁵C(O)-арил, -L-COOH, или -LC(=O)OC1-C6 алкил, где гетероцикпил и арильная часть -L-NR⁵C(O)-арила и гетероциклильная часть -L-гетероциклила и циклоалкильная часть -L-циклоалкила может быть необязательно замещен одним или более R⁶, и где арил или гетероарил -L-арила и -L-гетероариа могут быть необязательно замещены одним или более R⁷;

[000108] каждый L независимо представляет собой C1 – C4 алкилен необязательно замещенный гидрокси, C1 – C4 гидроксиалкилом или гетероарилом;

[000109] R³ представляет собой арил или гетероарил, где арил или гетероарил необязательно замещен одним или более R⁸;

[000110] R⁴ представляет собой водород, галоген или C1 – C3 алкил;

[000111] каждый R⁵ независимо представляет собой водород C1 – C3 алкил;

[000112] каждый R⁶ независимо представляет собой галоген, гидрокси, C1 - C3 гидроксиалкил, C1 – C3 алкил, C1 - C3 галоалкил, C1-C3 алкокси, циано, -Q-фенил, -Q-фенилSO₂F, -NHC(O)фенил, -NHC(O)фенилSO₂F, C1-C3 алкил замещенный пиразолил, араC1-C3 алкил-, трет-бутилдиметилсилилоксиCH₂-, -N(R⁵)₂, (C1-C3 алкокси)C1-C3 алкил-, (C1-C3 алкил)C(=O), оксо, (C1-C3 галоалкил)C(=O)-, -SO₂F, (C1-C3 алкокси)C1-C3 алкокси, -CH₂OC(O)N(R⁵)₂, -CH₂NHC(O)OC1-C6 алкил, -CH₂NHC(O)N(R⁵)₂, -CH₂NHC(O)C1-C6 алкил, -CH₂(пиразолил), -CH₂NHSO₂C1-C6 алкил, -CH₂OC(O)гетероцикпил, -OC(O)N(R⁵)₂, -OC(O)NH(C1-C3 алкил)O(C1-C3 алкил), -OC(O)NH(C1-C3 алкил)O(C1-C3 алкил)фенил(C1-C3 алкил)N(CH₃)₂, -OC(O)NH(C1-C3 алкил)O(C1-C3 алкил)фенил или -OC(O)гетероцикпил, -CH₂гетероцикпил, где фенил -NHC(O)фенила или -OC(O)NH(C1-C3 алкил)O(C1-C3 алкил)фенила необязательно замещен -C(O)H или OH и где гетероцикпил -CH₂гетероциклила необязательно замещен оксо;

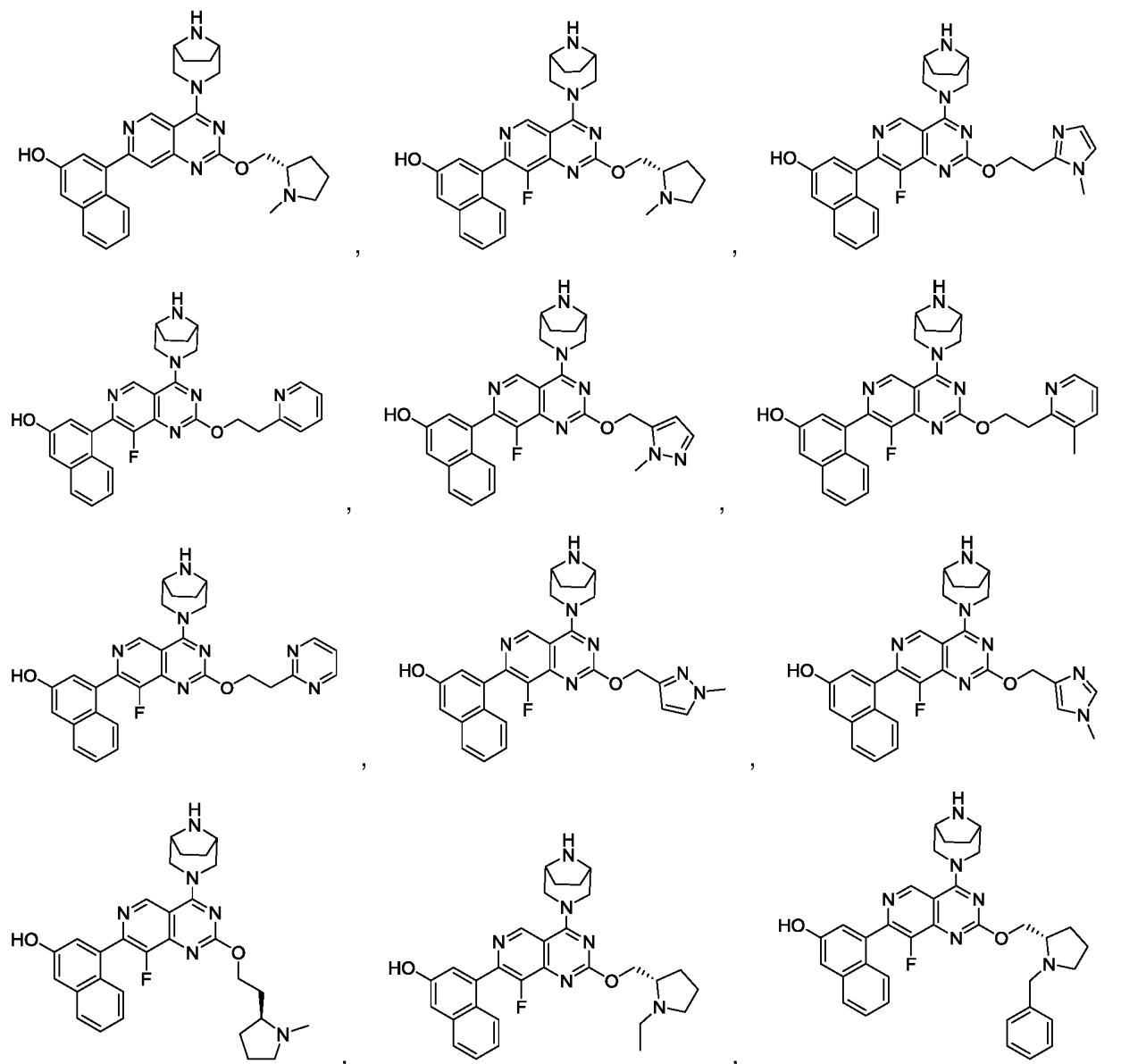
[000113] Q представляет собой связь или O;

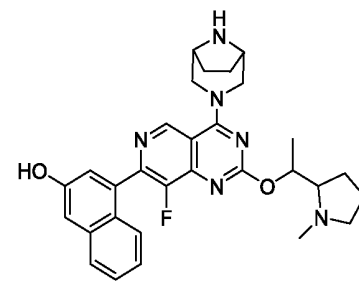
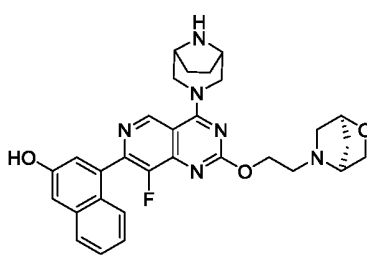
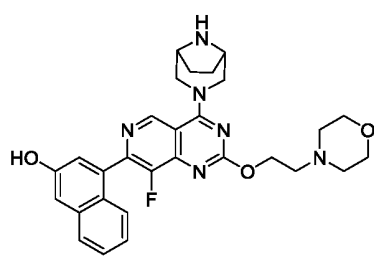
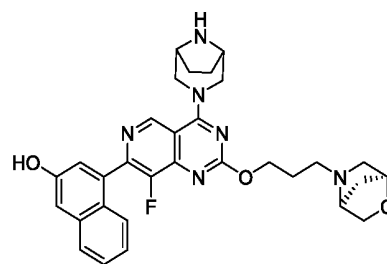
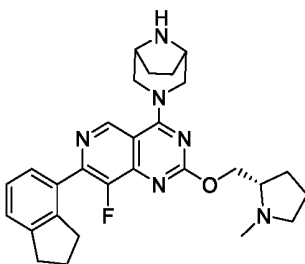
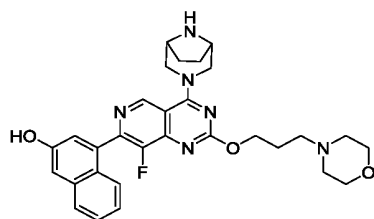
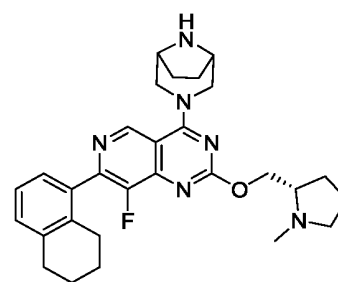
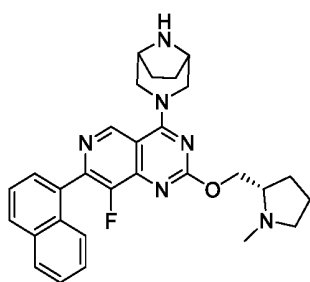
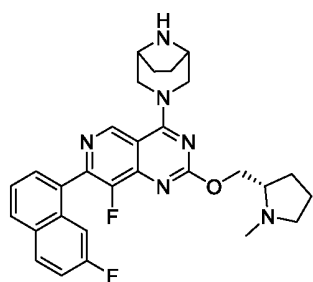
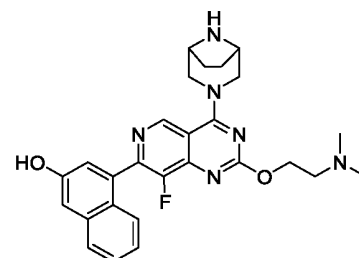
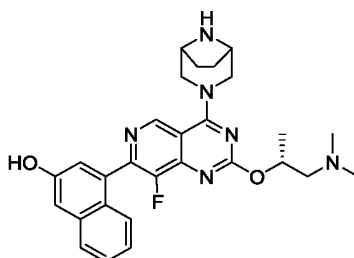
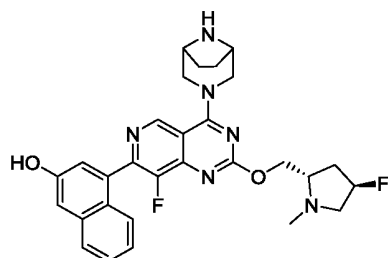
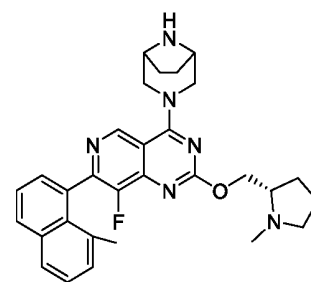
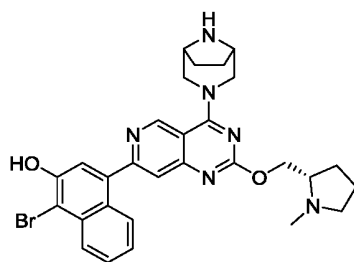
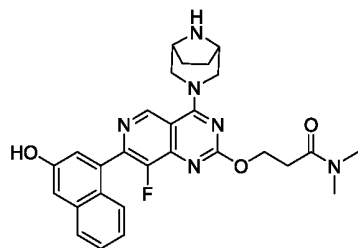
[000114] каждый R⁷ независимо представляет собой галоген, гидрокси, HC(=O)-, C1 – C4 алкил, C1 – C4 алкокси, C1 – C4 галоалкил, C1 – C4 гидроксиалкил или -N(R⁵)₂; и

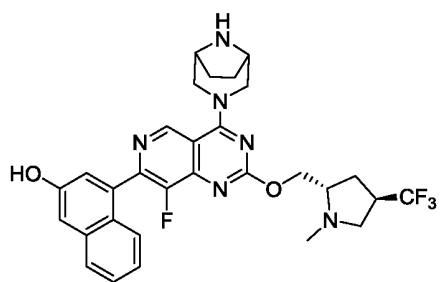
[000115] каждый R⁸ независимо представляет собой, циано, гидрокси, C1 - C4 алкил, -S- C1 - C3 алкил, C2 – C4 алкенил, C2 – C4 алкинил, C2 – C4 гидроксиалкинил, C1-C3 цианоалкил, триазолил, C1 - C3 галоалкил, -O- C1 - C3 галоалкил, -S- C1 - C3 галоалкил, C1-C3 алкокси, гидроксиC1-C3 алкил, -CH₂C(=O)N(R⁵)₂, -C3-C4 алкинил(NR⁵)₂, -N(R⁵)₂,

дейтероС2-С4 алкинил, (С1-С3 алкокси)галоС1-С3 алкил- или С3-С6 циклоалкил, где упомянутый С3-С6 циклоалкил необязательно замещен галогеном или С1-С3 алкилом.

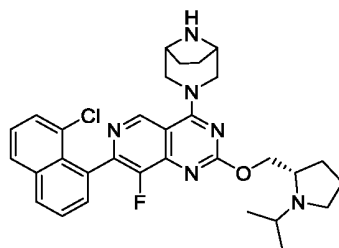
[000116] Неограничивающие примеры ингибиторов KRas G12D Формулы (I), полезных в способах, раскрытых в настоящем документе, выбраны из группы, состоящей из соединений №№ 1-458 (как пронумеровано в WO2021/041671) или их фармацевтически приемлемых солей, включая следующие структуры: В одном варианте реализации ингибитор KRas G12D выбран из:



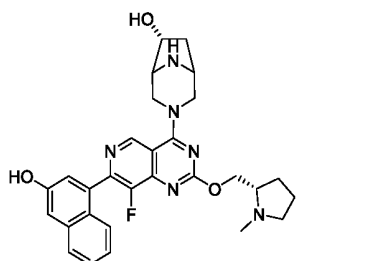
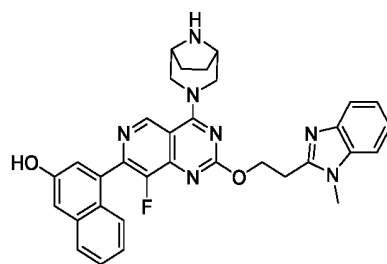




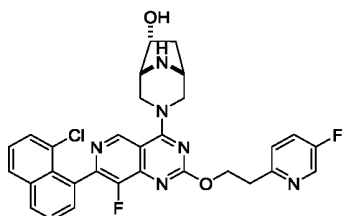
,



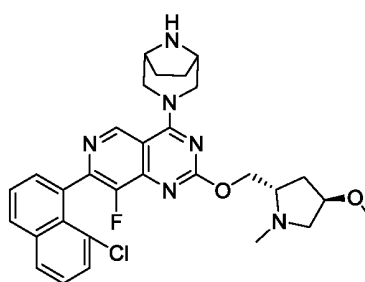
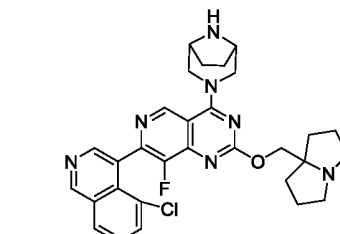
,



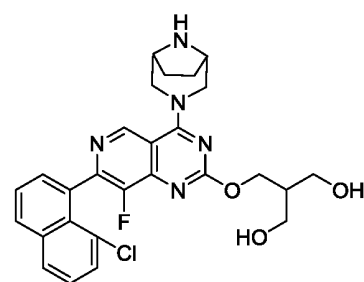
,



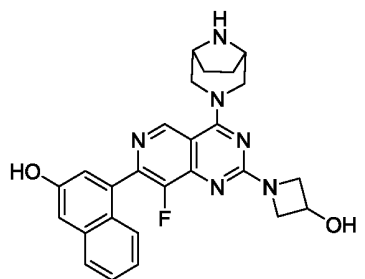
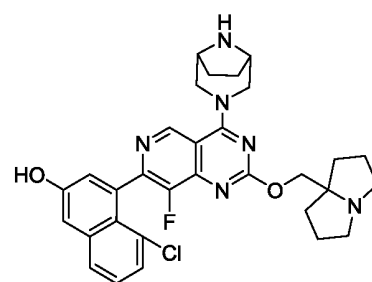
,



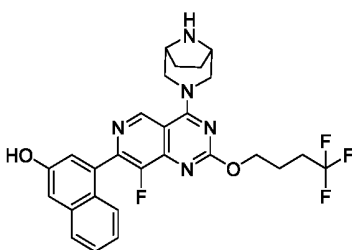
,



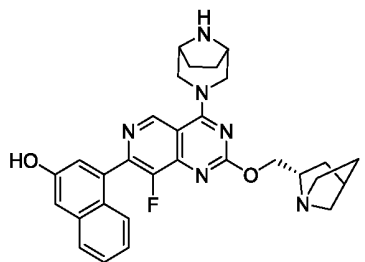
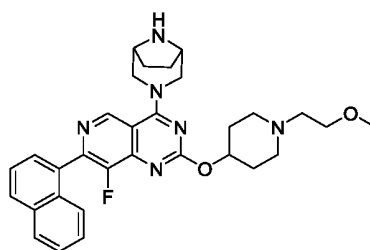
,



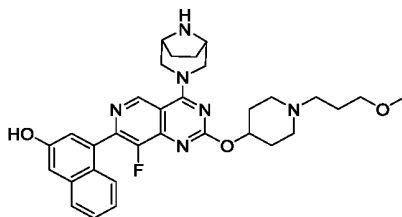
,



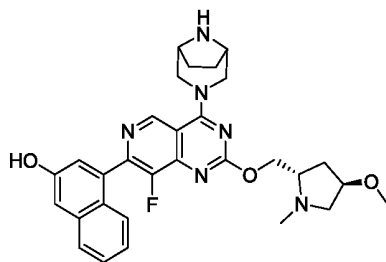
,

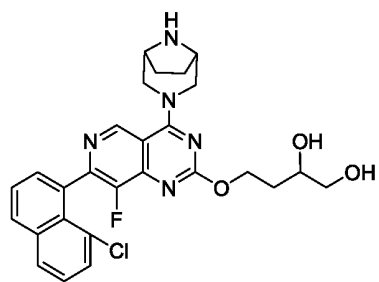
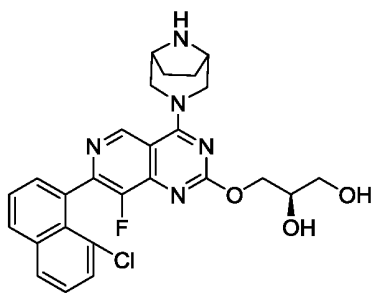
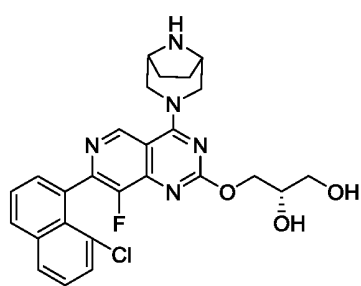
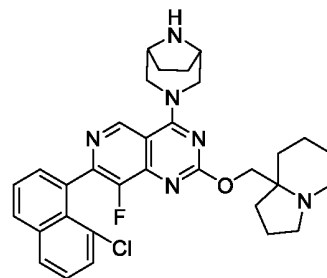
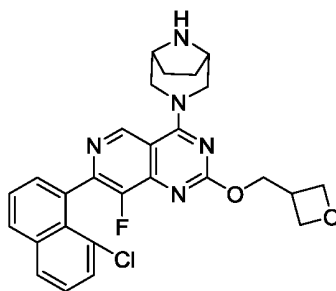
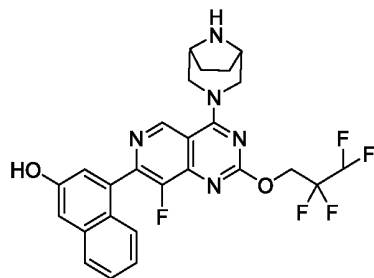
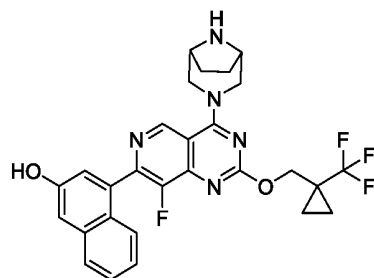
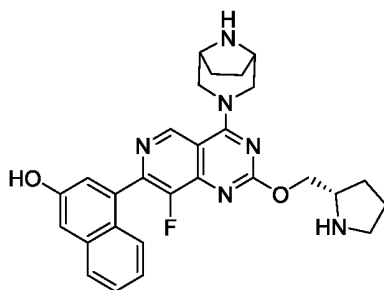
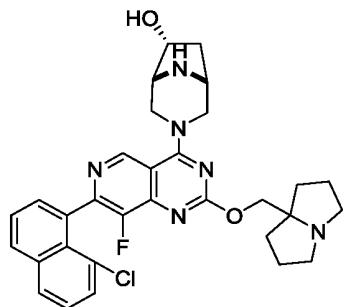
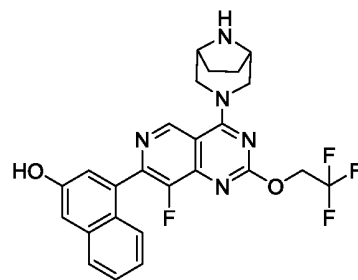
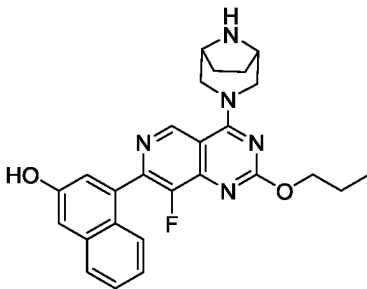
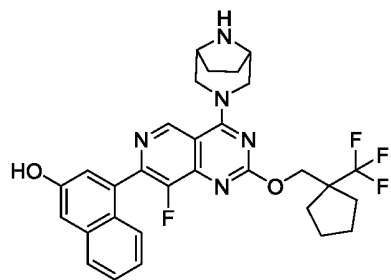
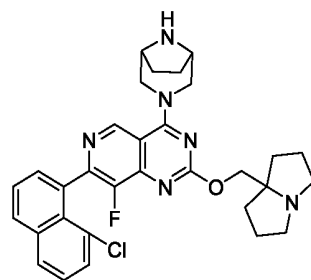
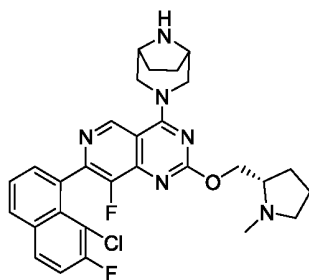
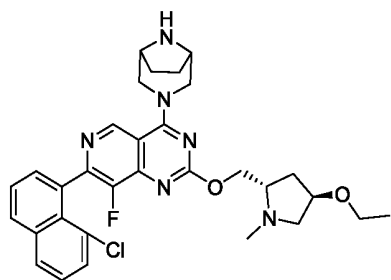


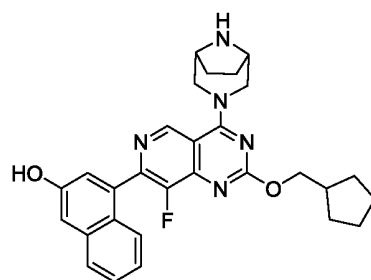
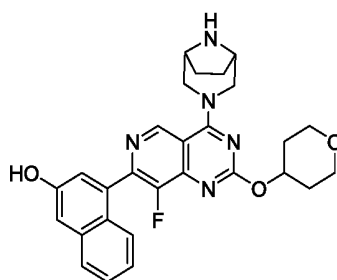
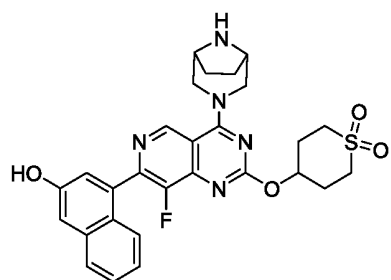
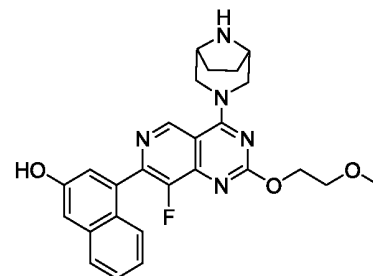
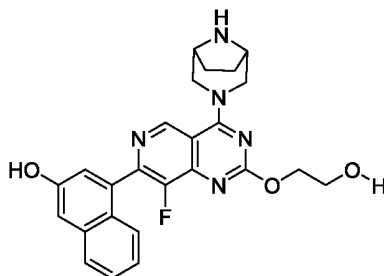
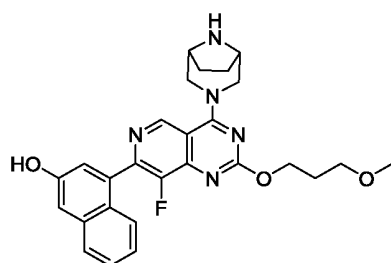
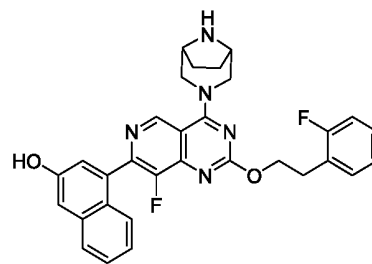
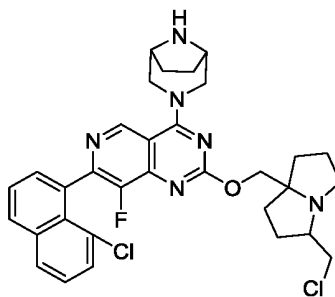
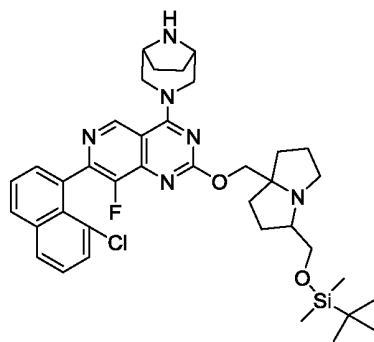
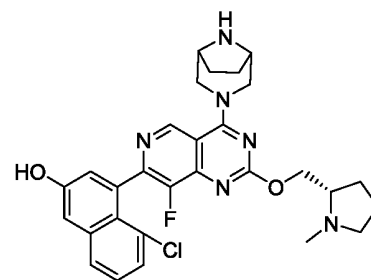
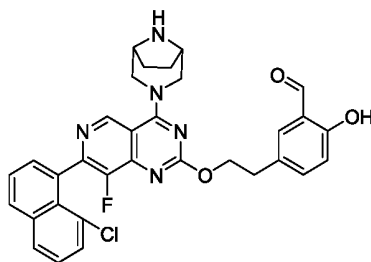
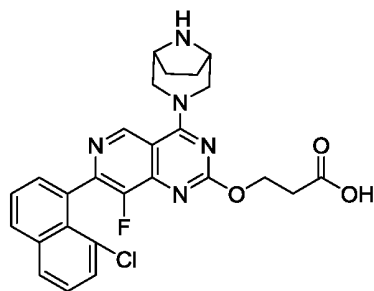
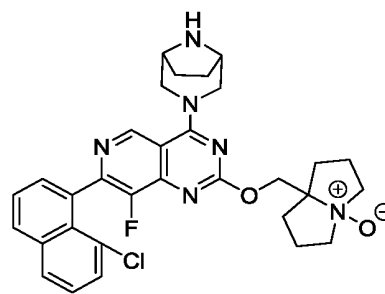
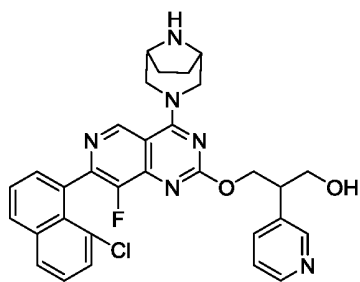
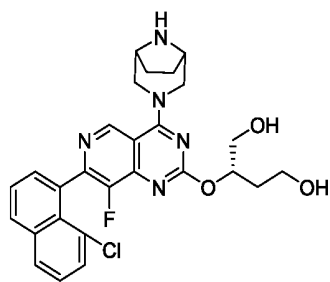
,

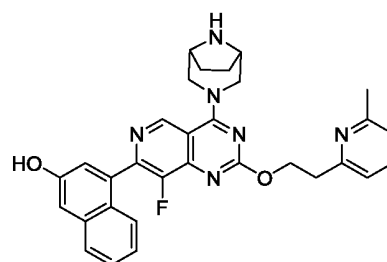
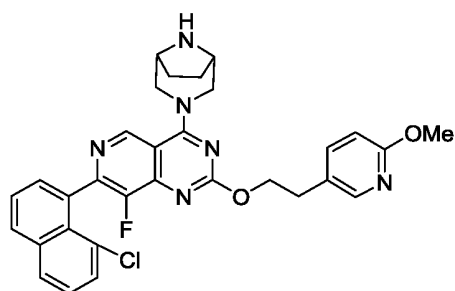
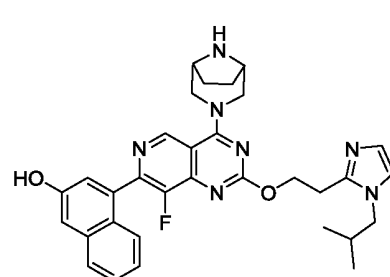
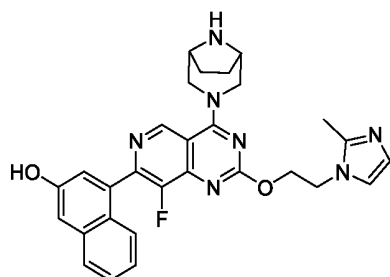
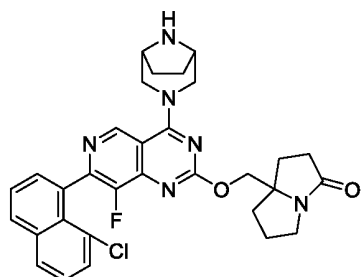
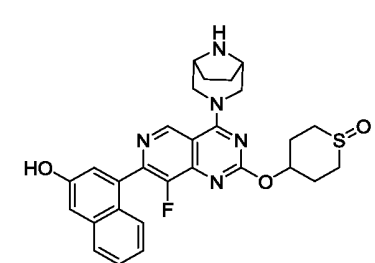
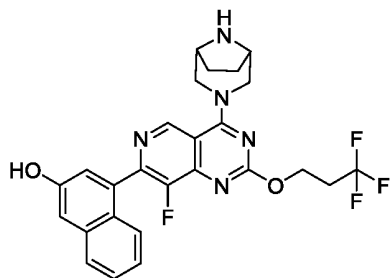
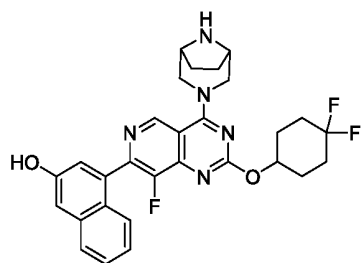
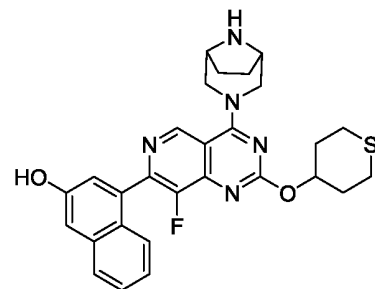
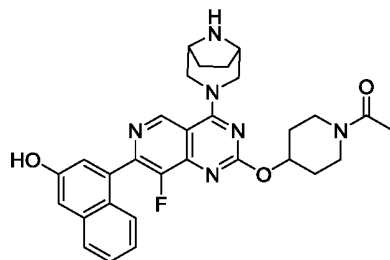
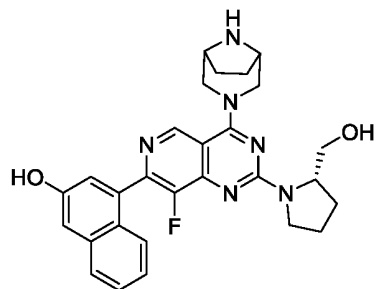
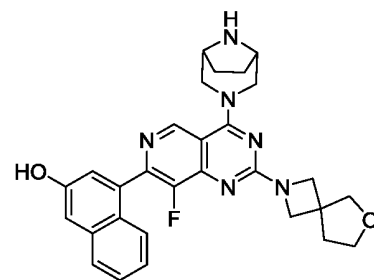
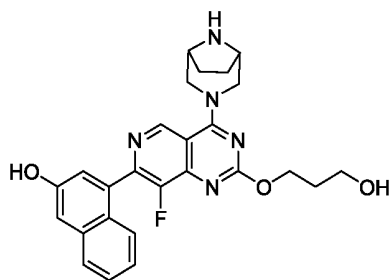
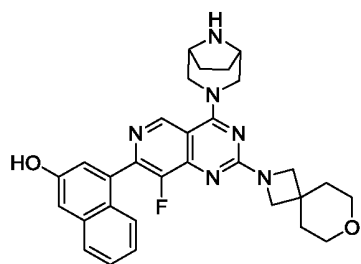


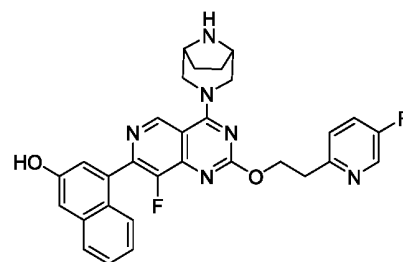
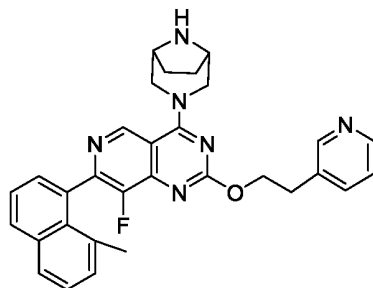
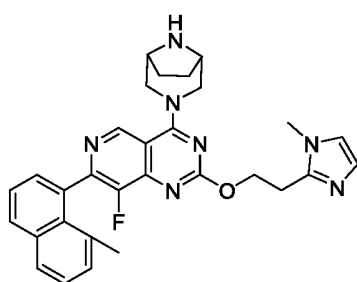
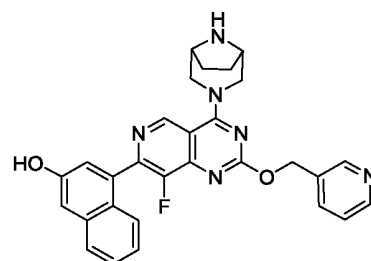
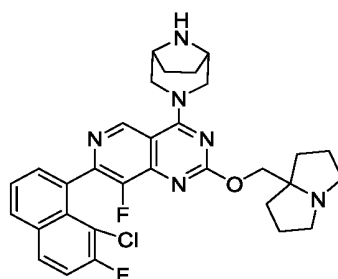
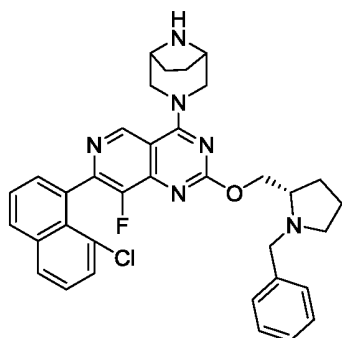
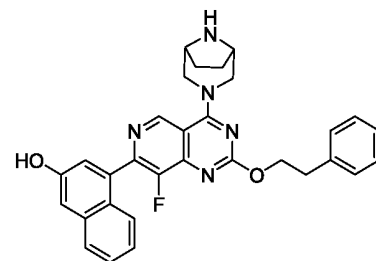
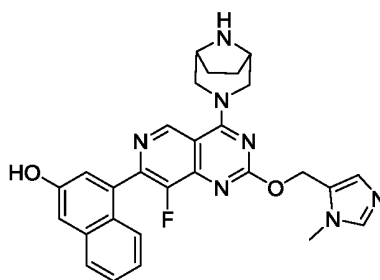
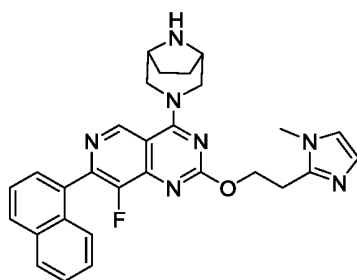
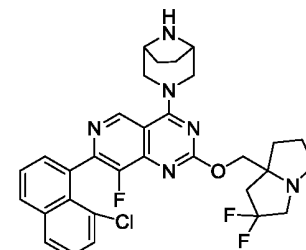
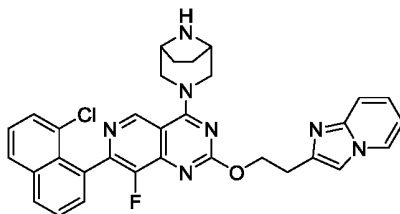
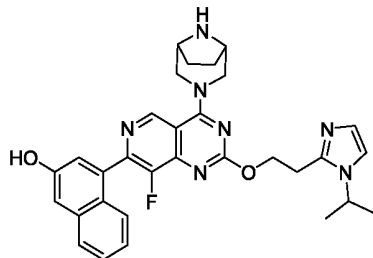
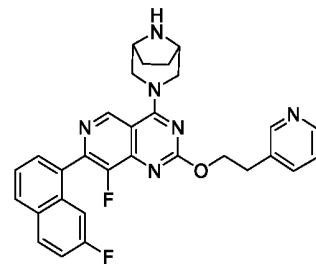
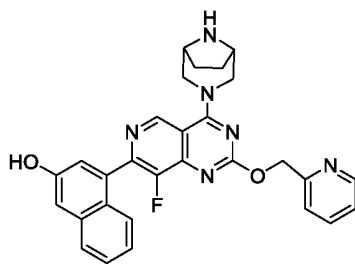
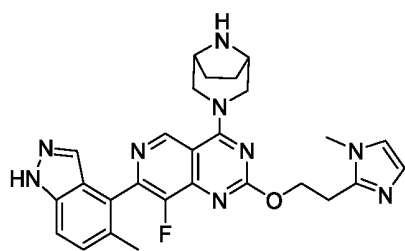
,

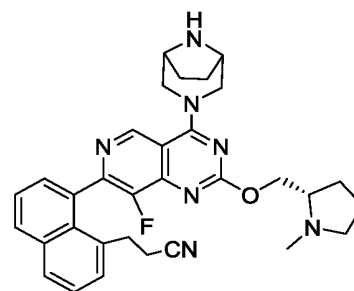
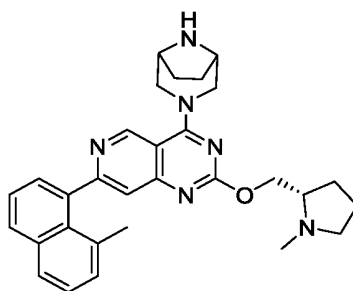
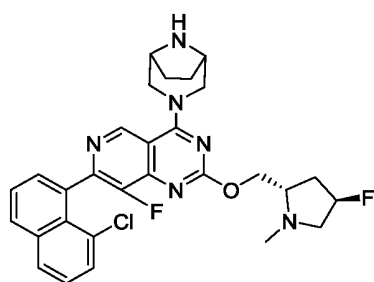
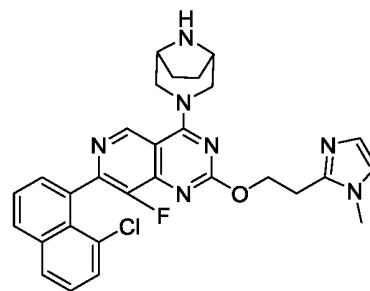
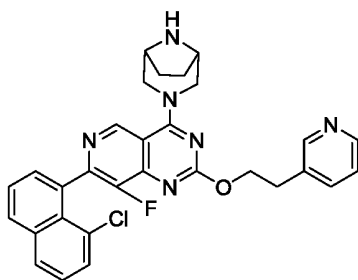
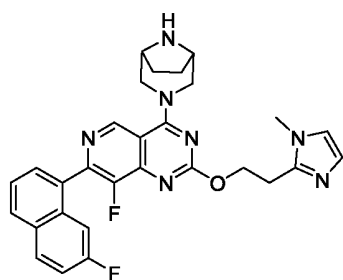
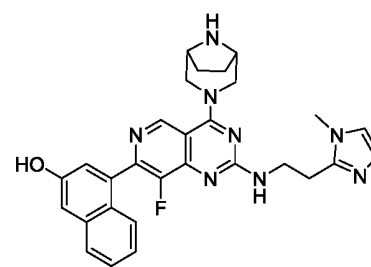
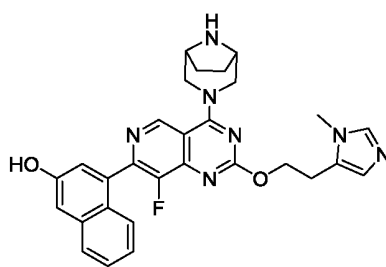
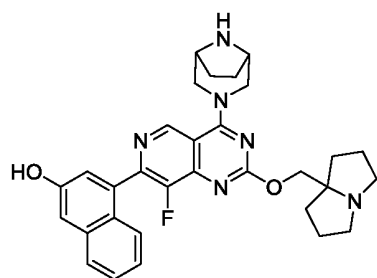
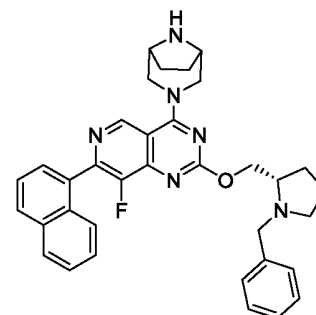
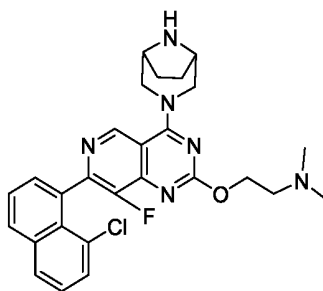
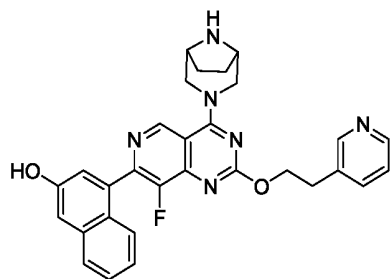
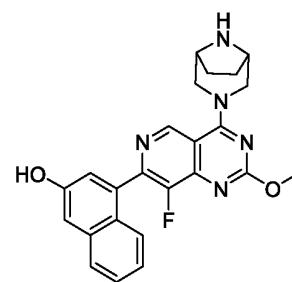
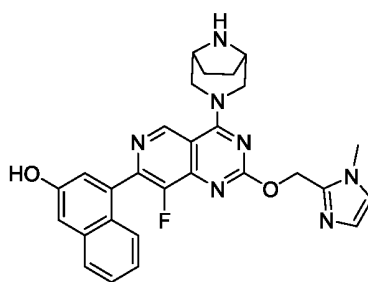
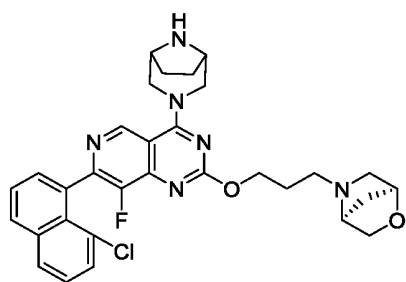


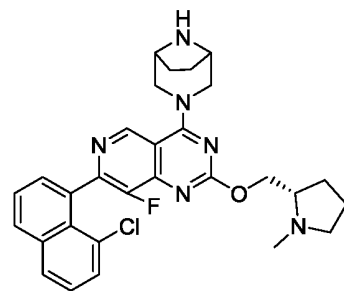
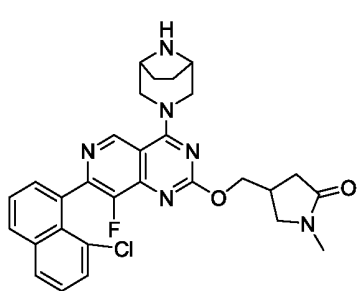
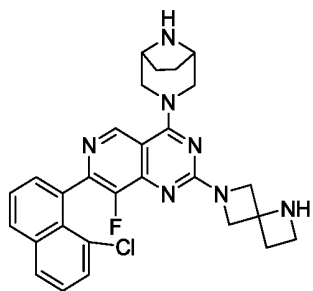
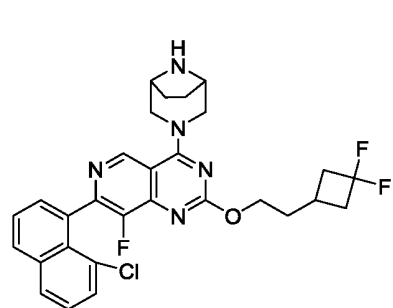
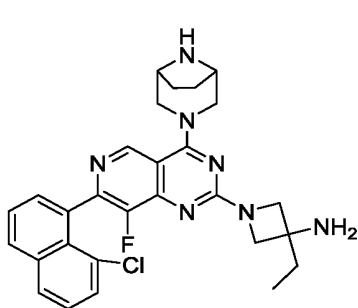
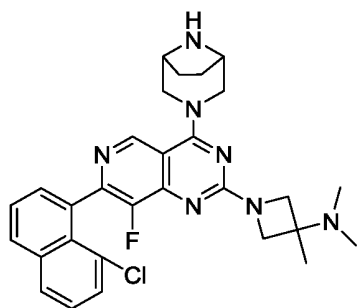
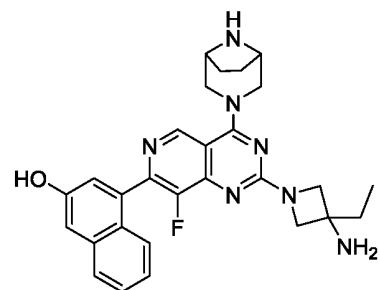
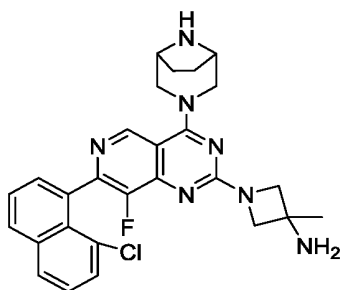
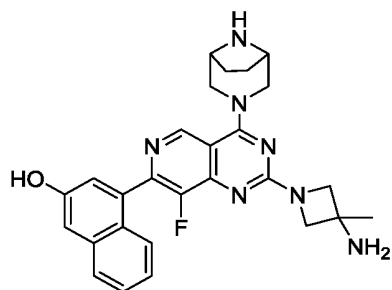
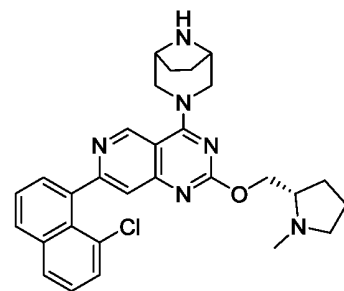
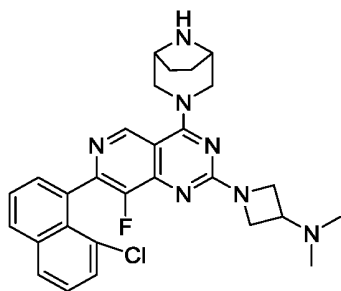
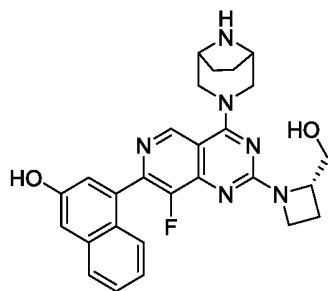
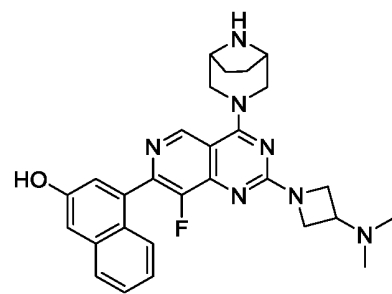
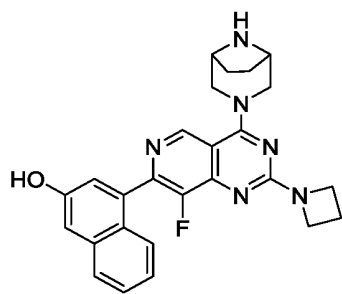
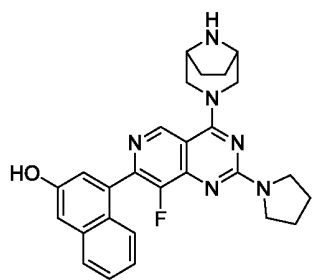


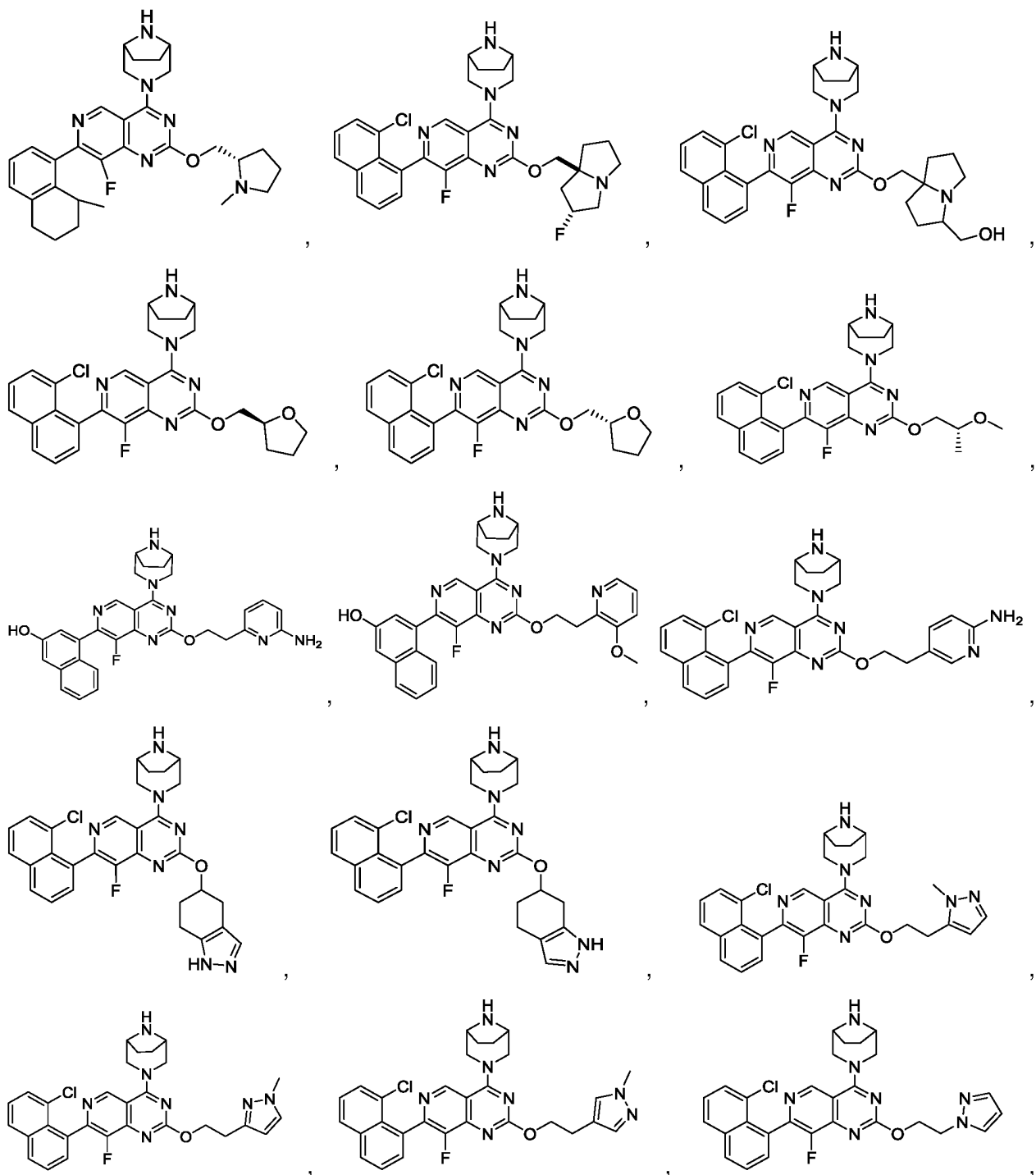


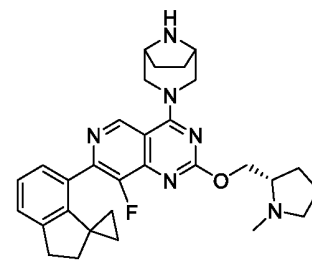
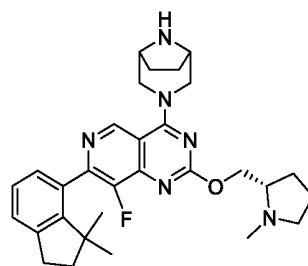
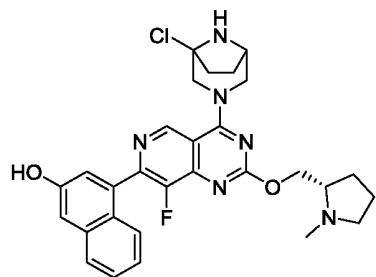
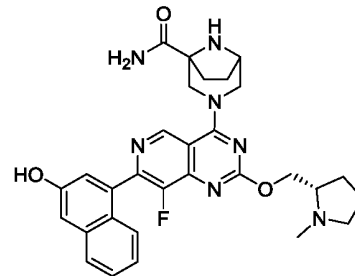
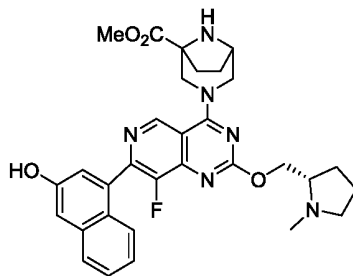
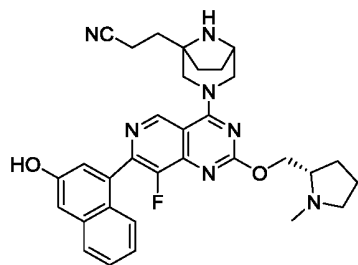
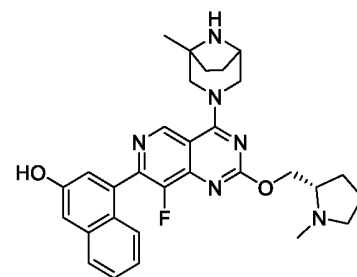
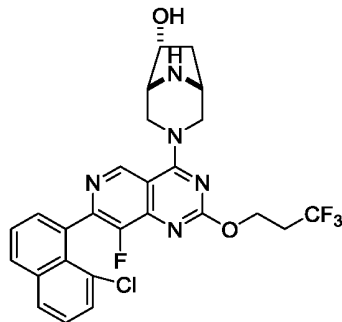
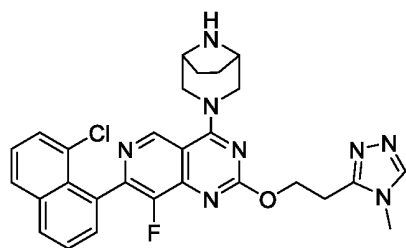
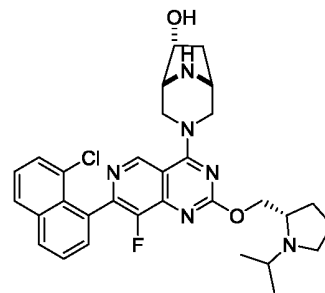
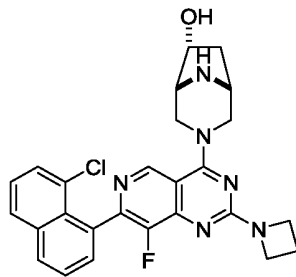
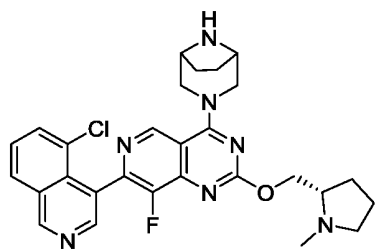
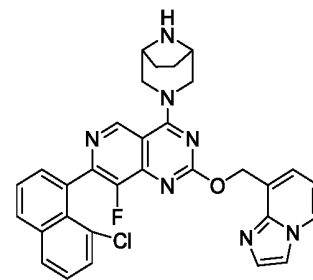
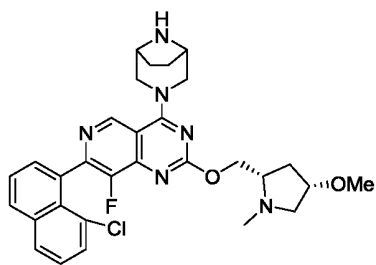
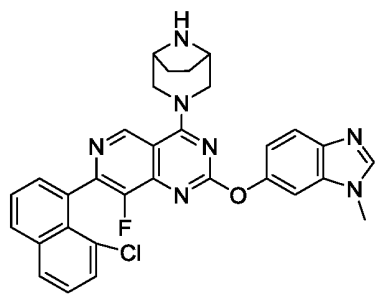


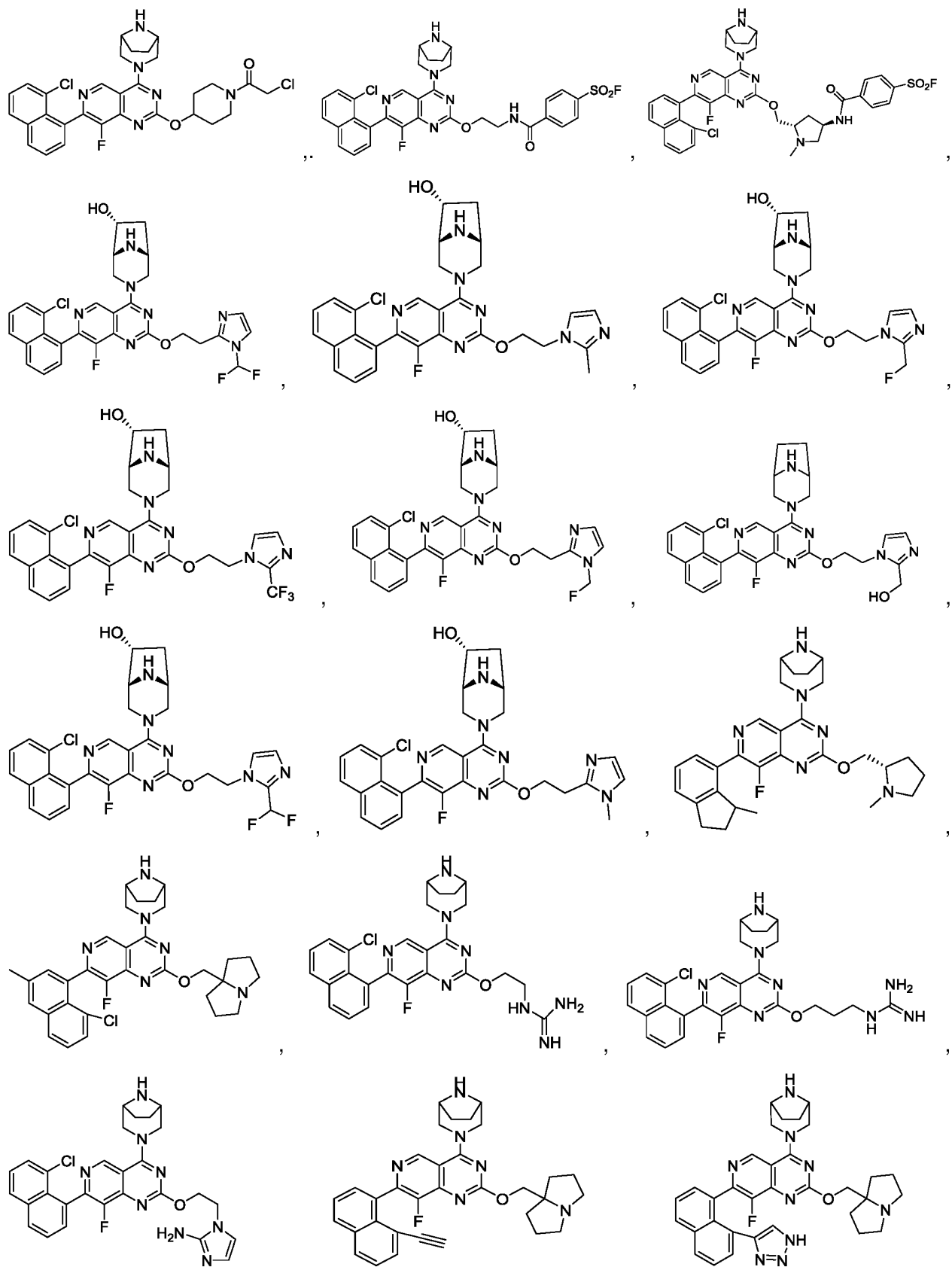


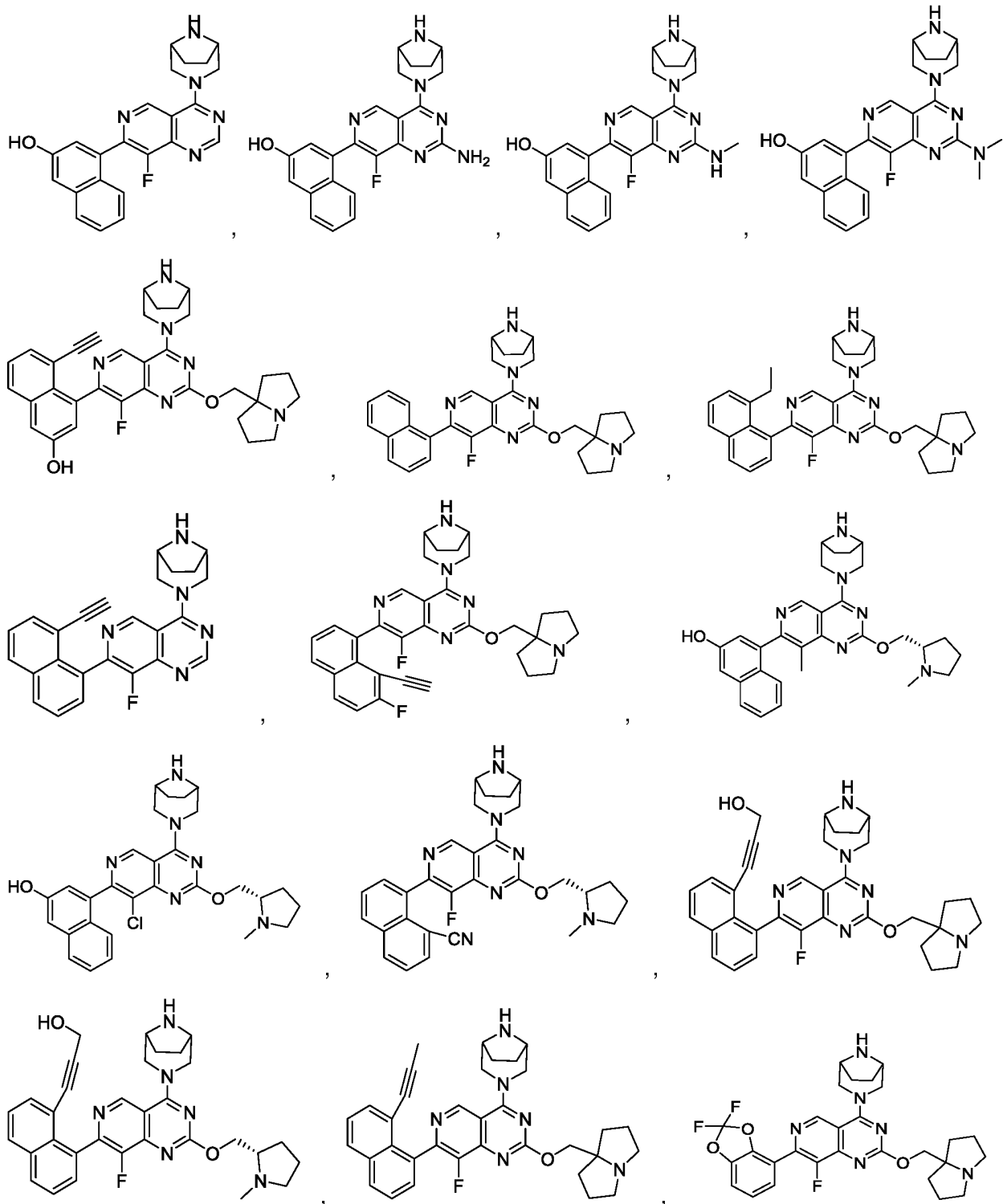


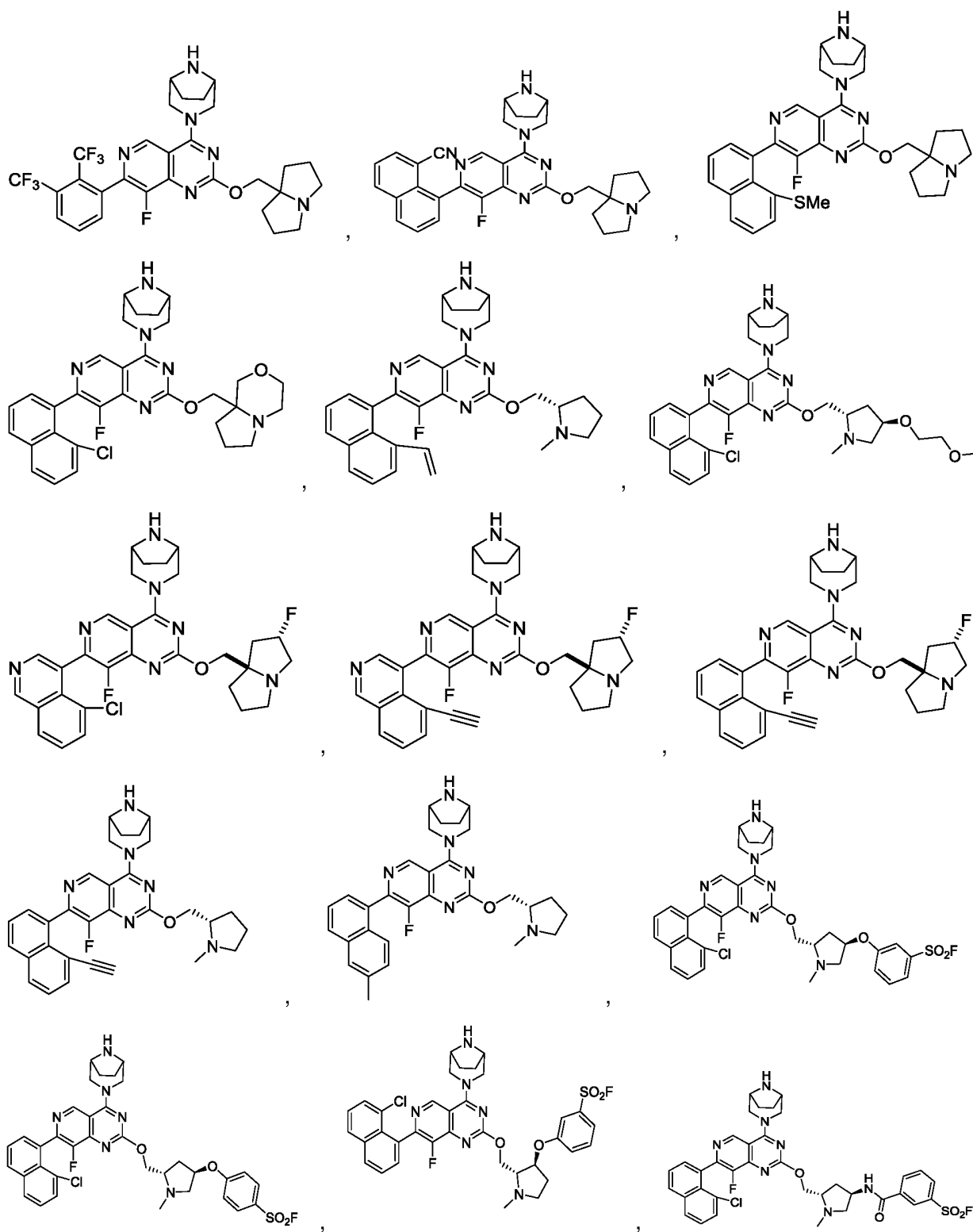


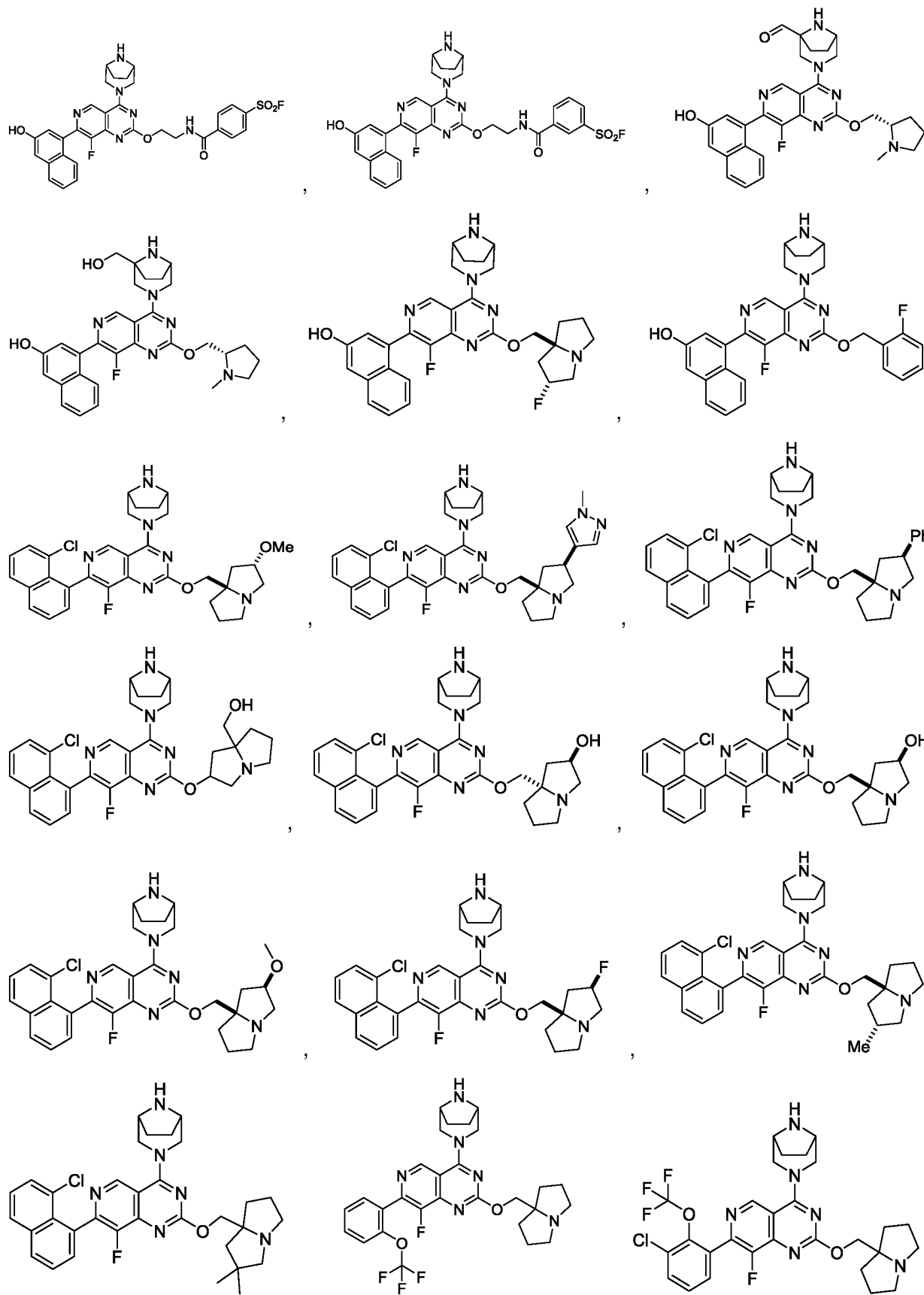


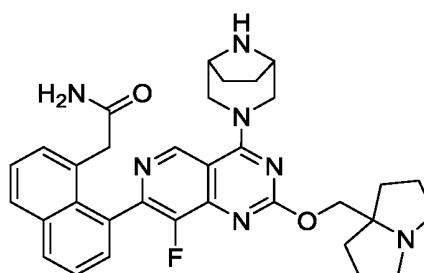
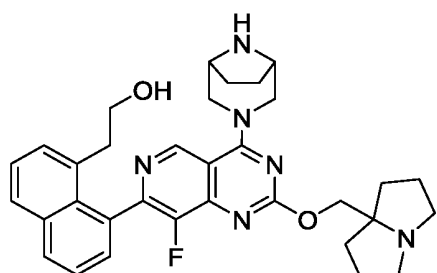
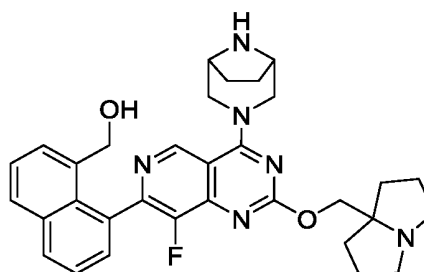
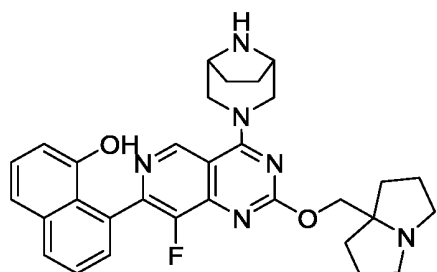
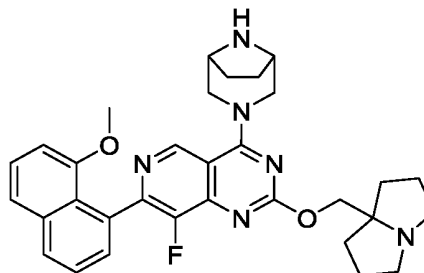
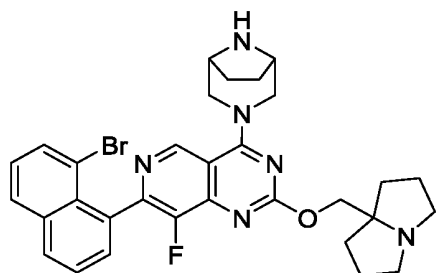
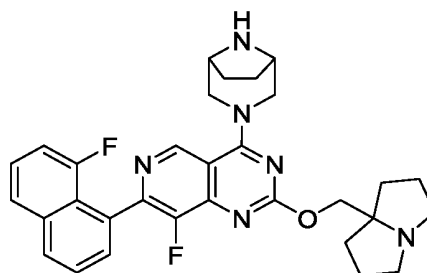
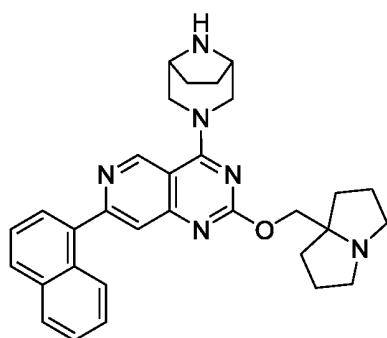
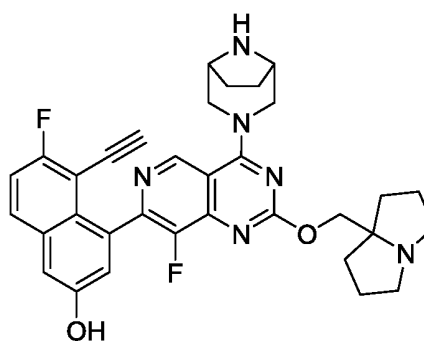
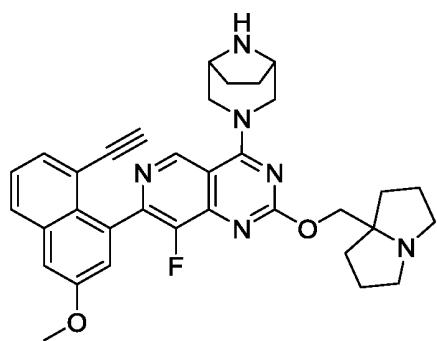


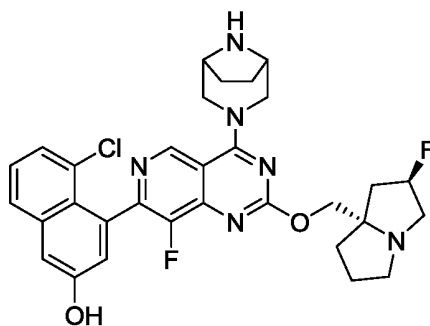
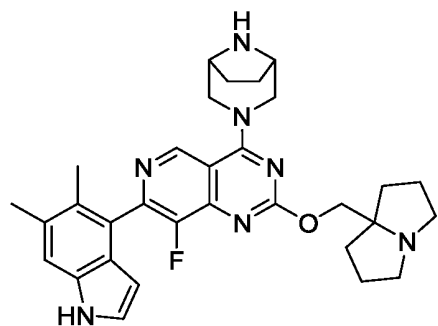
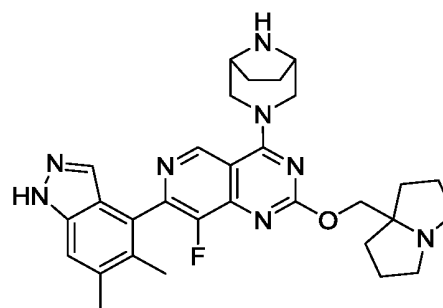
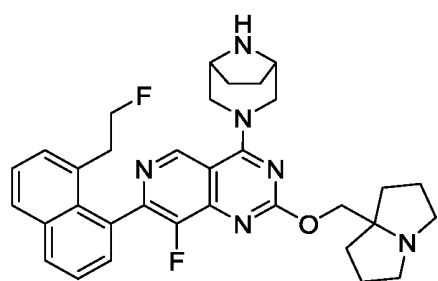
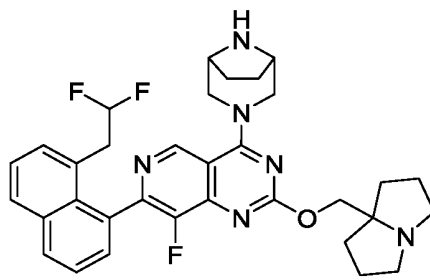
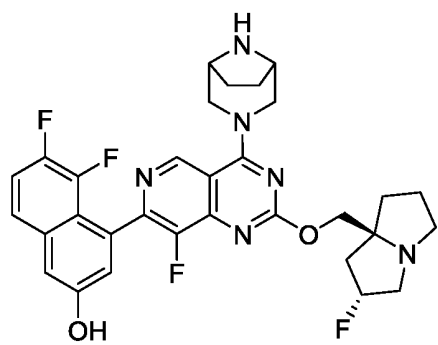
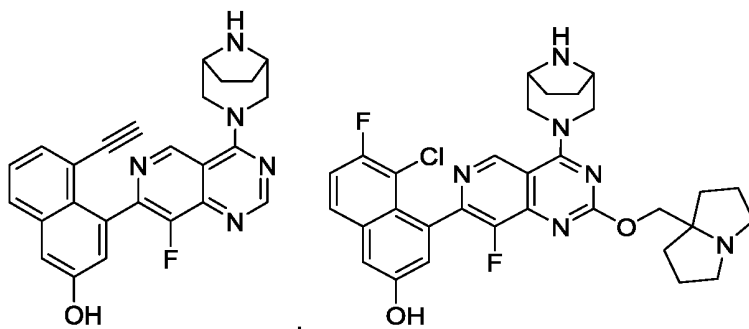
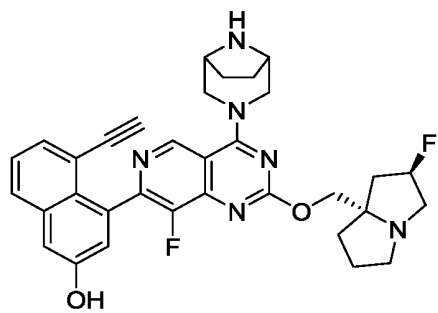
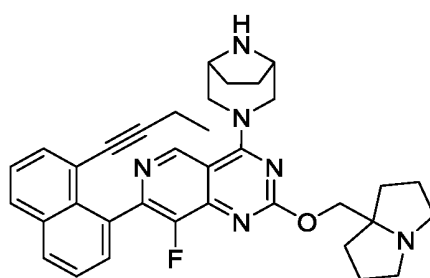
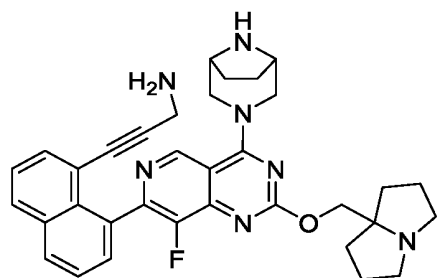


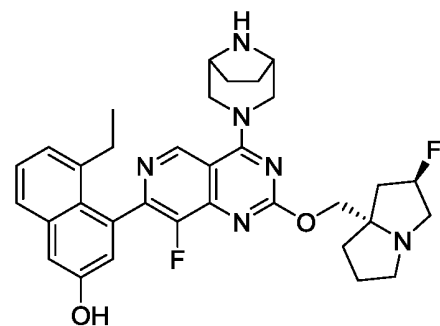
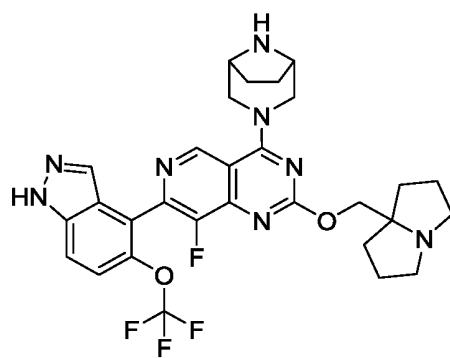
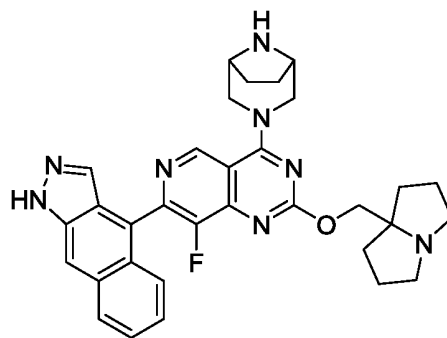
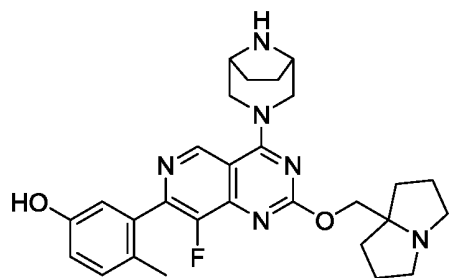
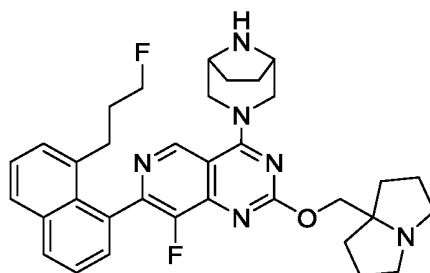
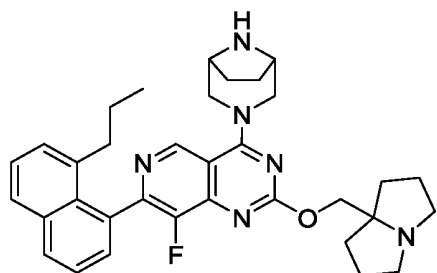
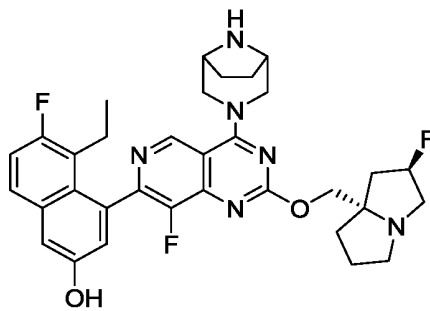
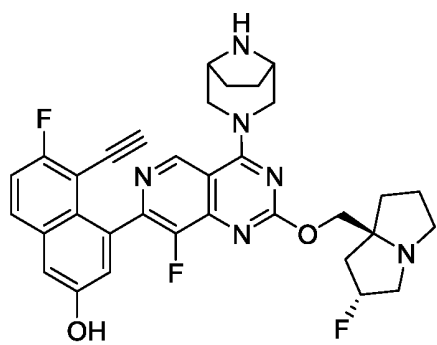


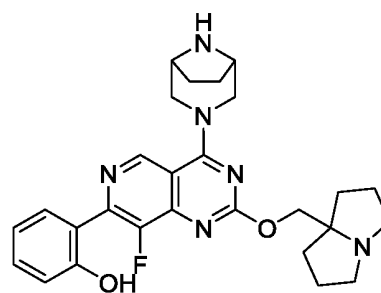
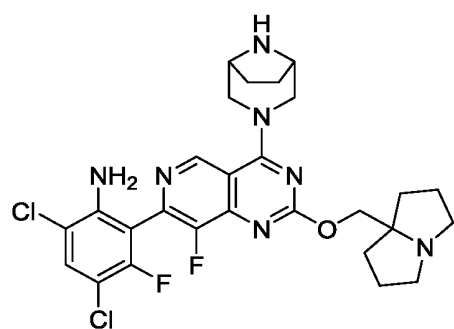
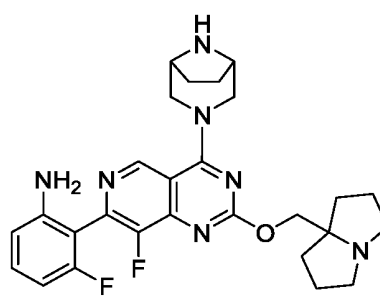
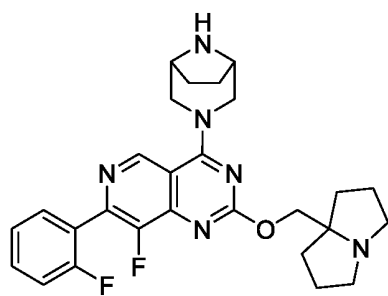
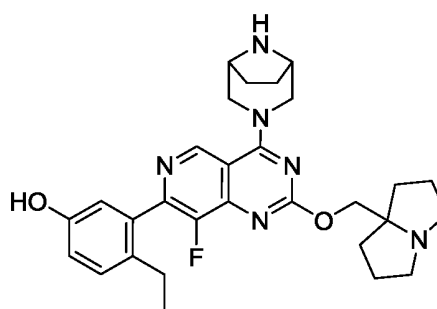
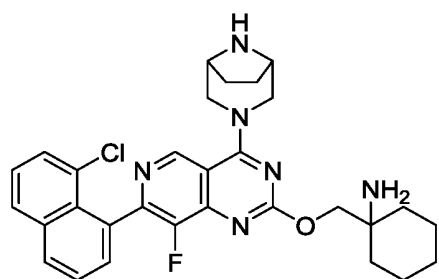
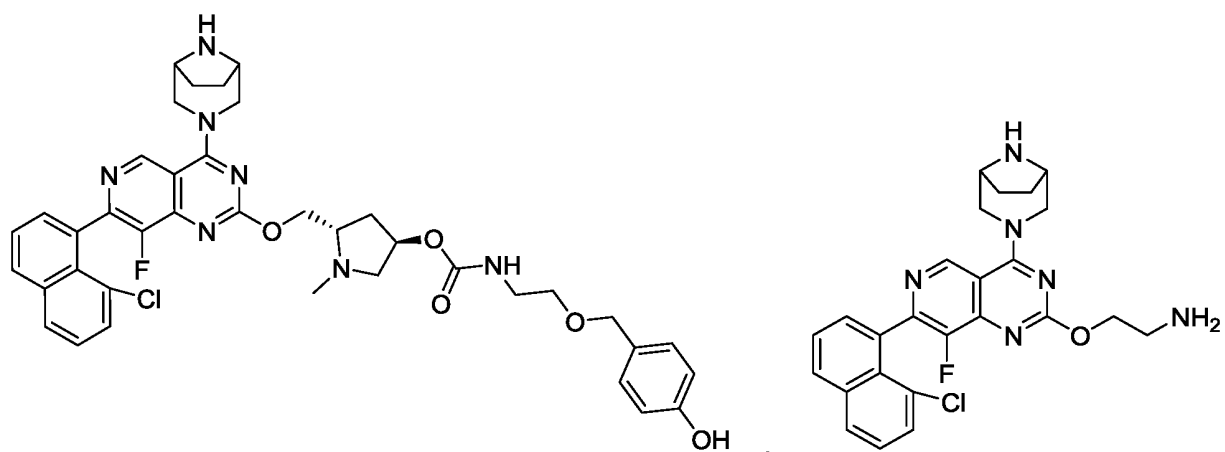


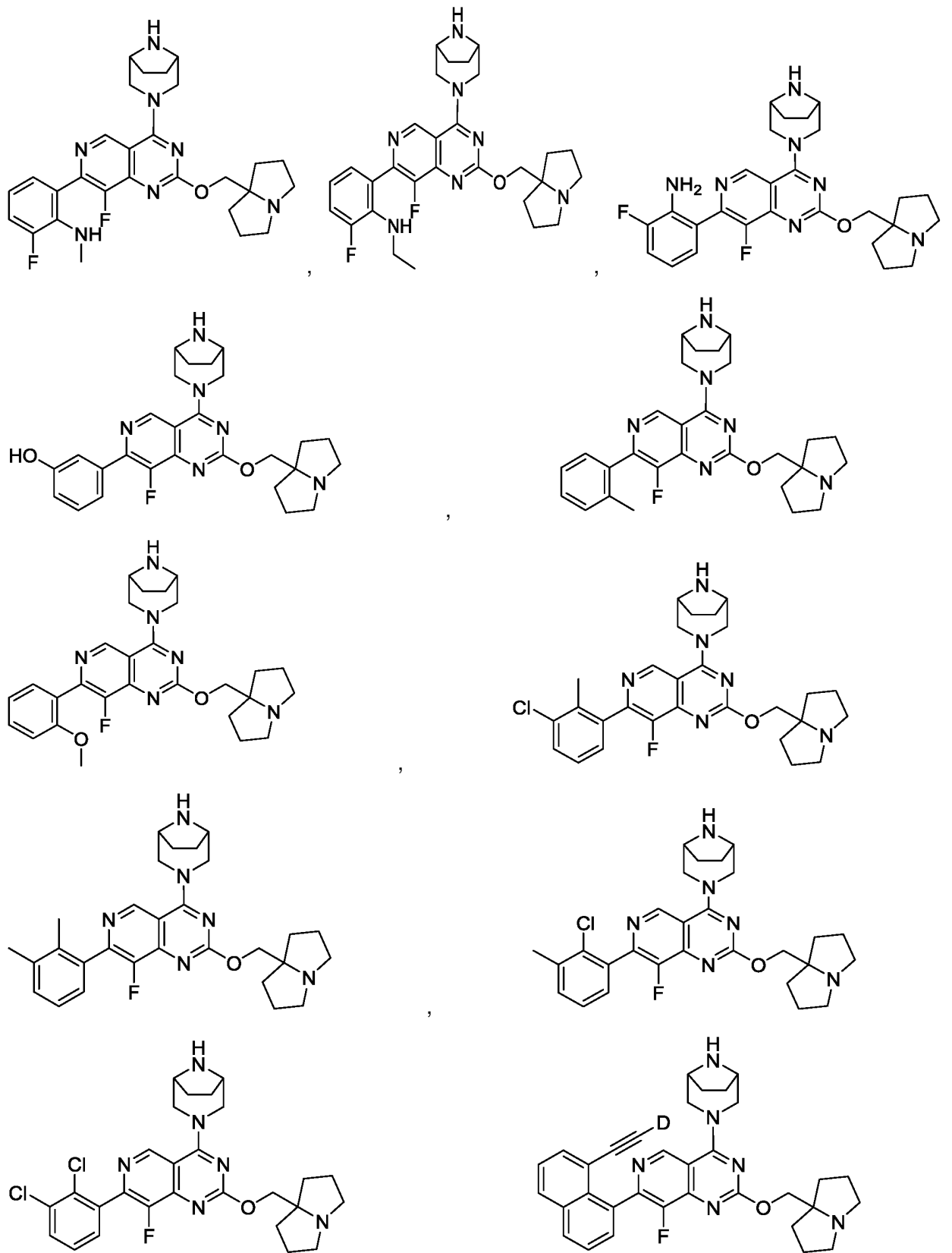


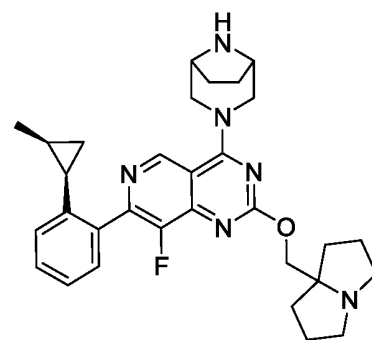
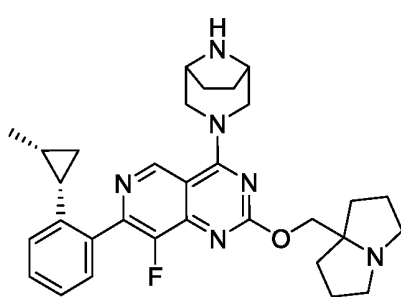
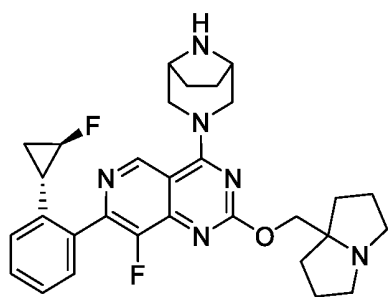
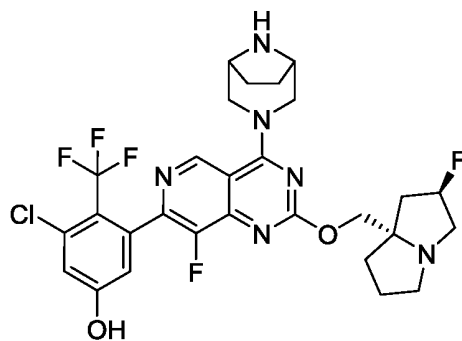
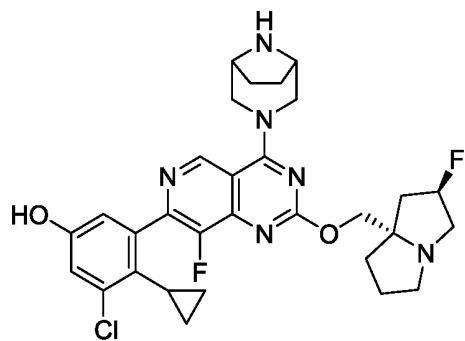
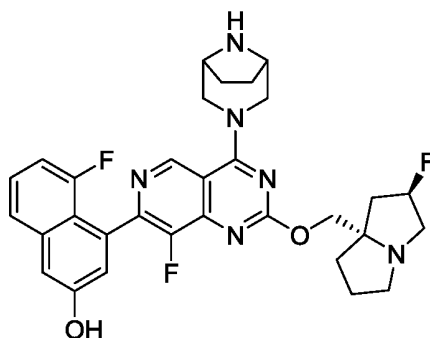
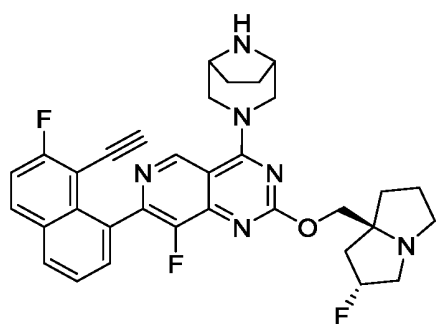
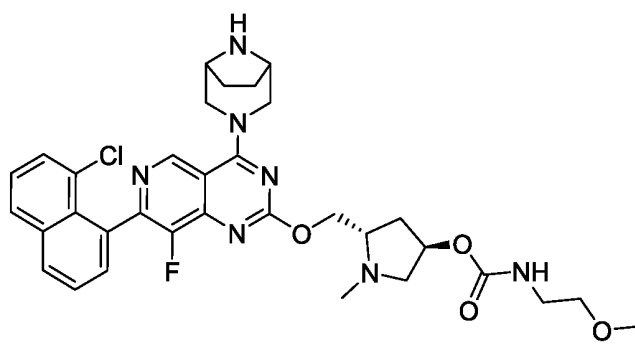
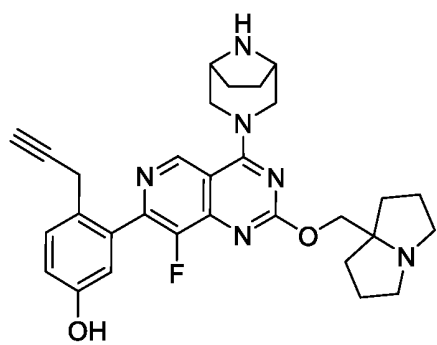


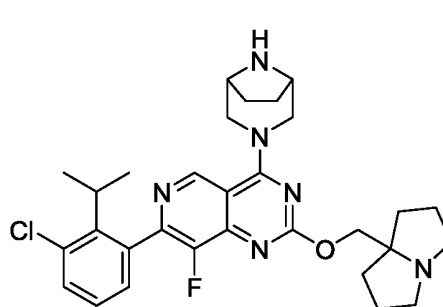
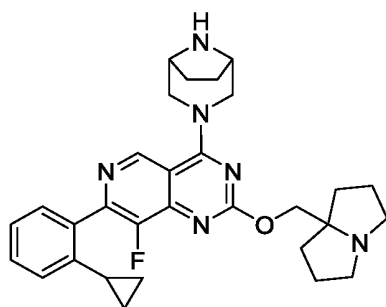
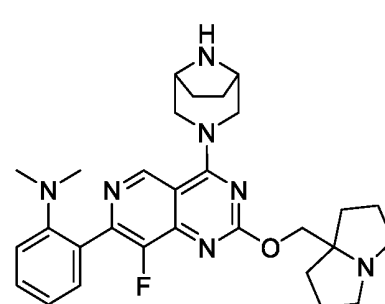
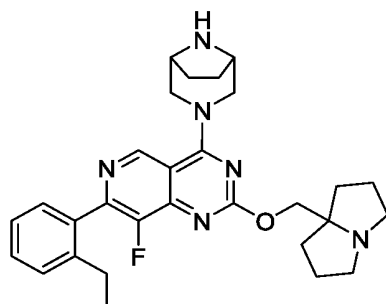
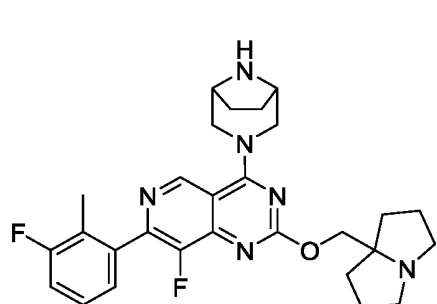
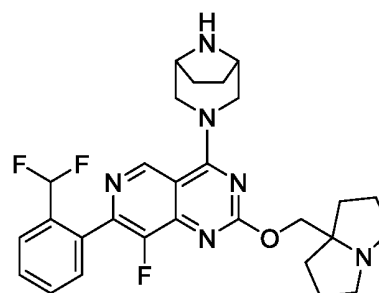
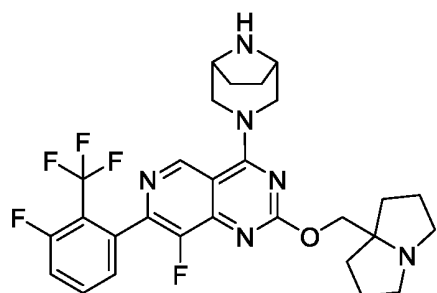
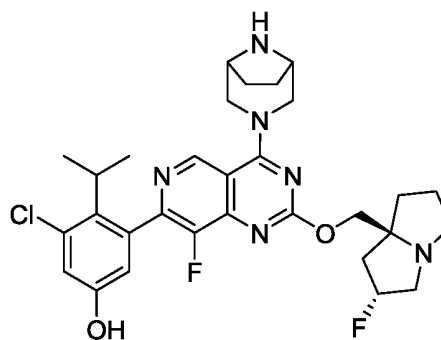
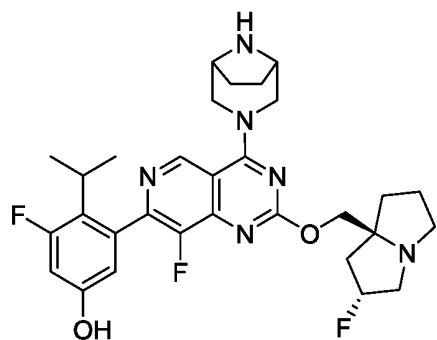
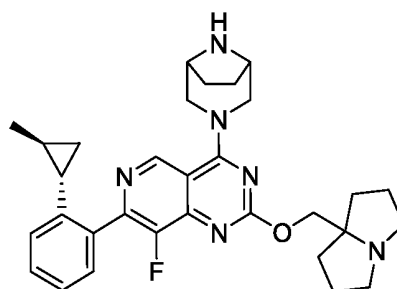
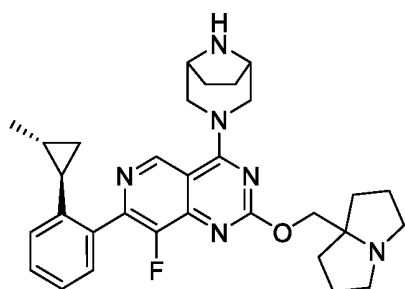


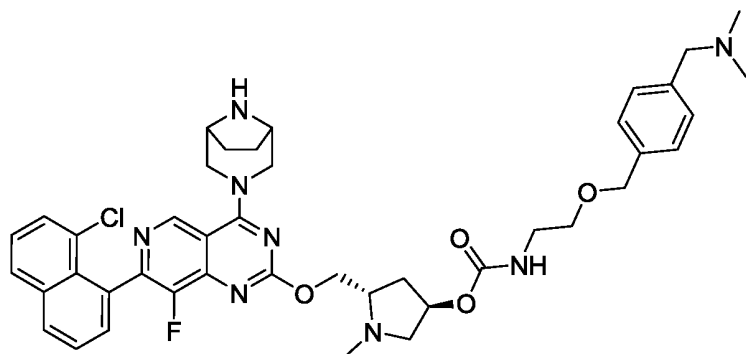
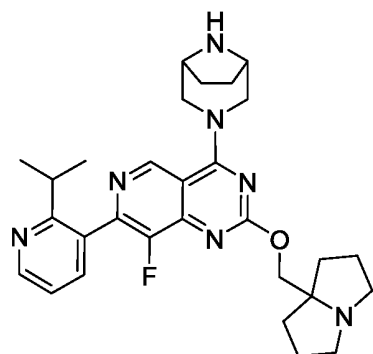
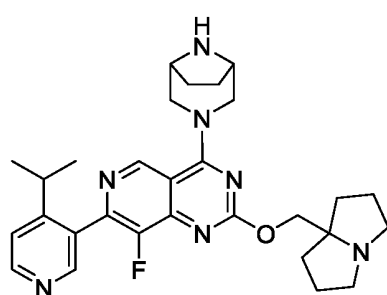
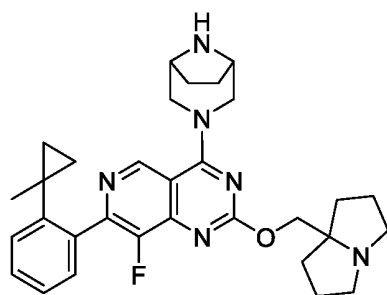
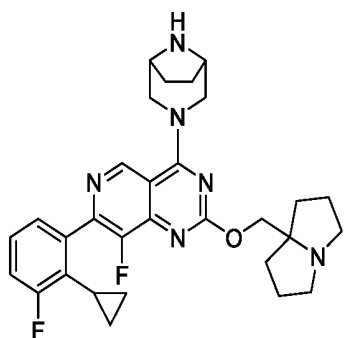
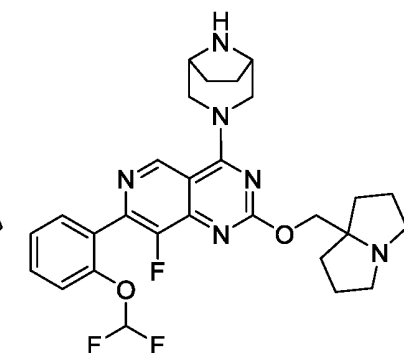
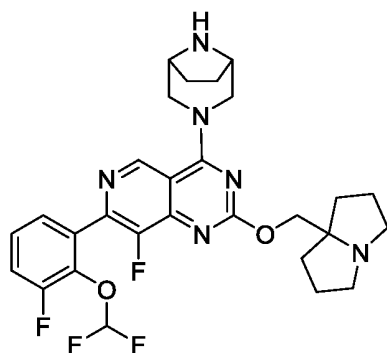
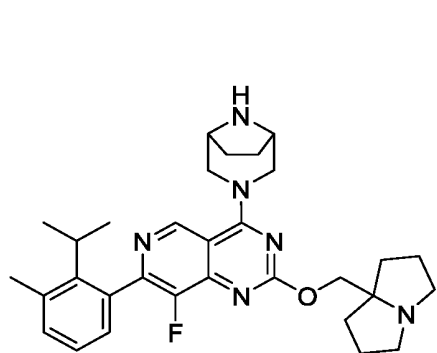
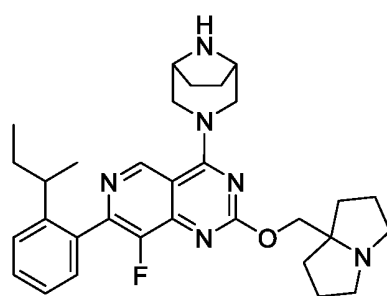
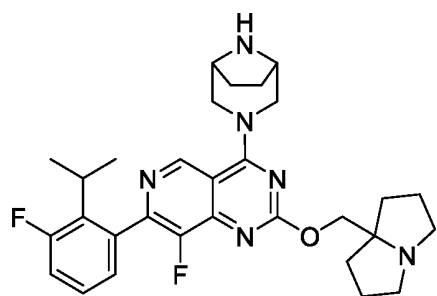


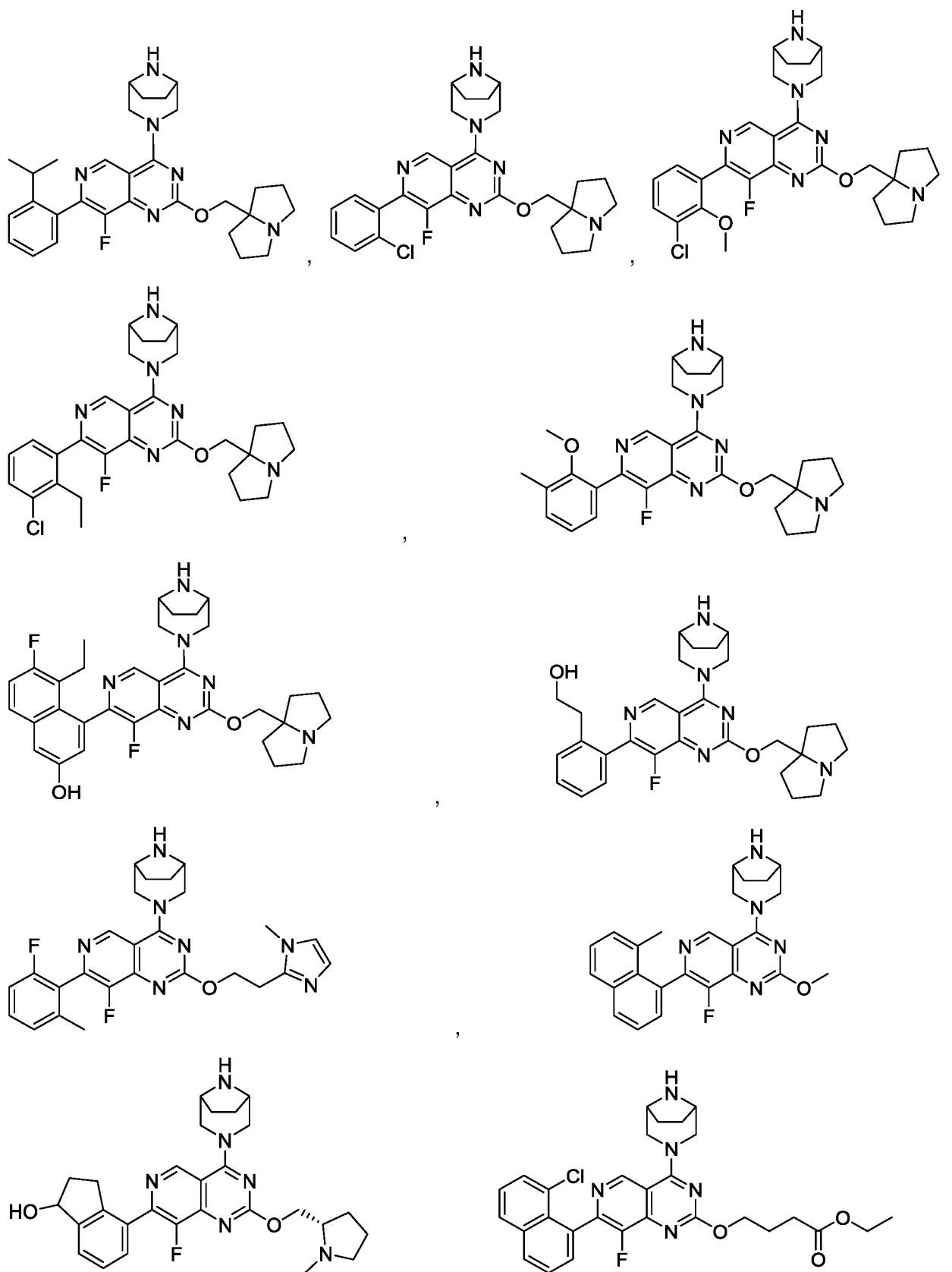


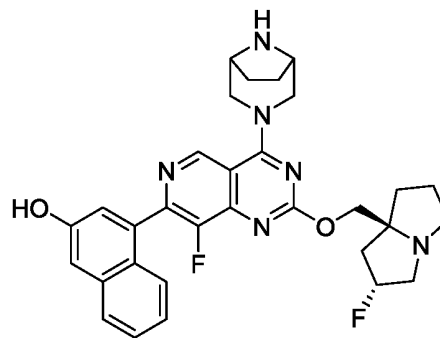
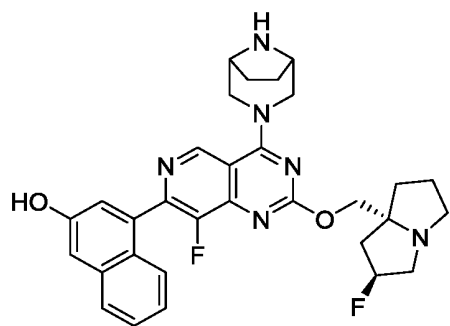
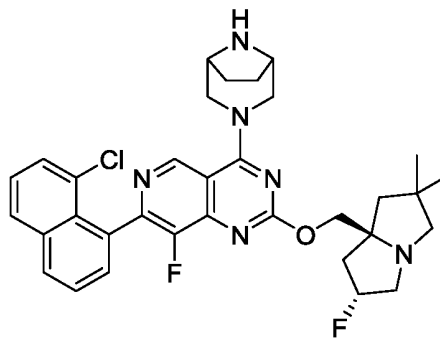
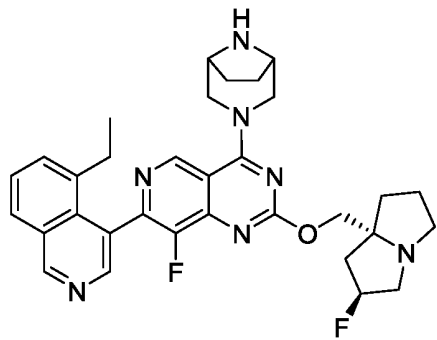
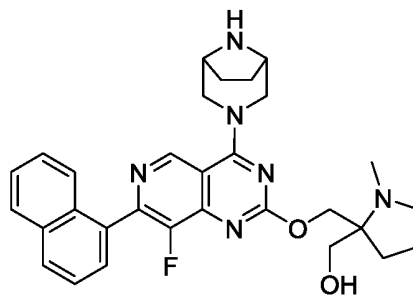
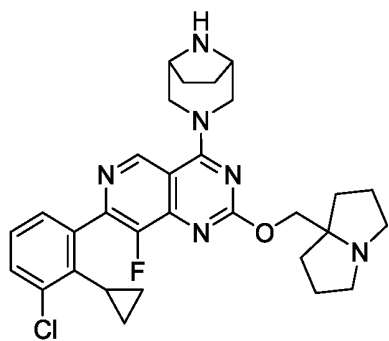
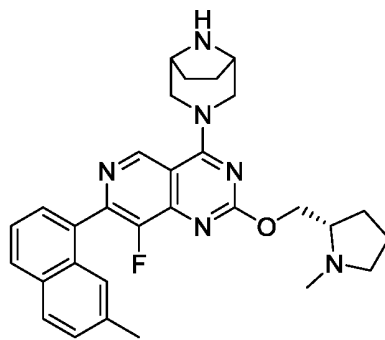
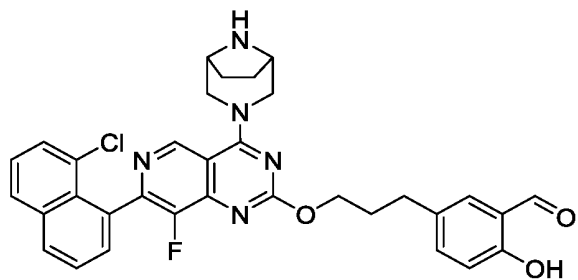


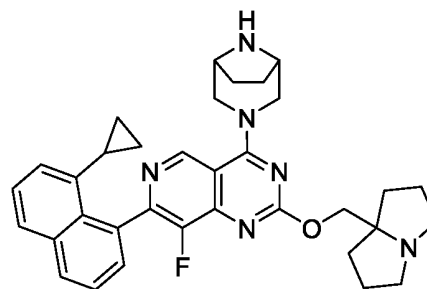
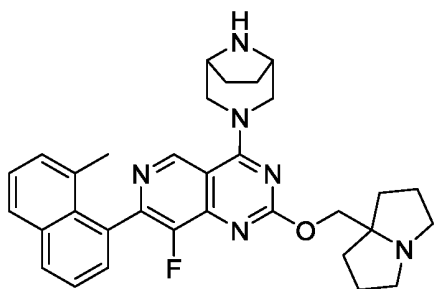
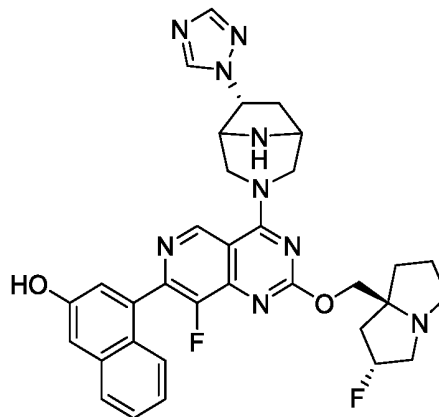
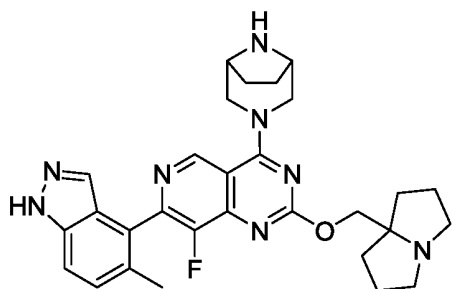
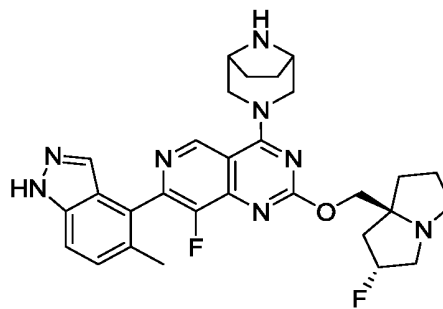
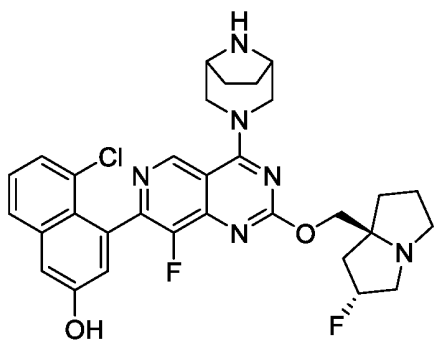
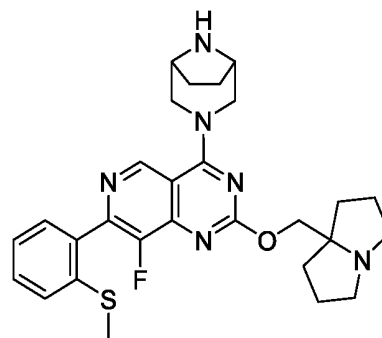
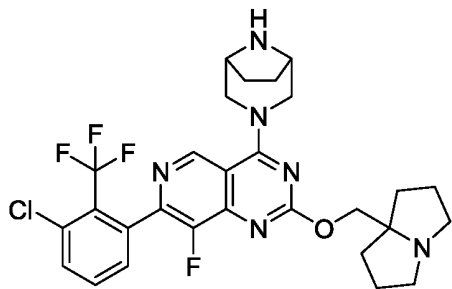


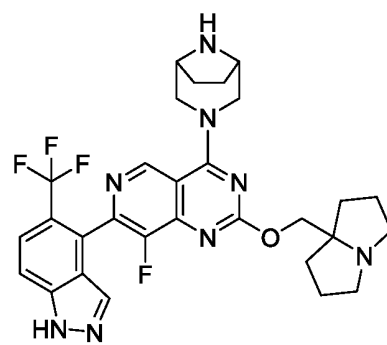
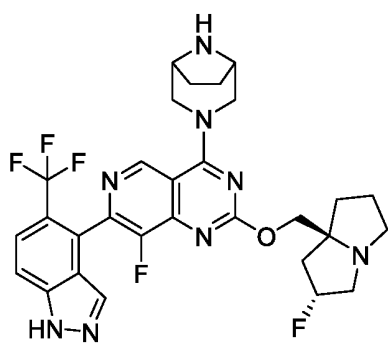
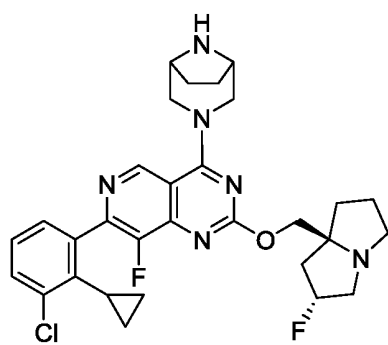
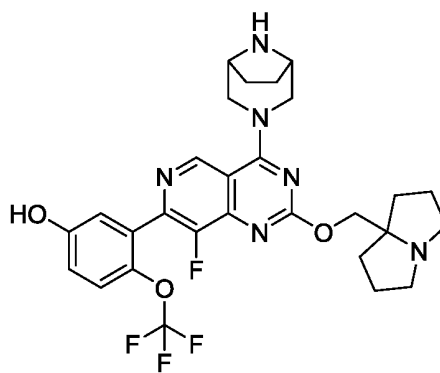
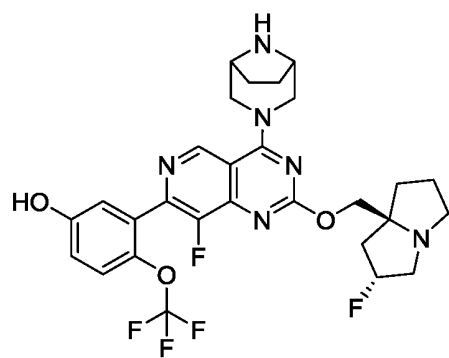
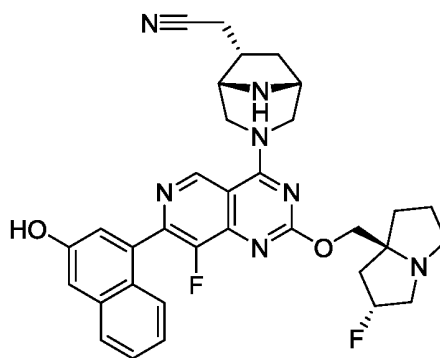
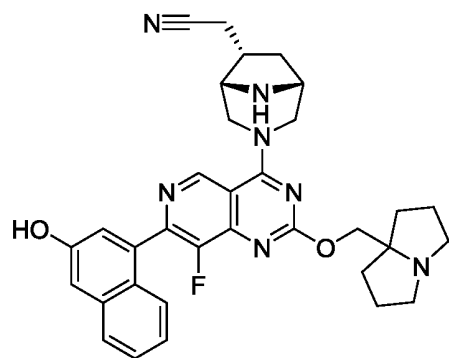
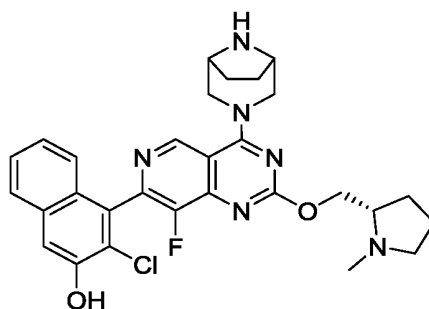
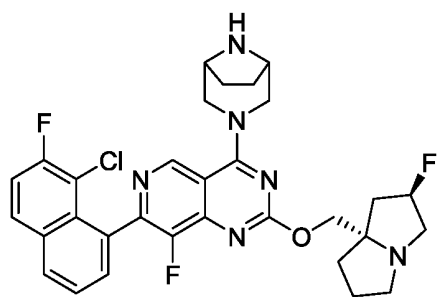


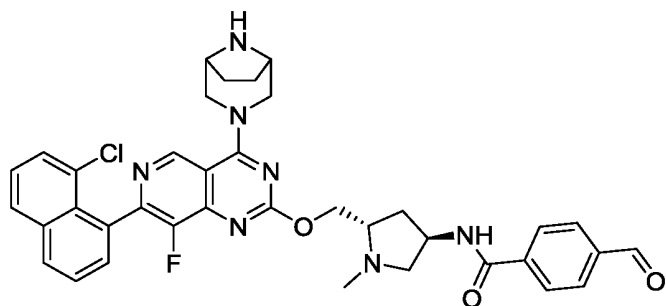
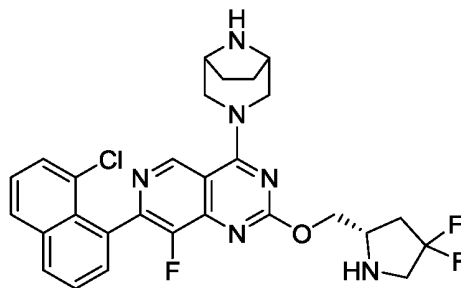
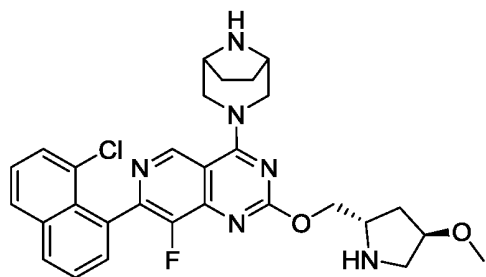
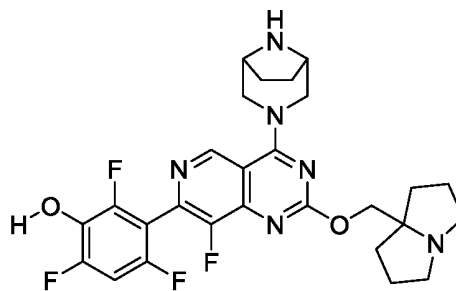
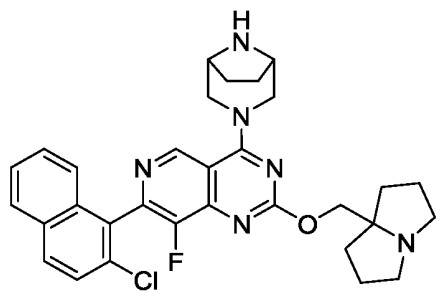
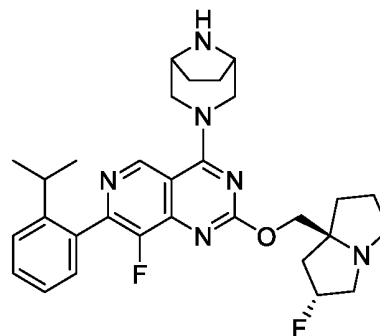
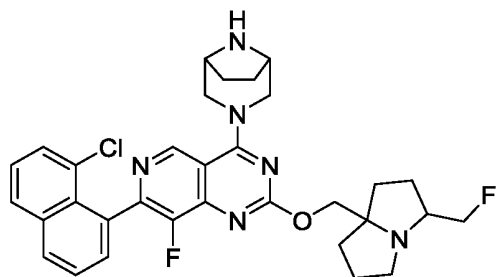
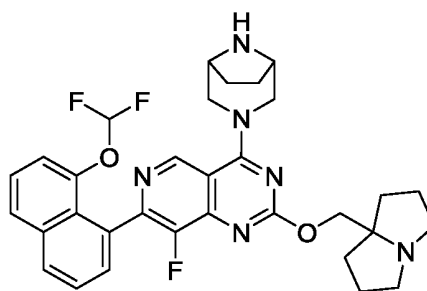
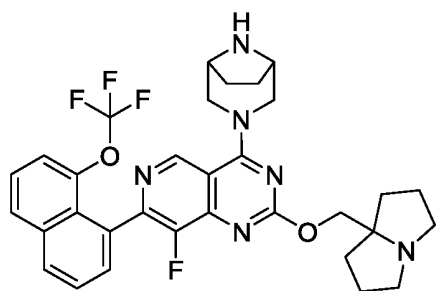


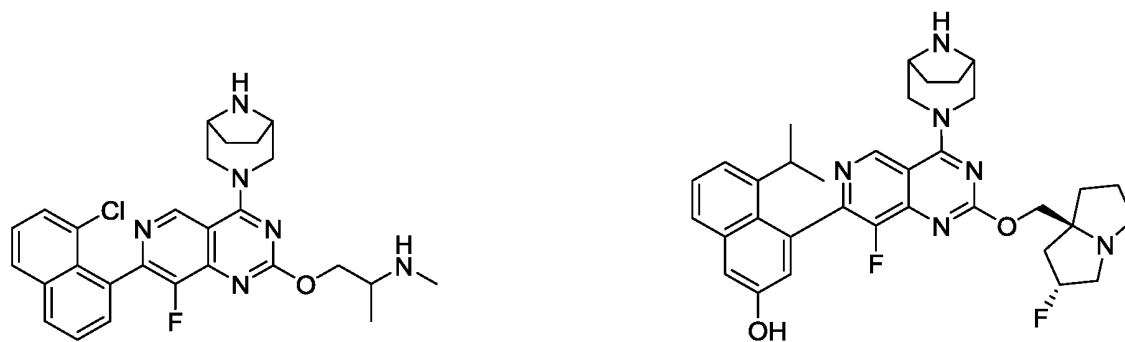
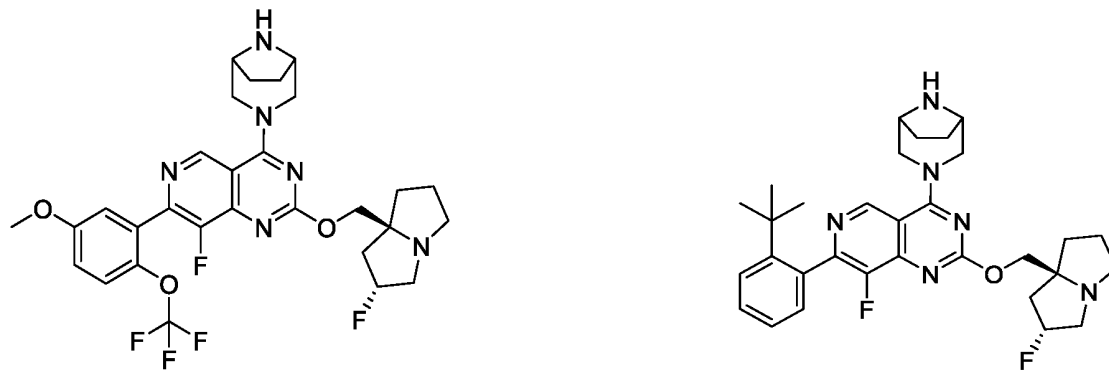
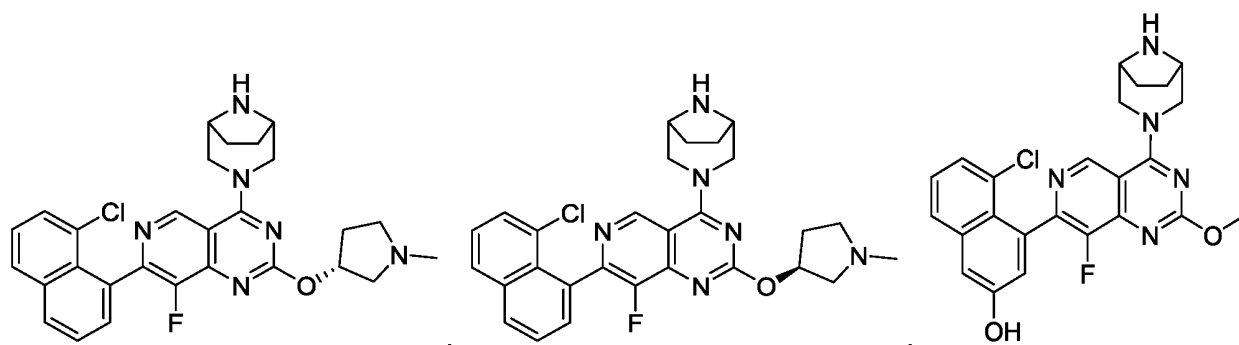
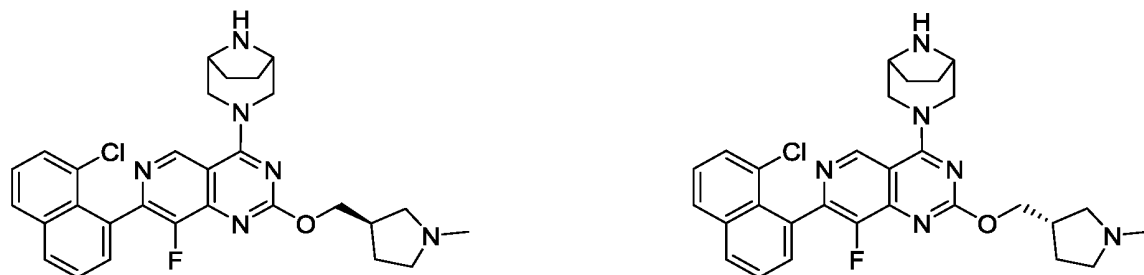
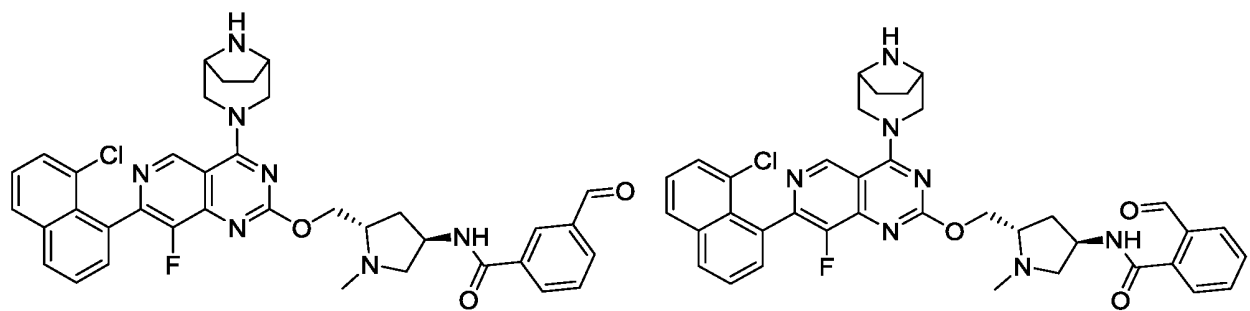


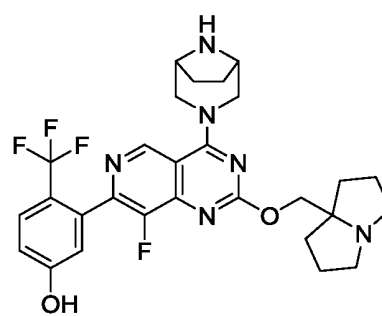
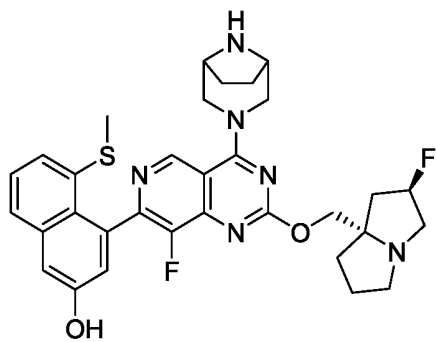
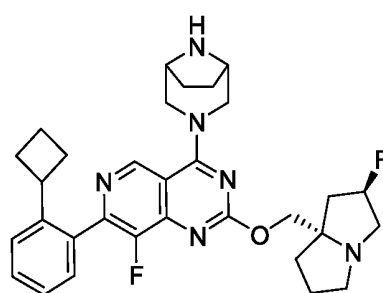
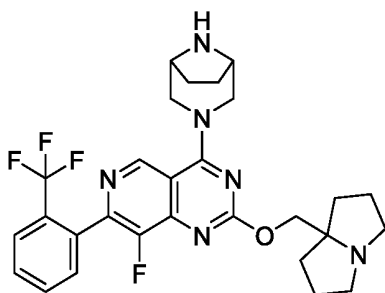
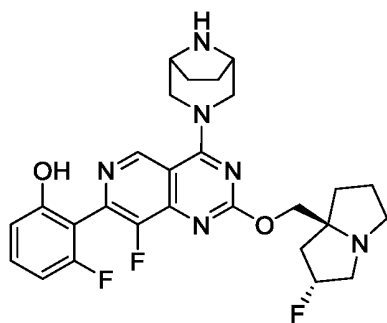
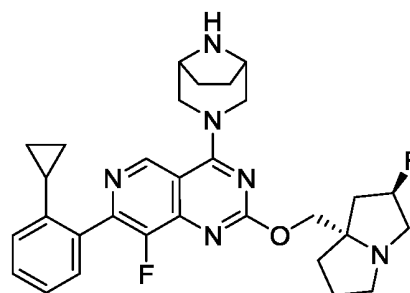
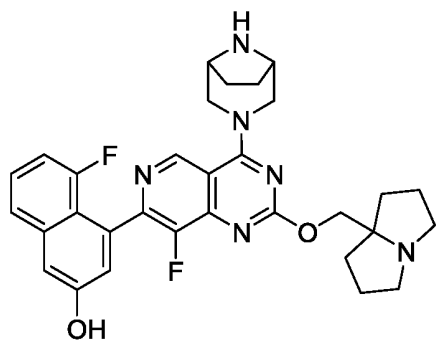
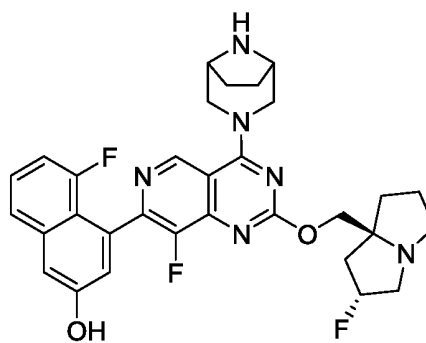
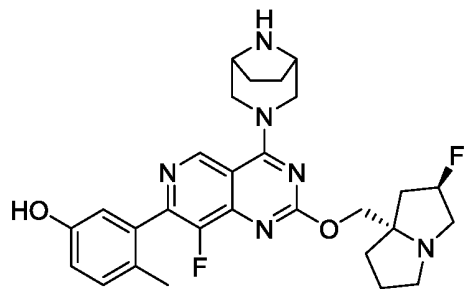


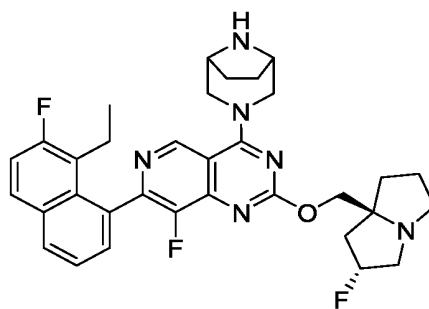
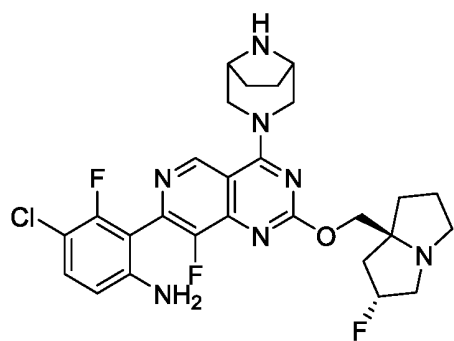
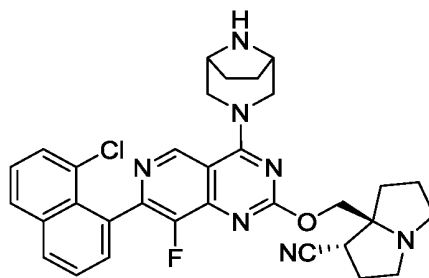
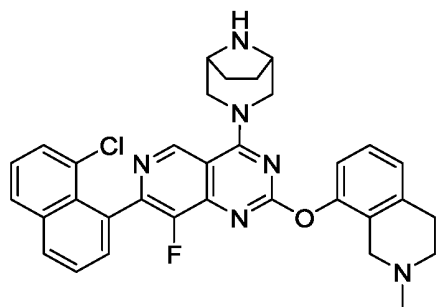
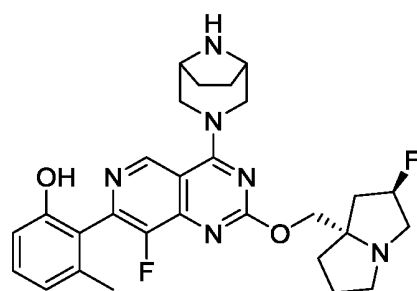
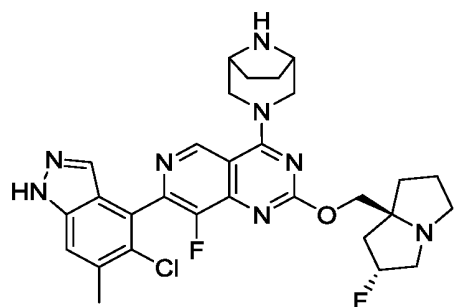
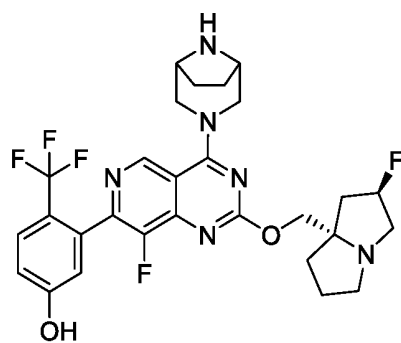
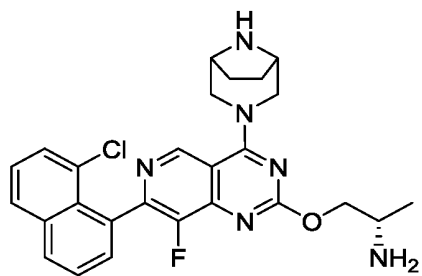


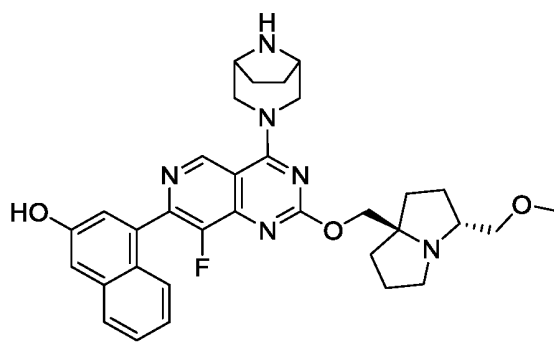
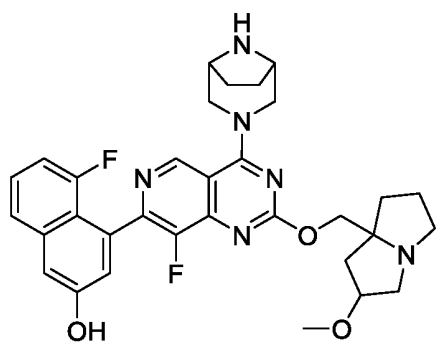
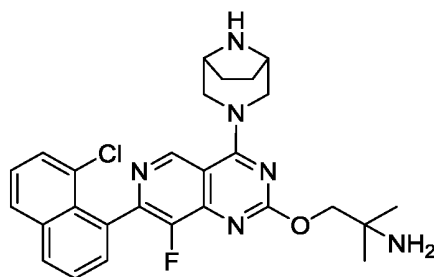
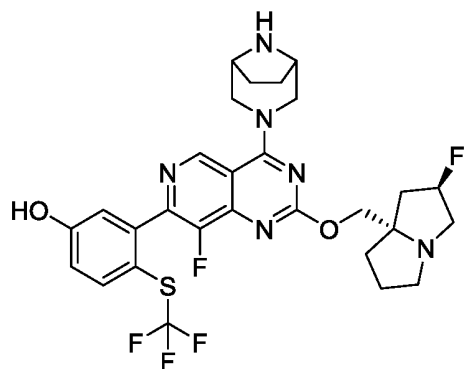
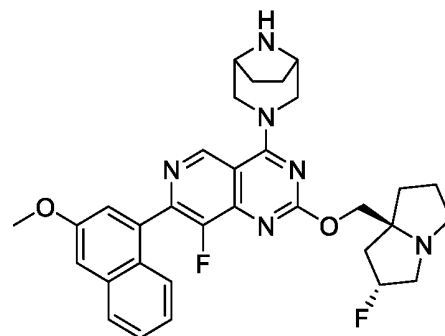
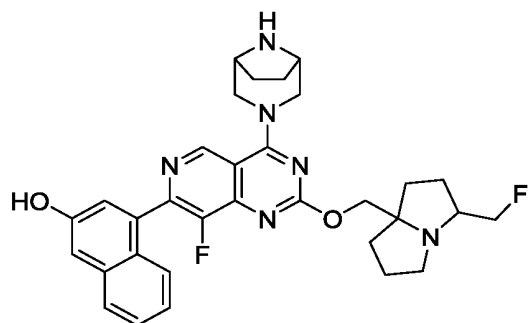
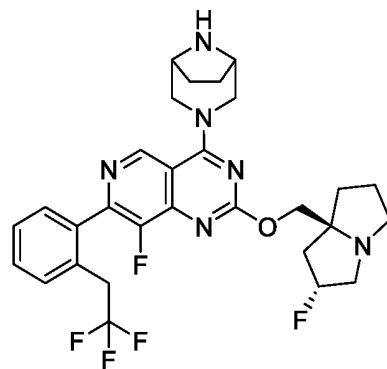
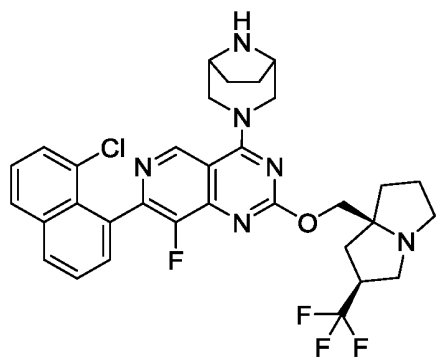


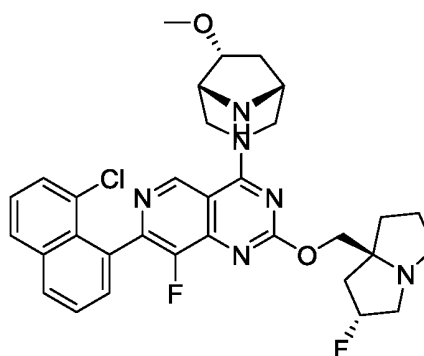
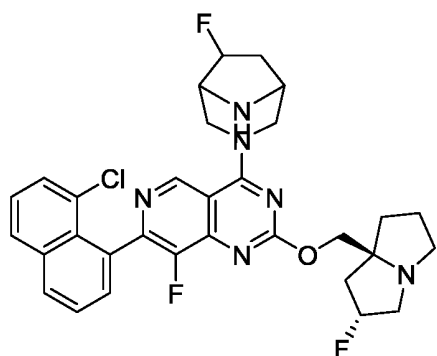
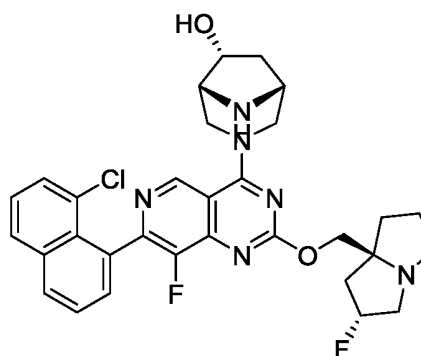
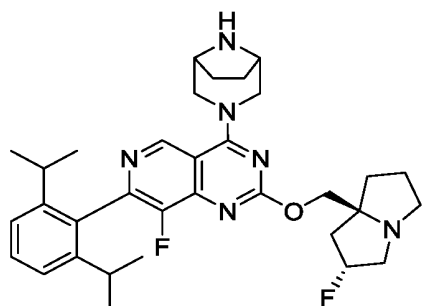
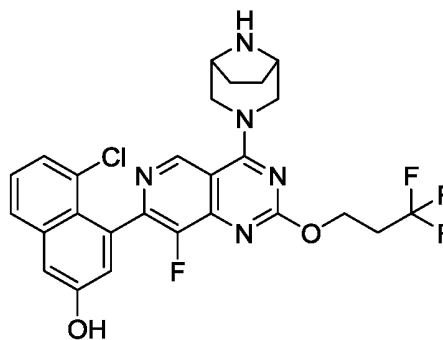
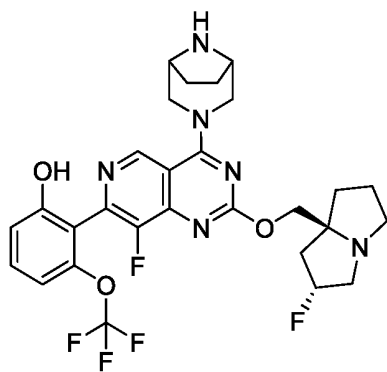
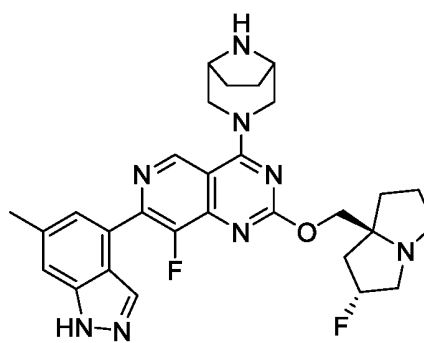
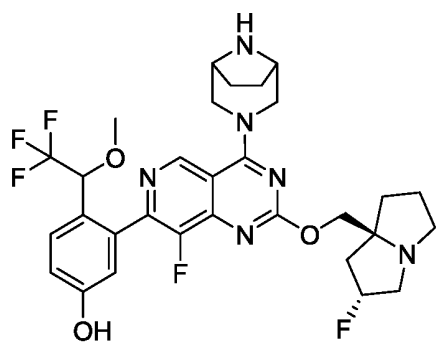


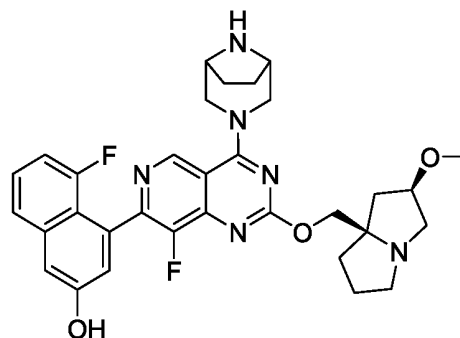
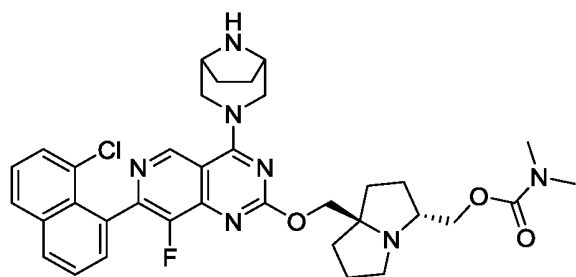
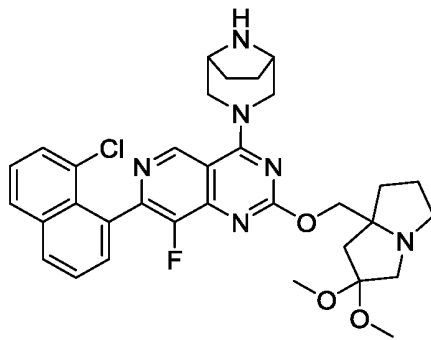
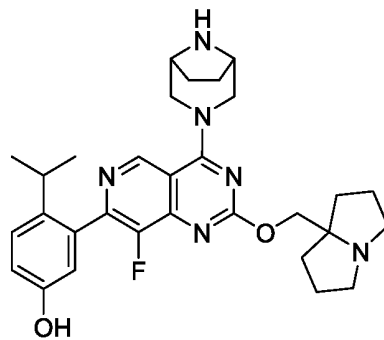
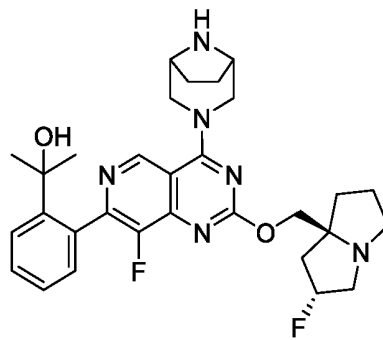
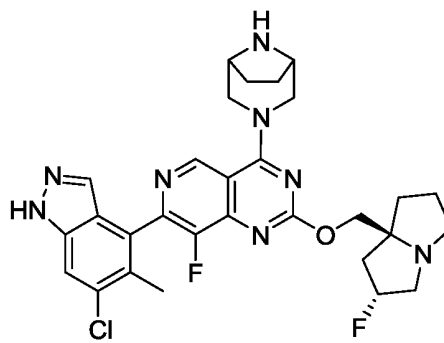
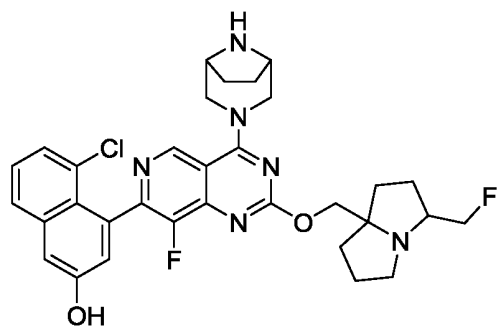
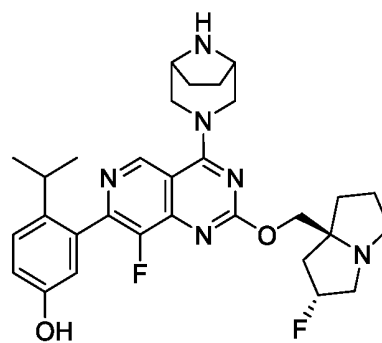
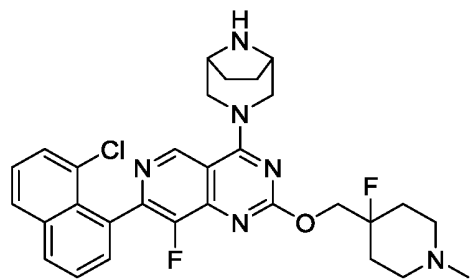


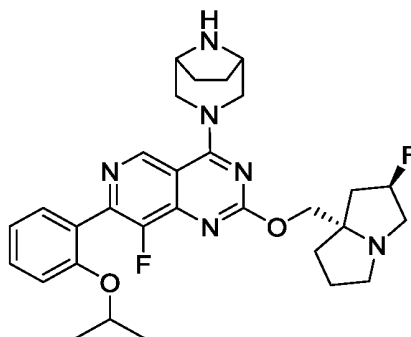
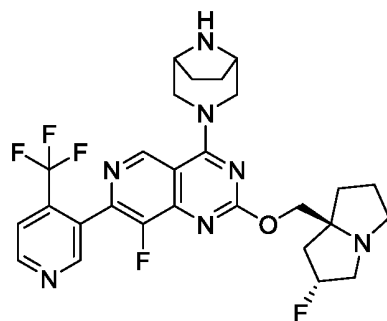
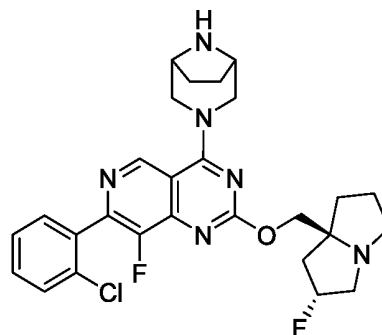
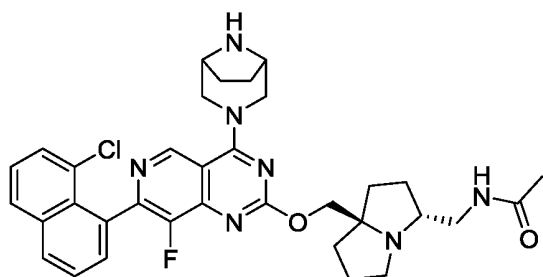
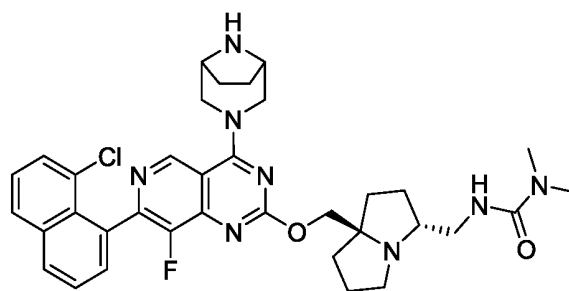
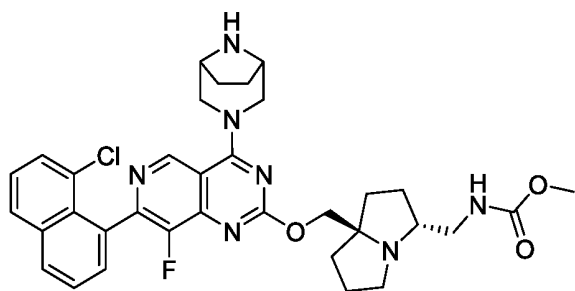
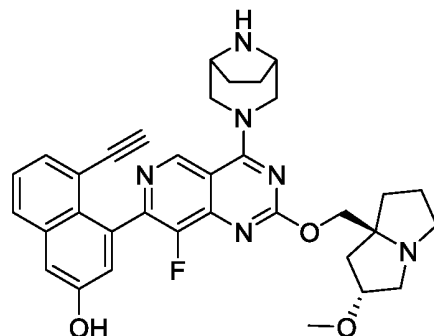
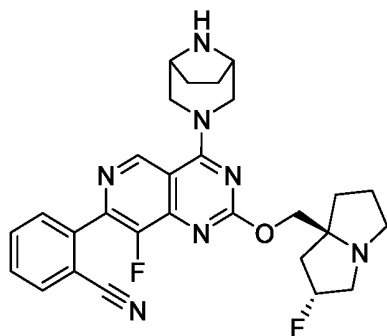
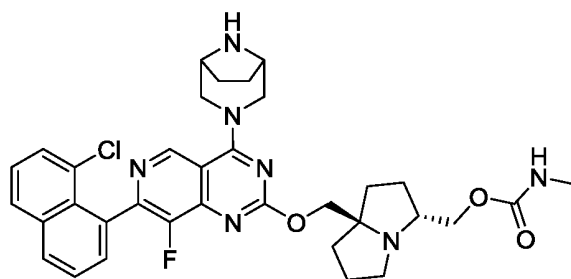
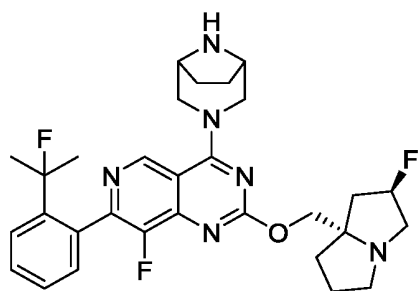


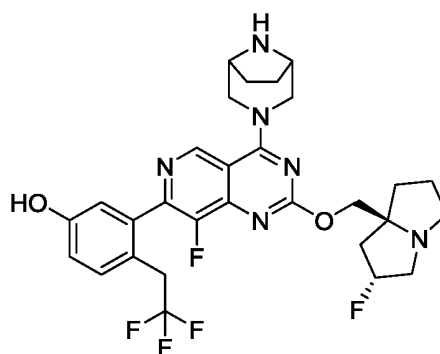
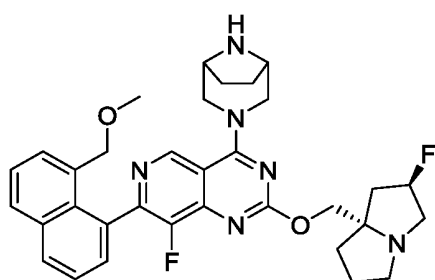
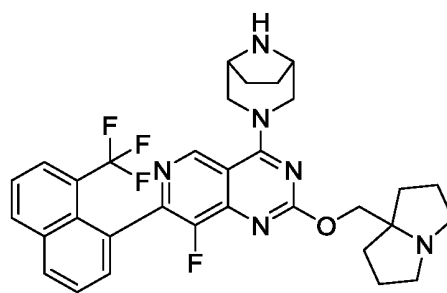
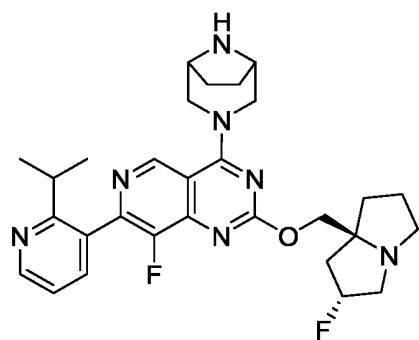
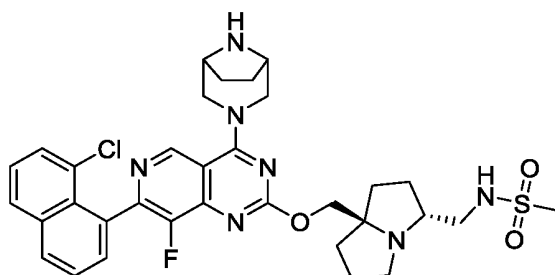
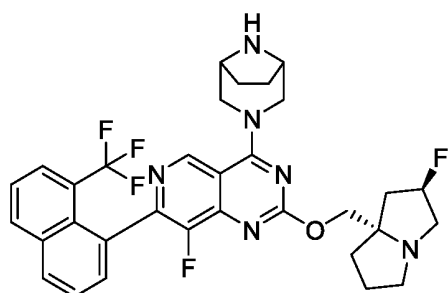
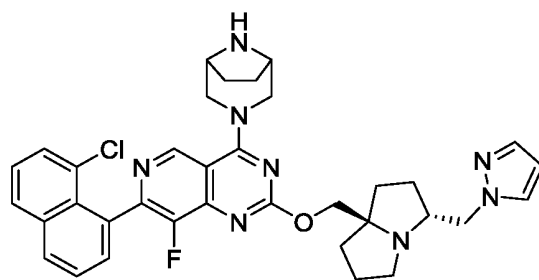
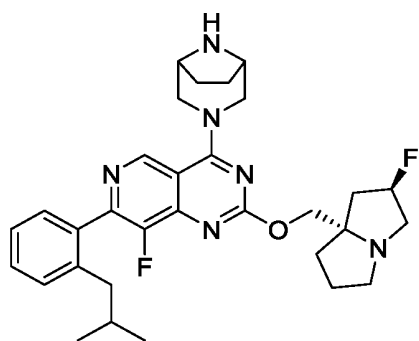


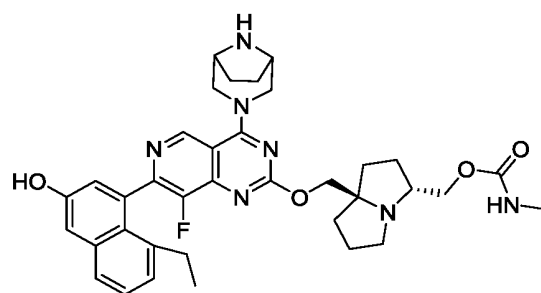
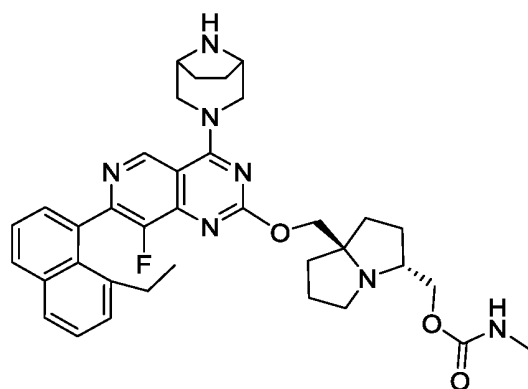
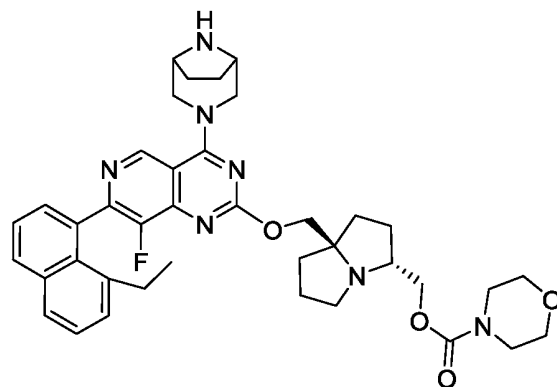
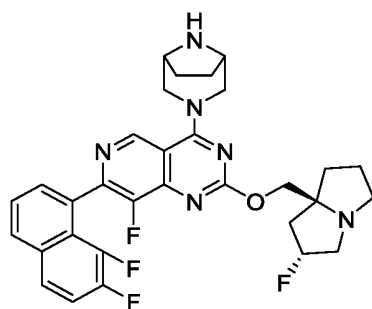
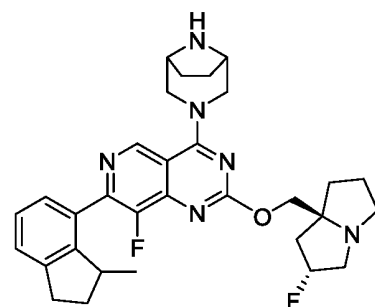
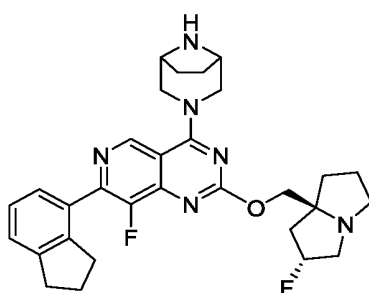
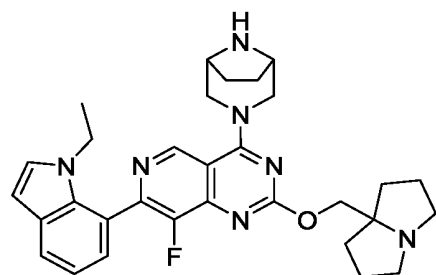
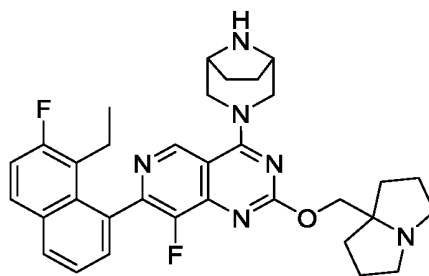
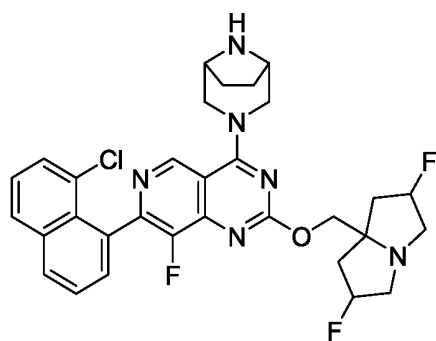


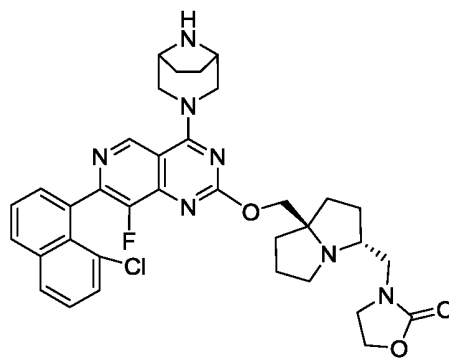
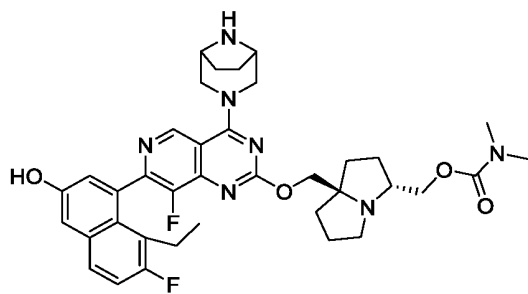
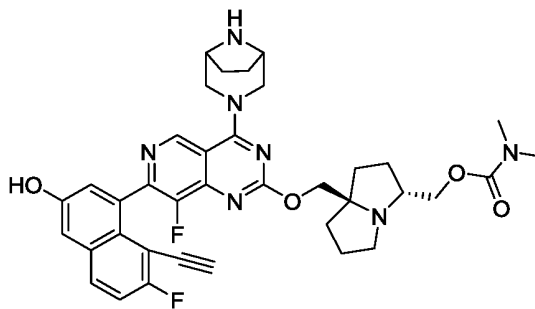
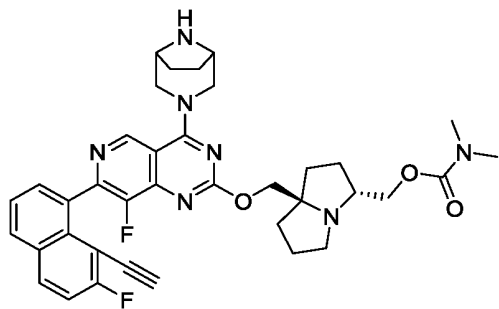
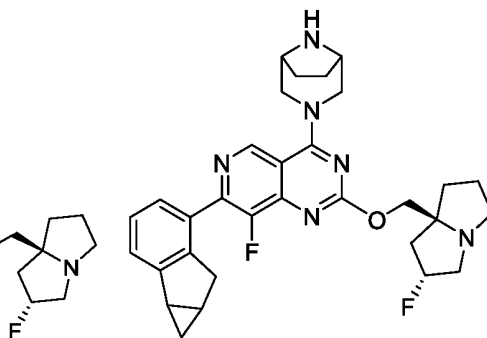
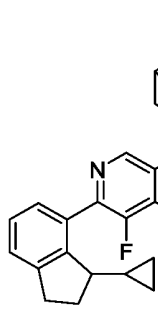
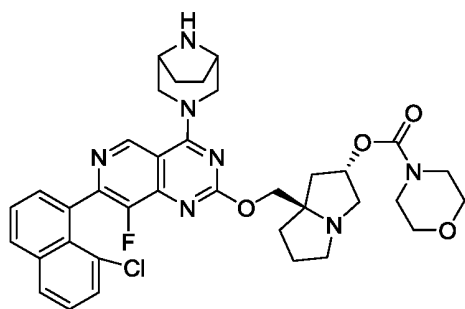
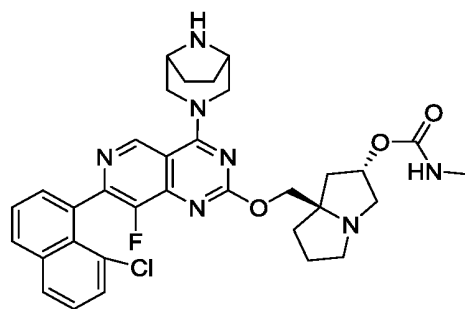
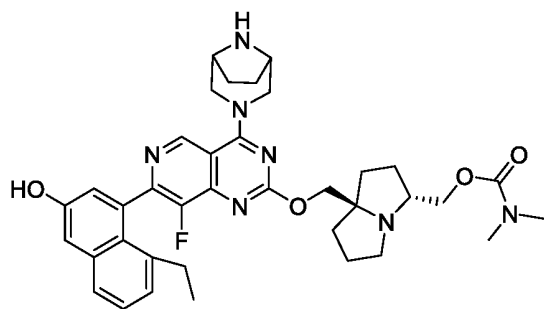


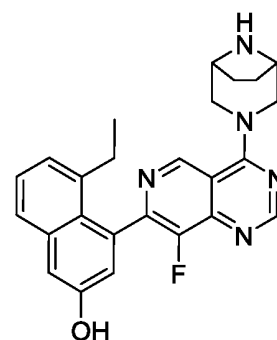
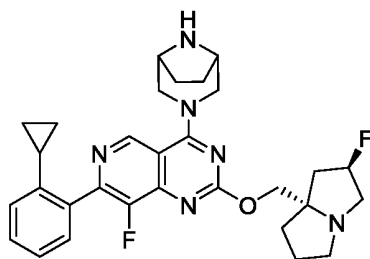
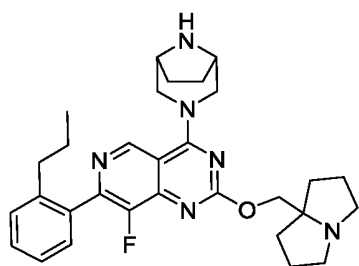
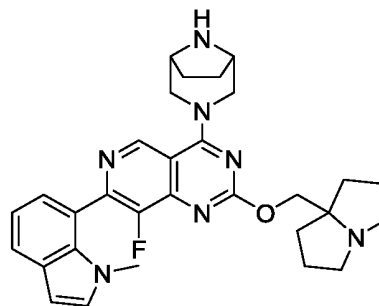
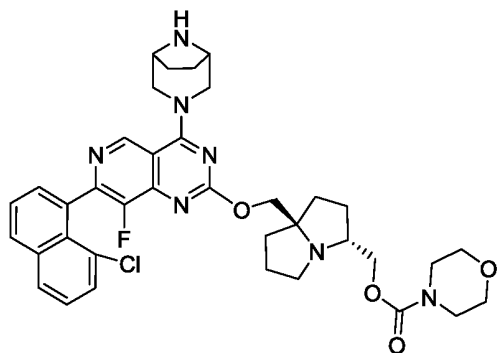
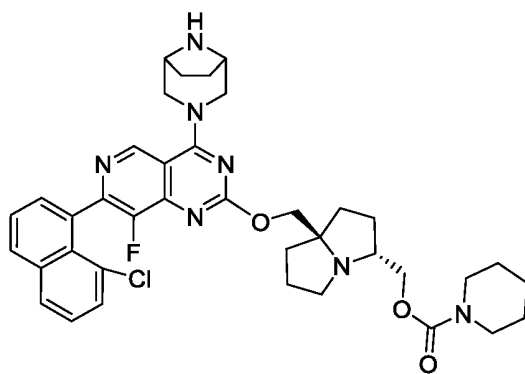
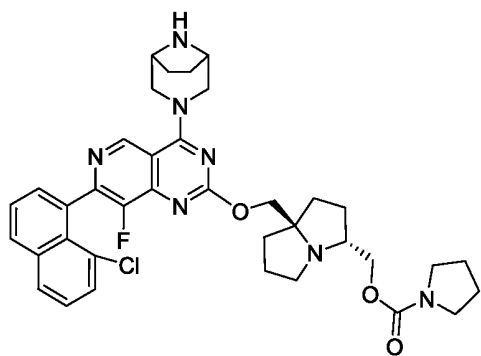


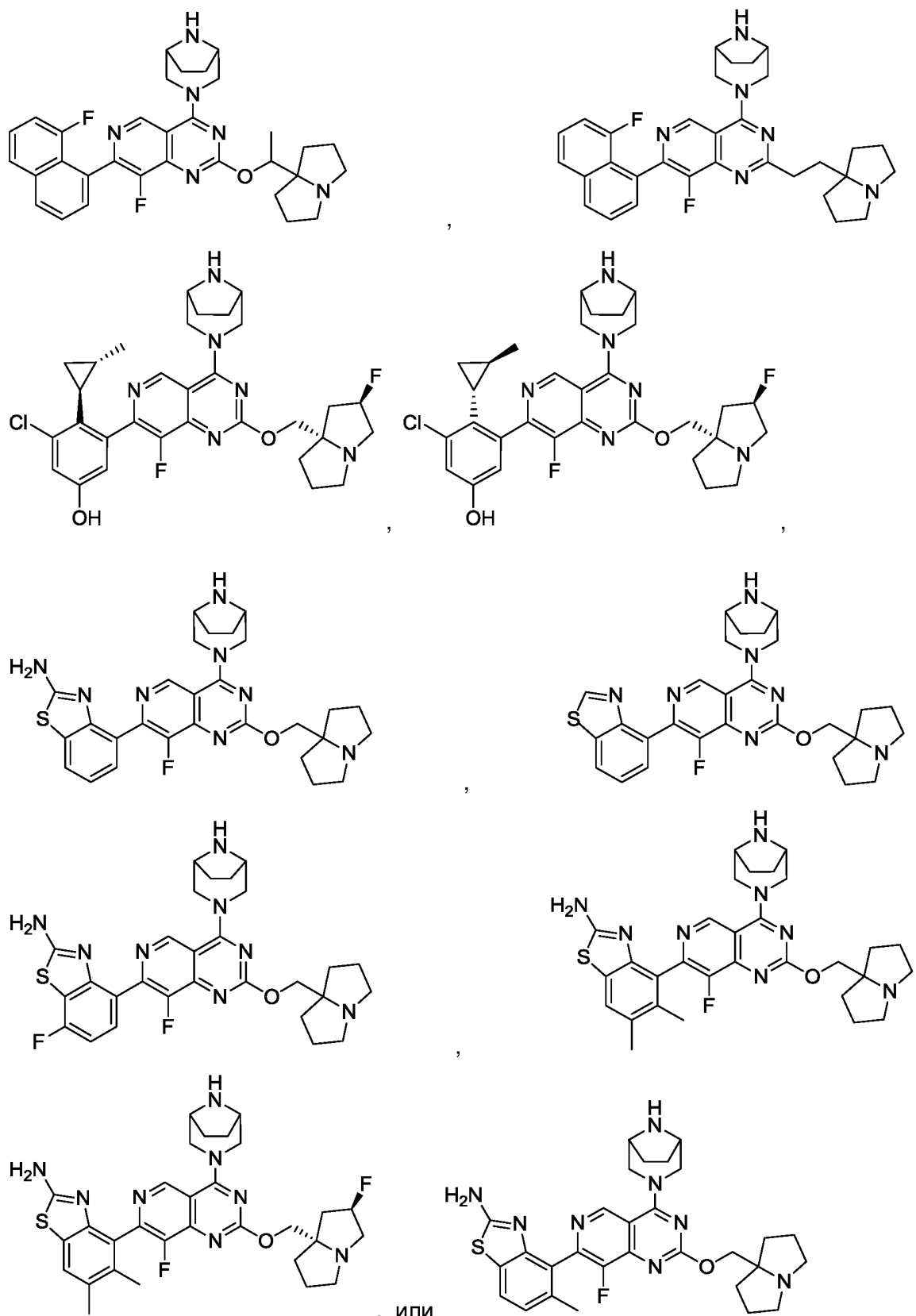








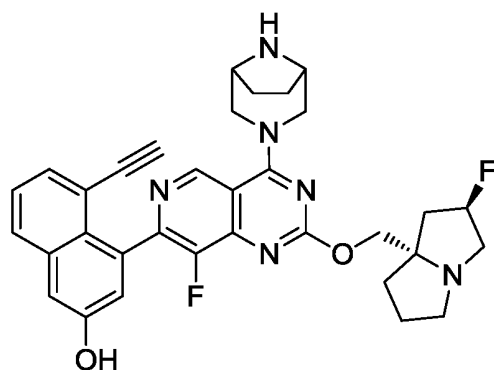




или их фармацевтически приемлемых солей.

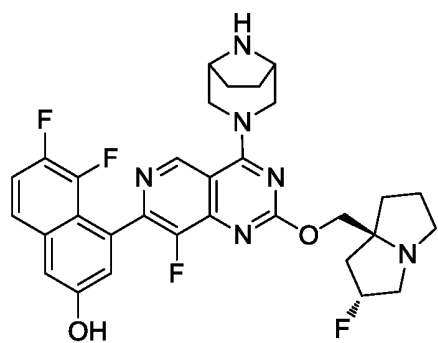
[000117] В одном из аспектов изобретения ингибиторы KRas G12D содержат соединение MRTX1133 или аналоги MRTX1133 и родственные соединения, такие как любое из соединений, раскрытых и описанных в публикации ВОИС WO2021/041671, включая, без ограничения: Прим. 252 (MRTX1133), 4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-этинил-6-фторнафталин-2-ол; Прим. 243, 4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-этинилнафталин-2-ол; Прим. 246, 4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5,6-дифторнафталин-2-ол; Прим. 251, 4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-хлорнафталин-2-ол; Прим. 253, 4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-этил-6-фторнафталин-2-ол; Прим. 259, 4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фтортетрагидро-1H-пирролизин-7a(5H)-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-этилнафталин-2-ол; и Прим. 282, 4-(4-((1R,5S)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-8-фтор-2-(((2R,7aS)-2-фторгексагидро-1H-пирролизин-7a-ил)метокси)пиридо[4,3-d]пиримидин-7-ил)-5-фторнафталин-2-ол; или их фармацевтически приемлемая соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

[000118] В одном из вариантов реализации ингибитор KRas G12D представляет собой:



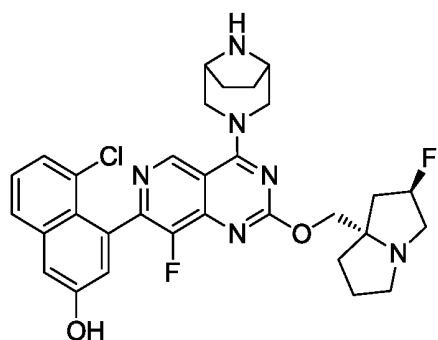
(также упоминается как Пример 243 в WO 2021/041671) или его фармацевтически приемлемую соль.

[000119] В одном из вариантов реализации ингибитор KRas G12D представляет собой:



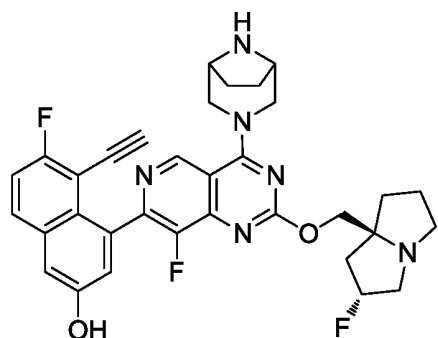
(также упоминается как Пример 246 в WO 2021/041671) или его фармацевтически приемлемую соль.

[000120] В одном из вариантов реализации ингибитор KRas G12D представляет собой:



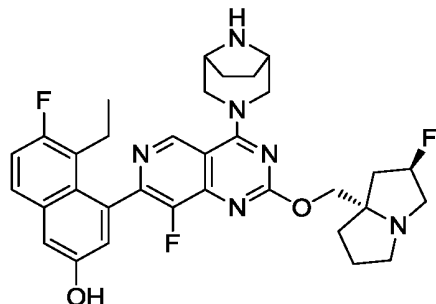
(также упоминается как Пример 251 в WO 2021/041671) или его фармацевтически приемлемую соль.

[000121] В одном из вариантов реализации ингибитор KRas G12D представляет собой:



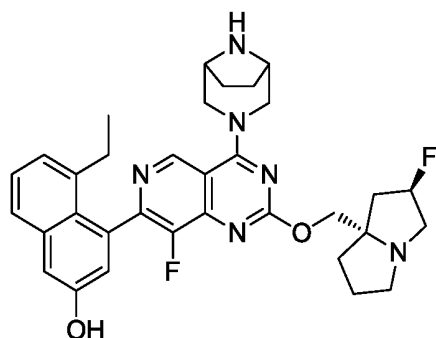
(также упоминается как Пример 252 в WO 2021/041671) или его фармацевтически приемлемую соль. Это соединение также известно под названием MRTX1133 и может упоминаться как «MRTX1133» в настоящей заявке.

[000122] В одном из вариантов реализации ингибитор KRas G12D представляет собой:



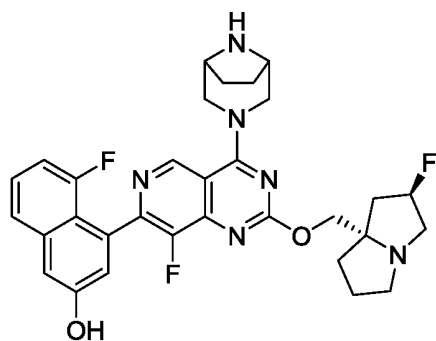
(также упоминается как Пример 253 в WO 2021/041671) или его фармацевтически приемлемую соль.

[000123] В одном из вариантов реализации ингибитор KRas G12D представляет собой:



(также упоминается как Пример 259 в WO 2021/041671) или его фармацевтически приемлемую соль.

[000124] В одном из вариантов реализации ингибитор KRas G12D представляет собой:



(также упоминается как Пример 282 в WO 2021/041671) или его фармацевтически приемлемую соль.

[000125] Ингибиторы KRas G12D, используемые в способах настоящего изобретения, могут иметь один или несколько хиральных центров и могут быть синтезированы в виде стереоизомерных смесей – изомеров одинакового состава, отличающихся расположением атомов в пространстве. Соединения могут быть использованы в виде смесей или отдельные компоненты/изомеры могут быть разделены с использованием коммерчески доступных реагентов и обычных способов выделения стереоизомеров и энантиомеров, хорошо известных специалистам в данной области, например, с использованием хиральных хроматографических ВЭЖХ колонок CHIRALPAK® (Sigma-Aldrich) или CHIRALCEL® (Diacel Corp) в соответствии с инструкциями производителя. Альтернативно, соединения настоящего изобретения могут быть синтезированы с использованием оптически чистых, хиральных реагентов и промежуточных продуктов для получения отдельных изомеров или энантиомеров. Если не указано иное, все хиральные (энантиомерные и диастереомерные) и рацемические формы входят в объем изобретения. Если не указано иное, во всех случаях, когда в спецификации, включая формулу изобретения, говорится о соединениях изобретения, термин «соединение» следует понимать как охватывающий все хиральные (энантиомерные и диастереомерные) и рацемические формы.

[000126] В одном варианте реализации ингибиторов KRas G12D Формулы I, используемых в способах, включают соли трифторуксусной кислоты упомянутых соединений.

[000127] Способы получения ингибиторов KRas G12D, раскрытые в настоящем документе, известны. Например, в находящейся в общем доступе международной заявке РСТ под номером WO2021/041671 описаны общие схемы реакций для получения соединений Формулы I, а также приведены подробные синтетические маршруты для получения каждого ингибитора KRas G12D, раскрытого в настоящем документе.

[000128] Ингибиторы семейства pan ErbB и соединения Формулы (I) KRas G12D или их фармацевтически приемлемые соли могут быть включены в фармацевтические композиции.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ

[000129] В другом аспекте изобретение обеспечивает фармацевтические композиции, содержащие ингибитор семейства pan ErbB или его фармацевтически приемлемую соль, ингибитор KRas G12D или его фармацевтически приемлемую соль в соответствии с изобретением и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или

разбавитель, которые могут быть использованы в способах, раскрытых в настоящем документе. Ингибитор семейства Pan ErbB или его фармацевтически приемлемая соль и ингибитор KRas G12D или его фармацевтически приемлемая соль могут быть независимо получены любым способом, известным в данной области, и могут быть получены для введения любым способом, включая, без ограничения, парентерально, перорально, сублингвально, трансдермально, местно, интраназально, интратрахеально или интаректально. В некоторых вариантах реализации ингибитор семейства pan ErbB или его фармацевтически приемлемая соль и ингибитор KRas G12D или его фармацевтически приемлемая соль вводятся внутривенно в условиях стационара. В одном варианте реализации введение может быть пероральным.

[000130] Характеристики носителя зависят от способа введения. Используемый в настоящем документе термин «фармацевтически приемлемый» означает нетоксичный материал, совместимый с биологической системой, такой как клетка, культура клеток, ткань или организм, и не препятствующий эффективности биологической активности активного ингредиента(ов). Таким образом, композиции могут содержать, помимо ингибитора, разбавители, наполнители, соли, буферы, стабилизаторы, солюбилизаторы и другие материалы, хорошо известные в данной области техники. Получение фармацевтически приемлемых составов описано, например, в Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, ed. A. Gennaro, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1990.

[000131] Используемый в настоящем документе термин фармацевтически приемлемая соль относится к солям, которые сохраняют требуемую биологическую активность вышеупомянутых соединений и проявляют минимальные или отсутствующие нежелательные токсикологические эффекты. Примеры таких солей включают, без ограничения, соли кислотного присоединения, образованные с неорганическими кислотами (например, хлористоводородной, бромистоводородной, серной, фосфорной, азотной и т.п.), и соли, образованные с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, щавелевая кислота, винная кислота, янтарная кислота, яблочная кислота, аскорбиновая кислота, бензойная кислота, дубильная кислота, памоиновая кислота, альгиновая кислота, полиглутаминовая кислота, нафталинсульфоновая кислота, нафталиндисульфоновая кислота и полигалактуронозная кислота. Соединения также могут вводиться в виде фармацевтически приемлемых четвертичных солей, известных специалистам в данной области техники, которые конкретно включают четвертичную аммониевую соль формулы --NR⁺Z⁻, где R представляет собой водород, алкил или бензол, а Z представляет собой противоион, включая хлорид, бромид, йодид, --O-алкил, толуолсульфонат, метилсульфонат,

сульфонат, фосфат или карбоксилат (например, бензоат, сукцинат, ацетат, гликолят, малеат, малат, цитрат, тартрат, аскорбат, бензоат, циннамоат, манделоат, бензолат и дифенилацетат).

[000132] Активное соединение включено в фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель в количестве, достаточном для доставки пациенту терапевтически эффективного количества, не вызывающего серьезных токсических эффектов у пациента. В одном из вариантов реализации доза активного соединения для всех вышеупомянутых состояний находится в диапазоне от 0,01 до 300 мг/кг, например, от 0,1 до 100 мг/кг в день, и, как еще один пример, от 0,5 до около 25 мг на килограмм массы тела пациента в день. Типичная дозировка для местного применения составляет 0,01-3% вес./вес. в подходящем носителе. Диапазон эффективных доз фармацевтически приемлемых производных может быть рассчитан на основе веса исходного соединения, которое должно быть доставлено. Если производное проявляет активность само по себе, эффективная доза может быть рассчитана, как указано выше, с использованием веса производного или другими способами, известными специалистам в данной области техники.

[000133] Фармацевтические композиции, включающие ингибитор семейства рап ErbB или его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтическую композицию, и ингибитор KRas G12D или его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтическую композицию, могут быть использованы в описанных в настоящем документе способах применения.

СОВМЕСТНОЕ ВВЕДЕНИЕ

[000134] Ингибитор семейства рап ErbB или его фармацевтически приемлемая соль и ингибитор KRas G12D или его фармацевтически приемлемая соль могут быть составлены в виде отдельных или индивидуальных лекарственных форм, которые могут быть введены последовательно друг за другом. Другой вариант заключается в том, что при одинаковом способе введения (например, пероральном) два активных соединения могут быть составлены в единичную форму для совместного введения, при этом оба способа совместного введения являются частью одного и того же терапевтического лечения или режима.

[000135] Фармацевтические композиции, содержащие ингибитор семейства рап ErbB или его фармацевтически приемлемую соль, и/или ингибитор KRas G12D или его

фармацевтически приемлемую соль, для использования в способах могут быть предназначены для одновременного, отдельного или последовательного применения. В одном из вариантов реализации ингибитор семейства рап ErbB или его фармацевтически приемлемая соль вводится до введения ингибитора KRas G12D Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. В другом варианте реализации ингибитор семейства рап ErbB или его фармацевтически приемлемая соль вводится после введения ингибитора KRas G12D Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. В другом варианте реализации ингибитор семейства рап ErbB или его фармацевтически приемлемая соль вводится примерно в то же время, что и ингибитор KRas G12D Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

[000136] Раздельное введение каждого ингибитора, в разное время и разными путями, в некоторых случаях было бы выгодно. Таким образом, компоненты в комбинации, т.е. ингибитор KRas G12D Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль и ингибитор семейства рап ErbB или его фармацевтически приемлемая соль, не обязательно должны вводиться в одно и то же время или в любом порядке.

[000137] Онкологические лекарственные средства обычно назначаются в максимально переносимой дозе («МПД»), которая представляет собой максимальную дозу лекарственного средства, не вызывающую неприемлемых побочных эффектов. В одном из вариантов реализации ингибитор KRas G12D или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция и ингибитор семейства рап ErbB или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция, каждый дозируется в своей соответствующей МПД. В одном из вариантов реализации ингибитор KRas G12D или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция дозируется в количестве, равном МПД, и ингибитор семейства рап ErbB или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция дозируется в количестве, меньшем, чем МПД. В одном из вариантов реализации ингибитор KRas G12D или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция дозируется в количестве, меньшем, чем МПД, и ингибитор семейства рап ErbB или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция дозируется в количестве, равном МПД. В одном из вариантов реализации ингибитор KRas G12D или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция и ингибитор семейства рап ErbB или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция, каждый дозируется в дозе, меньшей, чем их соответствующая МПД. Введение может быть таким, чтобы пик

фармакокинетического эффекта одного соединения совпадал с пиком фармакокинетического эффекта другого.

[000138] В одном из вариантов реализации, одна доза ингибитора KRas G12D Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции вводится в день (т.е. с интервалом около 24 часов) (т.е. ОРД). В другом варианте реализации две дозы ингибитора KRas G12D Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции вводятся в день (т.е. ДРД). В другом варианте реализации, три дозы ингибитора KRas G12D Формулы (I) его или фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции вводятся в день (т.е. ТРД).

[000139] В одном из вариантов реализации ингибитор семейства рап ErbB или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция вводят в виде ОРД. В другом варианте реализации ингибитор семейства рап ErbB или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция вводят в виде ДРД. В другом варианте реализации ингибитор семейства рап ErbB или его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтическую композицию по изобретению вводят в виде ТРД.

[000140] В одном варианте реализации единичная доза ингибитора KRas G12D Формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, и ингибитора семейства рап ErbB, или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, каждый вводится один раз в день.

[000141] В одном из вариантов реализации ингибитор семейства рап ErbB является необратимым ингибитором. Примерные необратимые ингибиторы семейства рап ErbB для применения в способах по настоящему изобретению включают афатиниб ((E)-N-(4-((3-хлор-4-фторфенил)амино)-7-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)хиназолин-6-ил)-4-(диметиламино)бут-2-енамид); дакомитиниб ((2E)-N-{4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-7-метокси-6-хиназолинил}-4-(1-пиперидинил)-2-бутенамид); канертиниб (N-(4-((3-хлор-4-фторфенил)амино)-7-(3-морфолинопропокси)хиназолин-6-ил)акриламид); позитиониб (1-(4-((4-((3,4-дихлор-2-фторфенил)амино)-7-метоксихиназолин-6-ил)окси)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он); AV 412 (N-[4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-7-[3-метил-3-(4-метил-1-пиперазинил)-1-бутин-1-ил]-6-хиназолинил]-2-пропенамид); PF 6274484 (N-[4-[(3-хлор-4-фторфенил)амино]-7-метокси-6-хиназолинил]-2-пропенамид) и НКI 357 ((2E)-N-[[4-[[[(3-хлор-4-[(3-фторфенил)метокси]фенил]амино]-3-циано-7-этокси-6-хинолинил]-4-(диметиламино)-2-бутенамид), или их фармацевтически приемлемые соли или фармацевтические композиции.

[000142] В одном из вариантов реализации ингибитор семейства рап ErbB является обратимым ингибитором. Примерные обратимые ингибиторы семейства рап EGFR включают эрлотиниб ([6,7-Бис-(2-метокси-этокси)-хиназолин-4-ил]-(3-этинил-фенил)-амин)), gefитиниб (4-(3'-хлор-4'-фторанилино)-7-метокси-6-(3-морфолинопропокси)хиназолин, сапитиниб (2-(4-((4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-7-метоксихиназолин-6-ил)окси)пиперидин-1-ил)-N-метилацетамид); варлитиниб ((R)-N4-(3-хлор-4-(тиазолил-2-илметокси)фенил)-N6-(4-метил-4,5-дигидрооксазол-2-ил)хиназолин-4,6-диамин); TAK-285 (N-(2-(4-((3-хлор-4-(3-(трифторметил)фенокси)фенил)амино)-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-5-ил)этил)-3-гидрокси-3-метилбутанамид); AEE788 ((S)-6-(4-((4-этилпиперазин-1-ил)метил)фенил)-N-(1-фенилэтил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин); тарлоксотиниб ((E)-4-[[4-(3-бром-4-хлоранилино)пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил]амино]-4-оксобут-2-енил]-диметил-[(3-метил-5-нитроимидазол-4-ил)метил]азаний); BMS 599626 ((3S)-3-морфолинилметил-[4-[[1-[(3-фторфенил)метил]-1H-индазол-5-ил]амино]-5-метилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил]-карбамат дигидрохлорид); и GW 583340 HCl (N-[3-хлор-4-[(3-фторфенил)метокси]фенил]-6-[2-[[[2-(метилсульфонил)этил]амино]метил]-4-тиазолил]-4-хиназолинамин дигидрохлорид), или их фармацевтически приемлемые соли или фармацевтические композиции.

[000143] В одном из вариантов реализации ингибитор семейства рап ErbB представляет собой анти-EGFR антитело, анти-HER2 антитело или комбинацию анти-EGFR антитела и анти-HER2 антитела или их фармацевтические композиции. В одном из вариантов реализации анти-EGFR антитело представляет собой нецитумумаб, панитумумаб или цетуксимаб. В одном из вариантов реализации анти-EGFR антитело представляет собой цетуксимаб. В одном из вариантов реализации анти-HER2 антитела, подходящие для использования в способах, описанных в настоящем документе, представляют собой пертузумаб, трастузумаб или трастузумаба эмтанзин.

[000144] В одном из вариантов реализации ингибитор семейства рап ErbB представляет собой ингибитор EGFR и ингибитор HER2, причем ингибитор EGFR и ингибитор HER2 независимо выбраны из двух агентов, выбранных из группы, состоящей из: AG 1478 HCl (N-(3-хлорфенил)-6,7-диметокси-4-хиназолинанин гидрохлорид); AG 494 (E)-2-циано-3-(3,4-дигидроксифенил)-N-фенил-2-пропенамид; AG 555 (E)-2-циано-3-(3,4-дигидроксифенил)-N-(3-фенилпропил)-2-пропенамид; AG 556 (E)-2-циано-3-(3,4-дигидроксифенил)-N-(4-фенилбутил)-2-пропенамид; AG 825 (E)-3-[3-[2-бензотиазолилтио)метил]-4-гидрокси-5-метоксифенил]-2-циано-2-пропенамид; CP 724714 (2-метокси-N-[(2E)-3-[4-[[3-метил-4-[(6-метил-3-пиридинил)окси]фенил]амино]-6-хиназолинил]-2-пропен-1-ил]ацетамид; BIBU 1361 диHCl (N-(3-хлор-4-фторфенил)-6-[4-[(диэтиламино)метил]-1-пиперидинил]-пиримидо[5,4-

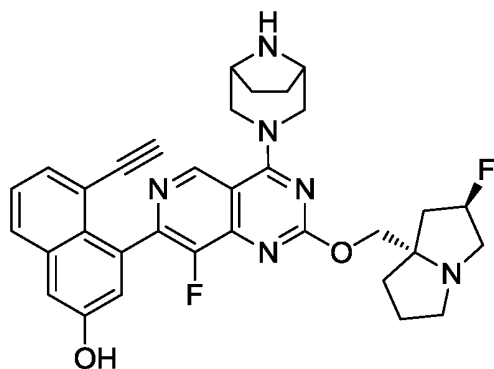
d]пиримидин-4-амин дигидрохлорид); BIBU 1382 (N^6 -(3-хлор-4-фторфенил)- N^2 -(1-метил-4-пиперидинил)-пиримидо[5,4-d]пиримидин-2,8-диамин дигидрохлорид); JNJ 28871063 HCl (5E-4-амино-6-(4-бензолокси-3-хлорфениламино)пиримидин-5-карбоксальдегид N -(2-морфолин-4-илэтил)оксим гидрохлорид); PD 153035 (4-[(3-бромфенил)амино]-6,7-диметоксихиназолин гидрохлорид); PD 158780 (N^4 -(3-бромфенил)- N^6 -метил-пиридо[3,4-d]пиримидин-4,6-диамин) или их фармацевтически приемлемые соли или фармацевтические композиции..

[000145] КОМБИНИРОВАННЫЕ ТЕРАПИИ

[000146] В одном аспекте изобретения предлагаются способы лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества комбинации ингибитора семейства рап ErbB или его фармацевтически приемлемой соли или его фармацевтической композиции и ингибитора KRAS G12D Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или его фармацевтической композиции. В одном из вариантов реализации изобретения рак представляет собой KRas G12D-ассоциированный рак. В одном из вариантов реализации KRas G12D-ассоциированный рак представляет собой рак поджелудочной железы, колоректальный рак, рак эндометрия и немелкоклеточный рак легкого.

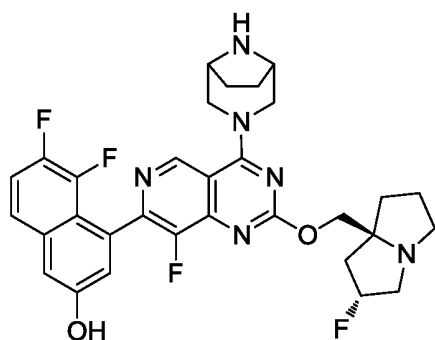
[000147] В еще одном аспекте изобретение обеспечивает способы повышения чувствительности раковой клетки к ингибитору KRas G12D, включающие приведение в контакт раковой клетки с эффективным количеством комбинации ингибитора KRas G12D Формулы (I), или фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, и ингибитора семейства рап ErbB, или фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, где ингибитор семейства рап ErbB синергически повышает чувствительность раковой клетки к ингибитору KRas G12D. В одном из вариантов реализации контакт происходит *in vitro*. В одном из вариантов реализации контакт происходит *in vivo*.

[000148] В одном варианте реализации комбинированная терапия включает комбинацию соединения, имеющего формулу:



или его фармацевтически приемлемой соли, и ингибитора семейства рап ErbB. В одном из вариантов реализации ингибитор семейства рап ErbB представляет собой афатиниб. В одном из вариантов реализации ингибитор семейства рап ErbB представляет собой дакомитиниб. В одном из вариантов реализации ингибитор семейства рап ErbB представляет собой позиотиниб. В одном из вариантов реализации ингибитор семейства рап ErbB представляет собой эрлотиниб. В одном из вариантов реализации ингибитор семейства рап ErbB представляет собой гефитиниб. В одном из вариантов реализации ингибитор семейства рап ErbB представляет собой сапитиниб. В одном из вариантов реализации ингибитор семейства рап ErbB представляет собой тарлоксотиниб. В одном из вариантов реализации ингибитор семейства рап ErbB представляет собой анти-EGFR антитело, где анти-EGFR антитело представляет собой цетуксимаб.

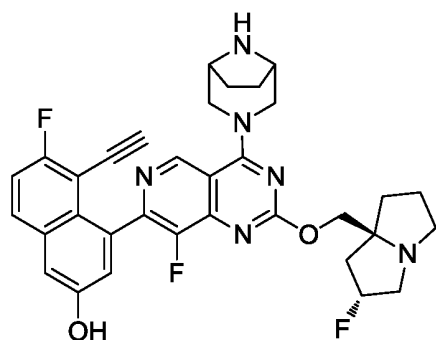
[000149] В одном варианте реализации комбинированная терапия включает комбинацию соединения, имеющего формулу:



или его фармацевтически приемлемой соли, и ингибитора семейства рап ErbB. В одном из вариантов реализации ингибитор семейства рап ErbB представляет собой афатиниб. В одном из вариантов реализации ингибитор семейства рап ErbB представляет собой дакомитиниб. В одном из вариантов реализации ингибитор семейства рап ErbB представляет собой позиотиниб. В одном из вариантов реализации ингибитор семейства рап

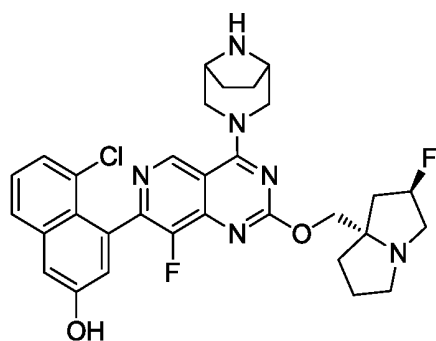
ErbB представляет собой эрлотиниб. В одном из вариантов реализации ингибитор семейства рап ErbB представляет собой gefитиниб. В одном из вариантов реализации ингибитор семейства рап ErbB представляет собой сапитиниб. В одном из вариантов реализации ингибитор семейства рап ErbB представляет собой тарлоксотиниб. В одном из вариантов реализации ингибитор семейства рап ErbB представляет собой анти-EGFR антитело, где анти-EGFR антитело представляет собой цетуксимаб.

[000150] В одном варианте реализации комбинированная терапия включает комбинацию соединения, имеющего формулу:



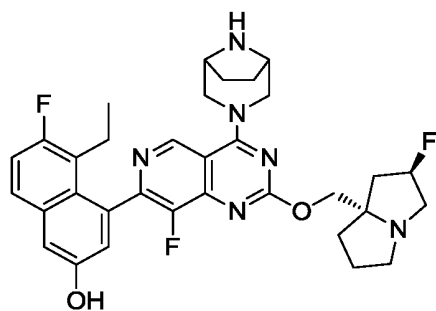
или его фармацевтически приемлемой соли, и ингибитора семейства рап ErbB. В одном из вариантов реализации ингибитор семейства рап ErbB представляет собой афатиниб. В одном из вариантов реализации ингибитор семейства рап ErbB представляет собой дакомитиниб. В одном из вариантов реализации ингибитор семейства рап ErbB представляет собой позиотиниб. В одном из вариантов реализации ингибитор семейства рап ErbB представляет собой эрлотиниб. В одном из вариантов реализации ингибитор семейства рап ErbB представляет собой gefитиниб. В одном из вариантов реализации ингибитор семейства рап ErbB представляет собой сапитиниб. В одном из вариантов реализации ингибитор семейства рап ErbB представляет собой тарлоксотиниб. В одном из вариантов реализации ингибитор семейства рап ErbB представляет собой анти-EGFR антитело, где анти-EGFR антитело представляет собой цетуксимаб.

[000151] В одном варианте реализации комбинированная терапия включает комбинацию соединения, имеющего формулу:



или его фармацевтически приемлемой соли, и ингибитора семейства рап ErbB. В одном из вариантов реализации ингибитор семейства рап ErbB представляет собой афатиниб. В одном из вариантов реализации ингибитор семейства рап ErbB представляет собой дакомитиниб. В одном из вариантов реализации ингибитор семейства рап ErbB представляет собой позиотиниб. В одном из вариантов реализации ингибитор семейства рап ErbB представляет собой эрлотиниб. В одном из вариантов реализации ингибитор семейства рап ErbB представляет собой гефитиниб. В одном из вариантов реализации ингибитор семейства рап ErbB представляет собой сапитиниб. В одном из вариантов реализации ингибитор семейства рап ErbB представляет собой тарлоксотиниб. В одном из вариантов реализации ингибитор семейства рап ErbB представляет собой анти-EGFR антитело, где анти-EGFR антитело представляет собой цетуксимаб.

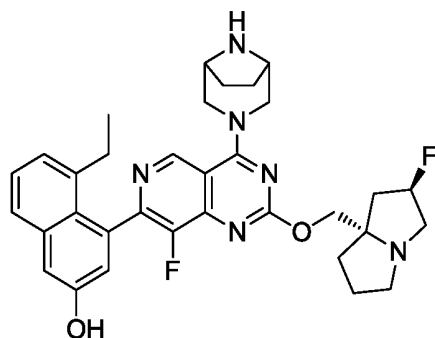
[000152] В одном варианте реализации комбинированная терапия включает комбинацию соединения, имеющего формулу:



или его фармацевтически приемлемой соли, и ингибитора семейства рап ErbB. В одном из вариантов реализации ингибитор семейства рап ErbB представляет собой афатиниб. В одном из вариантов реализации ингибитор семейства рап ErbB представляет собой дакомитиниб. В одном из вариантов реализации ингибитор семейства рап ErbB представляет собой позиотиниб. В одном из вариантов реализации ингибитор семейства рап ErbB представляет собой эрлотиниб. В одном из вариантов реализации ингибитор семейства

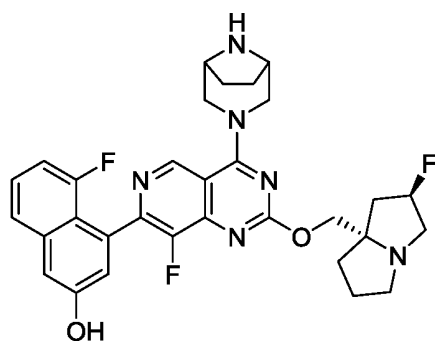
рап ErbB представляет собой гефитиниб. В одном из вариантов реализации ингибитор семейства рап ErbB представляет собой сапитиниб. В одном из вариантов реализации ингибитор семейства рап ErbB представляет собой тарлоксотиниб. В одном из вариантов реализации ингибитор семейства рап ErbB представляет собой анти-EGFR антитело, где анти-EGFR антитело представляет собой цетуксимаб.

[000153] В одном варианте реализации комбинированная терапия включает комбинацию соединения, имеющего формулу:



или его фармацевтически приемлемой соли, и ингибитора семейства рап ErbB. В одном из вариантов реализации ингибитор семейства рап ErbB представляет собой афатиниб. В одном из вариантов реализации ингибитор семейства рап ErbB представляет собой дакомитиниб. В одном из вариантов реализации ингибитор семейства рап ErbB представляет собой позиотиниб. В одном из вариантов реализации ингибитор семейства рап ErbB представляет собой эрлотиниб. В одном из вариантов реализации ингибитор семейства рап ErbB представляет собой гефитиниб. В одном из вариантов реализации ингибитор семейства рап ErbB представляет собой сапитиниб. В одном из вариантов реализации ингибитор семейства рап ErbB представляет собой тарлоксотиниб. В одном из вариантов реализации ингибитор семейства рап ErbB представляет собой анти-EGFR антитело, где анти-EGFR антитело представляет собой цетуксимаб.

[000154] В одном варианте реализации комбинированная терапия включает комбинацию соединения, имеющего формулу:



или его фармацевтически приемлемой соли, и ингибитора семейства рап ErbB. В одном из вариантов реализации ингибитор семейства рап ErbB представляет собой афатиниб. В одном из вариантов реализации ингибитор семейства рап ErbB представляет собой дакомитиниб. В одном из вариантов реализации ингибитор семейства рап ErbB представляет собой позиотиниб. В одном из вариантов реализации ингибитор семейства рап ErbB представляет собой эрлотиниб. В одном из вариантов реализации ингибитор семейства рап ErbB представляет собой гефитиниб. В одном из вариантов реализации ингибитор семейства рап ErbB представляет собой сапитиниб. В одном из вариантов реализации ингибитор семейства рап ErbB представляет собой тарлоксотиниб. В одном из вариантов реализации ингибитор семейства рап ErbB представляет собой анти-EGFR антитело, где анти-EGFR антитело представляет собой цетуксимаб.

[000155] Используемый в настоящем документе, термин «приведение в контакт» относится к сближению упомянутых фрагментов в системе *in vitro* или *in vivo*. Например, «приведение в контакт» с раковой клеткой включает введение комбинации, предложенной в настоящем документе, индивидууму или субъекту, например человеку, имеющему KRas G12D, а также, например, введение комбинации, предложенной в настоящем документе, в образец, содержащий клеточный или очищенный препарат, содержащий KRas G12D.

[000156] Негативно модулируя активность KRas G12D, описанные в настоящем документе способы предназначены для ингибирования нежелательной клеточной пролиферации, возникающей в результате повышенной активности KRas G12D в клетке. Способность соединения ингибировать KRas G12D можно контролировать *in vitro* с помощью хорошо известных способов, в том числе описанных в опубликованной международной заявке РСТ № WO 2021/041671. Аналогичным образом, ингибирующая активность комбинации в клетках может контролироваться, например, посредством измерения ингибирования активности KRas G12D и количества фосфорилированного ERK для оценки

эффективности лечения, и дозы могут быть соответствующим образом скорректированы лечащим врачом.

[000157] Композиции и способы, предложенные в настоящем документе, могут быть использованы для лечения KRas G12D-ассоциированного рака у нуждающегося в этом субъекта, включая введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества комбинации ингибитора семейства рап ErbB, или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, и ингибитора KRas G12D Формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, где ингибитор семейства рап ErbB синергически увеличивает чувствительность KRas G12D-ассоциированного рака к ингибитору KRas G12D. В одном из вариантов реализации KRas G12D-ассоциированный рак представляет собой рак поджелудочной железы, колоректальный рак, рак эндометрия и немелкоклеточный рак легкого.

[000158] В одном варианте реализации терапевтически эффективное количество комбинации ингибитора семейства рап ErbB, или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, и ингибитора KRas G12D Формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, приводит к увеличению продолжительности общей выживаемости («OS») у субъектов по сравнению с лечением только ингибитором KRas G12D. В одном варианте реализации терапевтически эффективное количество комбинации ингибитора семейства рап ErbB, или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, и ингибитора KRas G12D Формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, приводит к увеличению продолжительности беспрогрессивной выживаемости («PFS») у субъектов по сравнению с лечением только ингибитором KRas G12D. В одном варианте реализации терапевтически эффективное количество комбинации ингибитора семейства рап ErbB, или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, и ингибитора KRas G12D Формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, приводит к увеличению регрессии опухоли у субъектов по сравнению с лечением только ингибитором KRas G12D. В одном варианте реализации терапевтически эффективное количество комбинации ингибитора семейства рап ErbB, или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, и ингибитора KRas G12D Формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, приводит к увеличению ингибирования роста опухоли у субъектов по сравнению с лечением только ингибитором KRas G12D. В одном варианте реализации терапевтически эффективное количество комбинации ингибитора семейства рап

ErbB, или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, и ингибитора KRas G12D Формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, приводит к улучшению продолжительности стабильного заболевания у субъектов по сравнению с лечением только ингибитором KRas G12D. В одном варианте реализации ингибитор KRas G12D представляет собой соединение, выбранное из соединений № 1-458 (как указано в WO2021/041671), или их фармацевтически приемлемой соли (например, Пример № 252, 243, 246, 251, 253, 259 или 282 или их фармацевтически приемлемая соль). В одном из вариантов реализации ингибитор семейства пан ErbB выбран из афатиниба, дакомитиниба, позитиниба, эрлотиниба, гефитиниба, сапитиниба, тарлоксотиниба и цетуксимаба. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация включает терапевтически эффективные количества Примера № 252 и афатиниба. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация включает терапевтически эффективные количества Примера № 252 и дакомитиниба. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация включает терапевтически эффективные количества Примера № 252 и позитиниба. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация включает терапевтически эффективные количества Примера № 252 и эрлотиниба. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация включает терапевтически эффективные количества Примера № 252 и гефитиниба. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация включает терапевтически эффективные количества Примера № 252 и сапитиниба. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация включает терапевтически эффективные количества Примера № 252 и тарлоксотиниба. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация включает терапевтически эффективные количества Примера № 252 и цетуксимаба. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация включает терапевтически эффективные количества Примера № 243 и афатиниба. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация включает терапевтически эффективные количества Примера № 243 и дакомитиниба. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация включает терапевтически эффективные количества Примера № 243 и позитиниба. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация включает терапевтически эффективные количества Примера № 243 и эрлотиниба. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация включает терапевтически эффективные количества Примера № 243 и гефитиниба. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация включает терапевтически эффективные количества Примера № 243 и сапитиниба. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация включает терапевтически эффективные количества Примера № 243 и тарлоксотиниба. В одном из вариантов

[000159] В другом варианте реализации ингибитор семейства pan ErbB или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция вводится в комбинации с ингибитором KRas G12D или его фармацевтически приемлемой солью или фармацевтической композицией после того, как наблюдается прогрессирование заболевания при монотерапии KRas G12D, при этом комбинированная терапия приводит к улучшению клинического эффекта или времени выживания пациента за счет увеличения OS, PFS, регрессии опухоли, ингибирования роста опухоли или продолжительности стабильного заболевания у пациента. В одном варианте реализации ингибитор KRas G12D представляет собой соединение, выбранное из соединений № 1-458 (как указано в WO2021/041671), или их фармацевтически приемлемой соли (например, Пример № 252, 243, 246, 251, 253, 259 или 282 или их фармацевтически приемлемая соль). В одном из вариантов реализации ингибитор семейства пан ErbB выбран из афатиниба, дакомитиниба, poziотиниба, эрлотиниба, гефитиниба, сапитиниба, тарлоксотиниба и цетуксимаба. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация включает терапевтически эффективные количества Примера № 252 и афатиниба. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация включает терапевтически эффективные количества Примера № 252 и дакомитиниба. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация включает терапевтически эффективные количества Примера № 252 и poziотиниба. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация включает терапевтически эффективные количества Примера № 252 и эрлотиниба. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация включает терапевтически эффективные количества Примера № 252 и гефитиниба. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация включает терапевтически эффективные количества Примера № 252 и сапитиниба. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация включает терапевтически эффективные количества Примера № 252 и тарлоксотиниба. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация включает терапевтически эффективные количества Примера № 252 и цетуксимаба. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация включает терапевтически эффективные количества Примера № 243 и афатиниба. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация включает терапевтически эффективные количества Примера № 243 и дакомитиниба. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация включает терапевтически эффективные количества Примера № 243 и poziотиниба. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация включает терапевтически эффективные количества Примера № 243 и эрлотиниба. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация включает терапевтически эффективные количества Примера № 243 и гефитиниба. В одном

эффективные количества Примера № 282 и тарлоксотиниба. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация включает терапевтически эффективные количества Примера № 282 и цетуксимаба. В одном из вариантов реализации любая из упомянутых комбинированных терапий комбинация полезна для лечения KRas G12D-ассоциированного рака. В одном из вариантов реализации KRas G12D-ассоциированный рак представляет собой рак поджелудочной железы, колоректальный рак, рак эндометрия и немелкоклеточный рак легкого.

[000160] В одном из вариантов реализации любого способа из описанных в настоящем документе, ингибитор семейства рап ErbB и ингибитор KRAS G12D вводятся в один и тот же день.

[000161] В одном из вариантов реализации любого способа из описанных в настоящем документе, ингибитор семейства рап ErbB и ингибитор KRAS G12D вводятся в различные дни.

[000162] Композиции и способы, предложенные в настоящем документе, могут быть использованы для лечения широкого спектра раковых заболеваний, включая опухоли легких, толстой кишки, поджелудочной железы, простаты, молочной железы, мозга, кожи, карциномы шейки матки, карциномы яичек и т.д. В частности, раковые опухоли, которые можно лечить с помощью композиций и способов по изобретению, включают, без ограничения, такие типы опухолей, как астроцитарная опухоль, опухоль молочной железы, опухоль шейки матки, колоректальная опухоль, эндометриальная опухоль, опухоль пищеводная, опухоль желудка, опухоль головы и шеи, гепатоцеллюлярная опухоль, ларингеальная опухоль, опухоль легкого, опухоль ротовой полости, опухоль яичников, опухоль предстательной железы и тиреоидная карцинома и саркома. Более конкретно, эти соединения могут быть использованы для лечения: Сердце: саркома (ангиосаркома, фибросаркома, рабдомиосаркома, липосаркома), миксома, рабдомиома, фиброма, липома и тератома; Легкие: бронхогенная карцинома (плоскоклеточная, недифференцированная мелкоклеточная, недифференцированная крупноклеточная, аденокарцинома), альвеолярная (бронхиолярная) карцинома, бронхиальная аденома, саркома, лимфома, хондроматозная гамартома, мезотелиома; Желудочно-кишечный тракт: пищевод (плоскоклеточная карцинома, аденокарцинома, лейомиосаркома, лимфома), желудок (карцинома, лимфома, лейомиосаркома), поджелудочная железа (протоковая аденокарцинома, инсулинома, глюкагонома, гастринома, карциноидные опухоли, випома), тонкая кишка (аденокарцинома, лимфома, карциноидные опухоли, саркома Капоши, лейомиома, гемангиома, липома, нейрофиброма, фиброма), толстая кишка (аденокарцинома, тубулярная аденома,

ворсинчатая аденома, гамартома, лейомиома); Мочеполовой тракт: почка (аденокарцинома, опухоль Вильмса (нефробластома), лимфома, лейкоз), мочевого пузыря и уретра (плоскоклеточная карцинома, переходноклеточная карцинома, аденокарцинома), простата (аденокарцинома, саркома), яичко (семинома, тератома, эмбриональная карцинома, тератокарцинома, хориокарцинома, саркома, интерстициальная клеточная карцинома, фиброма, фиброаденома, аденоматоидные опухоли, липома); Печень: гепатома (гепатоцеллюлярная карцинома), холангиокарцинома, гепатобластома, ангиосаркома, гепатоцеллюлярная аденома, гемангиома; желчевыводящие пути: карцинома желчного пузыря, ампулярная карцинома, холангиокарцинома; Кость: остеогенная саркома (остеосаркома), фибросаркома, злокачественная фиброзная гистиоцитома, хондросаркома, саркома Юинга, злокачественная лимфома (ретикулоцитарная саркома), множественная миелома, злокачественная гигантоклеточная опухоль хордома, остеохондром (остеокартилагиновые экзостозы), доброкачественная хондрома, хондробластома, хондромиксофиброма, остеоидная остеома и гигантоклеточные опухоли; Нервная система: череп (остеома, гемангиома, гранулема, ксантома, деформирующий остеоит), менинги (менингиома, менингиосаркома, глиоматоз), головной мозг (астроцитомы, медуллобластома, глиома, эпендимомы, герминомы (пинеаломы), мультиформная глиобластома, олигодендроглиома, шваннома, ретинобластома, врожденные опухоли), нейрофиброма спинного мозга, менингиома, глиома, саркома); Гинекологические: матка (карцинома эндометрия), шейка матки (карцинома шейки матки, предопухолевая дисплазия шейки матки), яичники (карцинома яичников (серозная цистаденокарцинома, муцинозная цистаденокарцинома, неклассифицированная карцинома), гранулоза-текальные клеточные опухоли, опухоли клеток Сертоли-Лейдига, дисгерминома, злокачественная тератома), вульва (плоскоклеточная карцинома, интраэпителиальная карцинома, аденокарцинома, фибросаркома, меланома), влагалище (плоскоклеточная карцинома, плоскоклеточная карцинома, ботриоидная саркома (эмбриональная рабдомиосаркома), фаллопиевы трубы (карцинома); Гематологические: кровь (миелоидная лейкемия (острая и хроническая), острый лимфобластный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, миелопролиферативные заболевания, множественная миелома, миелодиспластический синдром), болезнь Ходжкина, неходжкинская лимфома (злокачественная лимфома); Кожа: злокачественная меланома, базальноклеточная карцинома, плоскоклеточная карцинома, саркома Капоши, родинки, диспластические невусы, липома, ангиома, дерматофиброма, келоиды, псориаз; и надпочечники: нейробластома. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого.

[000163] Также в настоящем документе предлагается способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, способ включает (а) определение того, что рак связан с мутацией KRas G12D (например, KRas G12D-ассоциированный рак) (например, как определено с помощью одобренного регулирующим органом, например, FDA, анализ или набор); и (б) введение пациенту терапевтически эффективного количества комбинации ингибитора семейства рап ErbB, или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, и ингибитора KRas G12D Формулы I, или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, где ингибитор семейства рап ErbB синергически повышает чувствительность рака, связанного с KRas G12D, к ингибитору KRas G12D. В одном варианте реализации ингибитор KRas G12D представляет собой соединение, выбранное из соединений № 1-458 (как указано в WO2021/041671), или их фармацевтически приемлемой соли (например, Пример № 252, 243, 246, 251, 253, 259 или 282 или их фармацевтически приемлемая соль). В одном из вариантов реализации ингибитор семейства пан ErbB выбран из афатиниба, дакомитиниба, позитиниба, эрлотиниба, gefitinibi, сапитиниба, тарлоксотиниба и цетуксимаба. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация включает терапевтически эффективные количества Примера № 252 и афатиниба. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация включает терапевтически эффективные количества Примера № 252 и дакомитиниба. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация включает терапевтически эффективные количества Примера № 252 и позитиниба. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация включает терапевтически эффективные количества Примера № 252 и эрлотиниба. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация включает терапевтически эффективные количества Примера № 252 и gefitinibi. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация включает терапевтически эффективные количества Примера № 252 и сапитиниба. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация включает терапевтически эффективные количества Примера № 252 и тарлоксотиниба. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация включает терапевтически эффективные количества Примера № 252 и цетуксимаба. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация включает терапевтически эффективные количества Примера № 243 и афатиниба. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация включает терапевтически эффективные количества Примера № 243 и дакомитиниба. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация включает терапевтически эффективные количества Примера № 243 и позитиниба. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация включает терапевтически эффективные количества Примера № 243 и эрлотиниба. В одном из вариантов реализации

эффективные количества Примера № 282 и сапитиниба. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация включает терапевтически эффективные количества Примера № 282 и тарлоксотиниба. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация включает терапевтически эффективные количества Примера № 282 и цетуксимаба.

[000164] В одном из вариантов реализации соединение Формулы I вводится в виде капсулы в течение периода времени. В одном варианте реализации таблетированная или капсулированная формула соединения Формулы I содержит от около 10 мг до около 100 мг (например, от около 10 мг до около 95 мг, от около 10 мг до около 90 мг, от около 10 мг до около 85 мг, от около 10 мг до около 80 мг, от около 10 мг до около 75 мг, от около 10 мг до около 70 мг, от около 10 мг до около 65 мг, от около 10 мг до около 60 мг, от около 10 мг до около 55 мг, от около 10 мг до около 50 мг, от около 10 мг до около 45 мг, от около 10 мг до около 40 мг, от около 10 мг до около 35 мг, от около 10 мг до около 30 мг, от около 10 мг до около 25 мг, от около 10 мг до около 20 мг, от около 10 мг до около 15 мг, от около 15 мг до около 100 мг, от около 15 мг до около 95 мг, от около 15 мг до около 90 мг, от около 15 мг до около 85 мг, от около 15 мг до около 80 мг, от около 15 мг до около 75 мг, от около 15 мг до около 70 мг, от около 15 мг до около 65 мг, от около 15 мг до около 60 мг, от около 15 мг до около 55 мг, от около 15 мг до около 50 мг, от около 15 мг до около 45 мг, от около 15 мг до около 40 мг, от около 15 мг до около 35 мг, от около 15 мг до около 30 мг, от около 15 мг до около 25 мг, от около 15 мг до около 20 мг, от около 20 мг до около 100 мг, от около 20 мг до около 95 мг, от около 20 мг до около 90 мг, от около 20 мг до около 85 мг, от около 20 мг до около 80 мг, от около 20 мг до около 75 мг, от около 20 мг до около 70 мг, от около 20 мг до около 65 мг, от около 20 мг до около 60 мг, от около 20 мг до около 55 мг, от около 20 мг до около 50 мг, от около 20 мг до около 45 мг, от около 20 мг до около 40 мг, от около 20 мг до около 35 мг, от около 20 мг до около 30 мг, от около 20 мг до около 25 мг, от около 25 мг до около 100 мг, от около 25 мг до около 95 мг, от около 25 мг до около 90 мг, от около 25 мг до около 85 мг, от около 25 мг до около 80 мг, от около 25 мг до около 75 мг, от около 25 мг до около 70 мг, от около 25 мг до около 65 мг, от около 25 мг до около 60 мг, от около 25 мг до около 55 мг, от около 25 мг до около 50 мг, от около 25 мг до около 45 мг, от около 25 мг до около 40 мг, от около 25 мг до около 35 мг, от около 25 мг до около 30 мг, от около 30 мг до около 100 мг, от около 30 мг до около 95 мг, от около 30 мг до около 90 мг, от около 30 мг до около 85 мг, от около 30 мг до около 80 мг, от около 30 мг до около 75 мг, от около 30 мг до около 70 мг, от около 30 мг до около 65 мг, от около 30 мг до около 60 мг, от около 30 мг до около 55 мг, от около 30 мг до около 50 мг, от около 30 мг до около 45 мг, от около 30 мг до около 40 мг, от около 30 мг до около 35 мг, от около 35 мг до около 100 мг, от около 35 мг до около 95 мг, от около 35 мг до около 90 мг, от около 35 мг до около 85 мг, от около 35 мг до

около 80 мг, от около 35 мг до около 75 мг, от около 35 мг до около 70 мг, от около 35 мг до около 65 мг, от около 35 мг до около 60 мг, от около 35 мг до около 55 мг, от около 35 мг до около 50 мг, от около 35 мг до около 45 мг, от около 35 мг до около 40 мг, от около 40 мг до около 100 мг, от около 40 мг до около 95 мг, от около 40 мг до около 90 мг, от около 40 мг до около 85 мг, от около 40 мг до около 80 мг, от около 40 мг до около 75 мг, от около 40 мг до около 70 мг, от около 40 мг до около 65 мг, от около 40 мг до около 60 мг, от около 40 мг до около 55 мг, от около 40 мг до около 50 мг, от около 40 мг до около 45 мг, от около 45 мг до около 100 мг, от около 45 мг до около 95 мг, от около 45 мг до около 90 мг, от около 45 мг до около 85 мг, от около 45 мг до около 80 мг, от около 45 мг до около 75 мг, от около 45 мг до около 70 мг, от около 45 мг до около 65 мг, от около 45 мг до около 60 мг, от около 45 мг до около 55 мг, от около 45 мг до около 50 мг, от около 50 мг до около 100 мг, от около 50 мг до около 95 мг, от около 50 мг до около 90 мг, от около 50 мг до около 85 мг, от около 50 мг до около 80 мг, от около 50 мг до около 75 мг, от около 50 мг до около 70 мг, от около 50 мг до около 65 мг, от около 50 мг до около 60 мг, от около 50 мг до около 55 мг, от около 55 мг до около 100 мг, от около 55 мг до около 95 мг, от около 55 мг до около 90 мг, от около 55 мг до около 85 мг, от около 55 мг до около 80 мг, от около 55 мг до около 75 мг, от около 55 мг до около 70 мг, от около 55 мг до около 65 мг, от около 55 мг до около 60 мг, от около 60 мг до около 100 мг, от около 60 мг до около 95 мг, от около 60 мг до около 90 мг, от около 60 мг до около 85 мг, от около 60 мг до около 80 мг, от около 60 мг до около 75 мг, от около 60 мг до около 70 мг, от около 60 мг до около 65 мг, от около 65 мг до около 100 мг, от около 65 мг до около 95 мг, от около 65 мг до около 90 мг, от около 65 мг до около 85 мг, от около 65 мг до около 80 мг, от около 65 мг до около 75 мг, от около 65 мг до около 70 мг, от около 70 мг до около 100 мг, от около 70 мг до около 95 мг, от около 70 мг до около 90 мг, от около 70 мг до около 85 мг, от около 70 мг до около 80 мг, от около 70 мг до около 75 мг, от около 75 мг до около 100 мг, от около 75 мг до около 95 мг, от около 75 мг до около 90 мг, от около 75 мг до около 85 мг, от около 75 мг до около 80 мг, от около 80 мг до около 100 мг, от около 80 мг до около 95 мг, от около 80 мг до около 90 мг, от около 80 мг до около 85 мг, от около 85 мг до около 100 мг, от около 85 мг до около 95 мг, от около 85 мг до около 90 мг, от около 90 мг до около 100 мг, от около 90 мг до около 95 мг, от около 95 мг до около 100 мг, около 10 мг, около 15 мг, около 20 мг, около 25 мг, около 30 мг, около 35 мг, около 40 мг, около 45 мг, около 50 мг, около 55 мг, около 60 мг, около 65 мг, около 70 мг, около 75 мг, около 80 мг, около 85 мг, около 90 мг, около 95 мг или около 100 мг) соединения Формулы I (например, соединения, выбранного из соединений № 1-458 (как указано в WO2021/041671), или его фармацевтически приемлемой соли (например, пример № 252, 243, 246, 251, 253, 259 и 282 или их фармацевтически приемлемой соли). В одном из вариантов реализации соединение

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

[000165] В одном из вариантов реализации комбинированная терапия включает пероральное введение соединения Формулы I один или два раза в день на ежедневной основе (в течение определенного периода времени), например, в количестве от около 10 мг до около 400 мг (например, от около 10 мг до около 380 мг, от около 10 мг до около 360 мг, от около 10 мг до около 340 мг, от около 10 мг до около 320 мг, от около 10 мг до около 300 мг, от около 10 мг до около 280 мг, от около 10 мг до около 260 мг, от около 10 мг до около 240 мг, от около 10 мг до около 220 мг, от около 10 мг до около 200 мг, от около 10 мг до около 180 мг, от около 10 мг до около 160 мг, от около 10 мг до около 140 мг, от около 10 мг до около 120 мг, от около 10 мг до около 100 мг, от около 10 мг до около 80 мг, от около 10 мг до около 60 мг, от около 10 мг до около 40 мг, от около 10 мг до около 20 мг, от около 20 мг до около 400 мг, от около 20 мг до около 380 мг, от около 20 мг до около 360 мг, от около 20 мг до около 340 мг, от около 20 мг до около 320 мг, от около 20 мг до около 300 мг, от около 20 мг до около 280 мг, от около 20 мг до около 260 мг, от около 20 мг до около 240 мг, от около 20 мг до около 220 мг, от около 20 мг до около 200 мг, от около 20 мг до около 180 мг, от около 20 мг до около 160 мг, от около 20 мг до около 140 мг, от около 20 мг до около 120 мг, от около 20 мг до около 100 мг, от около 20 мг до около 80 мг, от около 20 мг до около 60 мг, от около 20 мг до около 40 мг, от около 40 мг до около 400 мг, от около 40 мг до около 380 мг, от около 40 мг до около 360 мг, от около 40 мг до около 340 мг, от около 40 мг до около 320 мг, от около 40 мг до около 300 мг, от около 40 мг до около 280 мг, от около 40 мг до около 260 мг, от около 40 мг до около 240 мг, от около 40 мг до около 220 мг, от около 40 мг до около 200 мг, от около 40 мг до около 180 мг, от около 40 мг до около 160 мг, от около 40 мг до около 140 мг, от около 40 мг до около 120 мг, от около 40 мг до около 100 мг, от около 40 мг до около 80 мг, от около 40 мг до около 60 мг, от около 60 мг до около 400 мг, от около 60 мг до около 380 мг, от около 60 мг до около 360 мг, от около 60 мг до около 340 мг, от около 60 мг до около 320 мг, от около 60 мг до около 300 мг, от около 60 мг до около 280 мг, от около 60 мг до около 260 мг, от около 60 мг до около 240 мг, от около 60 мг до около 220 мг,

мг до около 240 мг, от около 200 мг до около 220 мг, от около 220 мг до около 400 мг, от около 220 мг до около 380 мг, от около 220 мг до около 360 мг, от около 220 мг до около 340 мг, от около 220 мг до около 320 мг, от около 220 мг до около 300 мг, от около 220 мг до около 280 мг, от около 220 мг до около 260 мг, от около 220 мг до около 240 мг, от около 240 мг до около 400 мг, от около 240 мг до около 380 мг, от около 240 мг до около 360 мг, от около 240 мг до около 340 мг, от около 240 мг до около 320 мг, от около 240 мг до около 300 мг, от около 240 мг до около 280 мг, от около 240 мг до около 260 мг, от около 260 мг до около 400 мг, от около 260 мг до около 380 мг, от около 260 мг до около 360 мг, от около 260 мг до около 340 мг, от около 260 мг до около 320 мг, от около 260 мг до около 300 мг, от около 260 мг до около 280 мг, от около 280 мг до около 400 мг, от около 280 мг до около 380 мг, от около 280 мг до около 360 мг, от около 280 мг до около 340 мг, от около 280 мг до около 320 мг, от около 280 мг до около 300 мг, от около 300 мг до около 400 мг, от около 300 мг до около 380 мг, от около 300 мг до около 360 мг, от около 300 мг до около 340 мг, от около 300 мг до около 320 мг, от около 320 мг до около 400 мг, от около 320 мг до около 380 мг, от около 320 мг до около 360 мг, от около 340 мг до около 360 мг, от около 340 мг до около 400 мг, от около 340 мг до около 380 мг, от около 340 мг до около 360 мг, от около 360 мг до около 400 мг, от около 360 мг до около 380 мг, от около 380 мг до около 400 мг, около 100 мг, около 200 мг, около 300 мг или около 400 мг) и пероральное введение ингибитора семейства рап ErbB, или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, которую вводят, например, один раз в день на ежедневной основе (в течение определенного периода времени). В одном из вариантов реализации ингибитор KRAS G12D, или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция, вводится перорально один раз в день. В одном из вариантов реализации ингибитор KRAS G12D, или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция, вводится перорально дважды в день.

[000166] Специалистам в данной области техники известно, что испытания *in vivo* и *in vitro* с использованием подходящих, известных и общепринятых моделей клеток и/или животных предсказывают способность испытуемого соединения комбинации или комбинации лечить или предотвращать данное расстройство.

[000167] Специалисты в данной области техники также понимают, что клинические испытания на людях, включая первые испытания на людях, испытания по определению дозы и эффективности, на здоровых пациентах и/или пациентах, страдающих определенным расстройством, могут быть проведены в соответствии со способами, хорошо известными в клинической и медицинской практике.

[000168] СИНЕРГИЯ

[000169] В одном из вариантов реализации добавление ингибитора семейства *pan ErbB*, или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, синергически усиливает активность ингибитора KRas G12D Формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, против рака или линий раковых клеток, экспрессирующих KRas G12D. Для определения синергического эффекта комбинации двух соединений может быть использован любой способ определения синергического эффекта.

[000170] Было разработано несколько математических моделей для определения синергического действия двух соединений, т.е. не ограничивающегося простым аддитивным эффектом. Например, аддитивность Лоу (Loewe (1928) *Physiol.* 27: 47-187), независимость Блисса (Bliss (1939) *Ann. Appl. Biol.* 26: 585-615), Самый высокий единичный агент, ZIP (Yadav et al (2015) *Comput Struct Biotech J* 13: 504-513) и другие модели (Chou & Talalay (1984) *Adv Enzyme Regul* 22: 27-55. #6382953; и Greco et al. (1995) *Pharmacol Rev* 47(2): 331-85. #7568331) являются хорошо известными моделями в фармацевтической промышленности и могут быть использованы для расчета «балла синергии», который показывает, был ли обнаружен синергизм, и величину такого синергизма. Объединение этих показателей синергизма дает композитный показатель синергизма, который может быть использован для оценки и характеристики соединений ингибитора KRas G12D Формулы (I) в комбинации с ингибитором семейства *pan ErbB*.

[000171] В целом, математические модели используют данные, полученные на основе значений одного агента, для определения прогнозируемого аддитивного эффекта комбинации, который сравнивается с наблюдаемым эффектом для комбинации. Если наблюдаемый эффект превышает прогнозируемый, комбинация считается синергичной. Например, модель независимости Блисса сравнивает наблюдаемый ответ на комбинацию (Y_O) с прогнозируемым ответом на комбинацию (Y_P), который был получен на основе предположения об отсутствии эффекта от взаимодействия лекарственное средство-лекарственное средство. Как правило, эффект комбинации считается синергичным, если Y_O больше Y_P .

[000172] В некоторых вариантах реализации «синергический эффект», используемый в настоящем документе, относится к комбинации ингибитора KRAS, или его фармацевтически приемлемой соли, и ингибитора семейства *pan ErbB*, или его фармацевтически приемлемой соли, дающей эффект, например, любой из полезных или требуемых результатов, включая

клинические результаты или конечные точки, как описано в настоящем документе, который превышает сумму эффектов, наблюдаемых при введении только соединения Формулы I или, его фармацевтически приемлемой соли, (например, соединение, выбранное из соединений № 1-458, как указано в WO2021/041671) и ингибитор семейства рап ErbB, или его фармацевтически приемлемая соль, вводятся по отдельности. В одном варианте реализации ингибитор KRas G12D представляет собой соединение, выбранное из соединений № 1-458 (как указано в WO2021/041671), или их фармацевтически приемлемой соли (например, Пример № 252, 243, 246, 251, 253, 259 или 282 или их фармацевтически приемлемая соль). В одном из вариантов реализации ингибитор семейства пан ErbB выбран из афатиниба, дакомитиниба, позитиниба, эрлотиниба, гефитиниба, сапитиниба, тарлоксотиниба и цетуксимаба. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация включает терапевтически эффективные количества Примера № 252 и афатиниба. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация включает терапевтически эффективные количества Примера № 252 и дакомитиниба. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация включает терапевтически эффективные количества Примера № 252 и позитиниба. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация включает терапевтически эффективные количества Примера № 252 и эрлотиниба. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация включает терапевтически эффективные количества Примера № 252 и гефитиниба. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация включает терапевтически эффективные количества Примера № 252 и сапитиниба. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация включает терапевтически эффективные количества Примера № 252 и тарлоксотиниба. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация включает терапевтически эффективные количества Примера № 252 и цетуксимаба. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация включает терапевтически эффективные количества Примера № 243 и афатиниба. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация включает терапевтически эффективные количества Примера № 243 и дакомитиниба. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация включает терапевтически эффективные количества Примера № 243 и позитиниба. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация включает терапевтически эффективные количества Примера № 243 и эрлотиниба. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация включает терапевтически эффективные количества Примера № 243 и гефитиниба. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация включает терапевтически эффективные количества Примера № 243 и сапитиниба. В одном из вариантов реализации терапевтическая комбинация включает терапевтически

[000173] В некоторых вариантах реализации способы, предложенные в настоящем документе, могут привести к 1% - 99% (например, 1% - 98%, 1% - 95%, 1% - 90%, 1 - 85%, 1 - 80%, 1% - 75%, 1% - 70%, 1% - 65%, 1% - 60%, 1% - 55%, 1% - 50%, 1% - 45%, 1% - 40%, 1% - 35%, 1% - 30%, 1% - 25%, 1% - 20%, 1% - 15%, 1% - 10%, 1% - 5%, 2% - 99%, 2% - 90%, 2% - 85%, 2% - 80%, 2% - 75%, 2% - 70%, 2% - 65%, 2% - 60%, 2% - 55%, 2% - 50%, 2% - 45%, 2% - 40%, 2% - 35%, 2% - 30%, 2% - 25%, 2% - 20%, 2% - 15%, 2% - 10%, 2% - 5%, 4% - 99%, 4% - 95%, 4% - 90%, 4% - 85%, 4% - 80%, 4% - 75%, 4% - 70%, 4% - 65%, 4% - 60%, 4% - 55%, 4% - 50%, 4% - 45%, 4% - 40%, 4% - 35%, 4% - 30%, 4% - 25%, 4% - 20%, 4% - 15%, 4% - 10%, 6% - 99%, 6% - 95%, 6% - 90%, 6% - 85%, 6% - 80%, 6% - 75%, 6% - 70%, 6% - 65%, 6% - 60%, 6% - 55%, 6% - 50%, 6% - 45%, 6% - 40%, 6% - 35%, 6% - 30%, 6% - 25%, 6% - 20%, 6% - 15%, 6% - 10%, 8% - 99%, 8% - 95%, 8% - 90%, 8% - 85%, 8% - 80%, 8% - 75%, 8% - 70%, 8% - 65%, 8% - 60%, 8% - 55%, 8% - 50%, 8% - 45%, 8% - 40%, 8% - 35%, 8% - 30%, 8% - 25%, 8% - 20%, 8% - 15%, 10% - 99%, 10% - 95%, 10% - 90%, 10% - 85%, 10% - 80%, 10% - 75%, 10% - 70%, 10% - 65%, 10% - 60%, 10% - 55%, 10% - 50%, 10% - 45%, 10% - 40%, 10% - 35%, 10% - 30%, 10% - 25%, 10% - 20%, 10% - 15%, 15% - 99%, 15% - 95%, 15% - 90%, 15% - 85%, 15% - 80%, 15% - 75%, 15% - 70%, 15% - 65%, 15% - 60%, 15% - 55%, 15% - 50%, 15% - 45%, 15% - 40%, 15% - 35%, 15% - 30%, 15% - 25%, 15% - 20%, 20% - 99%, 20% - 95%, 20% - 90%, 20% - 85%, 20% - 80%, 20% - 75%, 20% - 70%, 20% - 65%, 20% - 60%, 20% - 55%, 20% - 50%, 20% - 45%, 20% - 40%, 20% - 35%, 20% - 30%, 20% - 25%, 25% - 99%, 25% - 95%, 25% - 90%, 25% - 85%, 25% - 80%, 25% - 75%, 25% - 70%, 25% - 65%, 25% - 60%, 25% - 55%, 25% - 50%, 25% - 45%, 25% - 40%, 25% - 35%, 25% - 30%, 30% - 99%, 30% - 95%, 30% - 90%, 30% - 85%, 30% - 80%, 30% - 75%, 30% - 70%, 30% - 65%, 30% - 60%, 30% - 55%, 30% - 50%, 30% - 45%, 30% - 40%, 30% - 35%, 35% - 99%, 35% - 95%, 35% - 90%, 35% - 85%, 35% - 80%, 35% - 75%, 35% - 70%, 35% - 65%, 35% - 60%, 35% - 55%, 35% - 50%, 35% - 45%, 35% - 40%, 40% - 99%, 40% - 95%, 40% - 90%, 40% - 85%, 40% - 80%, 40% - 75%, 40% - 70%, 40% - 65%, 40% - 60%, 40% - 55%, 40% - 50%, 40% - 45%, 45% - 99%, 45% - 95%, 45% - 90%, 45% - 85%, 45% - 80%, 45% - 75%, 45% - 70%, 45% - 65%, 45% - 60%, 45% - 55%, 45% - 50%, 50% - 99%, 50% - 95%, 50% - 90%, 50% - 85%, 50% - 80%, 50% - 75%, 50% - 70%, 50% - 65%, 50% - 60%, 50% - 55%, 55% - 99%, 55% - 95%, 55% - 90%, 55% - 85%, 55% - 80%, 55% - 75%, 55% - 70%, 55% - 65%, 55% - 60%, 60% - 99%, 60% - 95%, 60% - 90%, 60% - 85%, 60% - 80%, 60% - 75%, 60% - 70%, 60% - 65%, 65% - 99%, 60% - 95%, 60% - 90%, 60% - 85%, 60% - 80%, 60% - 75%, 60% - 70%, 60% - 65%, 70% - 99%, 70% - 95%, 70% - 90%, 70% - 85%, 70% - 80%, 70% - 75%, 75% - 99%, 75% - 95%, 75% - 90%, 75% - 85%, 75% - 80%, 80% - 99%, 80% - 95%, 80% - 90%, 80% - 85%, 85% - 99%, 85% - 95%, 85% - 90%, 90% - 99%, 90% - 95% или 95% - 100%) уменьшению объема одной или нескольких солидных опухолей у

месяцев) (например, по сравнению с размером одной или нескольких солидных опухолей у пациента до начала лечения).

[000174] Фраза «время выживания» означает период времени между выявлением или диагностикой рака (например, любого из описанных в настоящем документе видов рака) у млекопитающего специалистом-медиком и моментом смерти млекопитающего (вызванной раком). В настоящем документе описаны способы увеличения времени выживания млекопитающего, страдающего раком.

[000175] В некоторых вариантах реализации любой из описанных в настоящем документе способов может привести к увеличению (например, 1% - 400%, 1% - 380%, 1% - 360%, 1% - 340%, 1% - 320%, 1% - 300%, 1% - 280%, 1% - 260%, 1% - 240%, 1% - 220%, 1% - 200%, 1% - 180%, 1% - 160%, 1% - 140%, 1% - 120%, 1% - 100%, 1% - 95%, 1% - 90%, 1% - 85%, 1% - 80%, 1% - 75%, 1% - 70%, 1% - 65%, 1% - 60%, 1% - 55%, 1% - 50%, 1% - 45%, 1% - 40%, 1% - 35%, 1% - 30%, 1% - 25%, 1% - 20%, 1% - 15%, 1% - 10%, 1% - 5%, 5% - 400%, 5% - 380%, 5% - 360%, 5% - 340%, 5% - 320%, 5% - 300%, 5% - 280%, 5% - 260%, 5% - 240%, 5% - 220%, 5% - 200%, 5% - 180%, 5% - 160%, 5% - 140%, 5% - 120%, 5% - 100%, 5% - 90%, 5% - 80%, 5% - 70%, 5% - 60%, 5% - 50%, 5% - 40%, 5% - 30%, 5% - 20%, 5% - 10%, 10% - 400%, 10% - 380%, 10% - 360%, 10% - 340%, 10% - 320%, 10% - 300%, 10% - 280%, 10% - 260%, 10% - 240%, 10% - 220%, 10% - 200%, 10% - 180%, 10% - 160%, 10% - 140%, 10% - 120%, 10% - 100%, 10% - 90%, 10% - 80%, 10% - 70%, 10% - 60%, 10% - 50%, 10% - 40%, 10% - 30%, 10% - 20%, 20% - 400%, 20% - 380%, 20% - 360%, 20% - 340%, 20% - 320%, 20% - 300%, 20% - 280%, 20% - 260%, 20% - 240%, 20% - 220%, 20% - 200%, 20% - 180%, 20% - 160%, 20% - 140%, 20% - 120%, 20% - 100%, 20% - 90%, 20% - 80%, 20% - 70%, 20% - 60%, 20% - 50%, 20% - 40%, 20% - 30%, 30% - 400%, 30% - 380%, 30% - 360%, 30% - 340%, 30% - 320%, 30% - 300%, 30% - 280%, 30% - 260%, 30% - 240%, 30% - 220%, 30% - 200%, 30% - 180%, 30% - 160%, 30% - 140%, 30% - 120%, 30% - 100%, 30% - 90%, 30% - 80%, 30% - 70%, 30% - 60%, 30% - 50%, 30% - 40%, 40% - 400%, 40% - 380%, 40% - 360%, 40% - 340%, 40% - 320%, 40% - 300%, 40% - 280%, 40% - 260%, 40% - 240%, 40% - 220%, 40% - 200%, 40% - 180%, 40% - 160%, 40% - 140%, 40% - 120%, 40% - 100%, 40% - 90%, 40% - 80%, 40% - 70%, 40% - 60%, 40% - 50%, 50% - 400%, 50% - 380%, 50% - 360%, 50% - 340%, 50% - 320%, 50% - 300%, 50% - 280%, 50% - 260%, 50% - 240%, 50% - 220%, 50% - 200%, 50% - 180%, 50% - 160%, 50% - 140%, 50% - 120%, 50% - 100%, 50% - 90%, 50% - 80%, 50% - 70%, 50% - 60%, 60% - 400%, 60% - 380%, 60% - 360%, 60% - 340%, 60% - 320%, 60% - 300%, 60% - 280%, 60% - 260%, 60% - 240%, 60% - 220%, 60% - 200%, 60% - 180%, 60% - 160%, 60% - 140%, 60% - 120%, 60% - 100%, 60% - 90%, 60% - 80%, 60% - 70%, 70% - 400%, 70% - 380%, 70% - 360%,

70% - 340%, 70% - 320%, 70% - 300%, 70% - 280%, 70% - 260%, 70% - 240%, 70% - 220%, 70% - 200%, 70% - 180%, 70% - 160%, 70% - 140%, 70% - 120%, 70% - 100%, 70% - 90%, 70% - 80%, 80% - 400%, 80% - 380%, 80% - 360%, 80% - 340%, 80% - 320%, 80% - 300%, 80% - 280%, 80% - 260%, 80% - 240%, 80% - 220%, 80% - 200%, 80% - 180%, 80% - 160%, 80% - 140%, 80% - 120%, 80% - 100%, 80% - 90%, 90% - 400%, 90% - 380%, 90% - 360%, 90% - 340%, 90% - 320%, 90% - 300%, 90% - 280%, 90% - 260%, 90% - 240%, 90% - 220%, 90% - 200%, 90% - 180%, 90% - 160%, 90% - 140%, 90% - 120%, 90% - 100%, 100% - 400%, 100% - 380%, 100% - 360%, 100% - 340%, 100% - 320%, 100% - 300%, 100% - 280%, 100% - 260%, 100% - 240%, 100% - 220%, 100% - 200%, 100% - 180%, 100% - 160%, 100% - 140%, 100% - 120%, 120% - 400%, 120% - 380%, 120% - 360%, 120% - 340%, 120% - 320%, 120% - 300%, 120% - 280%, 120% - 260%, 120% - 240%, 120% - 220%, 120% - 200%, 120% - 180%, 120% - 160%, 120% - 140%, 140% - 400%, 140% - 380%, 140% - 360%, 140% - 340%, 140% - 320%, 140% - 300%, 140% - 280%, 140% - 260%, 140% - 240%, 140% - 220%, 140% - 200%, 140% - 180%, 140% - 160%, 160% - 400%, 160% - 380%, 160% - 360%, 160% - 340%, 160% - 320%, 160% - 300%, 160% - 280%, 160% - 260%, 160% - 240%, 160% - 220%, 160% - 200%, 160% - 180%, 180% - 400%, 180% - 380%, 180% - 360%, 180% - 340%, 180% - 320%, 180% - 300%, 180% - 280%, 180% - 260%, 180% - 240%, 180% - 220%, 180% - 200%, 200% - 400%, 200% - 380%, 200% - 360%, 200% - 340%, 200% - 320%, 200% - 300%, 200% - 280%, 200% - 260%, 200% - 240%, 200% - 220%, 220% - 400%, 220% - 380%, 220% - 360%, 220% - 340%, 220% - 320%, 220% - 300%, 220% - 280%, 220% - 260%, 220% - 240%, 240% - 400%, 240% - 380%, 240% - 360%, 240% - 340%, 240% - 320%, 240% - 300%, 240% - 280%, 240% - 260%, 260% - 400%, 260% - 380%, 260% - 360%, 260% - 340%, 260% - 320%, 260% - 300%, 260% - 280%, 280% - 400%, 280% - 380%, 280% - 360%, 280% - 340%, 280% - 320%, 280% - 300%, 300% - 400%, 300% - 380%, 300% - 360%, 300% - 340%, или 300% - 320%) во времени выживания пациента (например, по сравнению с пациентом, имеющим аналогичный рак и получающим другое лечение или не получающим лечение).

[000176] В некоторых вариантах реализации любого из описанных в настоящем документе способов до лечения композициями или способами по настоящему изобретению пациент получал одно или более из химиотерапии, целевого противоракового агента, лучевой терапии и хирургического вмешательства, и, необязательно, предыдущее лечение было безуспешным; и/или пациенту была назначена операция, и, необязательно, операция была безуспешной; и/или пациент получил химиотерапевтический препарат на основе платины, и, необязательно, ранее было установлено, что пациент не реагирует на лечение химиотерапевтическим препаратом на основе платины; и/или пациент получал ингибитор

киназы, и, необязательно, предыдущее лечение ингибитором киназы было безуспешным; и/или пациент получал один или несколько других терапевтических агентов.

[000177] НАБОРЫ

[000178] Настоящее изобретение также относится к набору, содержащему ингибитор семейства рап ErbB, или его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтическую композицию, и ингибитор KRas G12D Формулы (I), или его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтическую композицию. Также в настоящем документе предлагается набор, содержащий ингибитор семейства рап ErbB, или его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтическую композицию, и ингибитор KRas G12D Формулы (I), или его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтическую композицию для применения в лечении гематологического рака.

[000179] В соответствующем аспекте изобретение обеспечивает набор, содержащий дозу ингибитора семейства Рап ErbB, или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, и дозу ингибитора KRas G12D Формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, в количестве, эффективном для ингибирования пролиферации раковых клеток, в частности KRas G12D-экспрессирующих раковых клеток, у субъекта. В некоторых случаях набор включает вкладыш с инструкцией по применению ингибитора семейства Рап ErbB, или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции и ингибитора KRas G12D Формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции. Вкладыш может обеспечивать пользователю один набор инструкций по применению ингибитора семейства рап ErbB, или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, в комбинации с ингибитором KRas G12D Формулы (I), или его фармацевтически приемлемой солью или фармацевтической композицией.

ПРИМЕР А

Ингибиторы семейства рап ErbB синергически повышают активность ингибиторов KRas G12D против клеточных линий, экспрессирующих KRas G12D

[000180] Данный Пример иллюстрирует, что комбинация примерного ингибитора KRas G12D Формулы I (т.е. MRTX1133) и ингибитора семейства рап ErbB синергически подавляет рост опухолевых клеточных линий, экспрессирующих KRas G12D.

[000181] Была собрана панель клеточных линий толстой кишки, поджелудочной железы, желудка и эндометрия, содержащих мутации KRas G12D, чтобы определить, приводит ли

комбинирование ингибиторов семейства ErbB с примерными ингибиторами KRas G12D, описанными в настоящем документе, к синергической активности. В коллекцию вошли SNU61 (толстая кишка, KCLB #00061), LS180 (толстая кишка, ATCC #CL-187), Panc 05.04 (поджелудочная железа, ATCC #CRL-2557), Panc 02.03 (поджелудочная железа, ATCC #CRL-2553), SNU-407 (толстая кишка, AddexBio # C0009016), LS513 (толстая кишка, ATCC #CRL-2134), HPAC (поджелудочная железа, ATCC #CRL-2119), AGS (желудок, ATCC #CRL-1739), SNU-1197 (толстая кишка, KCLB #01197.1), SNU-1033 (толстая кишка, KCLB #01033), SNU-410 (поджелудочная железа, KCLB #00410), HEC-1-B (эндометрий, ATCC #HTB-113), SU.86.86 (поджелудочная железа, ATCC #CRL-1837), SNU-C2B (толстая кишка, ATCC #CCL-250), Panc 08.13 (поджелудочная железа, ATCC #CRL-2551), SUIT-2 (поджелудочная железа, JCRB #JCRB1094), HPAF-II (поджелудочная железа, ATCC #CRL-1997), Panc 04.03 (поджелудочная железа, ATCC #CRL-2555), HCC-1588 (легкое, KCLB #71588), GP2D (толстая кишка, SigmaAldrich #95090714), AsPC-1 (поджелудочная железа, ATCC CRL-1682), SW 1990 (поджелудочная железа, ATCC CRL-2172) и PANC-1 (поджелудочная железа, ATCC #CRL-1469).

[000182] Анализы для определения синергического эффекта парных комбинаций для каждой клеточной линии проводились в трех экземплярах. В три 96-луночных планшета и еще 4 лунки отдельного 96-луночного контрольного планшета для определения базовой люминесценции высевали по 2000 клеток/лунку определенной клеточной линии в общем объеме 90 мкл подходящей среды для роста данной клеточной линии, например, среды RPMI 1640, дополненной 10% FBS и любыми реагентами, необходимыми для роста конкретной клеточной линии. Планшеты инкубировали в течение ночи при 37°C в атмосфере 5% CO₂.

[000183] В каждую из обозначенных базовых лунок добавляли по 30 мкл реагента Cell-Titer Glo (CTG; Promega Corporation) и инкубировали планшеты в течение 20 мин при встряхивании при комнатной температуре. Количественное определение базовой люминесценции проводили с помощью многомодового планшетного ридера BMG ClarioStar в соответствии с инструкциями производителя.

[000184] Была подготовлена серия рабочих 1000-кратных разведений лекарственного средства в 100% ДМСО, включающая 8-кратное однократное разведение MRTX 1133 и 5-кратное однократное разведение ингибитора семейства рап ErbB. Разведения, использованные для MRTX1133 и ингибитора семейства ErbB, варьировались для каждого отдельного соединения, но находились в диапазоне от 3- до 6-кратного/серийного разведения.

[000185] 10-кратный промежуточный дозирующий планшет был подготовлен в бессывороточной среде RPMI, содержащей массивы разведений одного агента MRTX1133 или ингибитора семейства рап ErbB. Кроме того, в качестве тестовых образцов была подготовлена матрица из 40 комбинаций разведений MRTX1133 и ингибитора семейства рап ErbB.

[000186] В каждую соответствующую лунку трех 96-луночных планшетов, засеянных соответствующей клеточной линией, добавляли по 10 мкл каждого 10-кратного отдельного агента и 40 комбинаций матрицы доз и инкубировали в течение 72 часов при 37C в атмосфере 5% CO₂. В каждую лунку добавляли 30 мкл реагента Cell-Titer Glo (CTG), планшеты выдерживали в течение 20 минут при комнатной температуре, затем проводили количественную оценку люминесценции с помощью многомодового планшетного ридера BMG ClarioStar в соответствии с инструкциями производителя.

[000187] Исходные данные и файлы метаданных использовались в качестве входных файлов для расчета процентного эффекта для каждого условия лечения и анализировались с помощью четырех независимых математических эталонных моделей, предназначенных для определения того, демонстрируют ли два тестируемых соединения синергизм: Аддитивность Лоу, независимость Блисса, Самый высокий единичный агент и ZIP.

[000188] Результатом обработки данных каждой математической модели является присвоение относительного балла синергии. Данные, приведенные в Таблице 1, представляют собой общую сумму оценок аддитивности Лоу, независимости Блисс, наивысшей оценки единичного агента и ZIP ("композиционная оценка синергии").

Таблица 1

Композиционные оценки синергичного действия примерных ингибиторов семейства рап ErbB в комбинации с MRTX1133 против клеточных линий KRas G12D

Ингибитор семейства рап ErbB в комбинации с MRTX1133	Цетуксимаб	Афатиниб
Клеточная линия		
SNU61	52	44
LS180	65	76
Panc0504	44	24
Panc0203	47	54

SNU407	23	23
LS513	62	69
HPAC	33	33
AGS	53	36
SNU1197	6	63
SNU1033	29	30
SNU410	-2	-13
Нес1В	4	-5
SU8684	26	42
SNUC2B	50	25
Panc0813	32	20
SUIT2	45	45
HPAFII	31	23
Panc0403	40	40
Panc1005	29	37
HCC1588	-7	10
GP2D	48	26
ASPC1	34	28
SW1990	16	57
Panc1	-18	-6

[000189] Для пакетной обработки файлов метаданных, содержащих экспериментальные параметры, и файлов необработанных данных был создан собственный R-скрипт, интегрирующий пакеты Bioconductor с открытым исходным кодом. Для обобщения данных были получены различные числовые и графические результаты. Параметры одного агента были получены с помощью GRmetrics Clark N, Hafner M, Kouril M, Muhlich J, Niepel M, Williams E, Sorger P, Medvedovic M (2016). "GRcalculator: an online tool for calculating and mining drug response data." doi: 10.6084/m9.figshare.4244408.v1, <http://www.grcalculator.org/>.

[000190] Пакет synergyfinder использовали для определения синергизма двух тестируемых соединений с помощью четырех независимых математических моделей (аддитивность Лоу, независимость Бласса, наивысший единичный агент и ZIP) (He L et al.) <https://bioconductor.statistik.tu-dortmund.de/packages/3.6/bioc/vignettes/synergyfinder/inst/doc/synergyfinder.pdf>.

[000191] Результатом обработки данных каждой математической модели является присвоение относительного балла синергии. Данные, приведенные в таблице, представляют собой общую сумму оценок аддитивности Лоу, независимости Блесса, наивысшего единичного агента и ZIP («композиционная оценка синергии»).

[000192] Комплексный показатель от 22 до 80 баллов интерпретируется как синергический эффект, в то время как комплексный показатель от 11 до 21 балла указывает на аддитивный эффект, а показатель от 0 до 10 баллов - на отсутствие эффекта. Эти результаты показывают, что некоторые клеточные линии KRas G12D проявляют синергический эффект при комбинации ингибитора семейства pan ErbB с MRTX1133, что дает основания для дальнейшего изучения эффективности комбинации в моделях *in vivo*.

ПРИМЕР В

Модели *in vivo* для изучения комбинаций ингибитора KRas G12D и ингибитора семейства pan ErbB

[000193] Иммунокомпрометированным голым/голым мышам инокулируют в правую заднюю конечность клетки, содержащие мутацию KRas G12D. Когда объем опухоли достигает 200-400 мм³, мышей делят на четыре-пять групп по 5 мышей в каждой. Первая группа получает только растворитель. Второй и третьей группам, в зависимости от клеточной линии, вводят либо дважды в день одноагентную дозу ингибитора KRas G12D в концентрации, обеспечивающей максимальный биологический эффект или менее чем максимальный биологический эффект, в зависимости от клеточной линии и активности одного агента, не приводящий к полной регрессии опухоли, или может быть введен ингибитор KRas G12D в концентрации, обеспечивающей максимальный биологический эффект или менее чем максимальный биологический эффект, в зависимости от клеточной линии и активности одного агента, не приводящий к полной регрессии опухоли, дважды в день в течение 2 последовательных дней с последующим перерывом на 5 дней. В некоторых клеточных линиях третьей или четвертой группе вводят дозу ингибиторов EGFR в концентрации, обеспечивающей максимальный биологический эффект или менее чем максимальный биологический эффект, в зависимости от клеточной линии и активности одного агента, который также не приводит к полной регрессии опухоли. Четвертой или последней группе вводят одноагентную дозу ингибитора KRas G12D по схеме два раза в день и/или по схеме два последовательных дня с последующим пятидневным перерывом в комбинации с одноагентной дозой одного из ингибиторов EGFR. Период лечения

варьируется от клеточной линии к клеточной линии, но обычно составляет 15-40 дней. Объем опухоли измеряется с помощью штангенциркуля каждые два-три дня, а объем опухоли рассчитывается по формуле: $0,5 \times (\text{Длина} \times \text{Ширина})^2$. Более высокая степень ингибирования роста опухоли при использовании комбинации в этой модели свидетельствует о том, что комбинированная терапия, вероятно, принесет клинически значимую пользу пациентам по сравнению с лечением только ингибитором KRas G12D.

[000194] 20-30 голым/голым мышам в каждом исследовании инокулировали в правую заднюю конечность 5×10^6 клеток LS180, клеток AsPC-1, клеток GP2D, клеток Panc 02.03, клеток SW1990 или клеток SNU-1033. Когда объем опухоли достигал $\sim 200 \text{ мм}^3 - 400 \text{ мм}^3$ (день исследования 0), 5 мышам в каждой из групп вводили внутривенно только растворитель (10% каптизол в 50 мМ цитратном буфере pH 5,0), 30 мг/кг ингибитора Kras G12D MRTX-'1133 (10% каптизол в 50 мМ цитратном буфере, pH 5,0) либо по графику два раза в день, либо по графику два раза в день в течение 2 дней подряд с последующим перерывом на 5 дней, 12,5 мг/кг один раз в день ингибитора EGFR афатиниба (10% каптизола в 50 мМ цитратном буфере pH 5,0) или 0,25 мг/доза один раз в третий день ингибитора EGFR цетуксимаба (физраствор), или 30 мг/кг ингибитора Kras G12D по любому графику и либо афатиниба, либо цетуксимаба. Объемы опухолей, измеренные в определенные дни, для пяти мышей в каждой группе были усреднены и представлены для LS180, AsPC-1, GP2D, Panc 02.03, SW1990 и SNU-1033 в Таблицах 2, 3, 4, 5 и 6, соответственно.

ПРИМЕР С

Ингибитор KRas G12D MRTX-1133 в комбинации с цетуксимабом (клеточная линия рака толстой кишки LS180)

[000195] Экспериментальные процедуры. 25 голым/голым мышам инокулировали клетки LS180 в правую заднюю конечность. Когда опухоли достигали $\sim 250 \text{ мм}^3$, создавались пять групп лечения по пять мышей на группу. Результаты этого исследования предлагаются в Таблице 2.

Таблица 2

Средние объемы опухоли (мм^3) у мышей-носителей опухоли LS180, получавших лечение отдельными агентами и в комбинации

День исследования	Растворитель ДРД Ежедневно	MRTX1133 30 мг/кг ДРД Ежедневно	MRTX1133 30 мг/кг ДРД 2x /неделя	Цетуксимаб 0,25 мг/кг КЗД	Цетуксимаб КЗД +MRTX1133 ДРД 2x/неделя
1	268,842	268,94	272,338	274,034	274,634
4	601,218	418,808	570,528	502,822	345,432
8	1089,326	593,71	1134,668	854,638	402,506
11	1738,074	808,808	1439,99	1330,518	471,35
15	1965,054	1197,106	1899,832	1715,024	607,458

[000196] Как показано в Таблице 2, при введении MRTX1133 в дозе 30 мг/кг ДРД (дважды в день) в качестве одного агента наблюдалось 45% подавление роста опухоли на 15-й день (при ежедневном введении) и 4% подавление роста опухоли на 15-й день (при введении дважды в неделю). При введении цетуксимаба в дозе 0,25 мг/кг КЗД (каждый третий день) в качестве единственного агента наблюдалось 15-процентное подавление роста опухоли на 15-й день. Комбинация цетуксимаба и MRTX1133, вводимая дважды в неделю, привела к подавлению роста опухоли на 80% на 15-й день.

[000197] Результаты также показаны на ФИГ. 1.

ПРИМЕР D

Ингибитор KRas G12D MRTX-1133 в комбинации с афатинибом (клеточная линия рака поджелудочной железы AsPC-1 TGI-42)

[000198] Экспериментальные процедуры. 30 голым/голым мышам инокулировали клетки AsPC-1 в правую заднюю конечность. Когда опухоли достигали ~ 300 мм³, создавались шесть групп лечения по пять мышей на группу. Результаты этого исследования предлагаются в Таблице 3.

Таблица 3

Средние объемы опухоли (мм³) у мышей-носителей опухоли AsPC-1 TGI-42, получавших лечение отдельными агентами и в комбинации

День исс ледо вания	Раствори тель ДРД Ежедневно	MRTX1133 30 мг/кг ДРД Ежедневно	MRTX1133 30 мг/кг ДРД 2х/неделя	Афатиниб 12,5 мг/кг ОРД	Афатиниб+ MRTX1133 ДРД Ежедневно	Афатиниб + MRTX1133 2х/неделя
1	325,54208	323,454	325,894	328,208	329,62	330,664
6	460,79656	356,398	394,182	463,11	342,904	390,086
9	545,79776	374,684	472,586	641,776	321,136	393,998
13	618,26576	316,51	496,598	720,894	275,318	441,406
16	758,40264	291,71	554,052	768,716	246,84	450,594
20	857,15704	269,246	586,5625	964,434	230,8	436,91
23	949,84696	213,334	640,49	1002,602	198,5975	429,614
27	1047,63768	195,354	679,96	1211,064	153,5225	424,944
30	1109,212	216,072	795,11	1289,494	147,5975	464,676
34	1182,71952	266,324	862,74	1252,045	194,315	516,112

[000199] Как показано в Таблице 3, при введении MRTX1133 в дозе 30 мг/кг ДРД (дважды в день) ежедневно в качестве единственного агента, наблюдалось подавление опухоли на -9% на 34-й день. Введение афатиниба в дозе 12,5 мг/кг ОРД (один раз в сутки) в качестве единственного агента привело к подавлению роста опухоли на 11% на 34-й день. Комбинация афатиниба и MRTX1133, применяемая ежедневно в дозе ДРД, привела к регрессу опухоли на -44% на 34-й день, и комбинация афатиниба и MRTX1133, применяемая дважды в неделю, привел к подавлению роста опухоли на 77% на 34-й день.

[000200] Результаты также показаны на ФИГ. 2.

ПРИМЕР Е

Ингибитор KRas G12D MRTX-1133 в комбинации с цетуксимабом (клеточная линия колоректального рака GP2D TGI MDS 200108-807)

[000201] Экспериментальные процедуры. 20 голым/голым мышам инокулировали клетки GP2D в правую заднюю конечность. Когда опухоли достигали ~ 300 мм³, создавались четыре группы лечения по пять мышей на группу. Результаты этого исследования предлагаются в Таблице 4.

Таблица 4

Средние объемы опухоли (мм³) у мышей-носителей опухоли GP2D TGI MDS 200108-807, получавших лечение отдельными агентами и в комбинации

День исследования	Растворитель ДРД Ежедневно	MRTX1133 30 мг/кг ДРД Ежедневно	Цетуксимаб 0,25 мг/кг КЗД	Цетуксимаб+ MRTX1133 ДРД ежедневно
2	332,1	341,3	359,72	334,68
6	543	282,98	503,18	238,62
9	717,96	237,18	774,9	199,38
13	1001,94	244,1	1022,3	187,64
16	1293,4	198,725	1333,14	155,65
20	1487,62	288,05	1738,12	185,83
23	1688,86	339	1848,12	174,13
27	2005,7	385,85	2033,58	193,53
30	2005,7	394,05	2098,62	225,77

[000202] Как показано в Таблице 4, при введении MRTX1133 в дозе 30 мг/кг ДРД (дважды в день) в качестве единственного агента наблюдалось 96%-ное подавление роста опухоли на 30-й день (ежедневное введение). При введении цетуксимаба в дозе 0,25 мг/сутки КЗД (каждый третий день) в качестве единственного агента наблюдалось 0% подавления роста опухоли на 30-й день. Комбинация цетуксимаба и MRTX1133, вводимая ДРД ежедневно, привела к регрессу опухоли на -33% в день 30.

[000203] Результаты также показаны на ФИГ. 3.

ПРИМЕР F

Ингибитор KRas G12D MRTX-1133 в комбинации с афатинибом или цетуксимабом (клеточная линия рака поджелудочной железы Panc 02.03 TGI -43)

[000204] Экспериментальные процедуры. 30 голым/голым мышам инокулировали клетки SW1990 в правую заднюю конечность. Когда опухоли достигали ~ 300 мм³, создавались шесть групп лечения по пять мышей на группу. Результаты этого исследования предлагаются в Таблице 5.

Таблица 5

Средние объемы опухоли (мм³) у мышей-носителей опухоли SW1990, получавших лечение отдельными агентами и в комбинации

День исс ледо вания	Раствори тель ДРД Ежедневно	MRTX1133 30 мг/кг ДРД 2х/неделя	Цетуксимаб 0,25 мг/доза КЗД	Цетуксимаб + MRTX1133 ДРД 2х/неделя	Афатиниб 12,5 мг/кг ОРД (один раз в день)	Афатиниб + MRTX1133 ДРД 2х/неделя
1	328,896	329,18	330,908	330,114	331,548	329,49
4	446,116	265,246	382,648	258,862	361,83	296,166
8	544,424	386,354	456,018	212,472	398,444	275,256
11	647,874	392,042	489,668	184,77	470,498	285,106
15	786,634	480,434	589,42	161,7	660,352	331,838
18	927,746	496,496	730,102	130,748	784,04	368,774
22	1113,464	549,618	858,32	147,574	904,724	409,548

[000205] Как показано в Таблице 5, при введении MRTX1133 в дозе 30 мг/кг ДРД (дважды в неделю) в качестве единственного агента наблюдалось 72%-ное подавление роста опухоли на 22-й день. При введении цетуксимаба в дозе 0,25мг/сутки КЗД (каждый третий день) в качестве единственного агента наблюдалось 33% подавления роста опухоли на 22-й день. Комбинация цетуксимаба и MRTX1133, вводимая ДРД дважды в неделю, привела к регрессу опухоли на -55% в день 22. Введение афатиниба в дозе 12,5 мг/кг ежедневно в качестве единственного агента привело к подавлению роста опухоли на 27% на 22-й день. Комбинация афатиниба и MRTX1133, вводимая ДРД дважды в неделю, привела к подавлению роста опухоли на 90% на 22-й день.

[000206] Результаты также показаны на ФИГ. 4.

ПРИМЕР G

Ингибитор KRas G12D MRTX-1133 в комбинации с афатинибом или цетуксимабом (клеточная линия рака поджелудочной железы SW1990 TGI MDS#200407-807)

[000207] Экспериментальные процедуры. 30 голым/голым мышам инокулировали клетки SW1990 в правую заднюю конечность. Когда опухоли достигали $\sim 300 \text{ мм}^3$, создавались шесть групп лечения по пять мышей на группу. Результаты этого исследования предлагаются в Таблице 6.

Таблица 6

Средние объемы опухоли (мм^3) у мышей-носителей опухоли SW1990, получавших лечение отдельными агентами и в комбинации

День исследования	Растворитель ДРД Ежедневно	MRTX1133 30 мг/кг ДРД Ежедневно	Афатини б 12,5 мг/кг ОРД один раз в день	Афатини б +MRTX11 33 ДРД Ежедневно	Цетуксिम аб 0,25 мг/доза КЗД каждые 3 дня	Цетуксима б+ MRTX1133 ДРД ежедневно
-1	363,4	362,82	363,4	366,54	365,06	364,62
2	456,88	265,08	455,54	263,54	448,1	252,9
6	622,52	194,42	536,86	149,94	517,16	140,72
9	699,3	187,24	624,98	130,44	561,72	106,94
13	1054,22	241,84	698,56	118,36	641,2	82,68
16	1229,54	235,32	778,74	106,425	749,78	72,94
20	1409,68	214,98	1141,575	79,45	933,62	53,88
23	1502,06	195,04	1293,5	71,85	1065,66	52,62

[000208] Как показано в Таблице 6, при введении MRTX1133 в дозе 30 мг/кг ДРД (дважды в день) ежедневно в качестве единственного агента, наблюдалось подавление опухоли на -46% на 23-й день. Введение афатиниба в дозе 12,5 мг/кг ОРД ежедневно в качестве единственного агента привело к подавлению роста опухоли на 20% на 23-й день. Комбинация афатиниба и MRTX1133, вводимая ДРД ежедневно, привела к регрессу опухоли на -80% в день 23. При введении цетуксимаба в дозе 0,25мг/сутки КЗД (каждый третий день) в качестве единственного агента наблюдалось 42% подавления роста опухоли на 23-й день. Комбинация цетуксимаба и MRTX1133, вводимая ДРД ежедневно, привела к регрессу опухоли на -86% в день 23.

[000209] Результаты также показаны на ФИГ. 5.

ПРИМЕР Н

Ингибитор KRas G12D MRTX-1133 в комбинации с цетуксимабом (клеточная линия колоректального рака SNU-1033 TGI 46)

[000210] Экспериментальные процедуры. 20 голым/голым мышам инокулировали клетки SNU-1033 в правую заднюю конечность. Когда опухоли достигали ~ 300мм³, создавались четыре группы лечения по пять мышей на группу. Результаты этого исследования предлагаются в Таблице 7.

Таблица 7

Средние объемы опухоли (мм³) у мышей-носителей опухоли SNU-1033 TGI 46, получавших лечение отдельными агентами и в комбинации

День исследования	Растворитель ДРД Ежедневно	MRTX1133 30 мг/кг ДРД 2х/неделя	Цетуксимаб 0,25 мг/доза КЗД (каждый 3 ^{ий} день)	Цетуксимаб+ MRTX1133 ДРД 2х/неделя
1	294,992	298,92	297,512	305,968
5	487,128	336,336	389,768	283,152
8	560,436	431,99	418,018	287,536
12	727,846	468,892	448,118	296,612
15	826,37	529,222	460,894	290,012
19	1054,748	643,516	512,09	260,822
22	1225,776	703,368	555,326	287,638
26	1287,22	802,69	618,748	300,294
29	1350,962	838,708	636,83	295,17
33	1435,752	895,918	668,412	290,256

[000211] Как показано в Таблице 7, при введении MRTX1133 в дозе 30 мг/кг дважды в неделю в качестве единственного агента наблюдалось 47%-ное подавление роста опухоли на 33-й день. При введении цетуксимаба в дозе 0,25 мг/сутки КЗД (каждый третий день) в

качестве единственного агента наблюдалось 67% подавления роста опухоли на 33-й день. Комбинация цетуксимаба и MRTX1133, вводимая дважды в неделю, привела к регрессу опухоли на -5% в день 33.

[000212] Результаты также показаны на ФИГ. 6.

ПРИМЕР I

Ингибитор KRas G12D MRTX-1133 в комбинации цетуксимабом (клеточная линия рака поджелудочной железы AsPC-1 TGI 26)

[000213] Экспериментальные процедуры. 20 голым/голым мышам инокулировали клетки AsPC-1 в правую заднюю конечность. Когда опухоли достигали ~ 200 мм³, создавались четыре группы лечения по пять мышей на группу. Результаты этого исследования предлагаются в Таблице 8.

Таблица 8

Средние объемы опухоли (мм³) у мышей-носителей опухоли AsPC-1 TGI 26, получавших отдельные агенты и их комбинацию

День исследования	Растворитель ИП ДРД ежедневно	MRTX1133 30 мг/кг ИП ДРД ежедневно	Цетуксимаб 0,25 мг/доза ИП КЗД (каждый 3 ^{ий} день)	Цетуксимаб+ MRTX1133
0	197,13	197,468	197,598	197,716
4	226,264	194,514	261,156	153,57
7	272,766	175,198	303,582	151,266
11	326,554	159,756	342,314	105,61
14	400,27	172,986	402,046	89,764
18	427,542	168,412	441,54	59,718
21	474,58	143,928	472,884	26,4
25	519,324	149,308	533,024	19

[000214] Как показано в Таблице 8, при введении MRTX1133 в дозе 30 мг/кг дважды в день в качестве единственного агента, наблюдалось подавление опухоли на -24% на 25-й

день. При введении цетуксимаба в дозе 0,25 мг/сутки КЗД (каждый третий день) в качестве единственного агента наблюдалось 0% подавления роста опухоли на 25-й день. Комбинация цетуксимаба и MRTX1133 привела к регрессу опухоли на -90% в день 25.

[000215] Результаты также показаны на ФИГ. 7.

ПРИМЕР J

Ингибитор KRas G12D MRTX-1133 в комбинации эрлотинибом (клеточная линия рака поджелудочной железы HPAC TGI 73)

[000216] Экспериментальные процедуры. 20 голым/голым мышам инокулировали клетки HPAC в правую заднюю конечность. Когда опухоли достигали ~ 200 мм³, создавались четыре группы лечения по пять мышей на группу. Результаты этого исследования предлагаются в Таблице 9.

Таблица 9

Средние объемы опухоли (мм³) у мышей-носителей опухоли HPAC TGI 73, получавших лечение отдельными агентами и в комбинации

День исследования	Растворитель ИП ДРД ежедневно	MRTX1133 30 мг/кг ИП ДРД ежедневно	Эрлотиниб 50 мг/кг ПО ежедневно	Эрлотиниб+ MRTX1133
0	190,47	196,76	197,582	197,618
3	309,65	149,646	320,132	147,36
7	447,76	107,504	421,908	93,002
10	686,434	99,742	587,79	76,612
14	828,298	91,818	705,688	75,142
17	1098,288	93,348	856,214	75,488
21	1359,228	74,006	945,702	36,848

[000217] Как показано в Таблице 9, при введении MRTX1133 в дозе 30 мг/кг ежедневно в качестве единственного агента, наблюдалось подавление опухоли на -62% на 21-й день. Введение эрлотиниба в дозе 50 мг/кг ежедневно в качестве единственного агента привело к

подавлению роста опухоли на 35% на 21-й день. Комбинация эрлотиниба и MRTX1133 привела к регрессу опухоли на -81% в день 21.

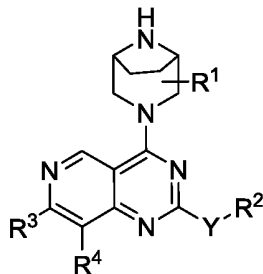
[000218] Результаты также показаны на ФИГ. 8.

[000219] Эти результаты свидетельствуют о том, что комбинированная терапия приводила к большему подавлению роста опухоли по сравнению с одним агентом, что свидетельствует об усилении противоопухолевой эффективности *in vivo* комбинации против рака, экспрессирующего KRas G12D.

[000220] Хотя изобретение было описано в связи с конкретными вариантами реализации, следует понимать, что оно может быть модифицировано, и настоящая заявка предназначена для охвата любых вариаций, применений или адаптаций изобретения, следующих, в целом, принципам изобретения и включающих такие отступления от настоящего описания, которые соответствуют известной или обычной практике в области, к которой относится изобретение, и которые могут быть применены к существенным признакам, изложенным выше, и как следует из объема прилагаемой формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества комбинации ингибитора семейства рап ErbB и ингибитора KRAS G12D формулы (I):



Формула (I)

или его фармацевтически приемлемой соли,

где:

R¹ представляет собой водород, гидроксигруппу, галоген, C1 – C3 алкил, C1 - C3 цианоалкил, C1 - C3 гидроксиполарный алкил, HC(=O)-, -CO₂R⁵, -CO₂N(R⁵)₂ или 5-6 членный гетероарил;

Y представляет собой связь, O или NR⁵;

R² представляет собой водород, -N(R⁵)₂, гетероцикл, C1 – C6 алкил, -L-гетероцикл, -L-арил, -L-гетероарил, -L-циклоалкил, -L-N(R⁵)₂, -L-NHC(=NH)NH₂, -L-C(O)N(R⁵)₂, -L-C1-C6 галоалкил, -L-OR⁵, -L-(CH₂OR⁵)(CH₂)_nOR⁵, -L-NR⁵C(O)-арил, -L-COOH, или -LC(=O)OC1-C6 алкил, где гетероцикл и арильная часть -L-NR⁵C(O)-арила и гетероциклическая часть -L-гетероцикла и циклоалкильная часть -L-циклоалкила может быть необязательно замещена одним или более R⁶, и где арил или гетероарил -L-арила и -L-гетероарила может быть необязательно замещен одним или более R⁷;

каждый L независимо представляет собой C1 – C4 алкилен необязательно замещенный гидроксигруппой, C1 – C4 гидроксиполарным алкилом или гетероарилем;

R³ представляет собой арил или гетероарил, где арил или гетероарил необязательно замещен одним или более R⁸;

R⁴ представляет собой водород, галоген или C1 – C3 алкил;

каждый R⁵ независимо представляет собой водород C1 – C3 алкил;

каждый R^6 независимо представляет собой галоген, гидроксильная группа, C1 - C3 гидроксильный алкил, C1 - C3 алкил, C1 - C3 галоалкил, C1-C3 алкокси, циано, -Q-фенил, -Q-фенилSO₂F, -NHC(O)фенил, -NHC(O)фенилSO₂F, C1-C3 алкил замещенный пиразолил, араC1-C3 алкил-, трет-бутилдиметилсилилоксиCH₂-, -N(R⁵)₂, (C1-C3 алкокси)C1-C3 алкил-, (C1-C3 алкил)C(=O), оксо, (C1-C3 галоалкил)C(=O)-, -SO₂F, (C1-C3 алкокси)C1-C3 алкокси, -CH₂OC(O)N(R⁵)₂, -CH₂NHC(O)OC1-C6 алкил, -CH₂NHC(O)N(R⁵)₂, -CH₂NHC(O)C1-C6 алкил, -CH₂(пиразолил), -CH₂NHSO₂C1-C6 алкил, -CH₂OC(O)гетероцикл, -OC(O)N(R⁵)₂, -OC(O)NH(C1-C3 алкил)O(C1-C3 алкил), -OC(O)NH(C1-C3 алкил)O(C1-C3 алкил)фенил(C1-C3 алкил)N(CH₃)₂, -OC(O)NH(C1-C3 алкил)O(C1-C3 алкил)фенил или -OC(O)гетероцикл, -CH₂гетероцикл, где фенил -NHC(O)фенила или -OC(O)NH(C1-C3 алкил)O(C1-C3 алкил)фенила необязательно замещен -C(O)H или OH и где гетероцикл -CH₂гетероцикла необязательно замещен оксо;

Q представляет собой связь или O;

каждый R^7 независимо представляет собой галоген, гидроксильная группа, HC(=O)-, C1 - C4 алкил, C1 - C4 алкокси, C1 - C4 галоалкил, C1 - C4 гидроксильный алкил или -N(R⁵)₂; и

каждый R^8 независимо представляет собой, циано, гидроксильная группа, C1 - C4 алкил, -S-C1 - C3 алкил, C2 - C4 алкил, C2 - C4 алкил, C2 - C4 гидроксильный алкил, C1-C3 цианоалкил, триазолил, C1 - C3 галоалкил, -O- C1 - C3 галоалкил, -S- C1 - C3 галоалкил, C1-C3 алкокси, гидроксильный C1-C3 алкил, -CH₂C(=O)N(R⁵)₂, -C3-C4 алкил(NR⁵)₂, -N(R⁵)₂, дейтероC2-C4 алкил, (C1-C3 алкокси)галоC1-C3 алкил- или C3-C6 циклоалкил, где упомянутый C3-C6 циклоалкил необязательно замещен галогеном или C1-C3 алкилом.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что R^1 представляет собой водород, галоген, гидроксильная группа, C1 - C3 алкил, C1- C3 цианоалкил, гидроксильный алкил, HC(=O)-, -CO₂R⁵ или -CO₂N(R⁵)₂.

3. Способ по п. 2, отличающийся тем, что R^5 представляет собой водород, C1 - C3 алкил или C1 - C3 цианоалкил.

4. Способ по п. 2, отличающийся тем, что Y представляет собой O и R^2 представляет собой C1 - C6 алкил или -L-гетероцикл необязательно замещенный одним или более R^6 .

5. Способ по п. 4, отличающийся тем, что C1 - C6 алкил представляет собой метил, этил, изопропил или изобутил.

6. Способ по п. 4, отличающийся тем, что L представляет собой метилен и гетероциклил представляет собой гексагидро-1*H*-пирролизинил, гексагидро-3*H*-пирролизин-3-он, гексагидро-1*H*-пирроло[2,1-с][1,4]оксазинил, октагидроиндолизинил, гексагидропирролизин 4(1*H*)-оксид, азетидинил, пирролидинил, пирролидин-2-он, оксетанил, пиперидинил, 1-азабицикло[2.2.1]гептанил, морфолинил, окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил, тиопиранил, 6-окса-2λ²-азаспиро[3.4]октанил, 7-окса-2λ²-азаспиро[3.5]нонанил, 2',3'-дигидроспиро[циклопропан-1,1'-инденил], (2*S*)-1-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил или тетрагидрофуранил, каждый необязательно замещен одним или более R⁶.

7. Способ по п. 4, отличающийся тем, что L представляет собой метилен и гетероциклил представляет собой гексагидро-1*H*-пирролизинил.

8. Способ по п. 7, отличающийся тем, что гетероциклил представляет собой гексагидро-1*H*-пирролизинил замещенный одним R⁶, при этом R⁶ представляет собой галоген, гидрокси, C1 - C3 гидроксиалкил, C1 - C3 галоалкил, C1 - C3 алкил, C1 - C3 алкокси, фенил или пиразолил.

9. Способ по п. 8, отличающийся тем, что галоген представляет собой фтор.

10. Способ по п. 6, отличающийся тем, что гетероциклил представляет собой гексагидро-1*H*-пирролизинил дополнительно замещенный двумя группами R⁶, при этом две дополнительные группы R⁶ независимо представляют собой C1 - C3 алкил.

11. Способ по п. 6, отличающийся тем, что гетероциклил представляет собой азетидинил, замещенный одним R⁶, при этом R⁶ представляет собой C1 - C3 алкил.

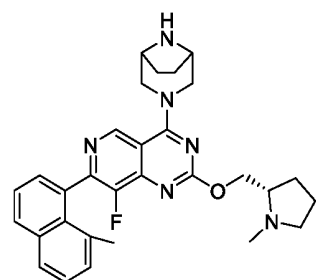
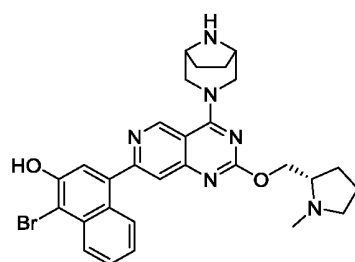
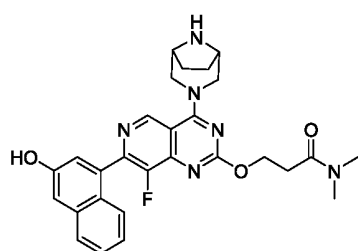
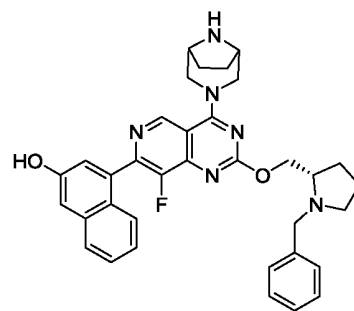
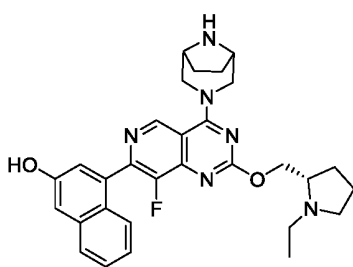
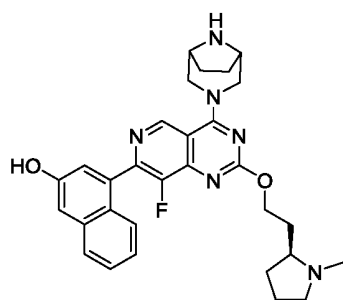
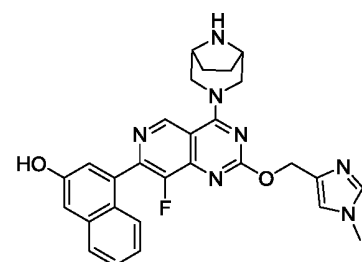
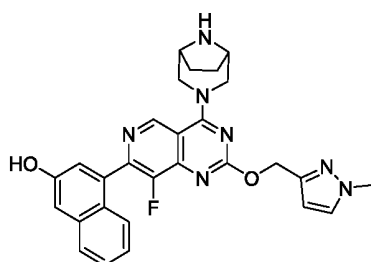
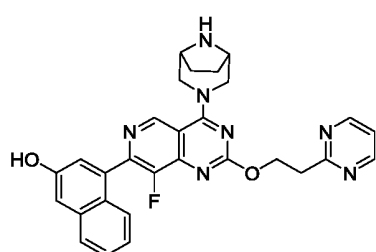
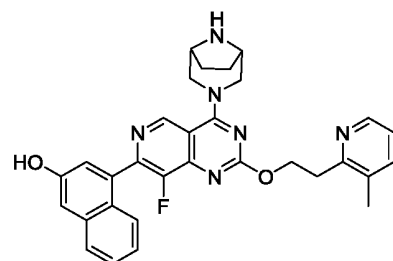
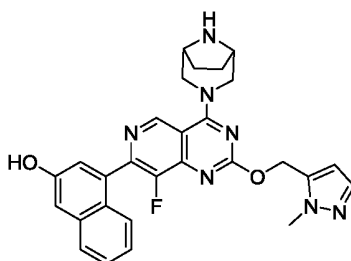
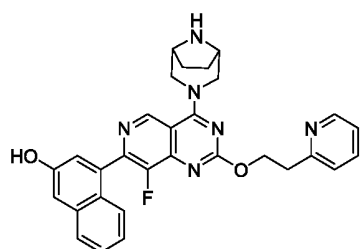
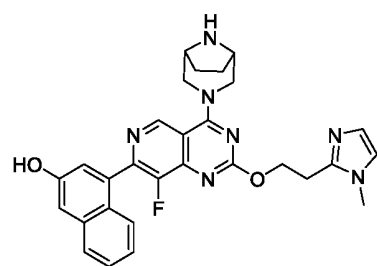
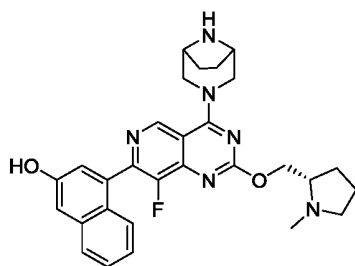
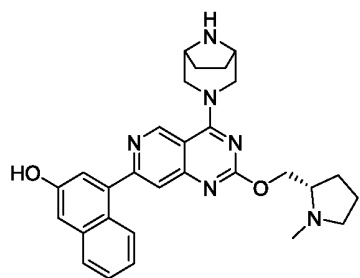
12. Способ по п. 6, отличающийся тем, что гетероциклил представляет собой пирролидинил, замещенный одним R⁶, при этом R⁶ представляет собой гидроксиалкил, галоалкил, C1 - C3 алкил, алкокси, араC1-C3 алкил, -Q-фенил и -NHC(O)фенил, и причем арильная часть араC1-C3 алкила или фенильная часть -Q-фенила и -NHC(O)фенила необязательно замещена одним или более R⁶.

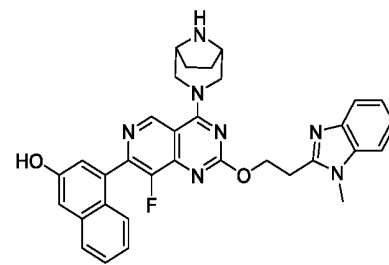
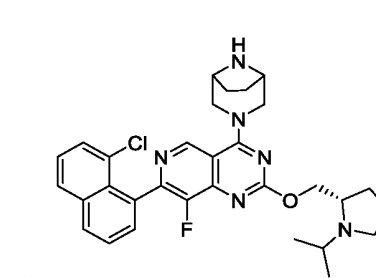
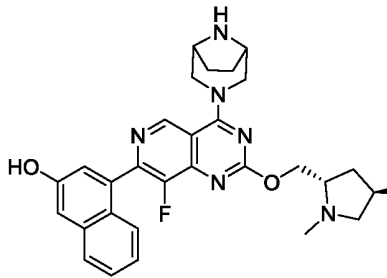
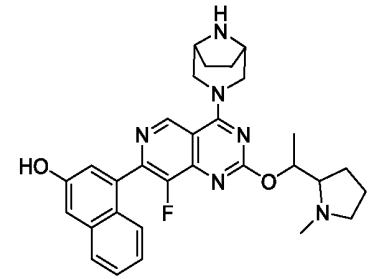
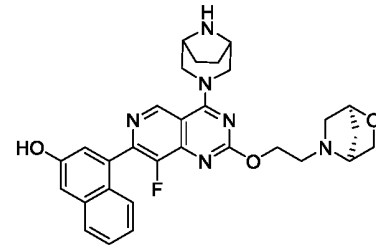
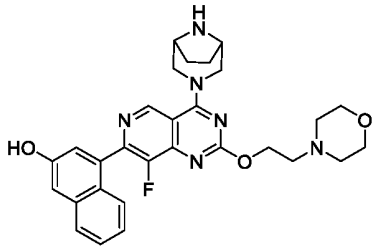
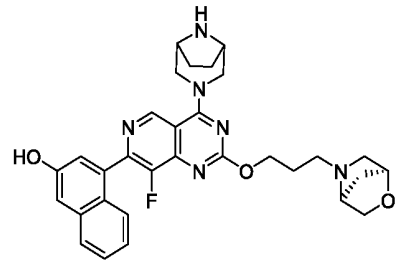
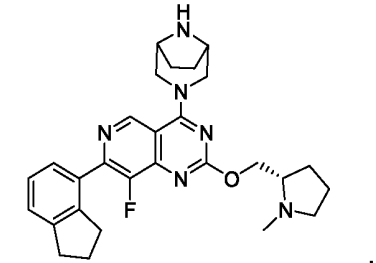
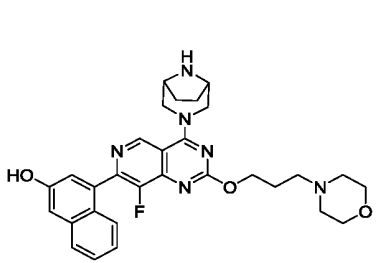
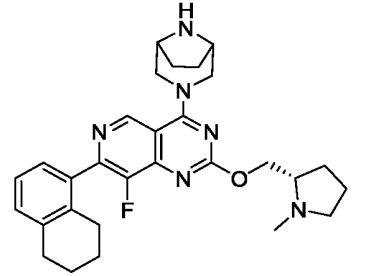
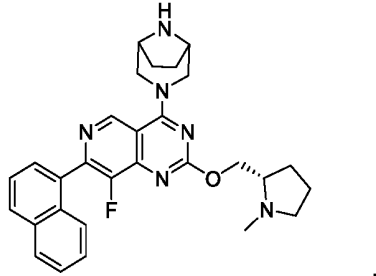
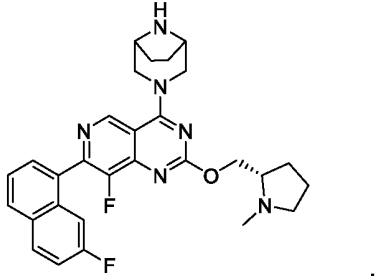
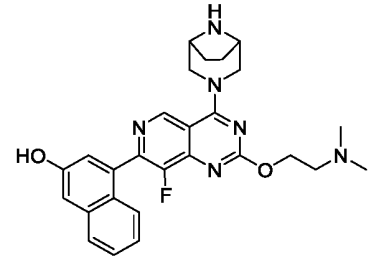
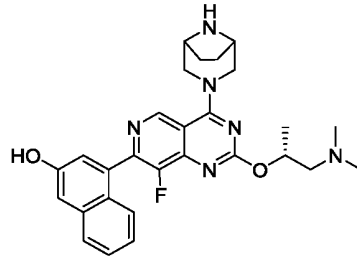
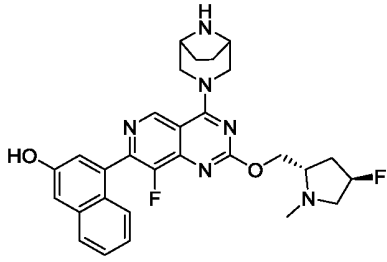
13. Способ по п. 12, отличающийся тем, что фенильная группа -Q-фенила или -NHC(O)фенила замещена SO₂F.

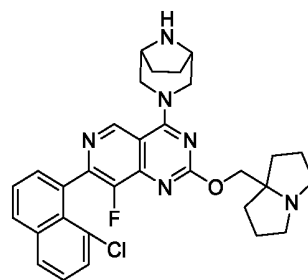
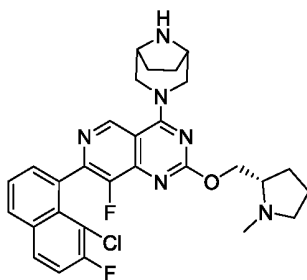
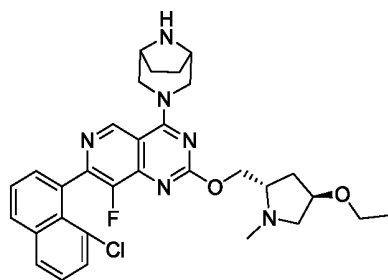
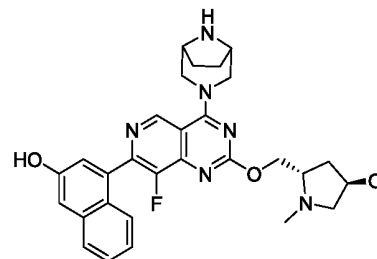
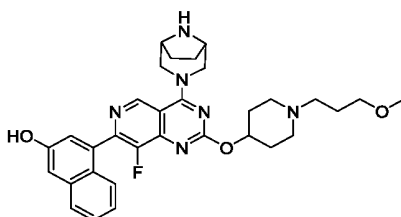
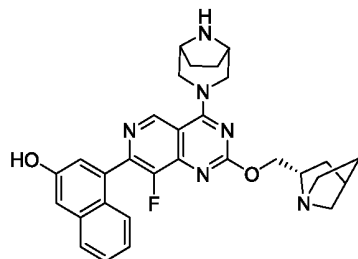
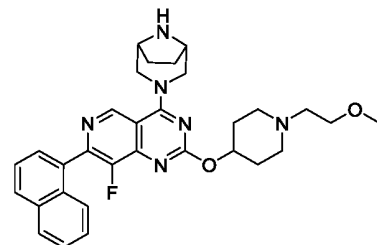
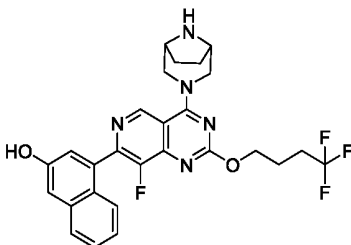
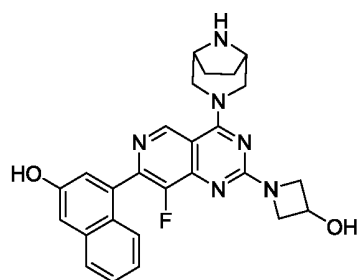
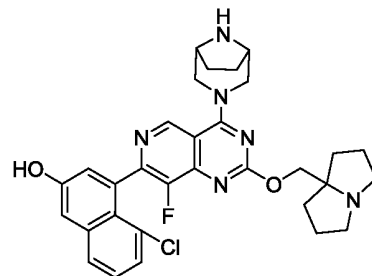
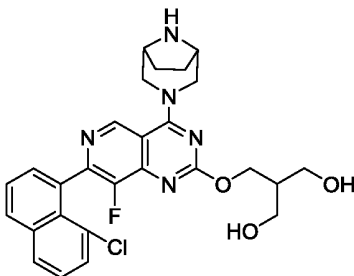
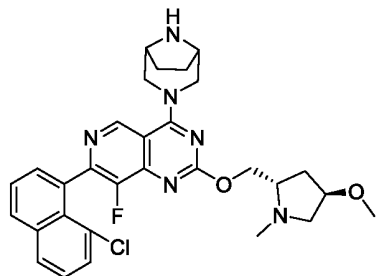
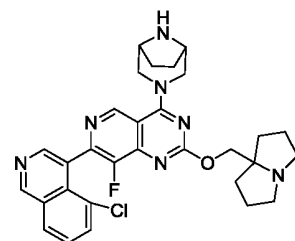
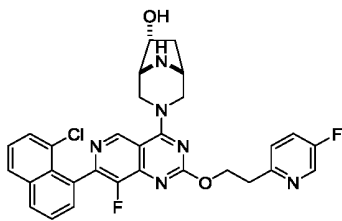
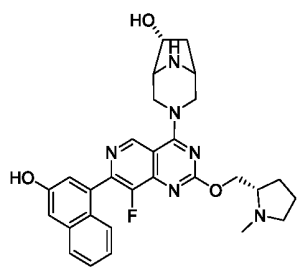
14. Способ по п. 6, отличающийся тем, что гетероциклил представляет собой пирролидинил, замещенный двумя группами R^6 , при этом один R^6 представляет собой C1 - C3 алкил и другой R^6 представляет собой C1-C3 алкокси или галоген.
15. Способ по п. 6, отличающийся тем, что гетероциклил представляет собой пирролидин-2-он, замещенный одним R^6 , при этом R^6 представляет собой C1 - C3 алкил.
16. Соединение или соль по п. 6, отличающееся тем, что гетероциклил представляет собой пиперидинил, замещенный одним R^6 , при этом R^6 представляет собой ацетил, (C1-C3 алкокси)C1-C3 алкокси или $-C(O)CH_2Cl$.
17. Способ по п. 6, отличающийся тем, что Y представляет собой O, L представляет собой этилен или пропилен и гетероциклил представляет собой морфолинил или окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил.
18. Способ по п. 2, отличающийся тем, что Y представляет собой O, а R^2 представляет собой -L-гетероарил, при этом гетероарильная часть необязательно замещена одним или более R^7 .
19. Способ по п. 18, отличающийся тем, что L представляет собой метилен или этилен, и гетероарил представляет собой пиридил, пиразолил, имидазолил, триазолил, 4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-индазолил, бензимидазолил, имидазо[1,2-а]пиридинил или пиримидинил, каждый из которых необязательно замещен одним или более R^7 .
20. Способ по п. 19, отличающийся тем, что гетероарил представляет собой пиридил, замещенный одним R^7 , при этом R^7 представляет собой галоген, C1 -C4 алкил, $-N(R^5)_2$ или C1-C4 алкокси.
21. Способ по п. 19, отличающийся тем, что гетероарил представляет собой пиразолил, замещенный одним R^7 , при этом R^7 представляет собой C1 -C4 алкил или $-N(R^5)_2$.
22. Способ по п. 19, отличающийся тем, что гетероарил представляет собой имидазолил, замещенный одним R^7 , при этом R^7 представляет собой C1 - C4 алкил, C1 - C4 галоалкил или C1 - C4 гидроксиалкил.

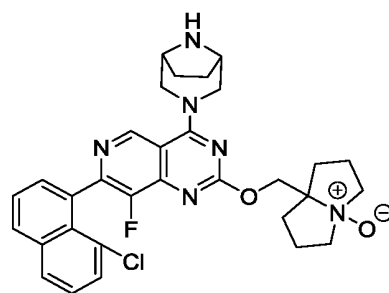
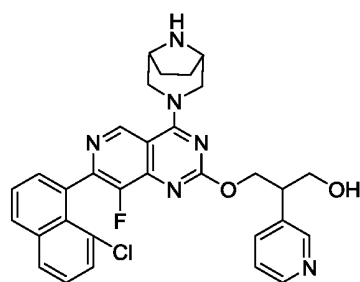
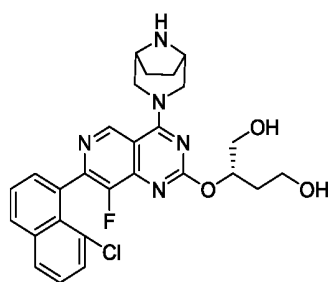
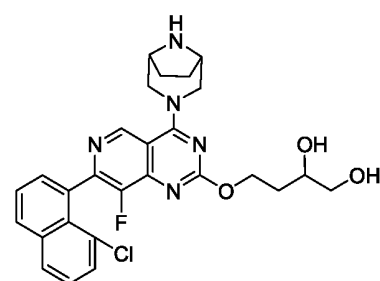
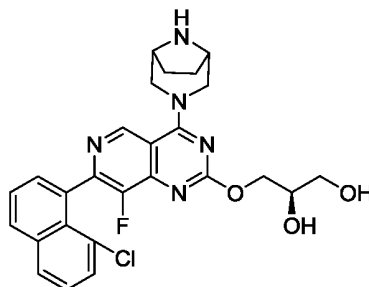
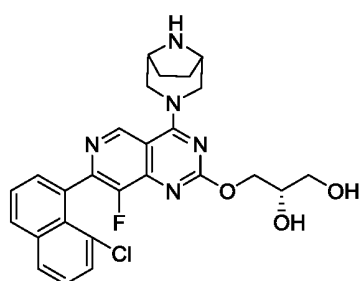
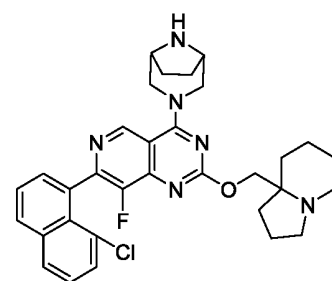
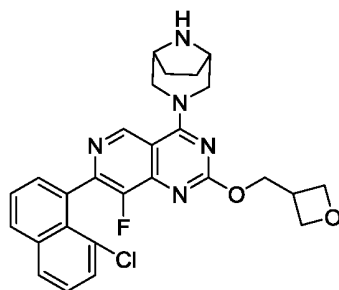
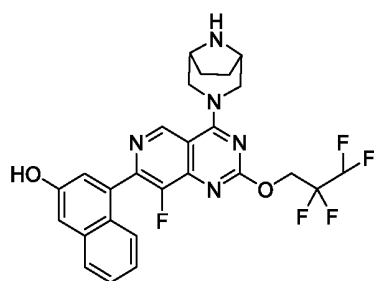
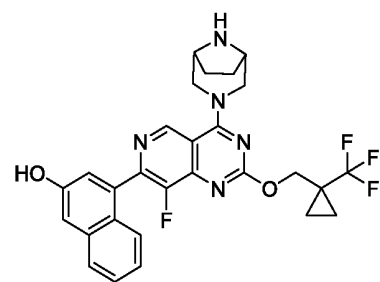
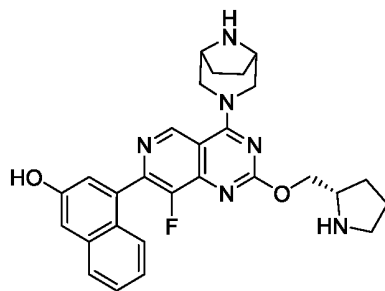
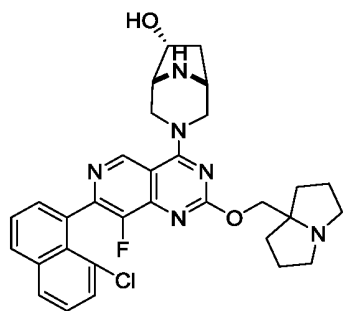
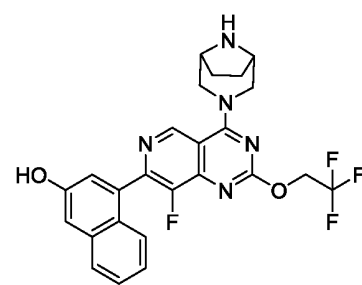
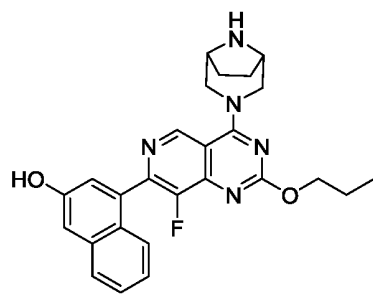
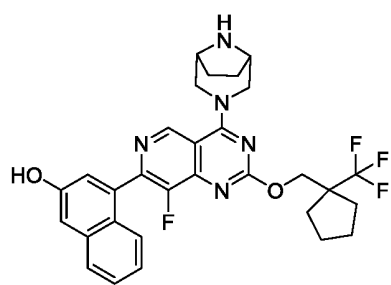
23. Способ по п. 19, отличающийся тем, что гетероарил представляет собой триазилил, замещенный одним R^7 , при этом R^7 представляет собой C1 - C4 алкил.
24. Способ по п. 2, отличающийся тем, что Y представляет собой O, а R^2 представляет собой -L-арил, при этом арильная часть необязательно замещена одним или более R^7 .
25. Способ по п. 2, отличающийся тем, что Y представляет собой O, а R^2 представляет собой -L-циклоалкил, при этом циклоалкильная часть необязательно замещена одним или более R^7 .
26. Способ по п. 2, отличающийся тем, что Y представляет собой O, и R^2 представляет собой -L-N(R^5)₂.
27. Способ по п. 26, отличающийся тем, что L представляет собой этилен и каждый R^5 представляет собой независимо выбранный C1 - C3 алкил.
28. Способ по п. 2, отличающийся тем, что Y представляет собой O и R^2 представляет собой -L-NC(=NH)-NH₂.
29. Способ по п. 28, отличающийся тем, что L представляет собой этилен или пропилен.
30. Способ по п. 2, отличающийся тем, что Y представляет собой O и R^2 представляет собой -L-C1-C6 галоалкил.
31. Способ по п. 2, отличающийся тем, что Y представляет собой O и R^2 представляет собой -L-OR⁵.
32. Способ по п. 2, отличающийся тем, что Y представляет собой O и R^2 представляет собой -L-(CH₂OR⁵)(CH₂)_nOR⁵.
33. Способ по п. 2, отличающийся тем, что Y представляет собой O и R^2 представляет собой -L-NR⁵C(O)-арил.
34. Способ по п. 2, отличающийся тем, что R^3 представляет собой арил необязательно замещенный одним или более R^8 .

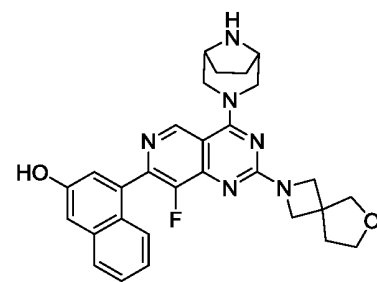
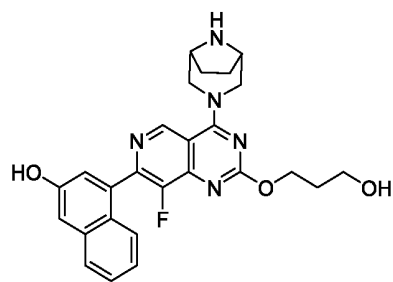
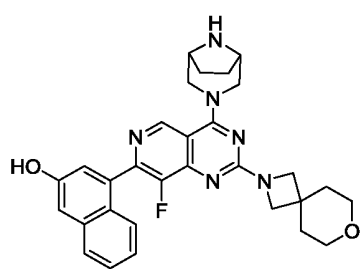
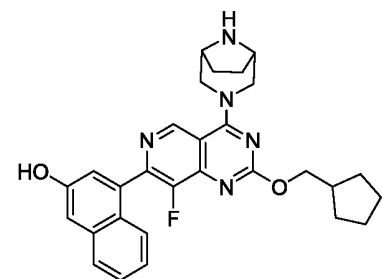
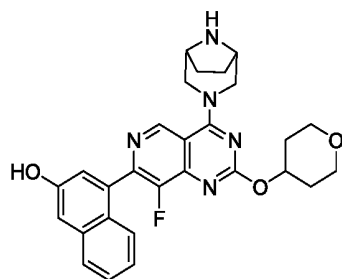
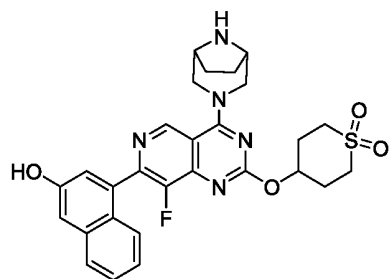
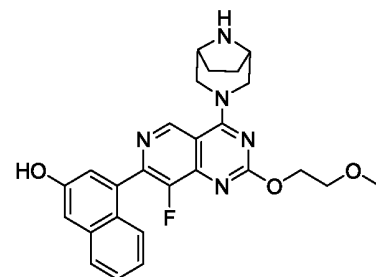
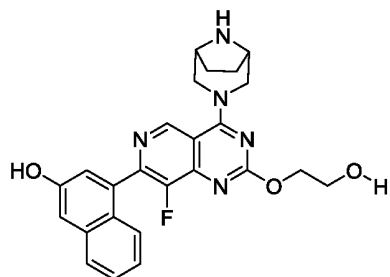
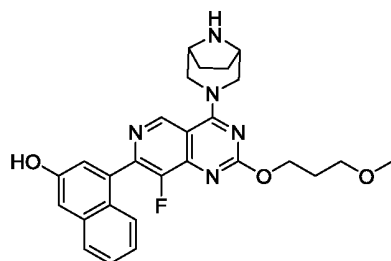
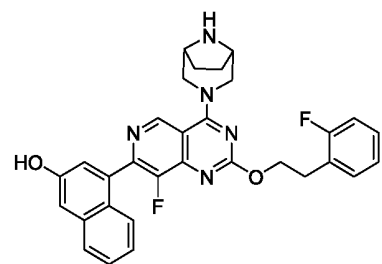
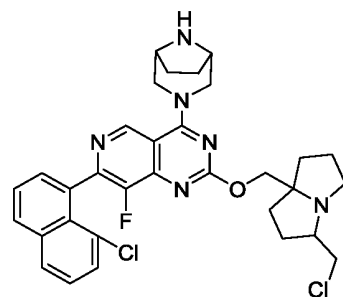
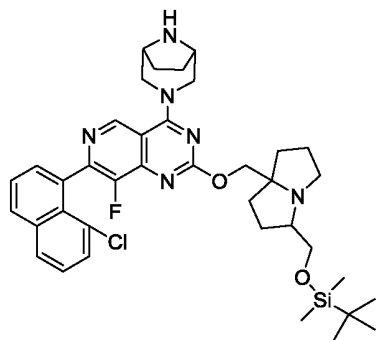
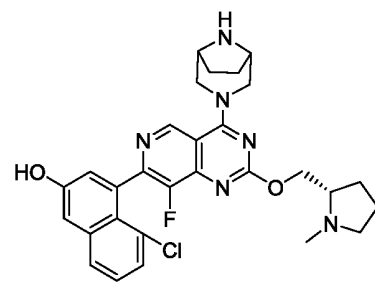
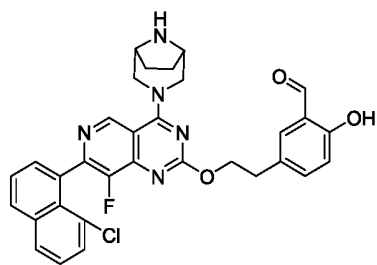
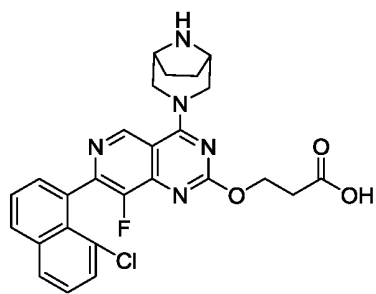
35. Способ по п. 34, отличающийся тем, что арил представляет собой фенил, нафтил, 1,2,3,4-тетрагидронафталинил и 2,3-дигидро-1H-инденил, каждый из которых необязательно замещен одним или более R⁸.
36. Способ по п. 2, отличающийся тем, что R³ представляет собой гетероарил необязательно замещенный одним или более R⁸.
37. Способ по п. 36, отличающийся тем, что гетероарил представляет собой изохинолинил, индазолил, или бензо[d][1,3]диоксолил необязательно замещенный одним или более R⁸.
38. Способ по п. 37, отличающийся тем, что гетероарил представляет собой изохинолинил замещенный одним R⁸, при этом R⁸ представляет собой галоген или C2 - C4 алкинил.
39. Способ по п. 37, отличающийся тем, что гетероарил представляет собой индазолил, замещенный одним R⁸, при этом R⁸ представляет собой C1 - C3 алкил.
40. Способ по п. 37, отличающийся тем, что гетероарил представляет собой бензо[d][1,3]диоксолил замещенный двумя группами R⁸, при этом группы R⁸ являются независимо выбранными галогенами.
41. Способ по п. 2, отличающийся тем, что R⁴ представляет собой галоген или C1 – C3 алкил.
42. Способ по п. 41, отличающийся тем, что галоген представляет собой фтор.
43. Способ по п. 41, отличающийся тем, что C1 – C3 алкил представляет собой метил.
44. Способ по п. 1, отличающийся тем, что R¹ представляет собой водород.
45. Способ по п. 1, отличающийся тем, что ингибитор KRas G12D выбран из группы, состоящей из:

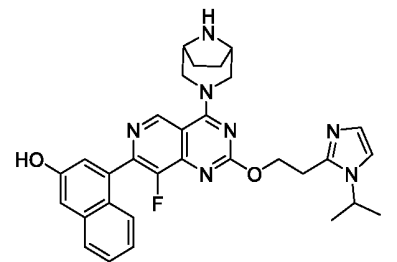
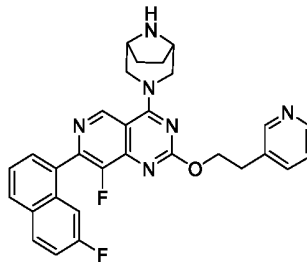
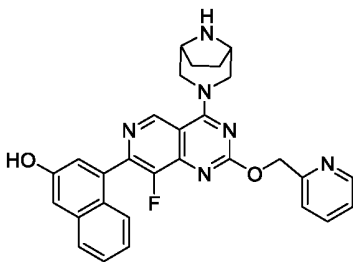
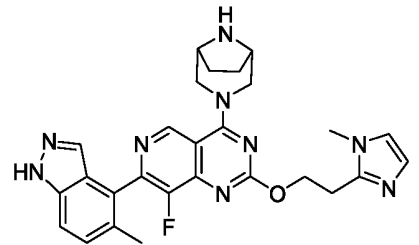
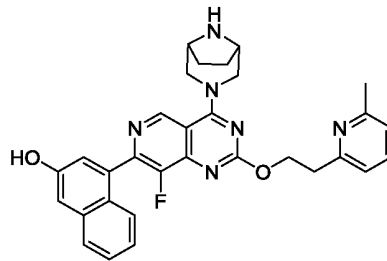
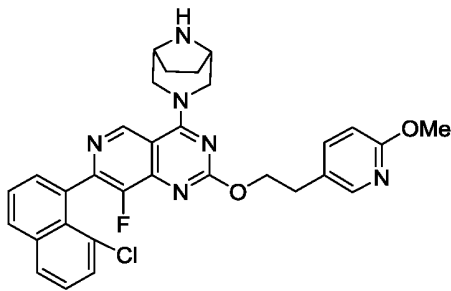
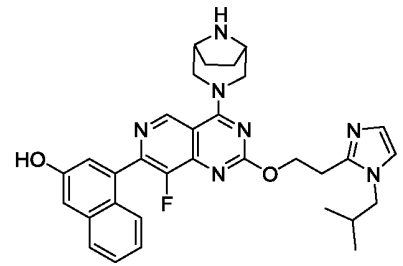
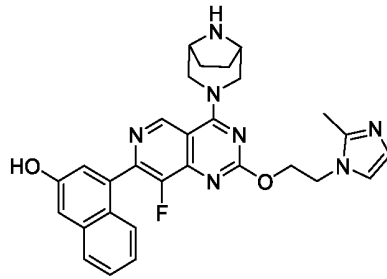
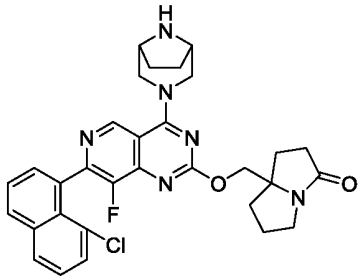
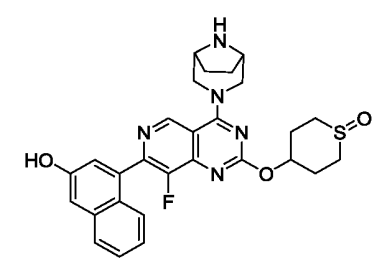
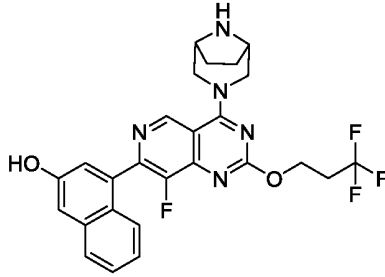
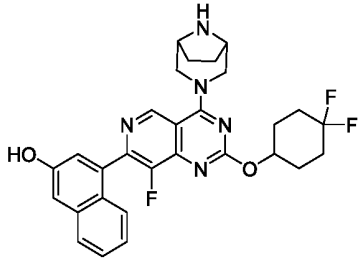
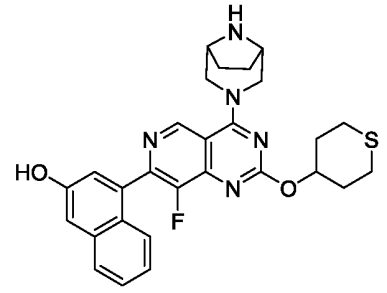
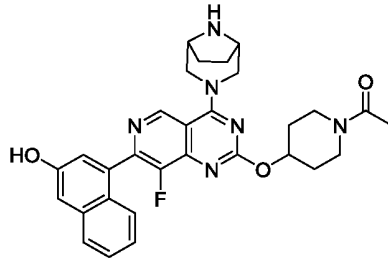
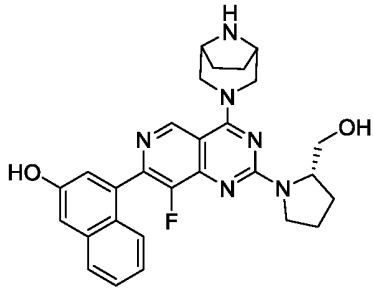


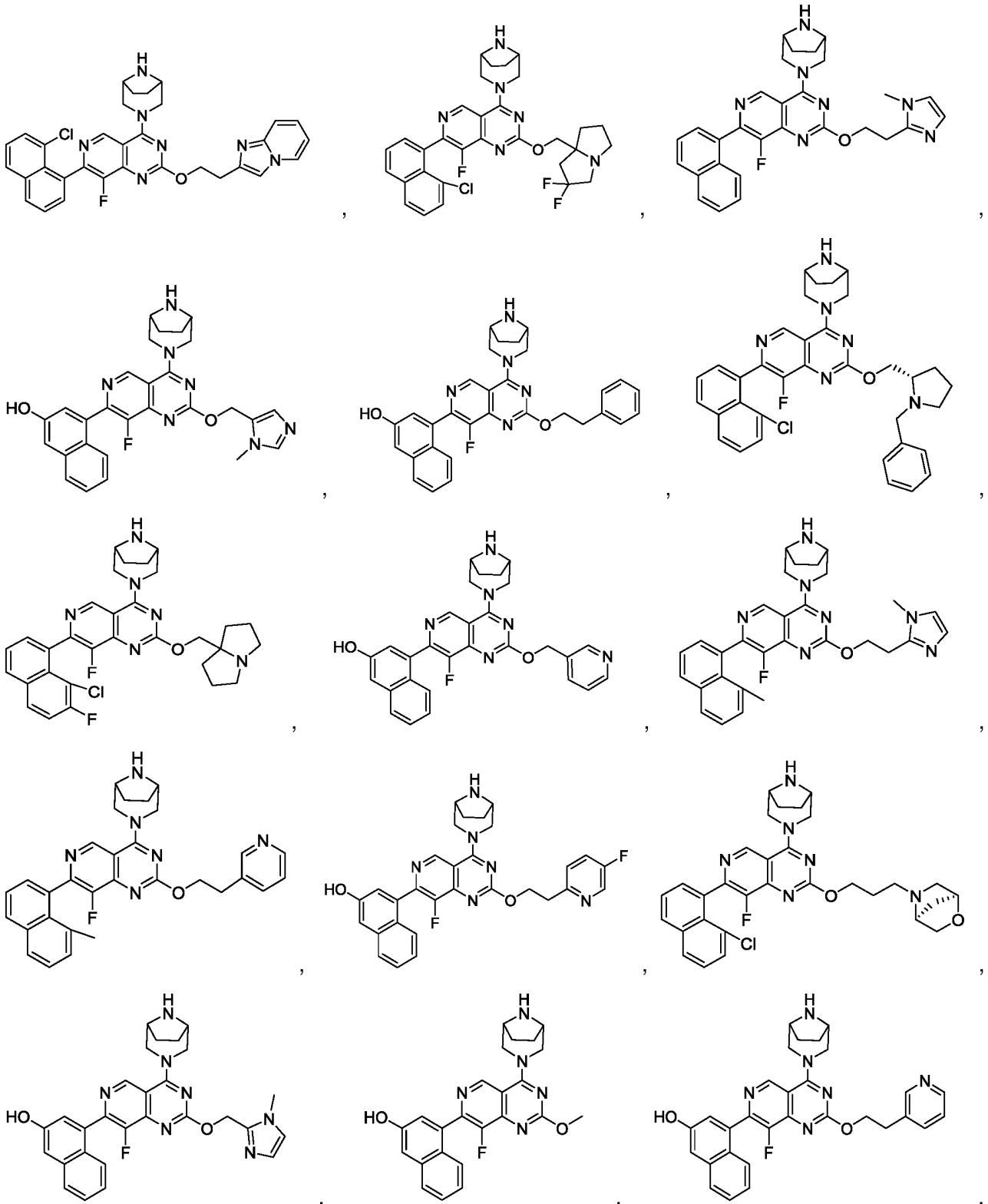


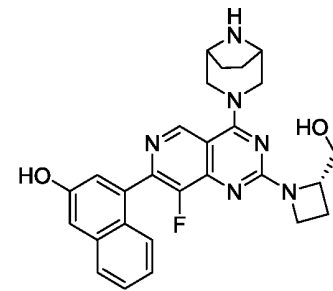
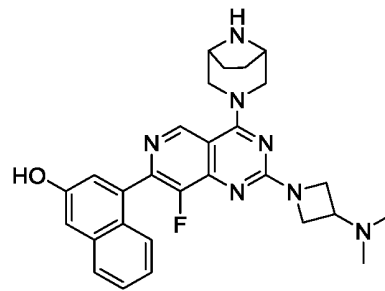
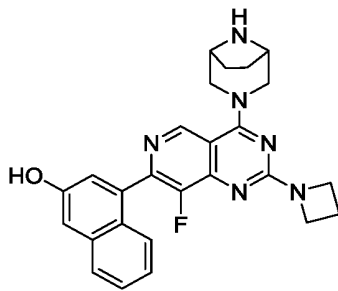
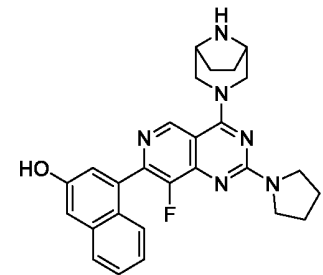
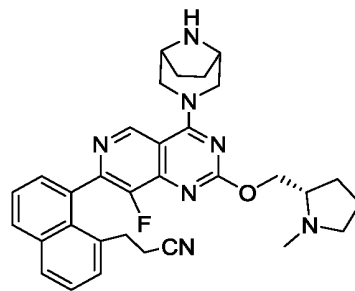
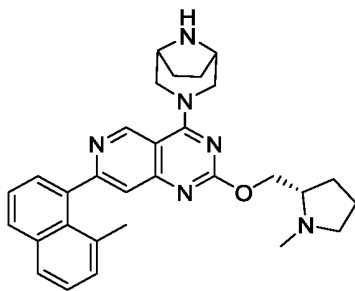
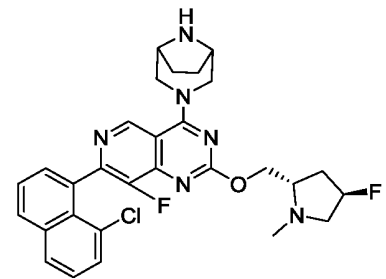
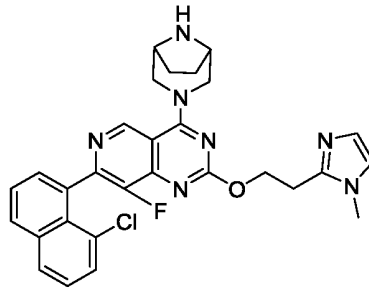
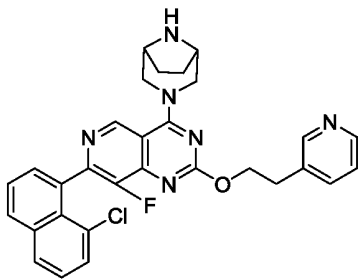
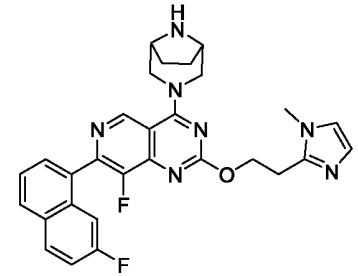
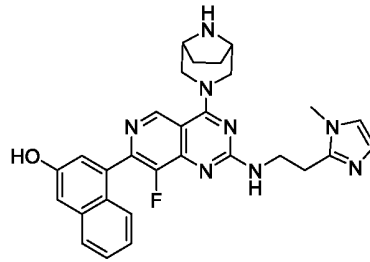
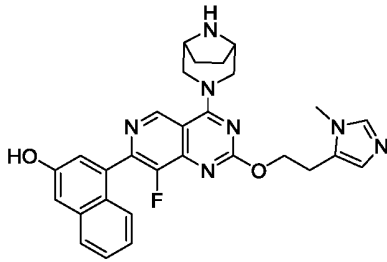
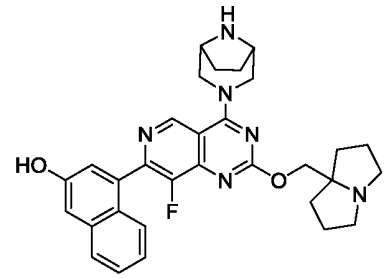
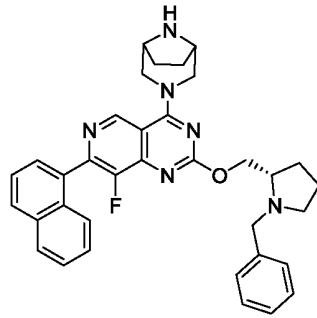
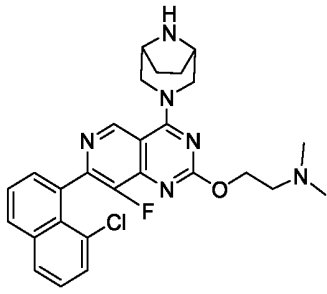


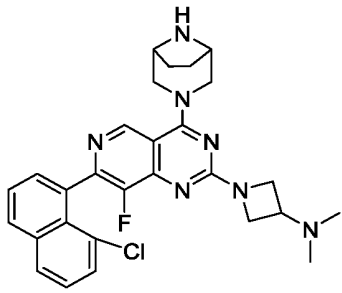




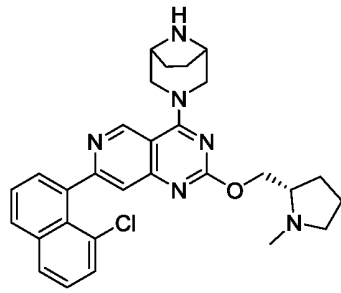




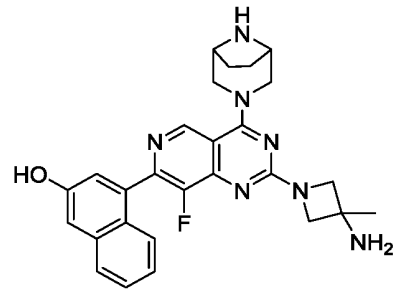




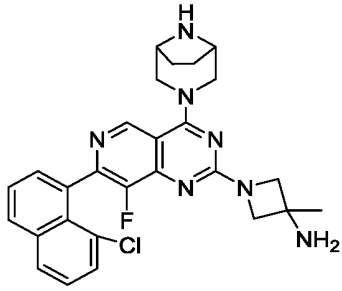
,



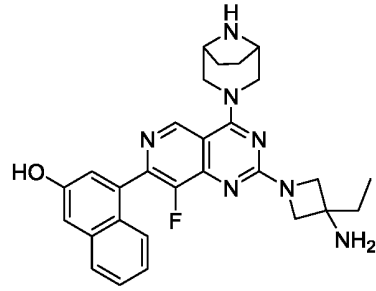
,



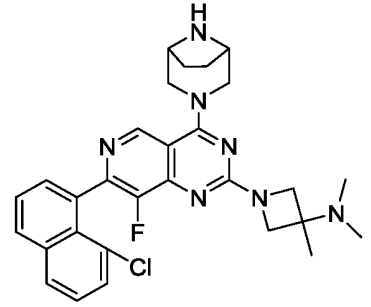
,



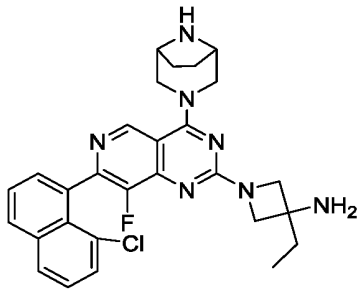
,



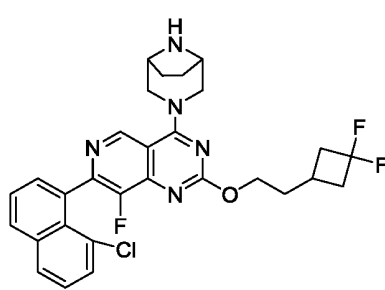
,



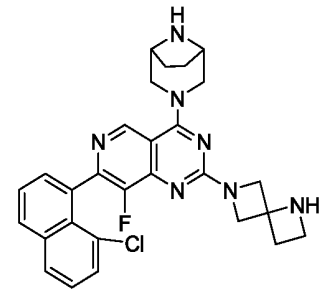
,



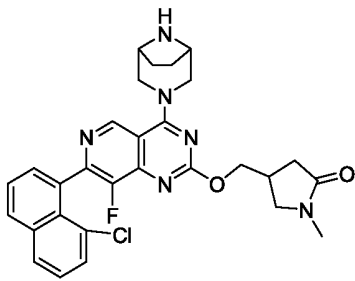
,



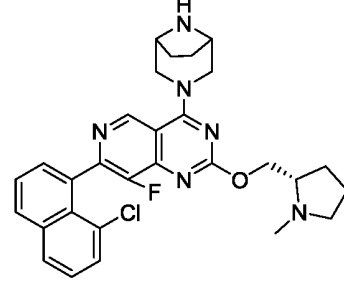
,



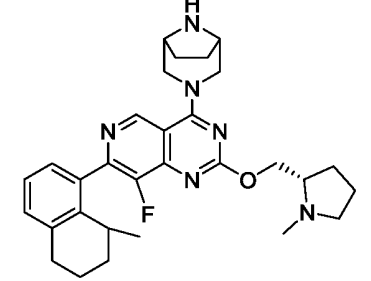
,



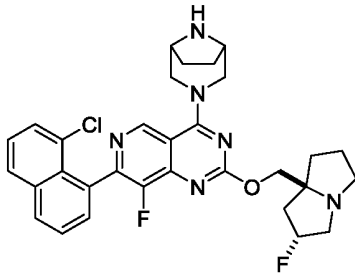
,



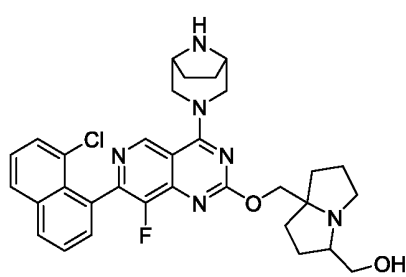
,



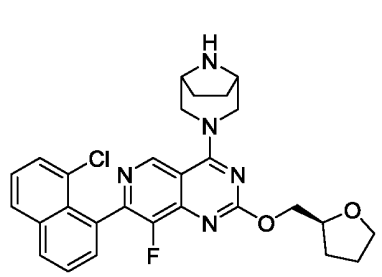
,



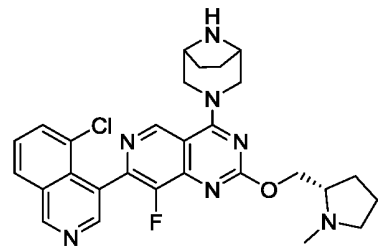
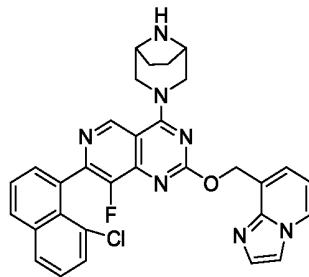
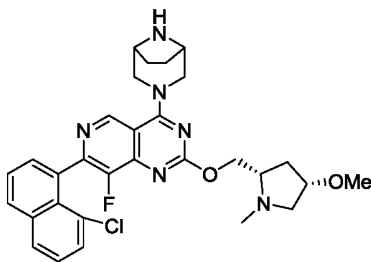
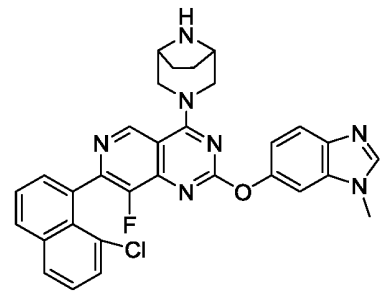
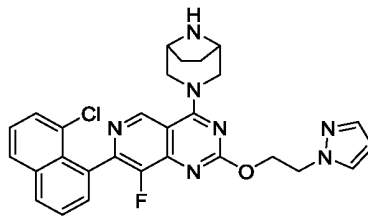
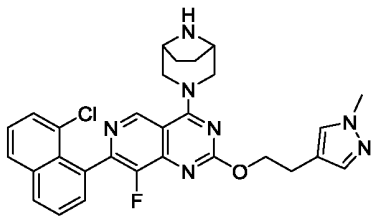
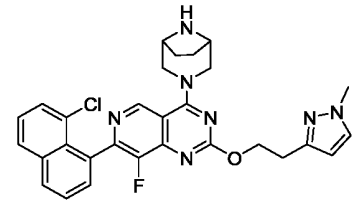
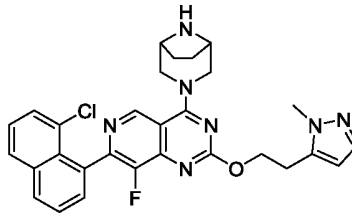
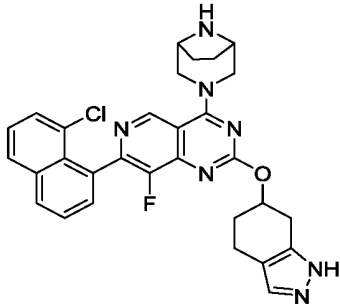
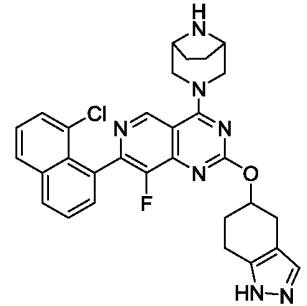
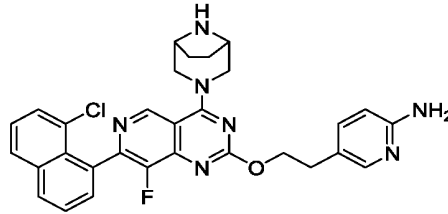
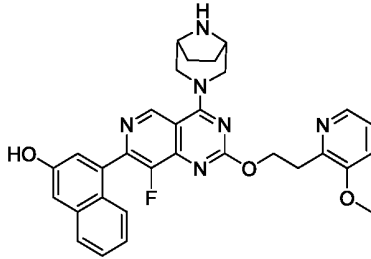
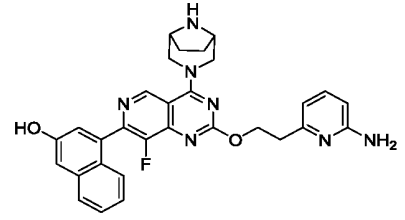
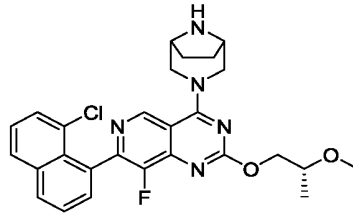
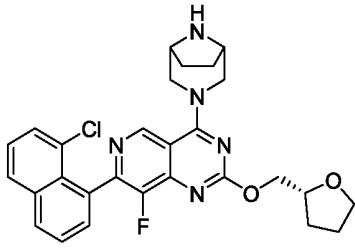
,

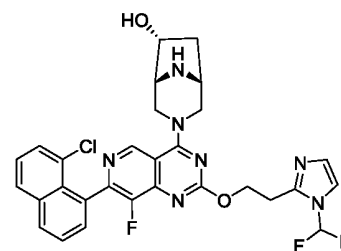
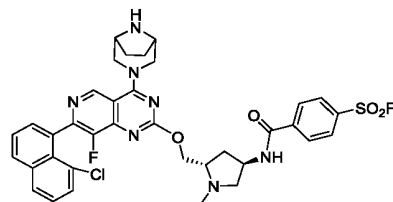
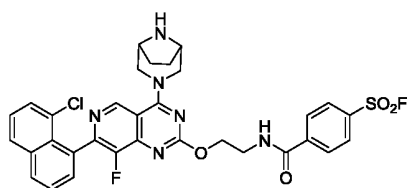
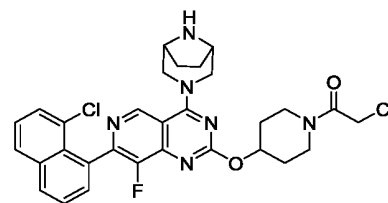
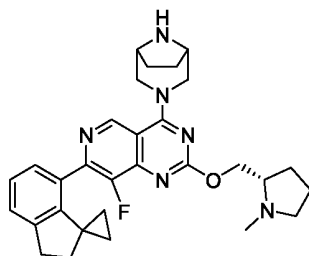
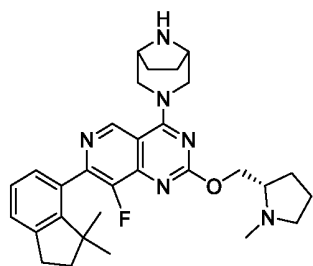
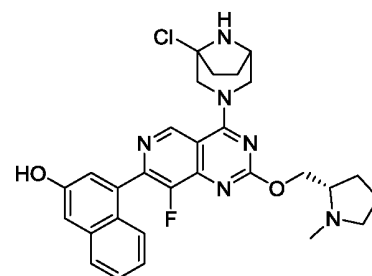
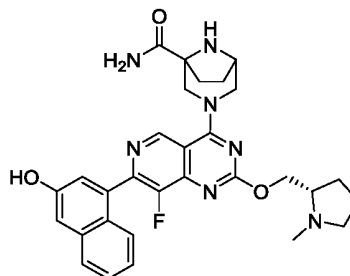
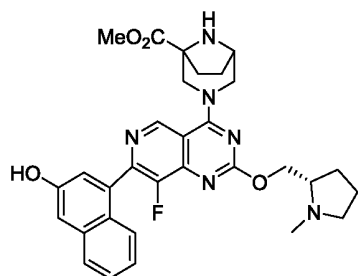
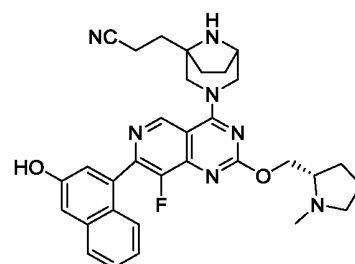
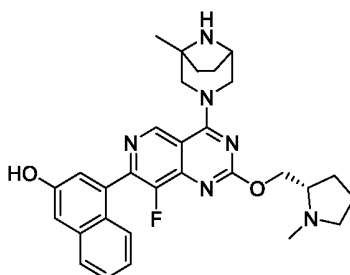
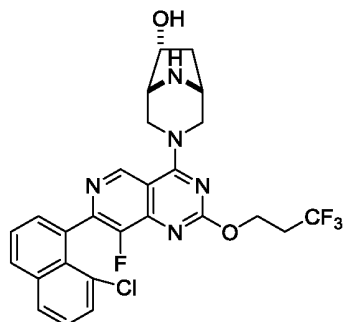
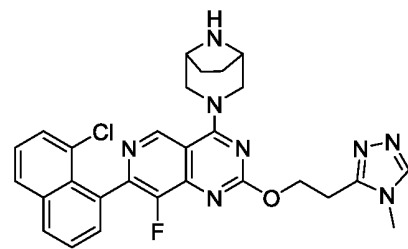
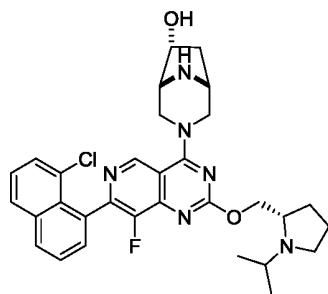
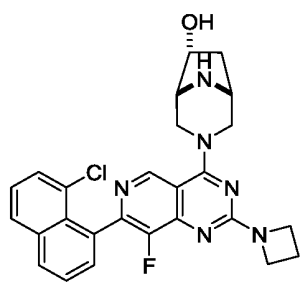


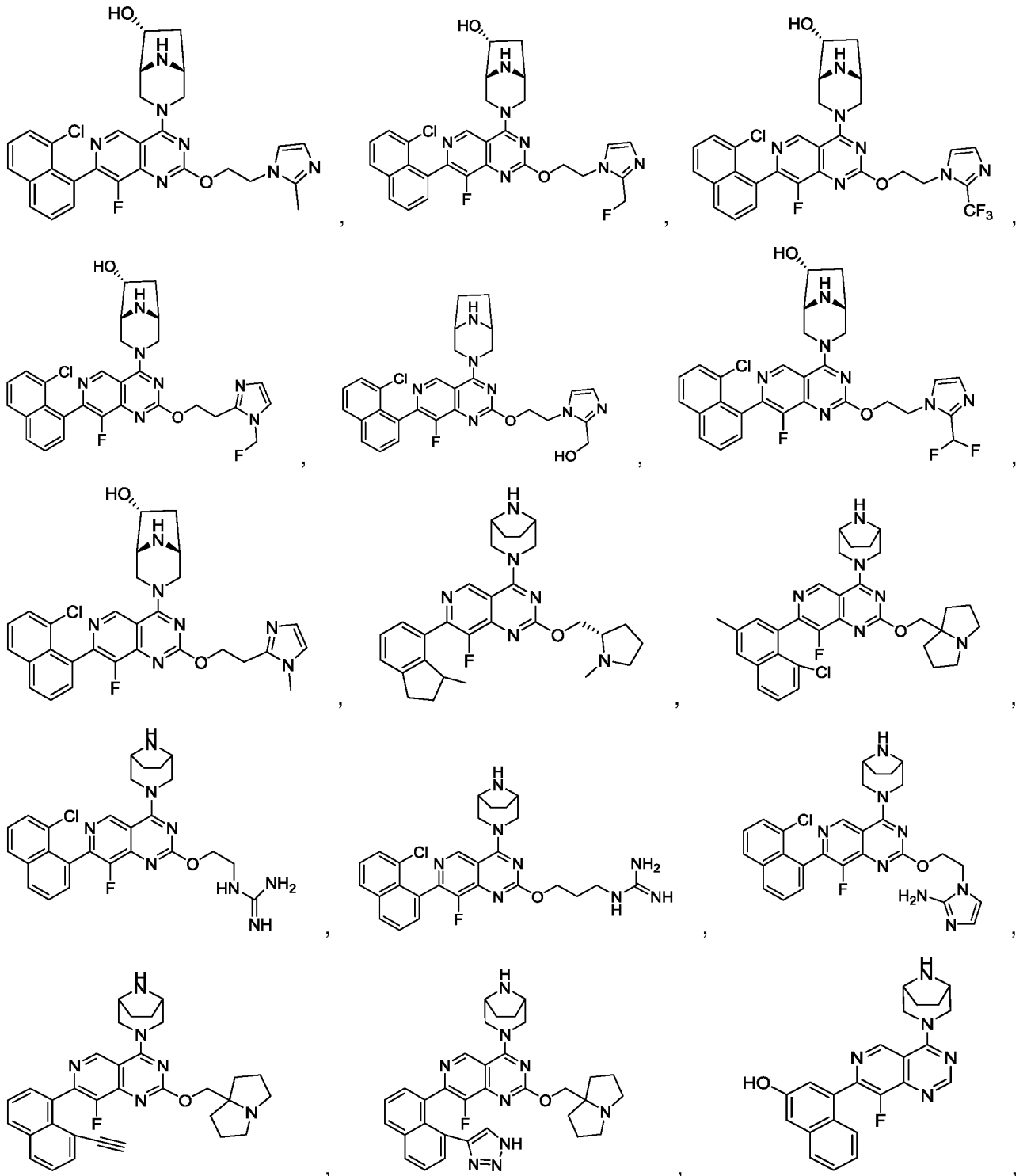
,

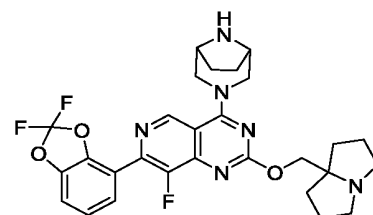
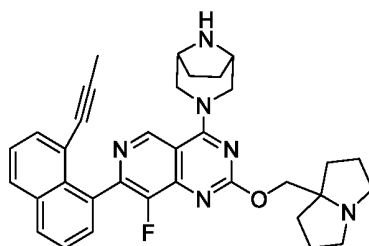
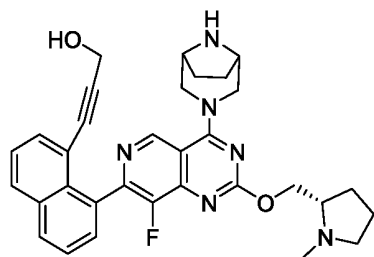
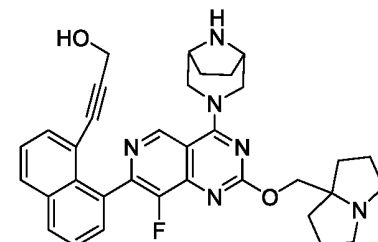
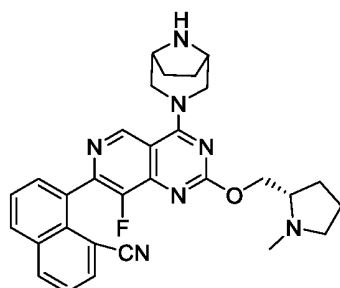
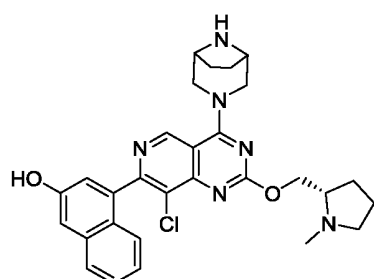
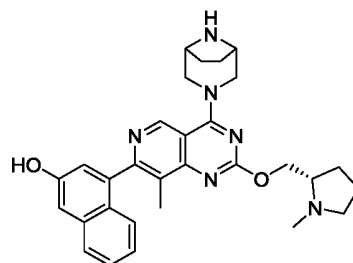
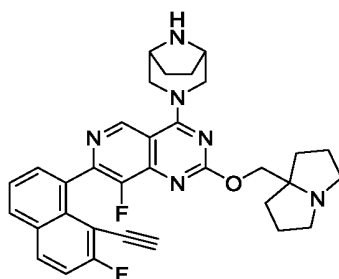
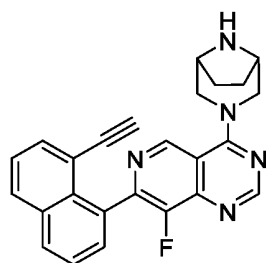
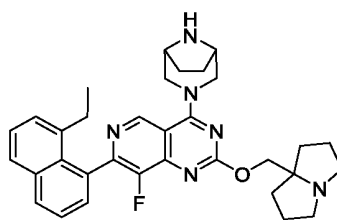
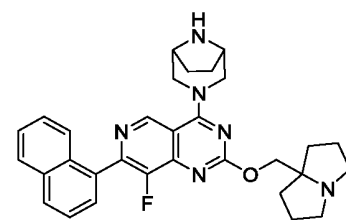
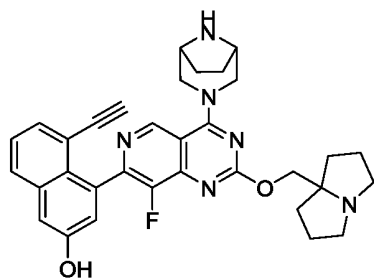
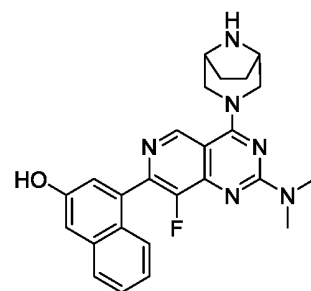
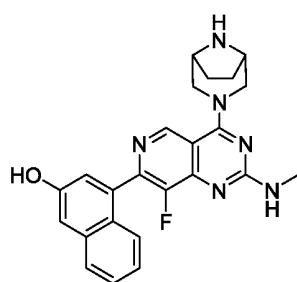
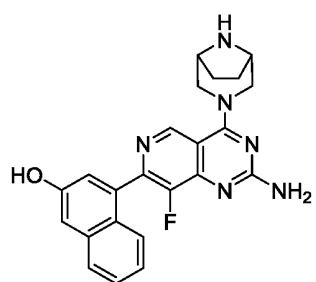


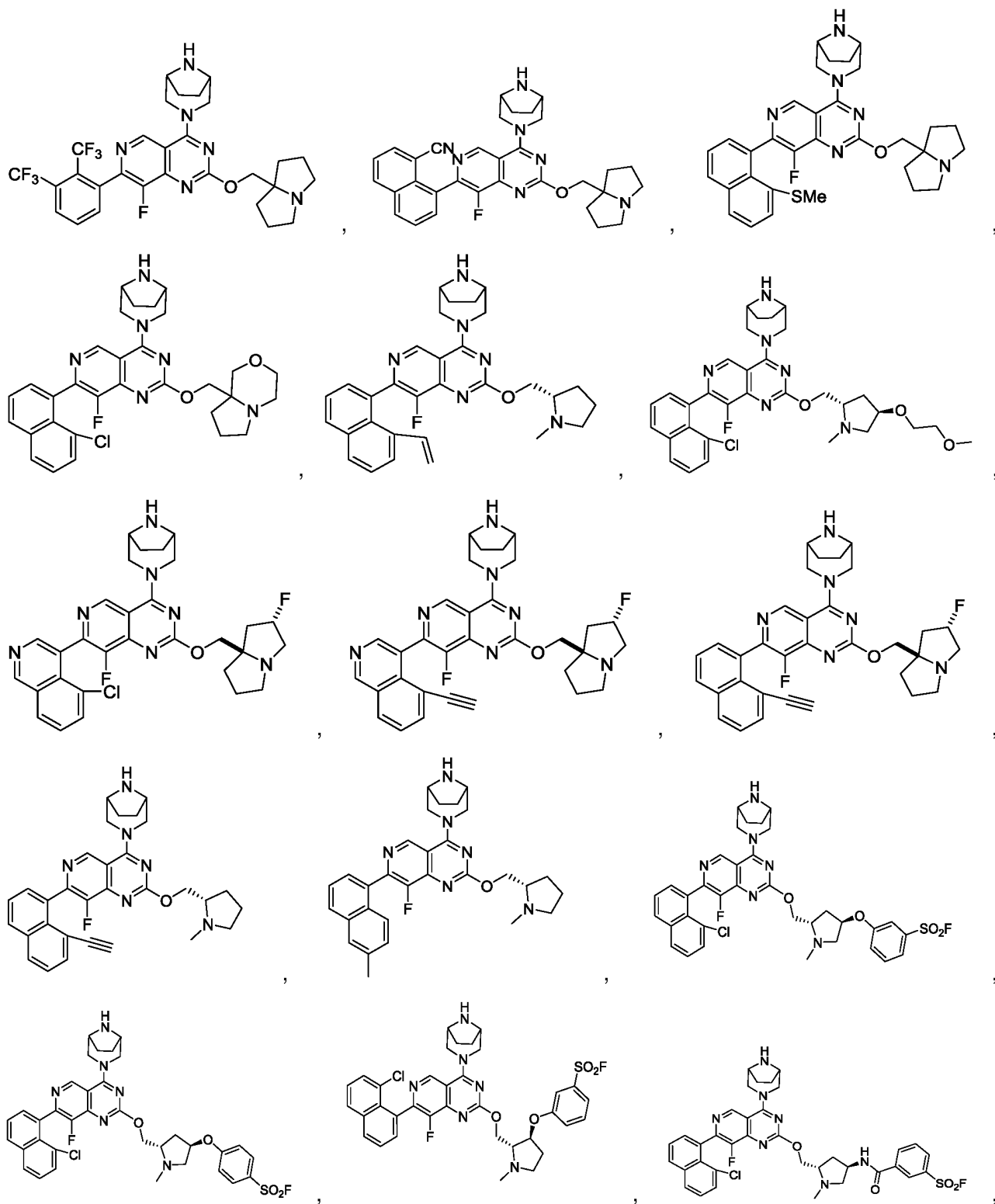
,

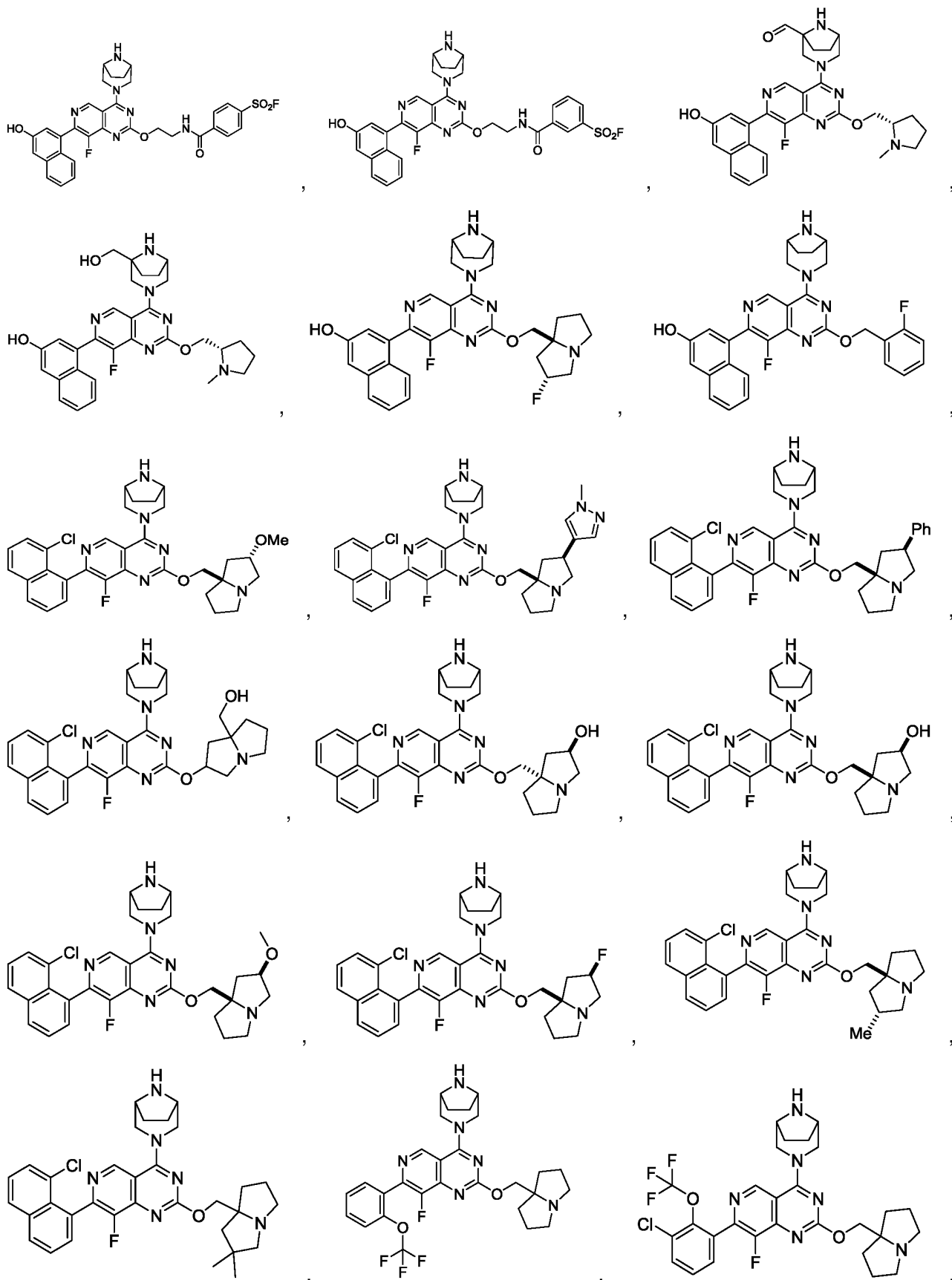


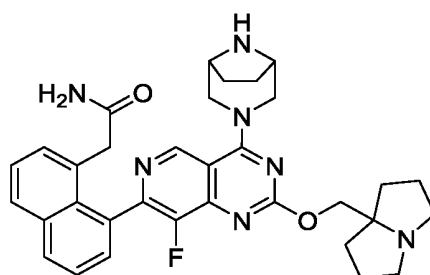
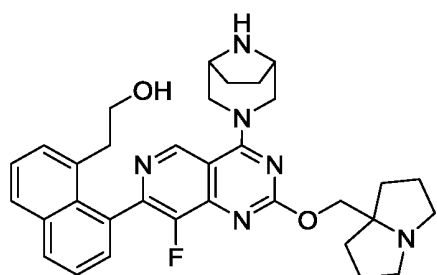
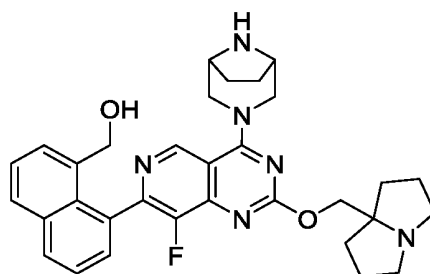
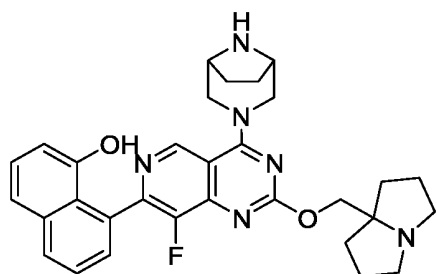
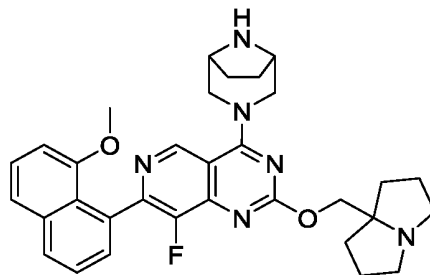
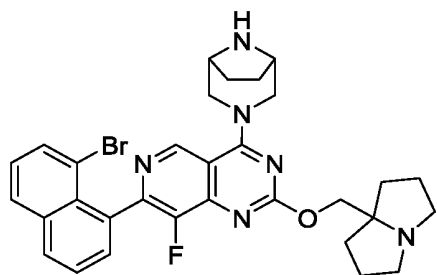
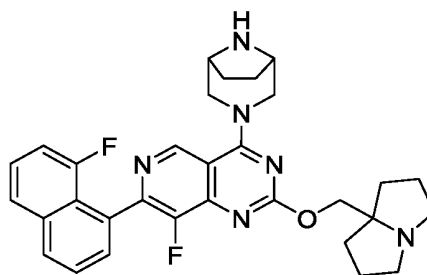
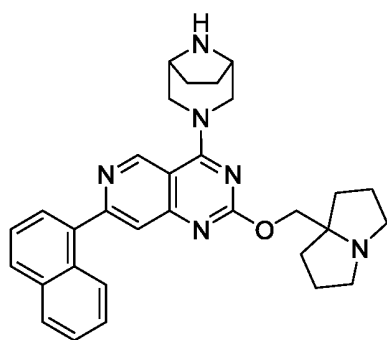
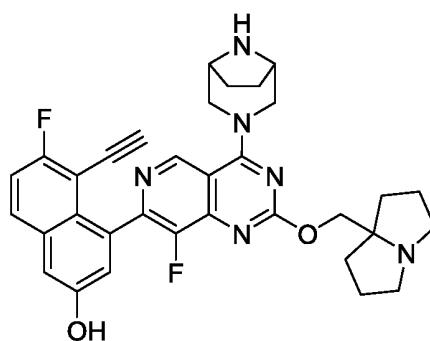
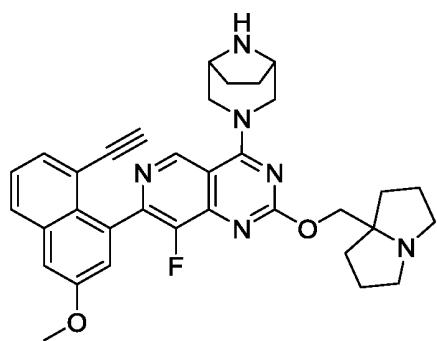


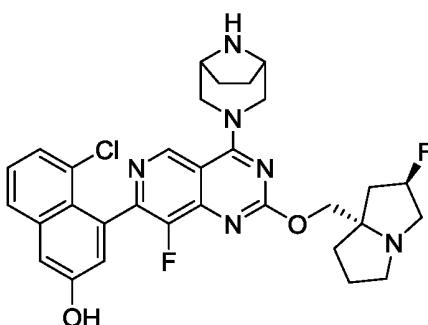
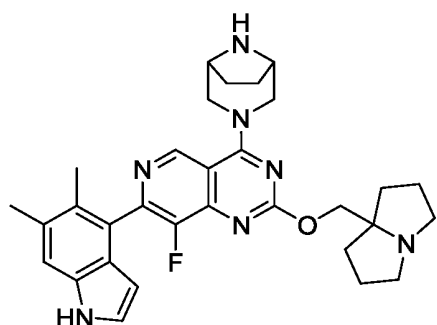
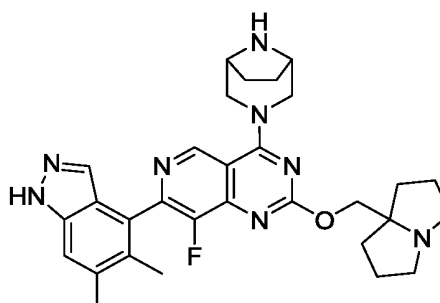
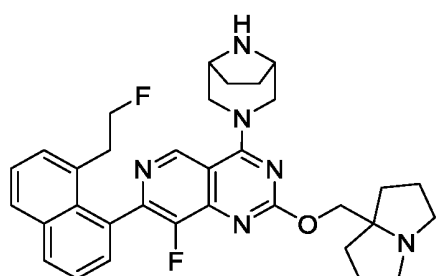
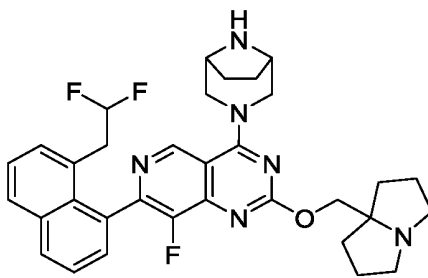
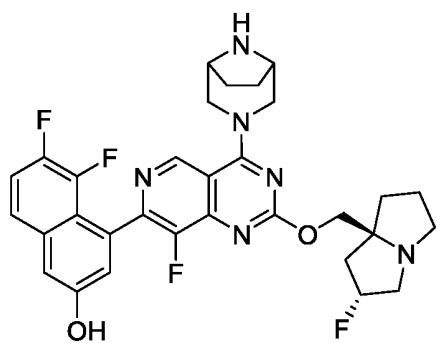
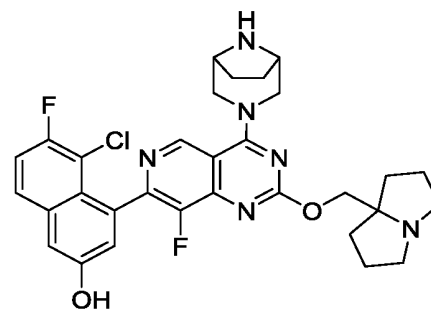
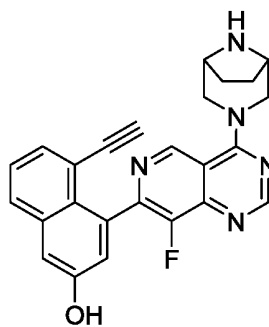
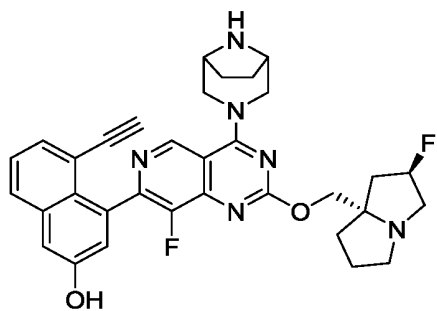
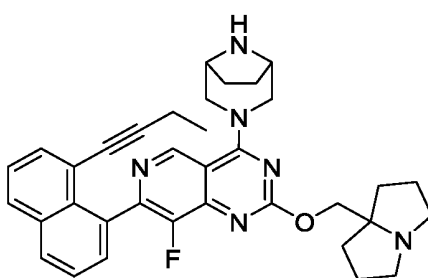
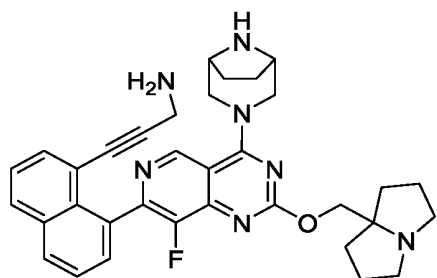


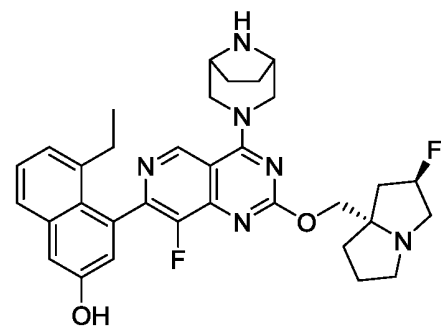
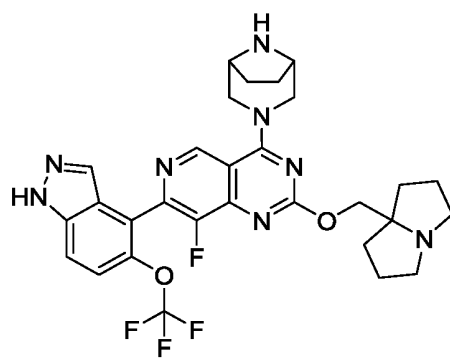
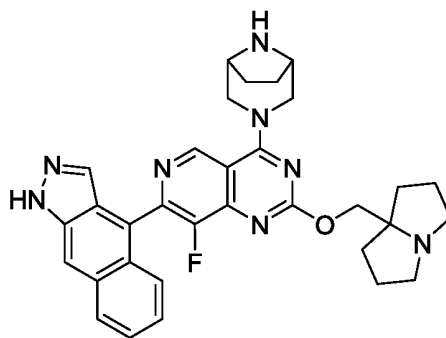
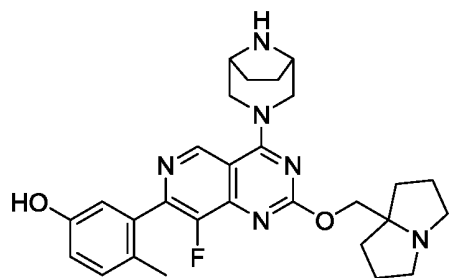
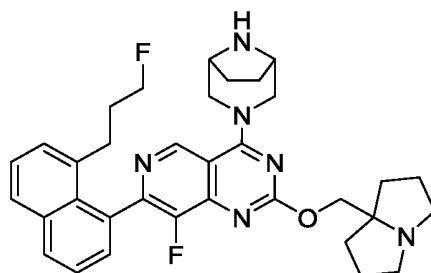
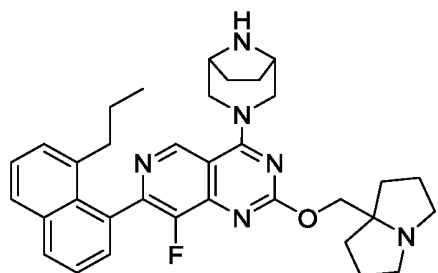
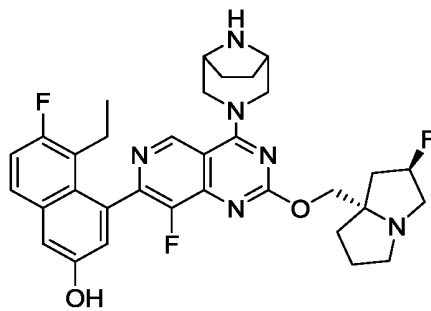
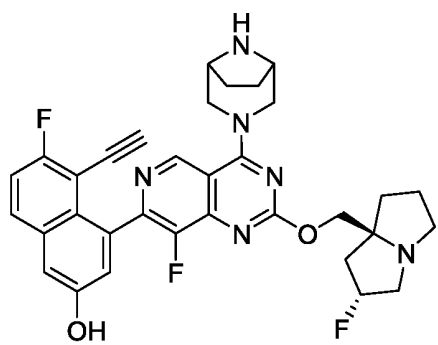


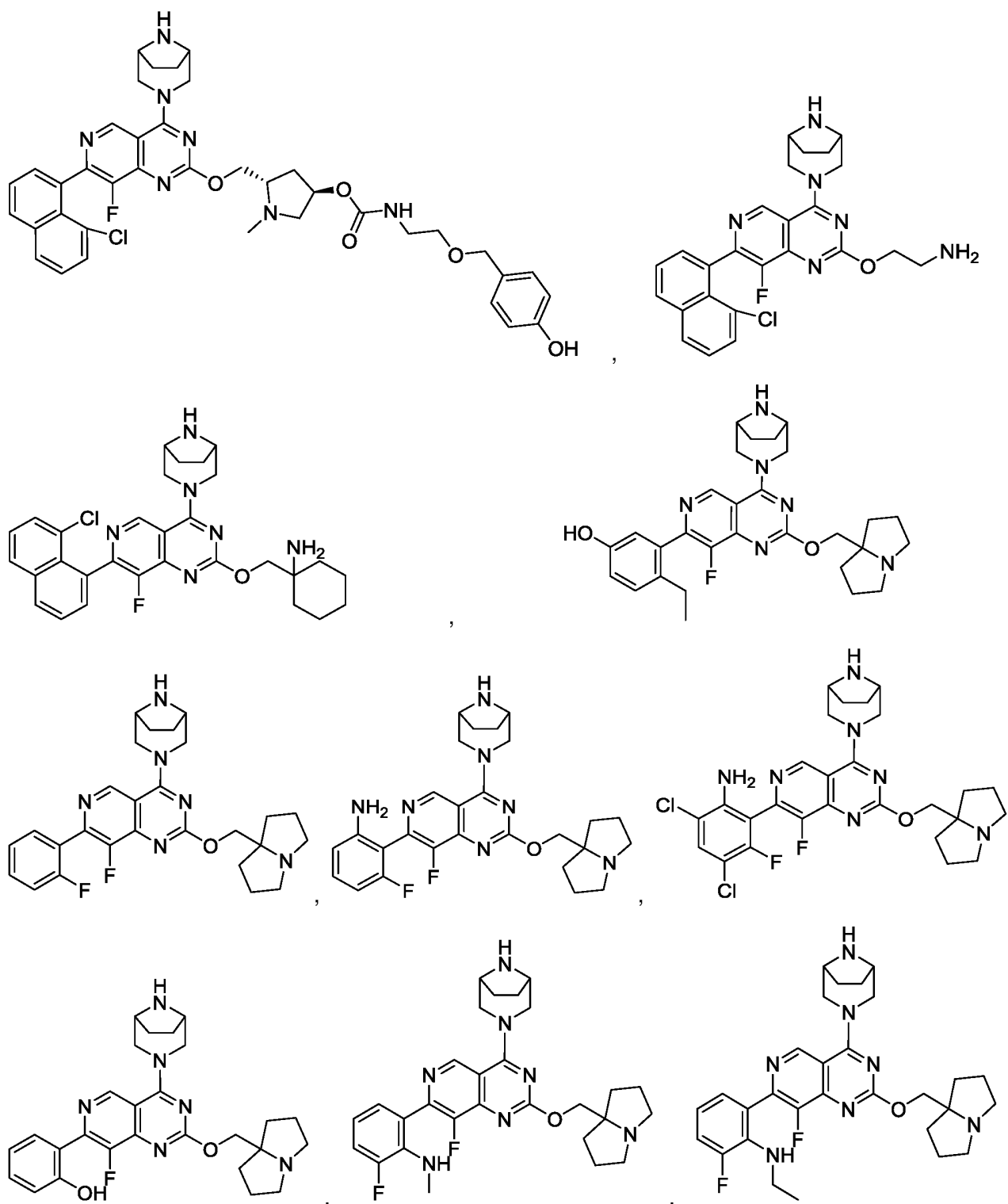


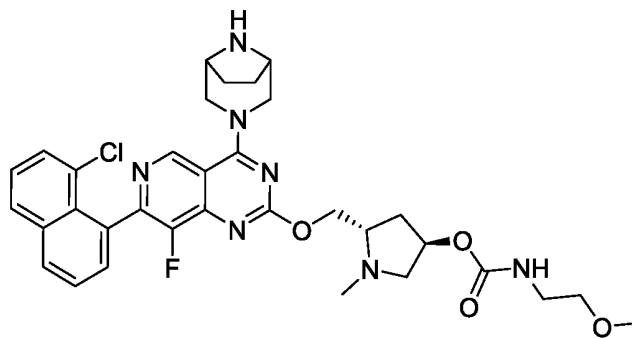
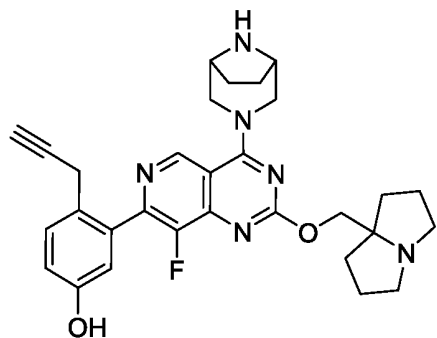
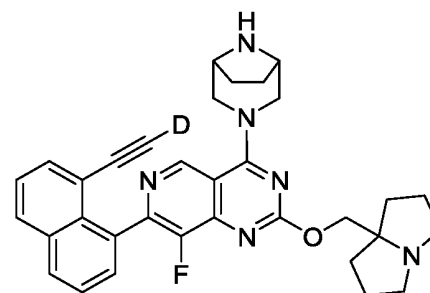
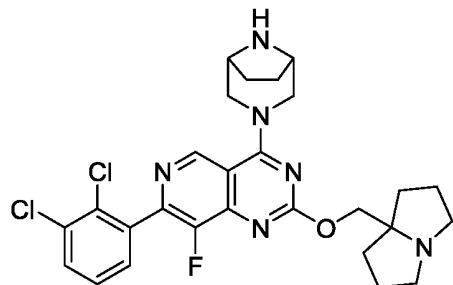
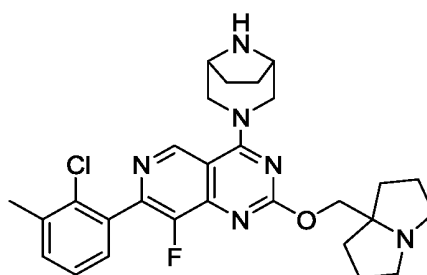
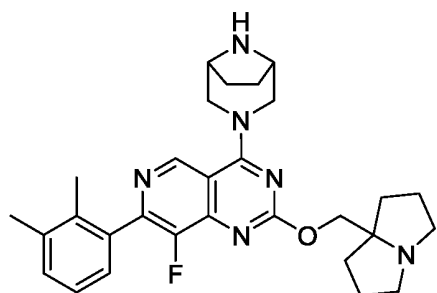
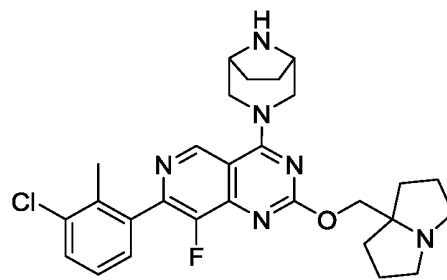
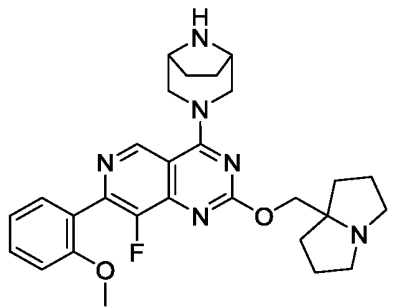
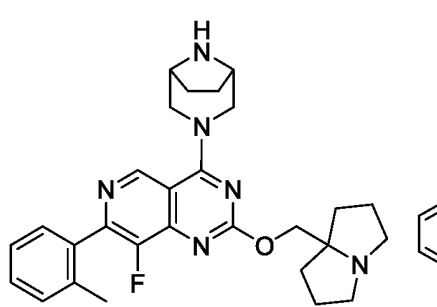
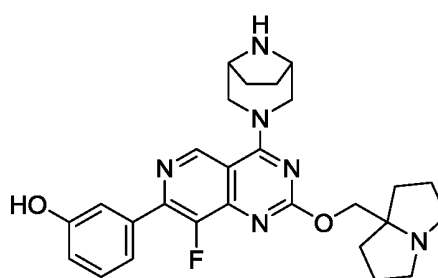
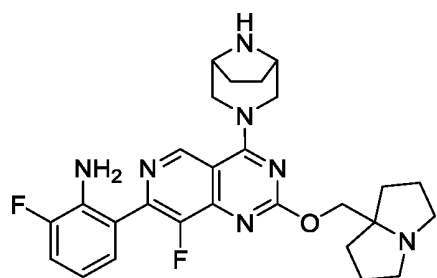


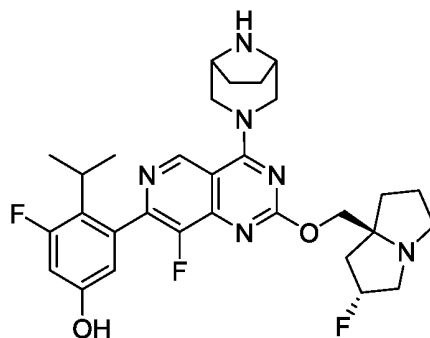
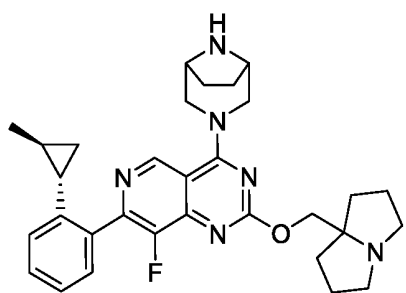
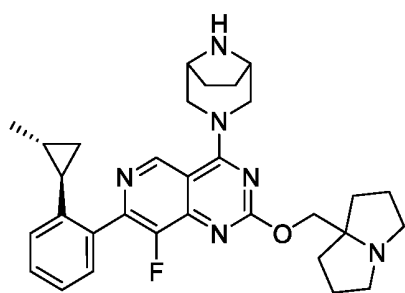
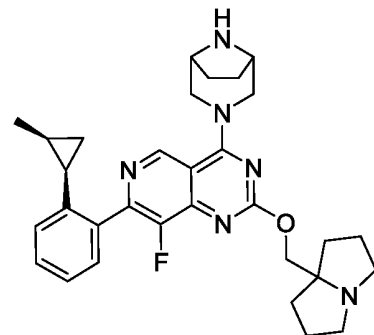
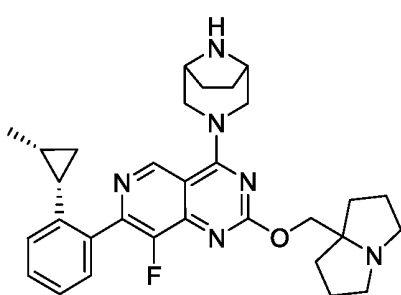
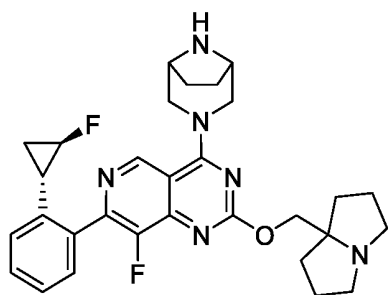
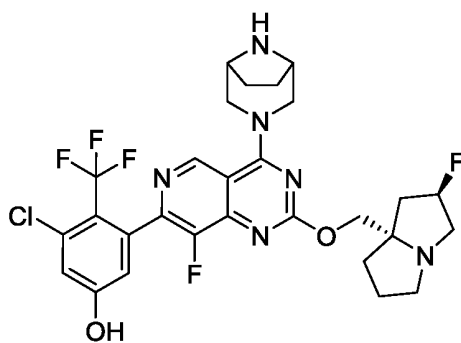
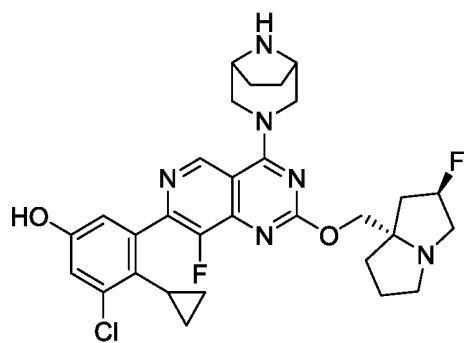
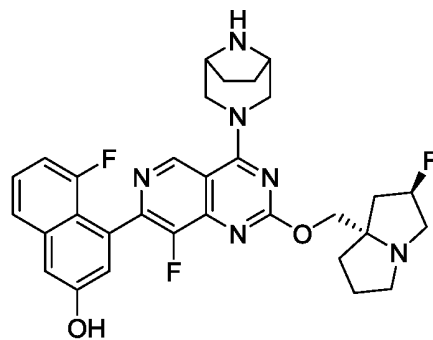
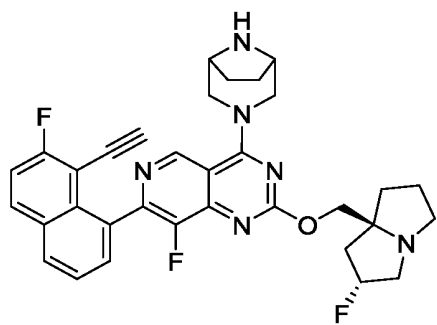


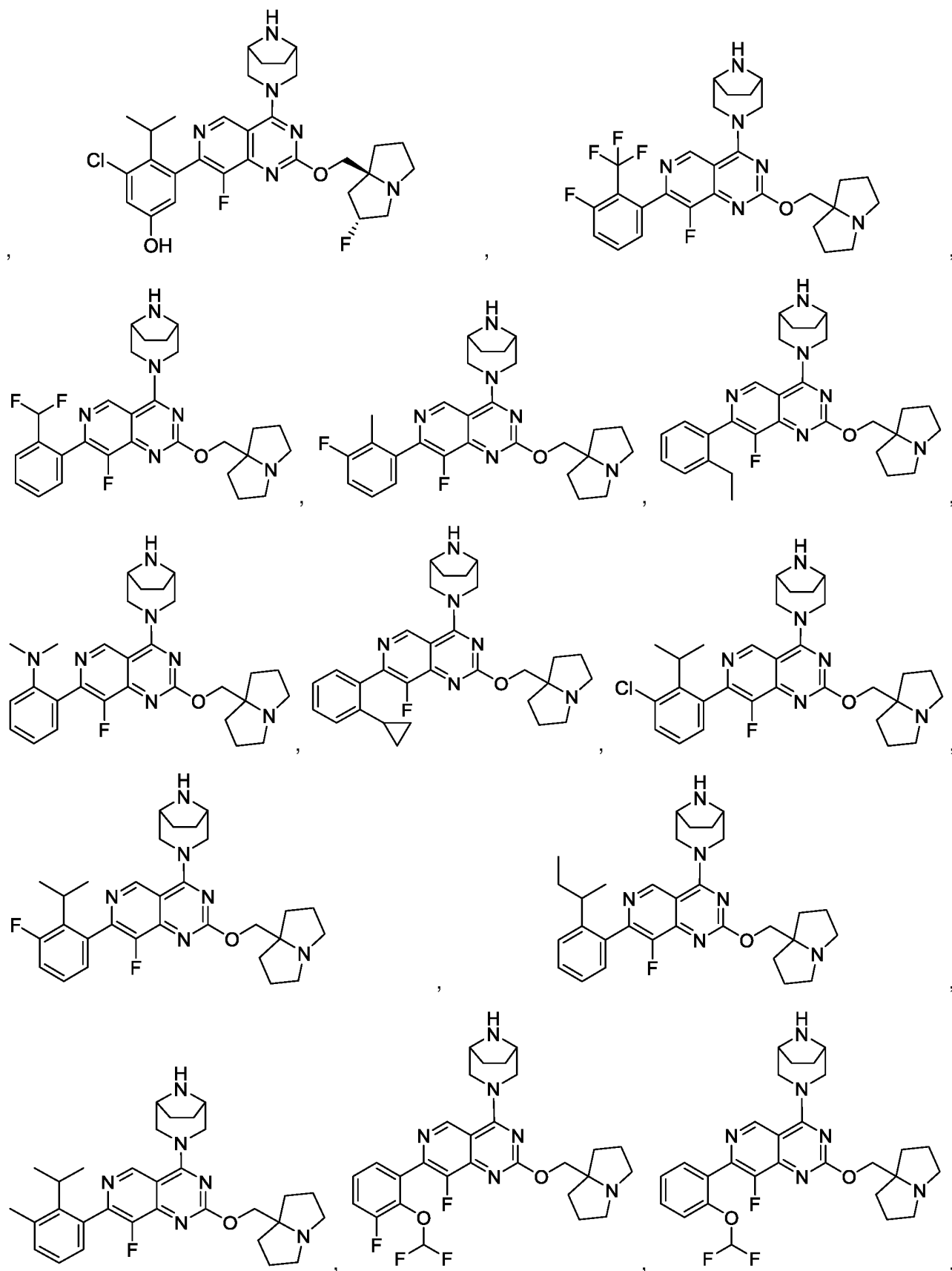


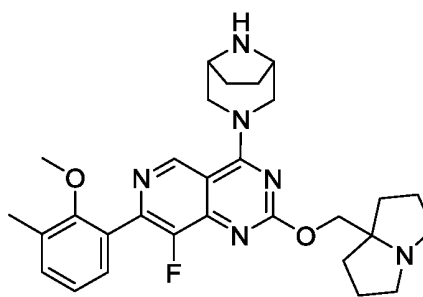
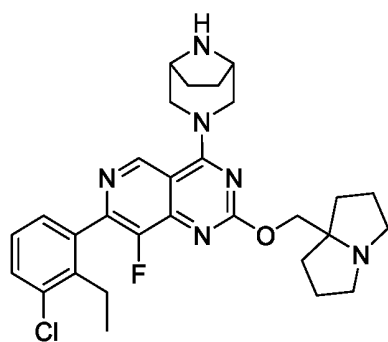
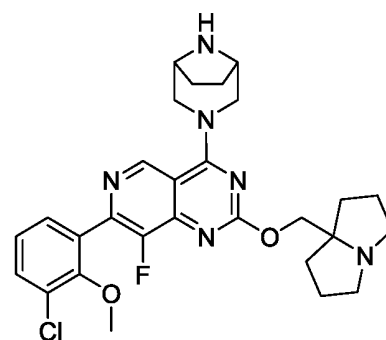
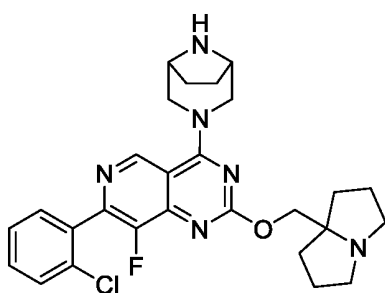
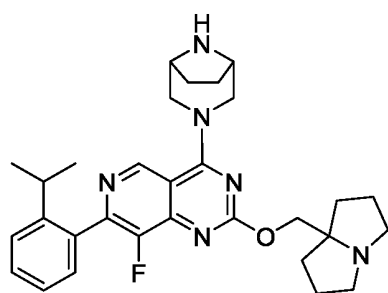
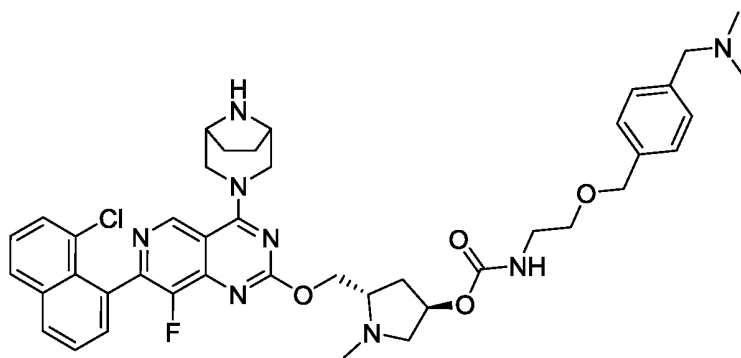
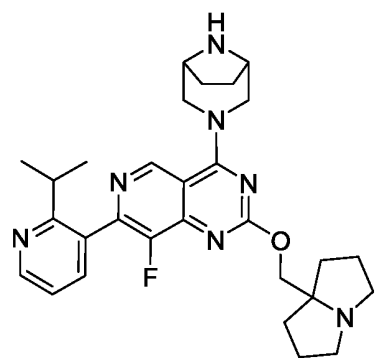
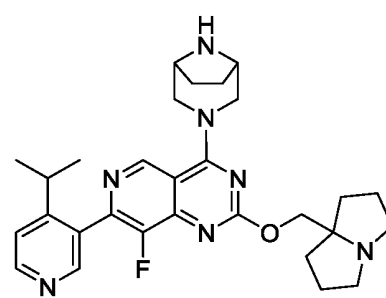
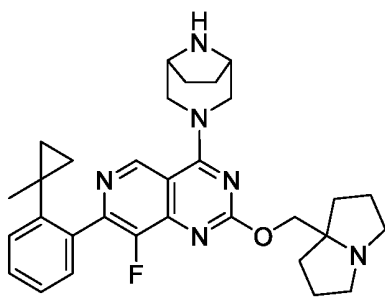
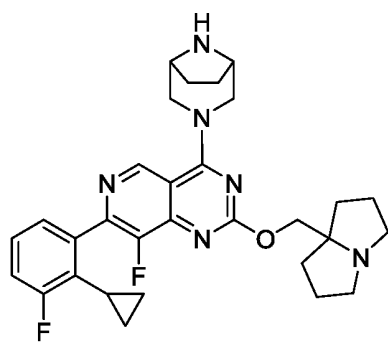


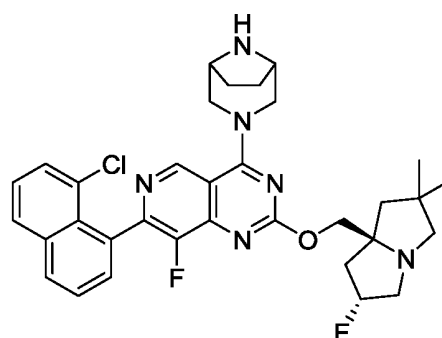
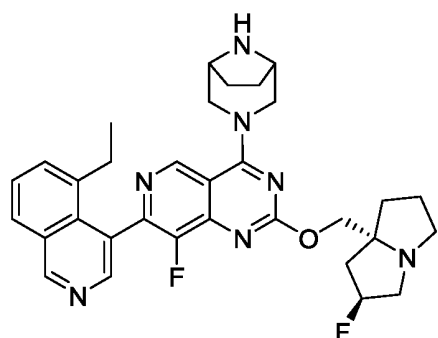
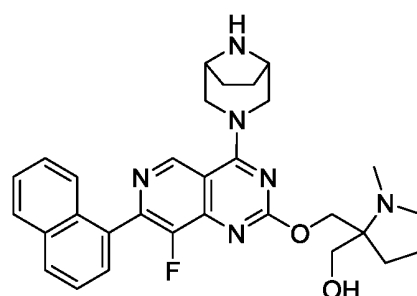
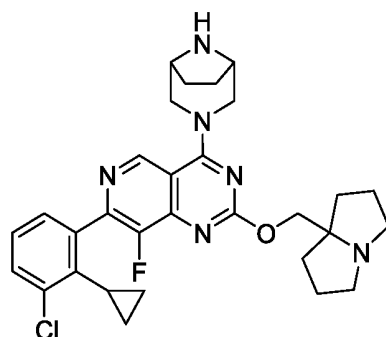
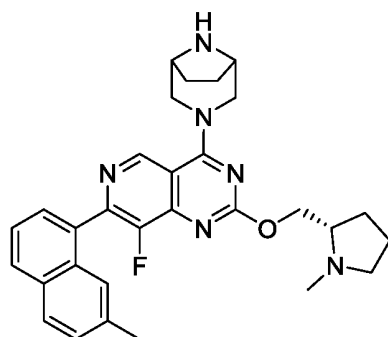
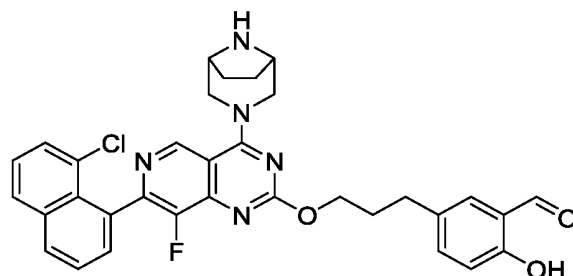
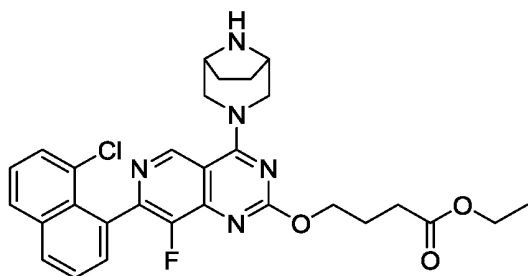
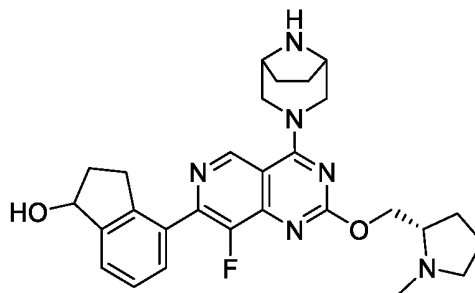
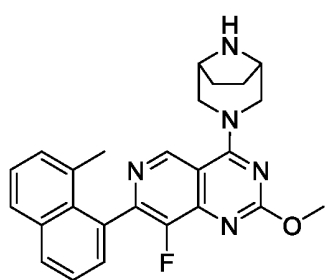
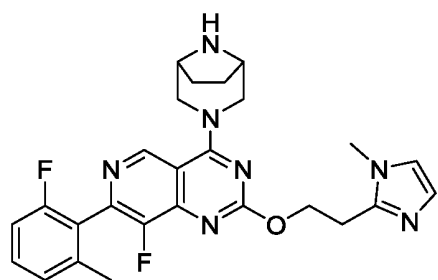
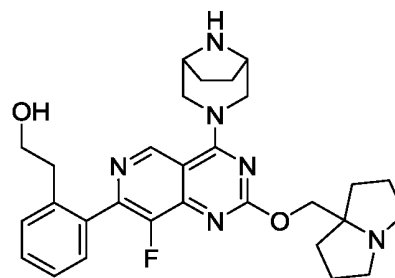
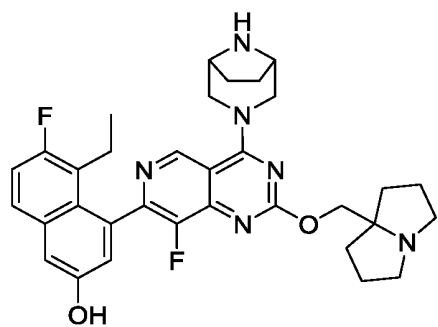


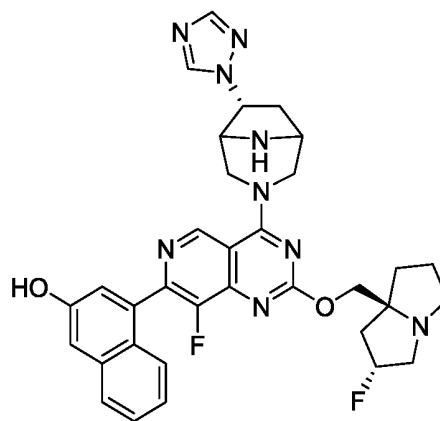
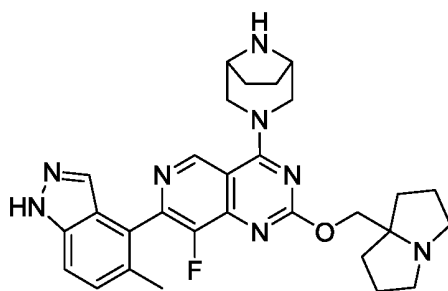
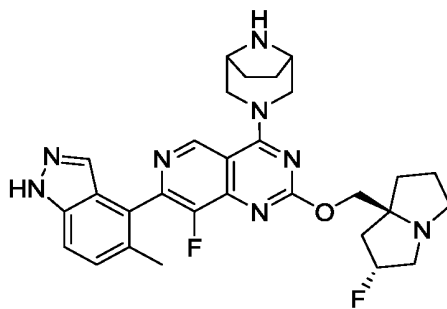
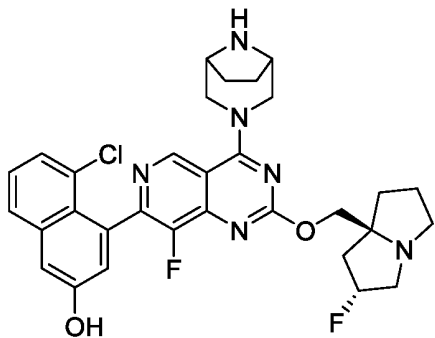
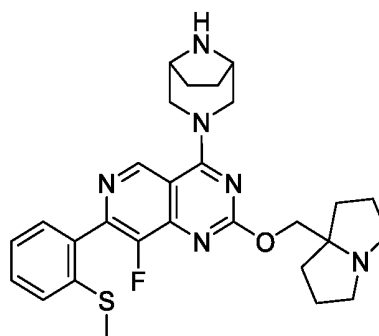
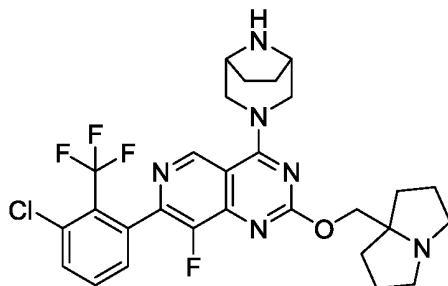
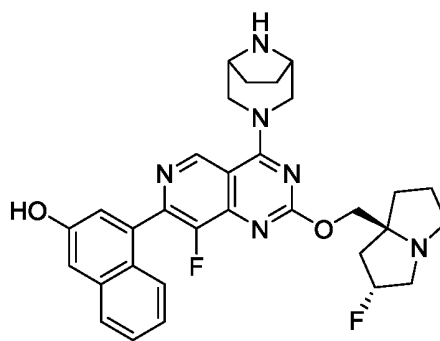
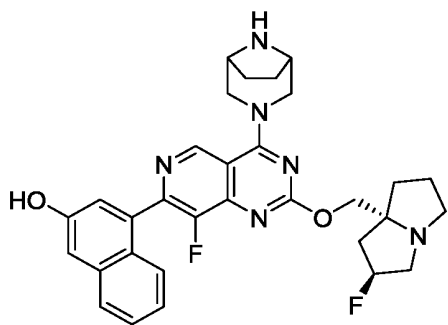


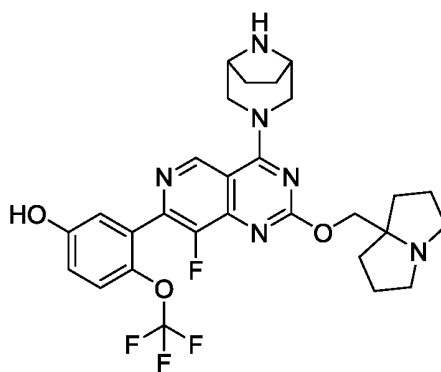
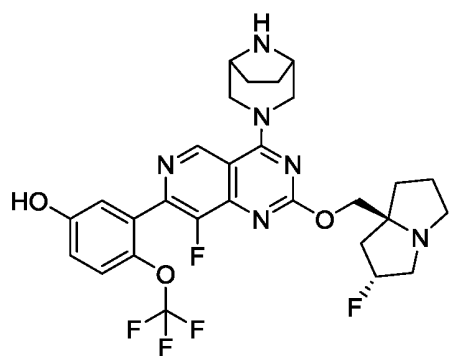
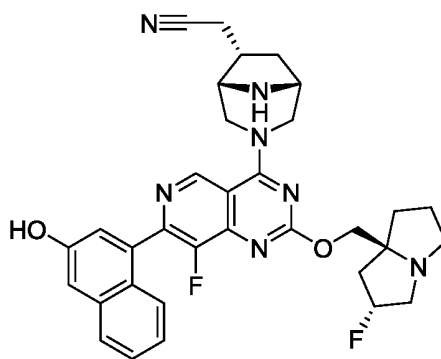
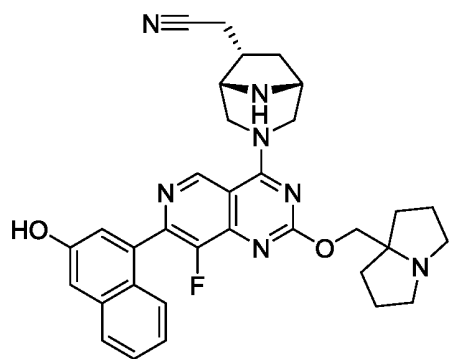
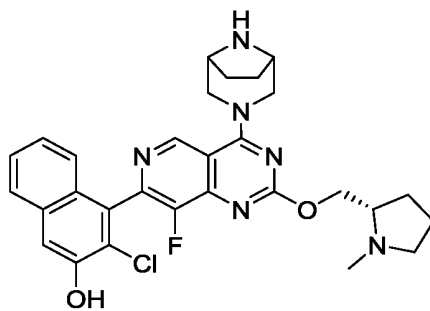
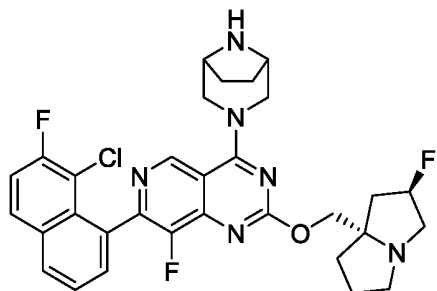
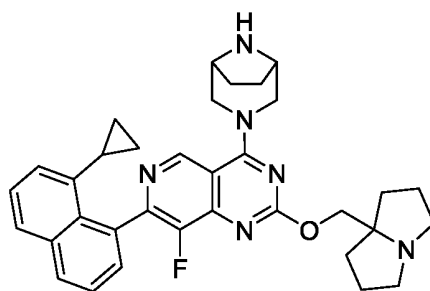
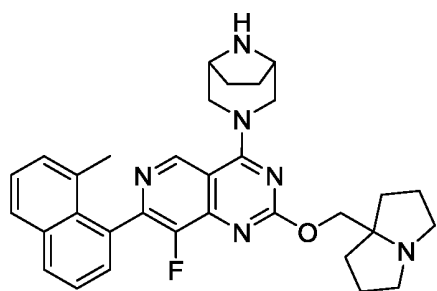


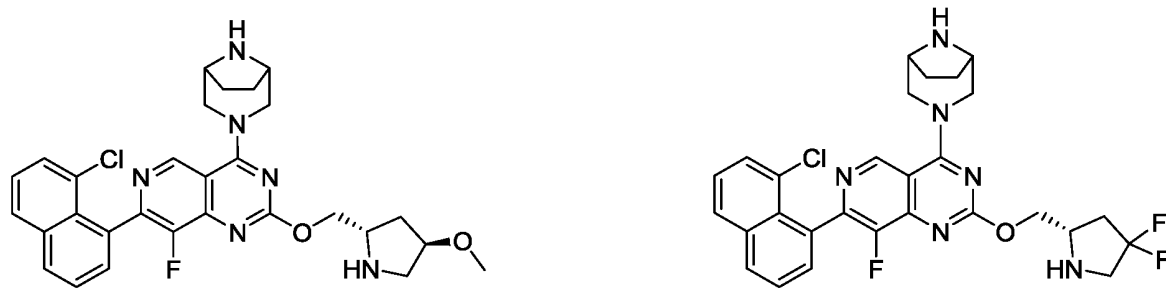
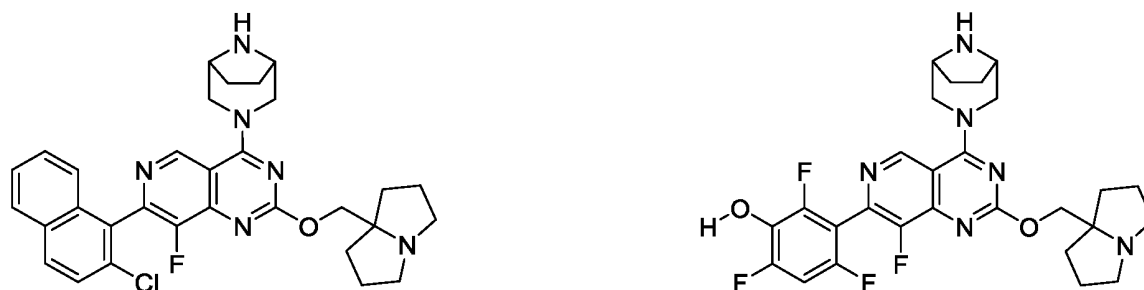
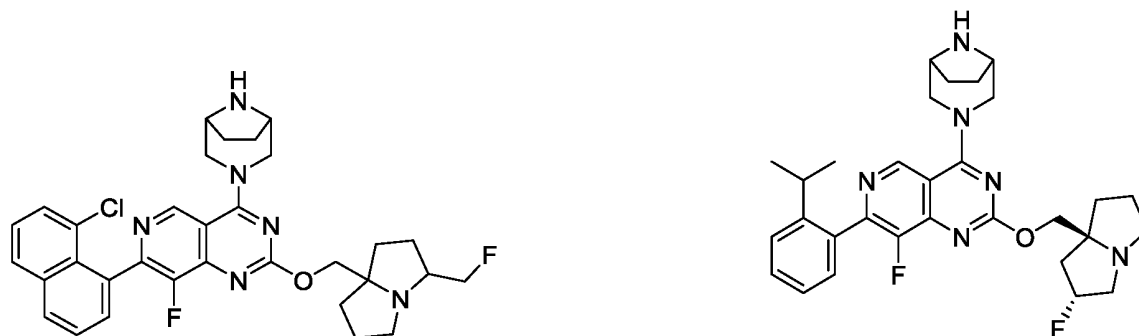
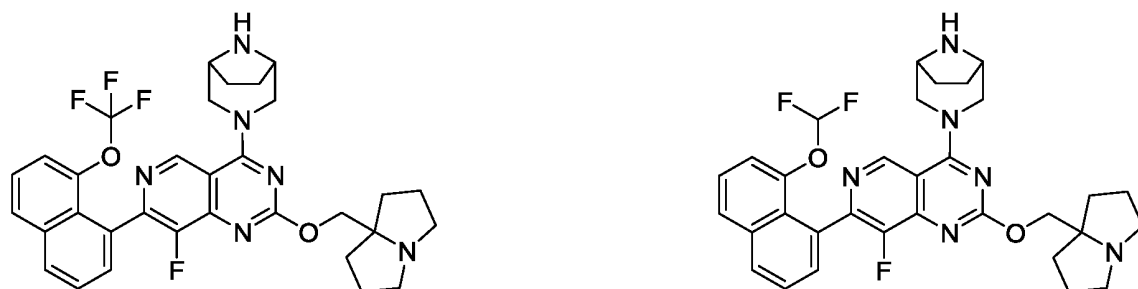
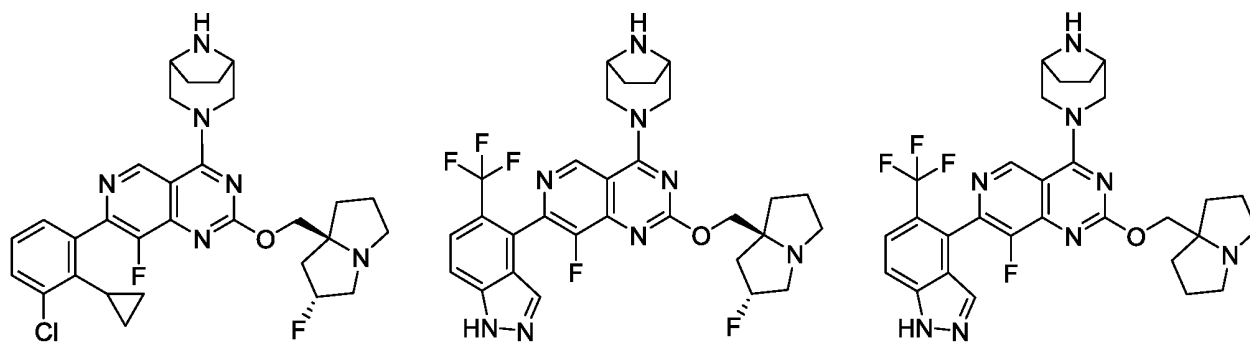


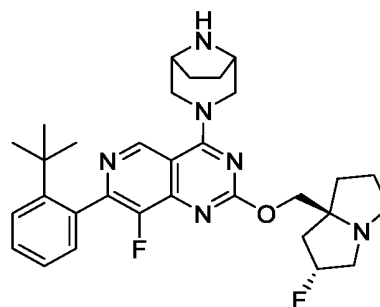
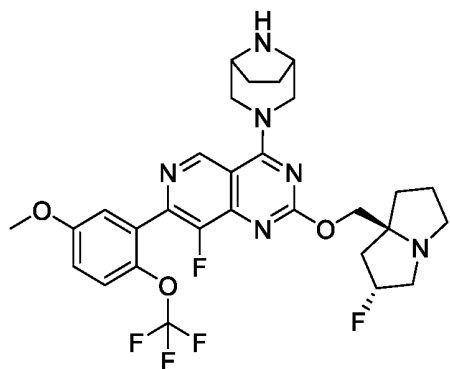
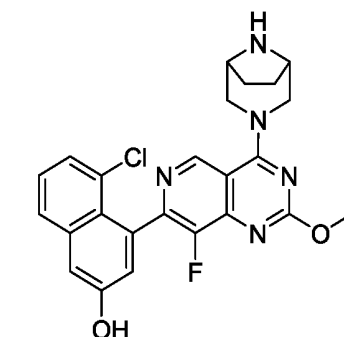
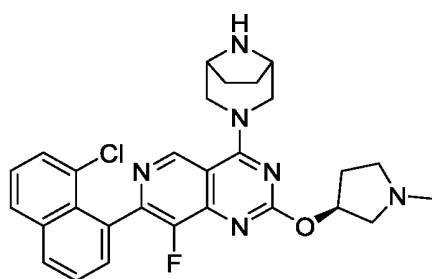
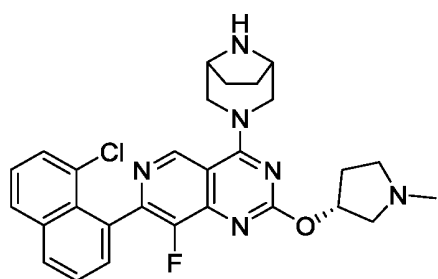
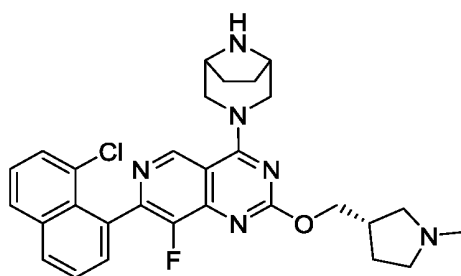
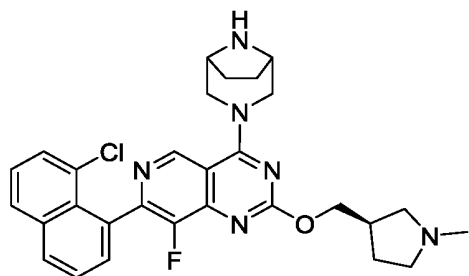
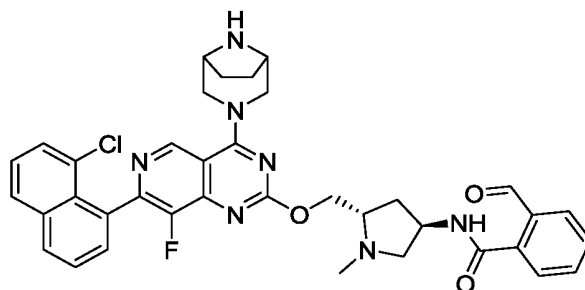
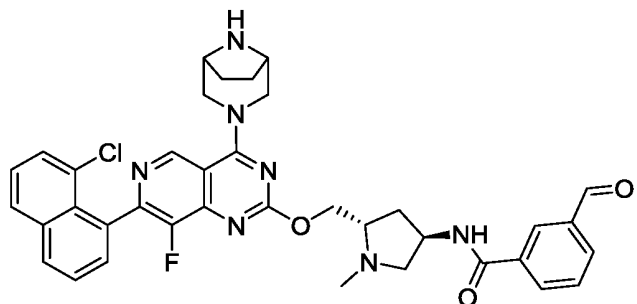
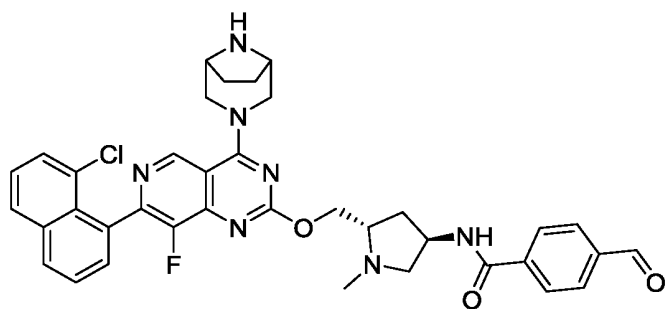


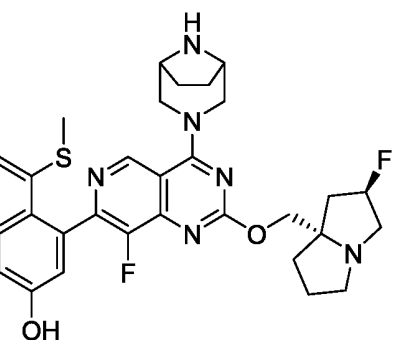
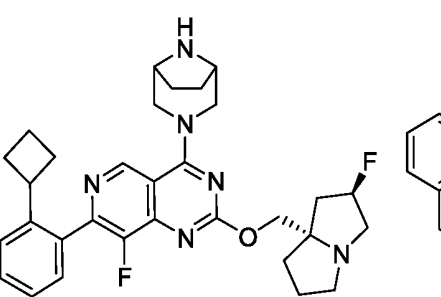
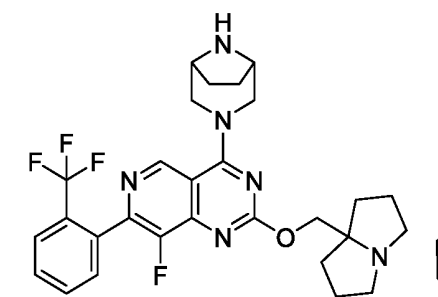
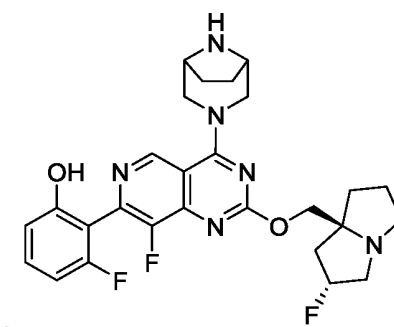
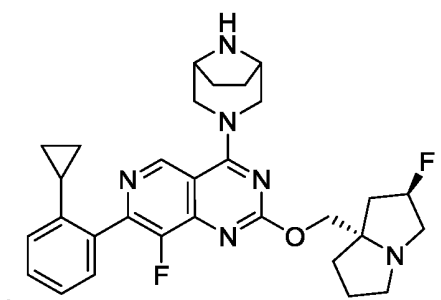
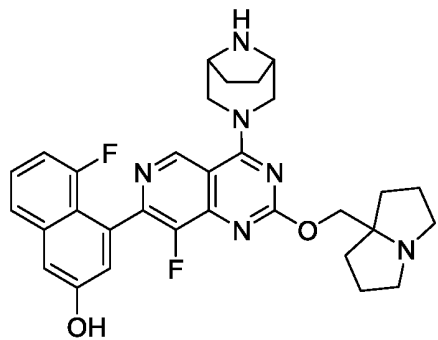
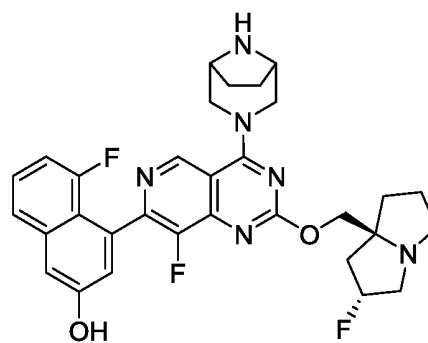
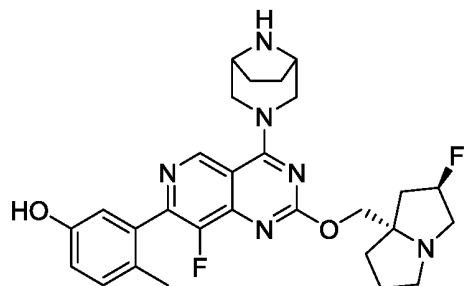
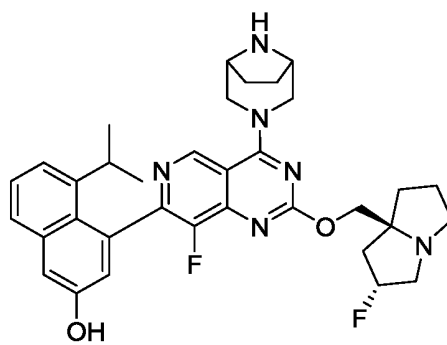
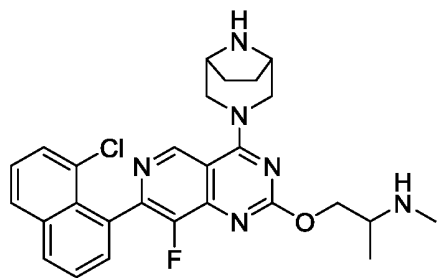


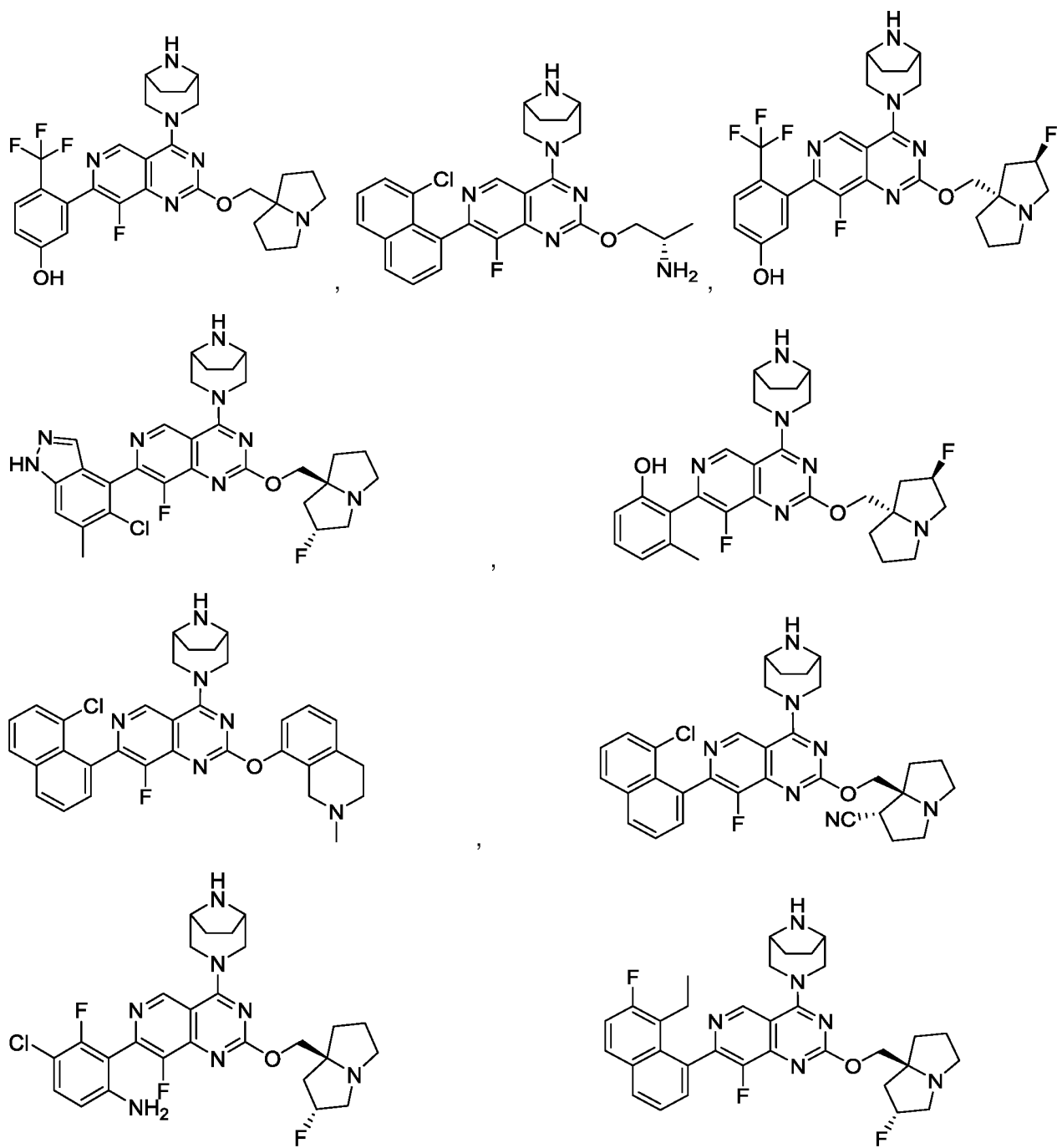


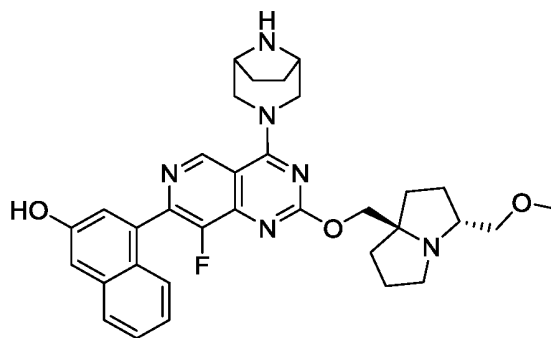
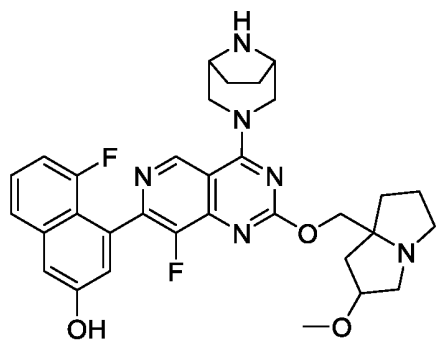
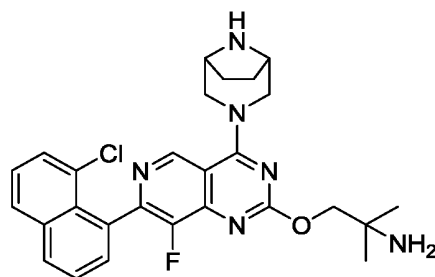
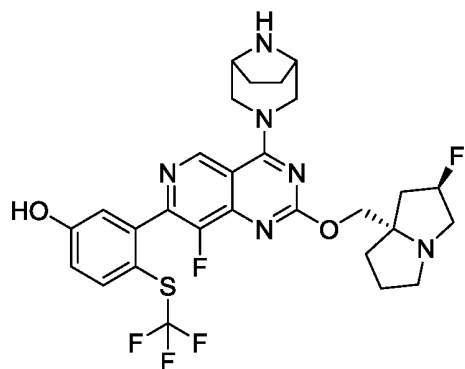
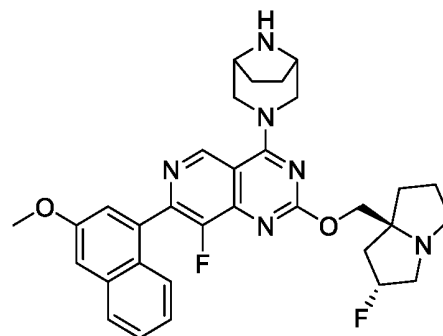
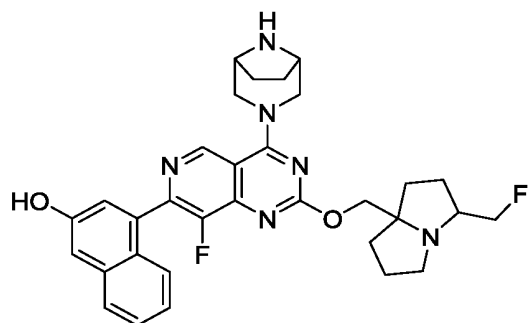
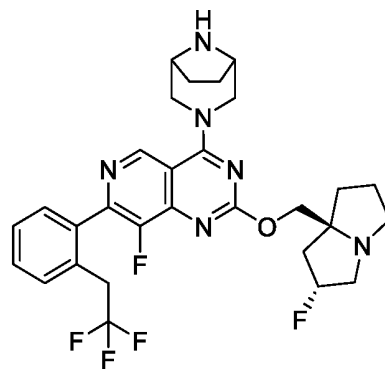
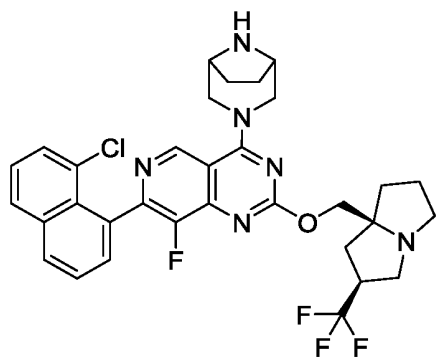


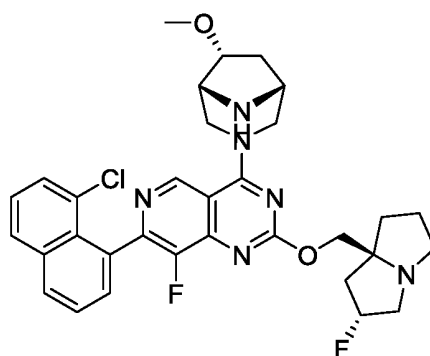
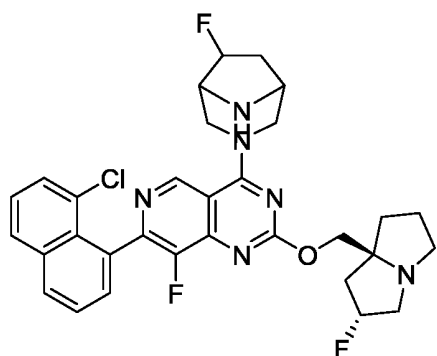
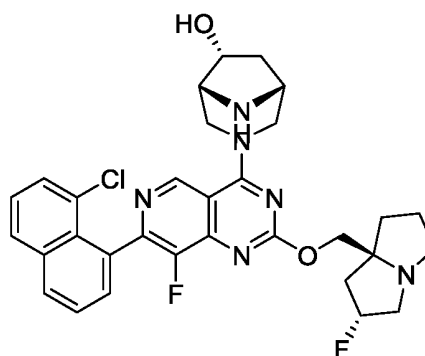
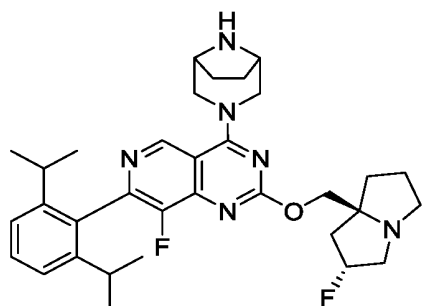
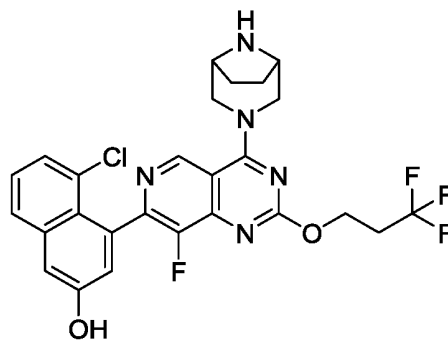
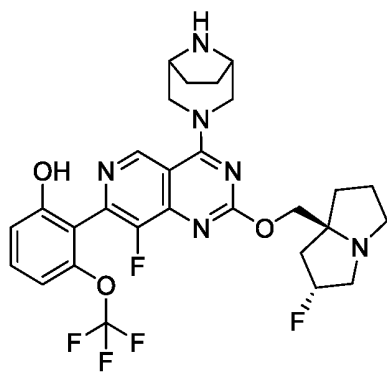
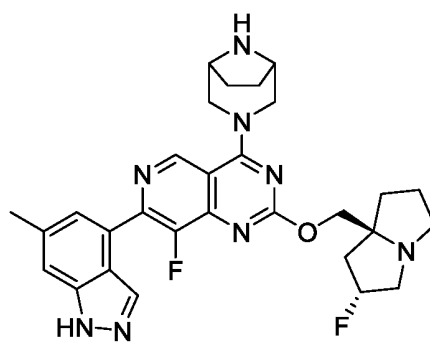
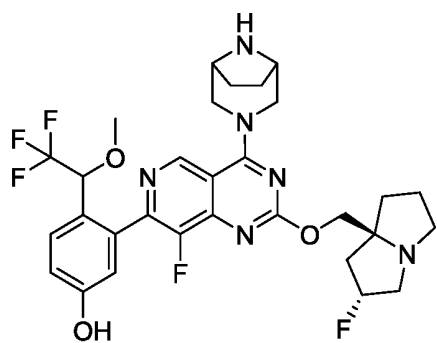


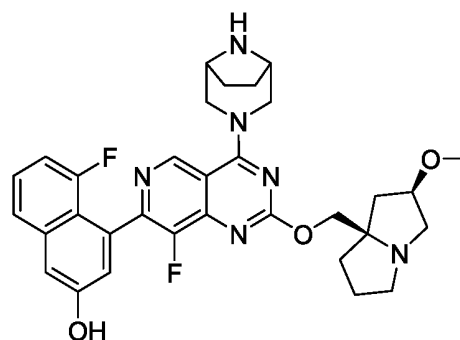
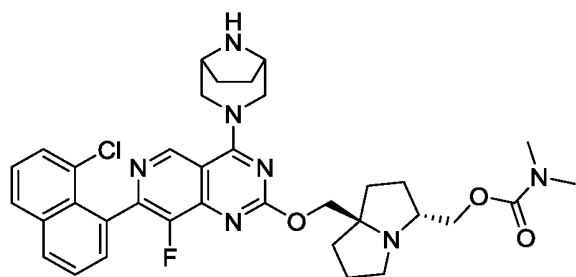
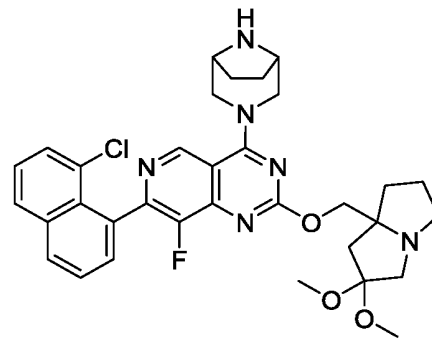
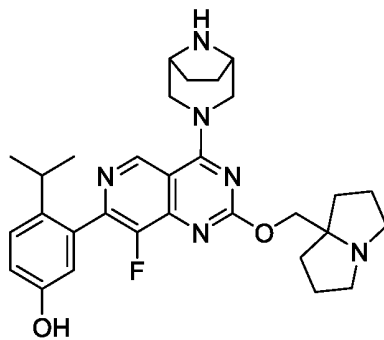
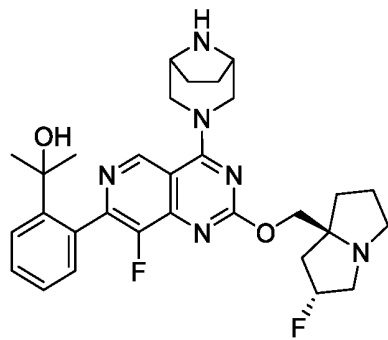
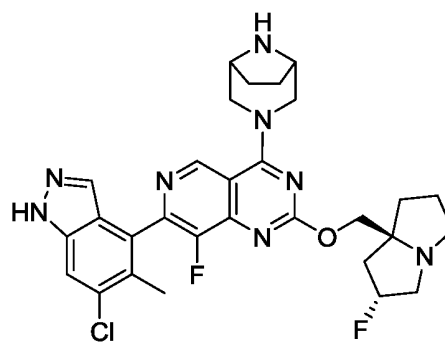
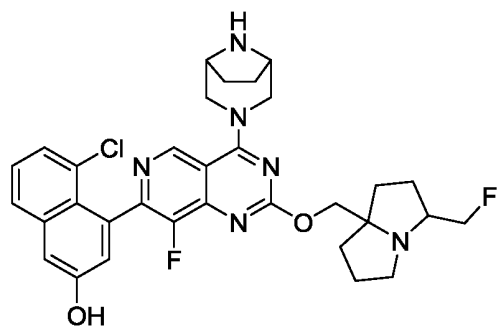
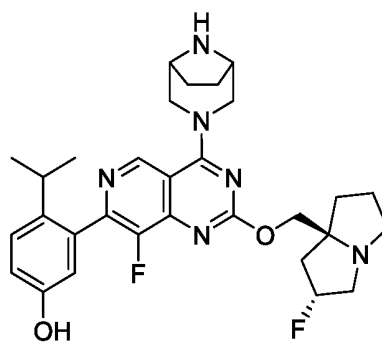
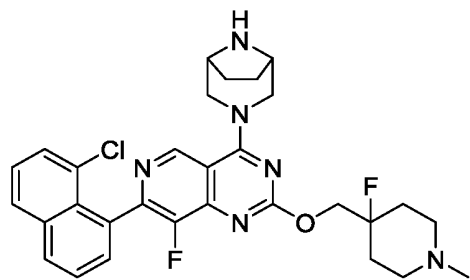


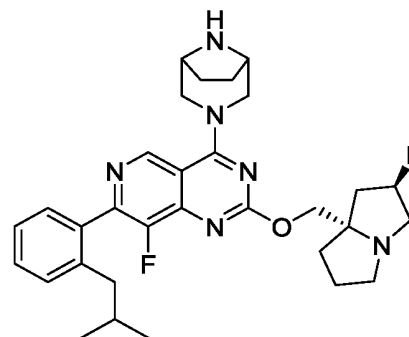
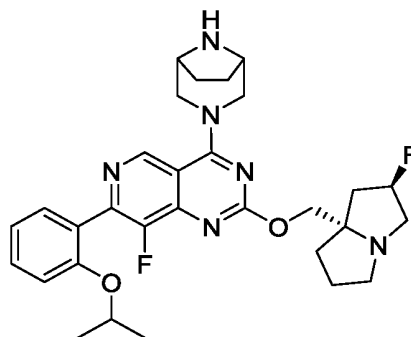
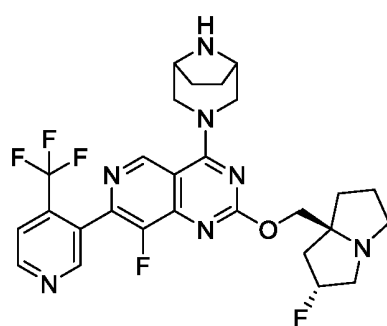
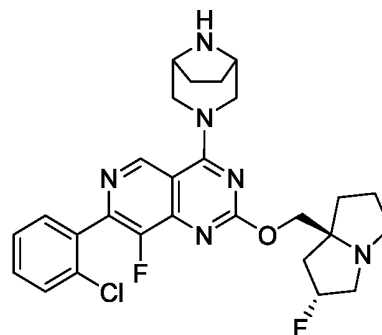
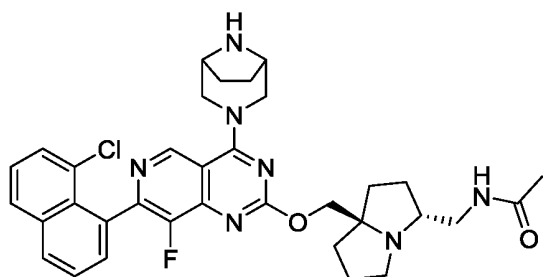
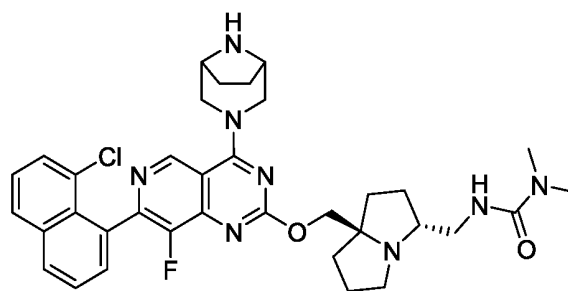
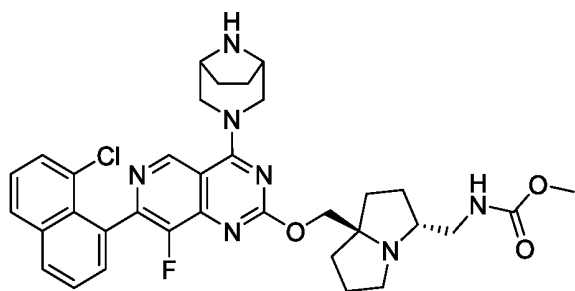
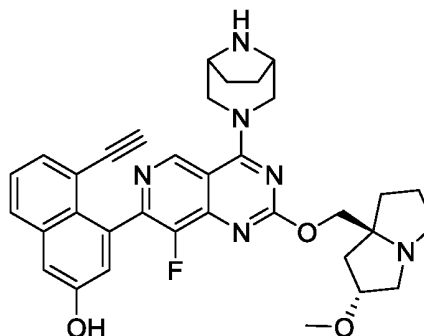
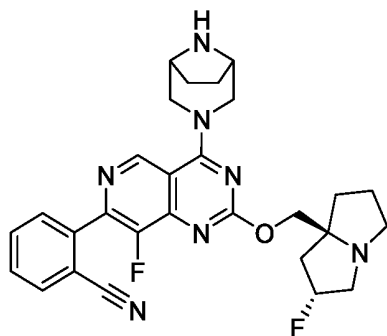
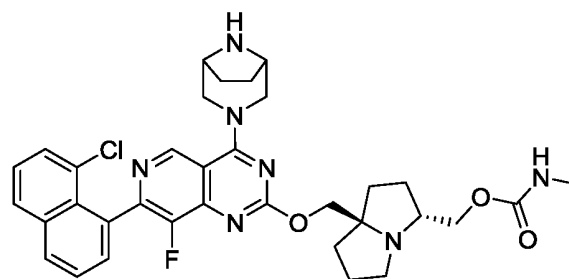
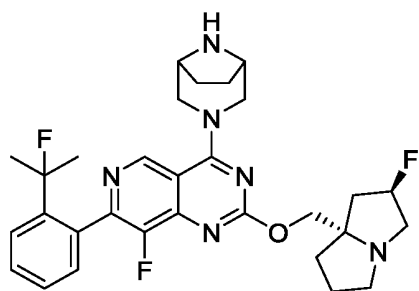


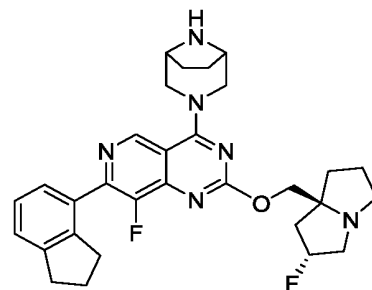
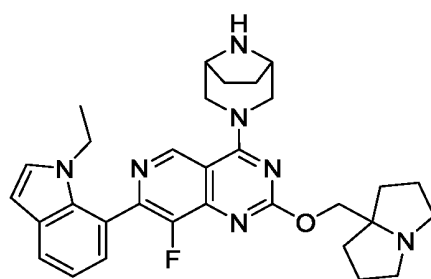
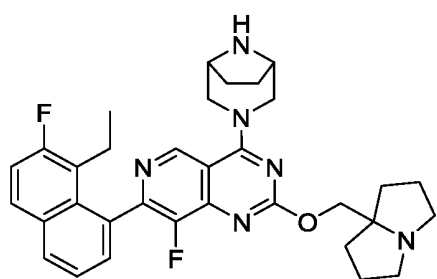
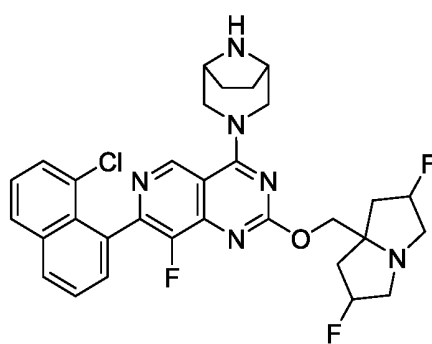
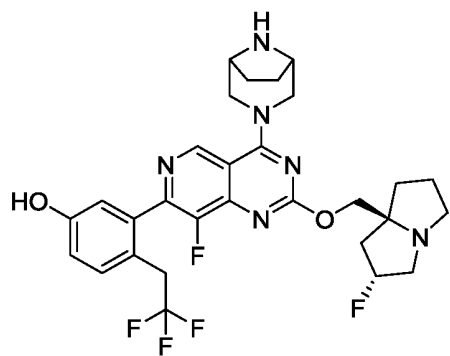
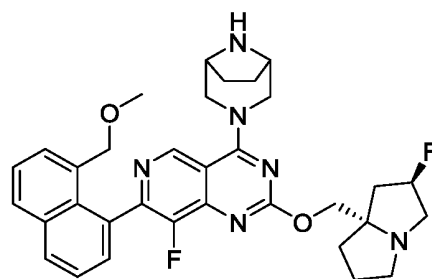
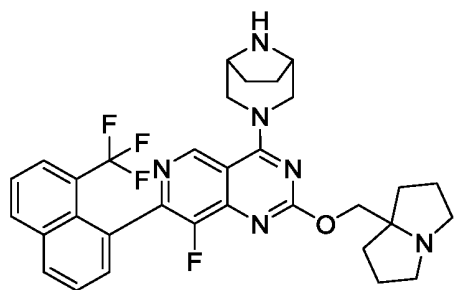
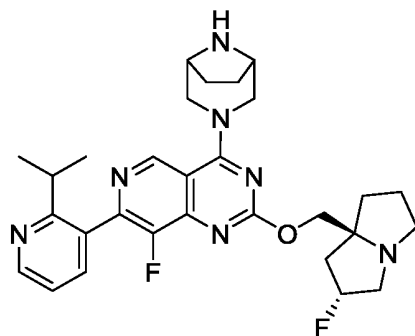
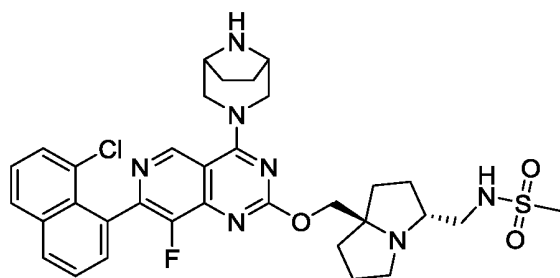
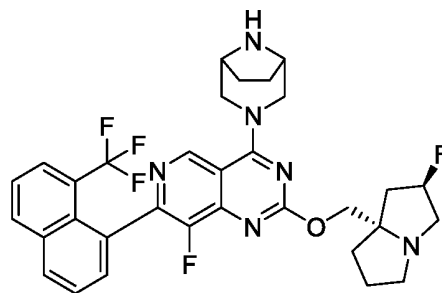
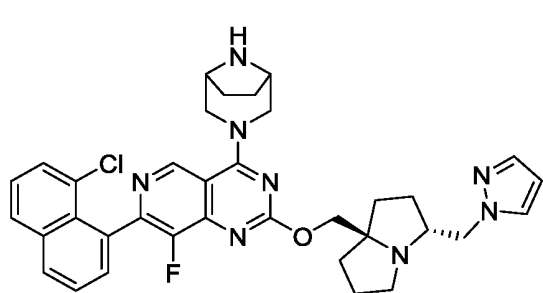


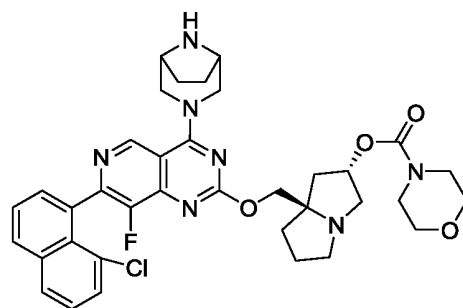
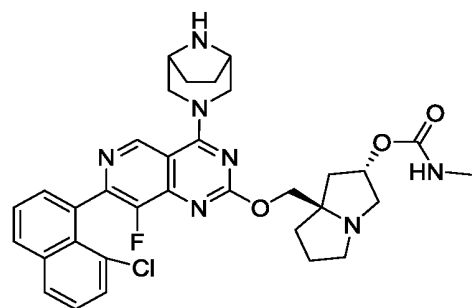
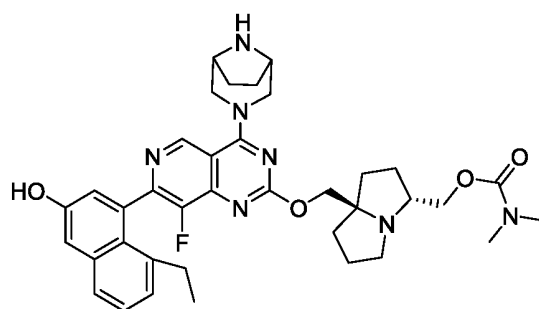
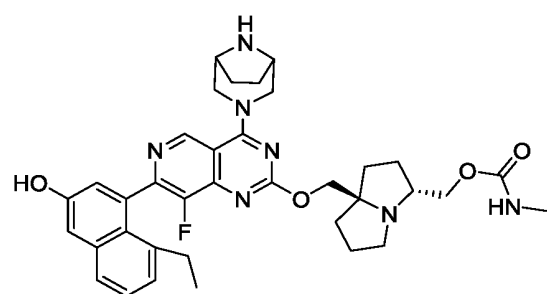
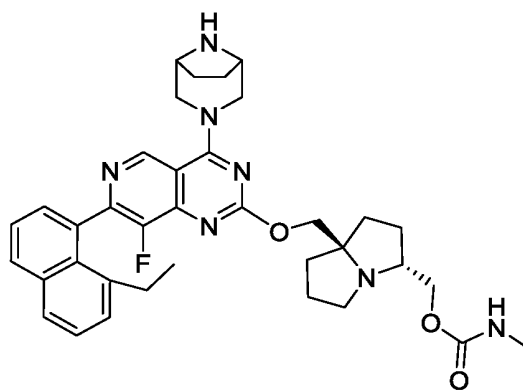
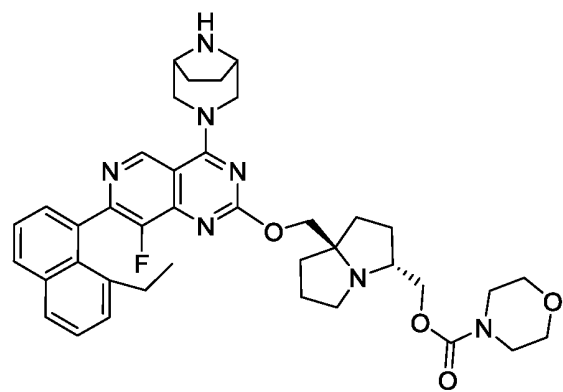
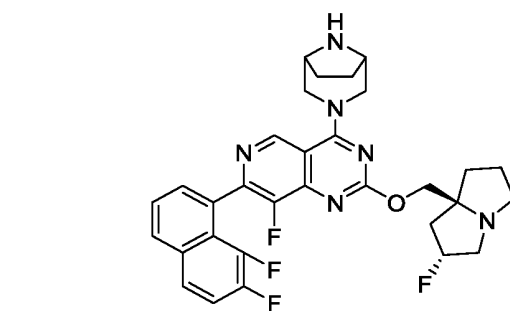
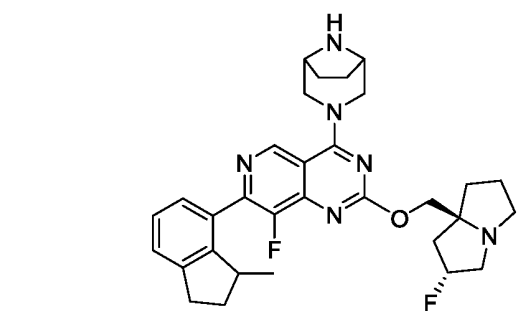


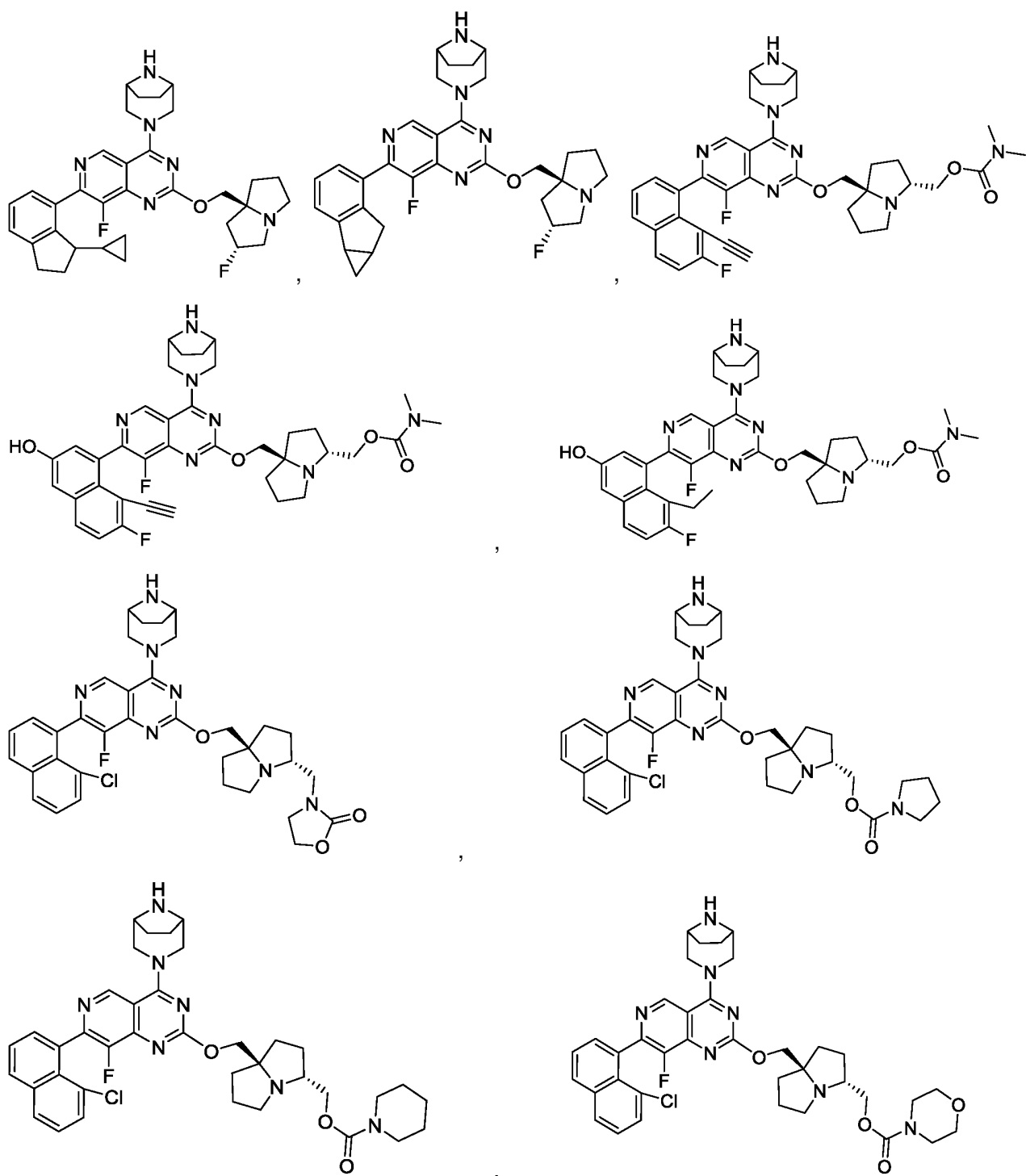


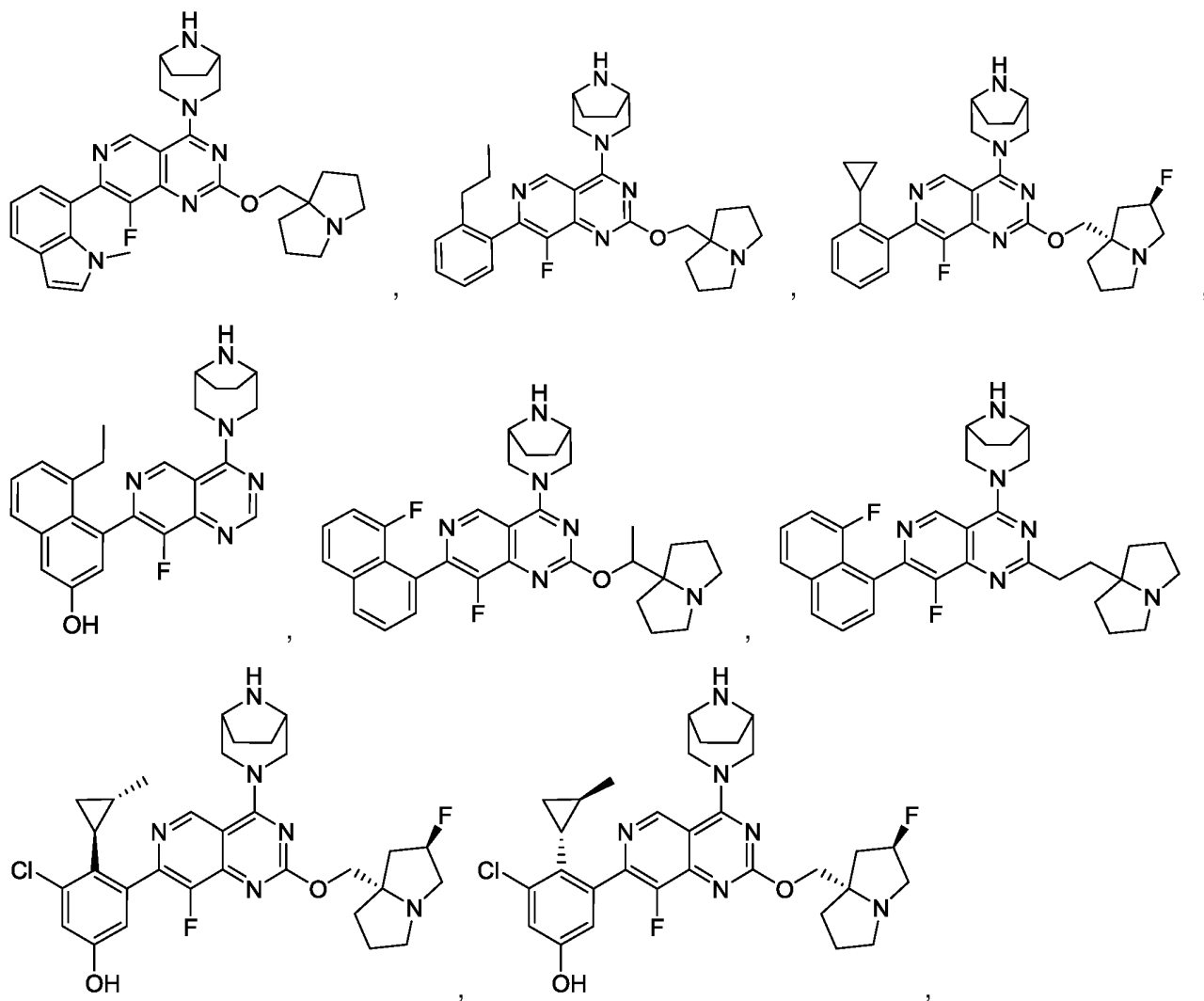


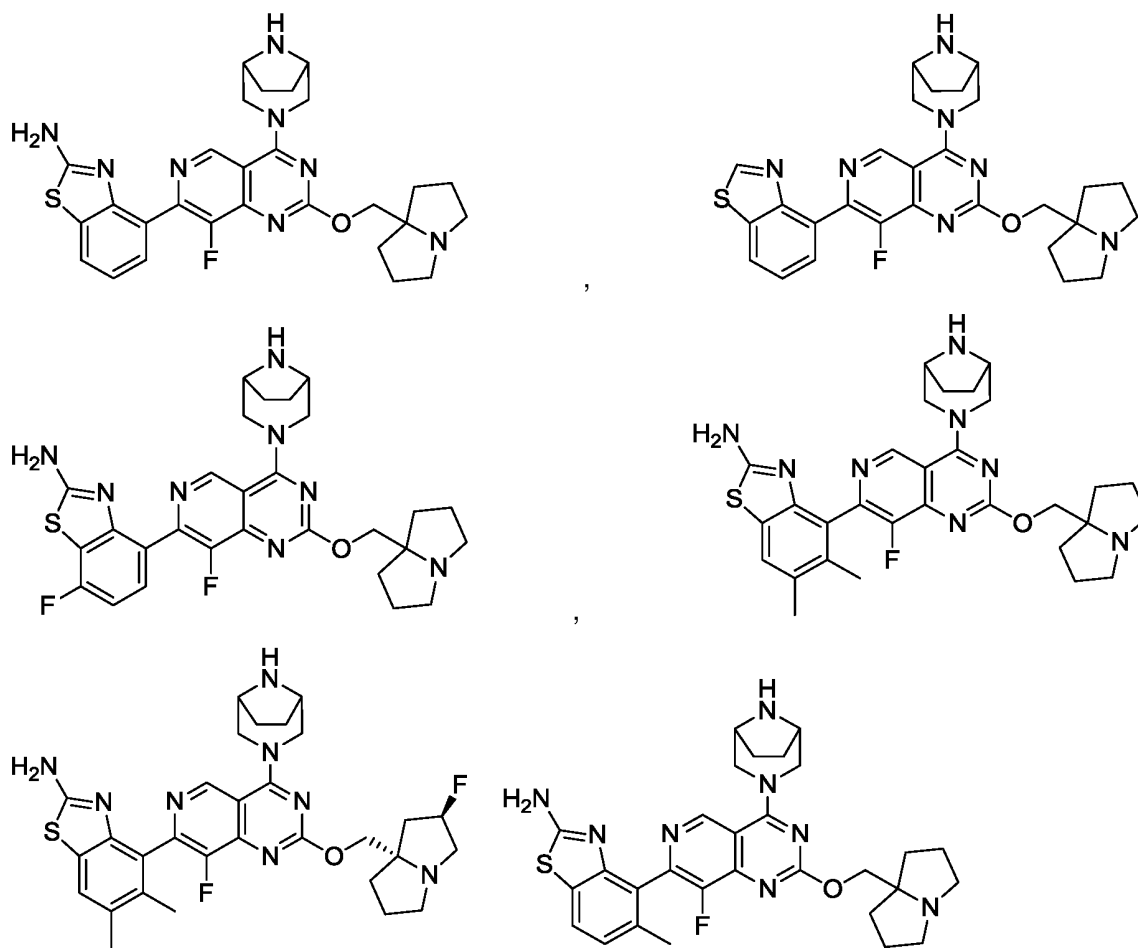






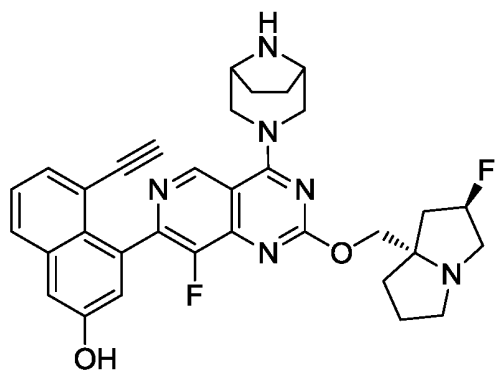






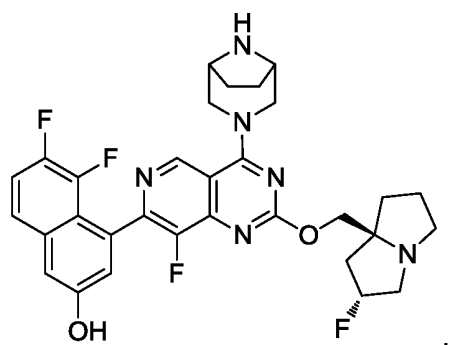
и их фармацевтически приемлемых солей.

46. Способ по п. 1, отличающийся тем, что ингибитор KRas G12D представляет собой:



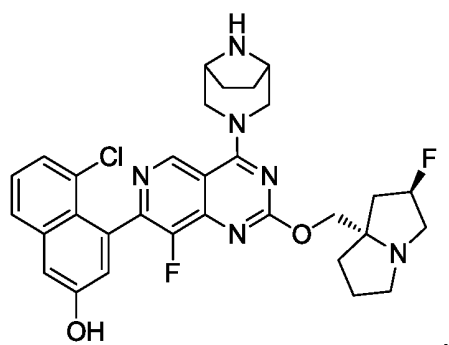
или его фармацевтически приемлемую соль.

47. Способ по п. 1, отличающийся тем, что ингибитор KRas G12D представляет собой:



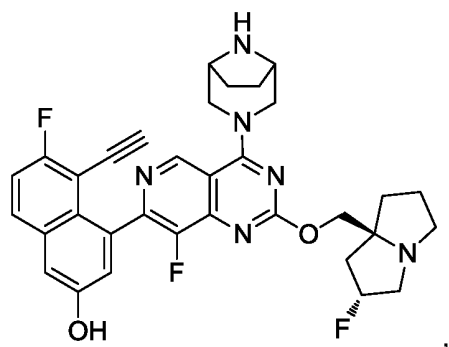
или его фармацевтически приемлемую соль.

48. Способ по п. 1, отличающийся тем, что ингибитор KRas G12D представляет собой:



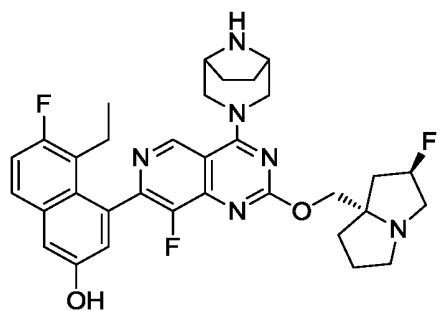
или его фармацевтически приемлемую соль.

49. Способ по п. 1, отличающийся тем, что ингибитор KRas G12D представляет собой:



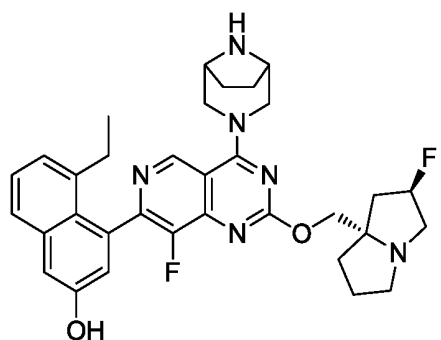
или его фармацевтически приемлемую соль.

50. Способ по п. 1, отличающийся тем, что ингибитор KRas G12D представляет собой:



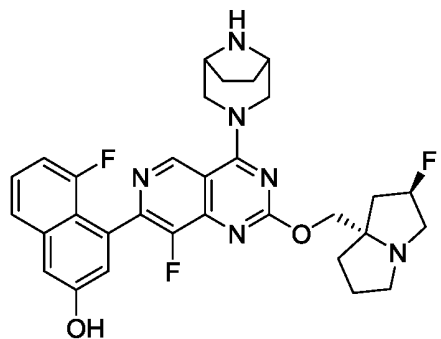
или его фармацевтически приемлемую соль.

51. Способ по п. 1, отличающийся тем, что ингибитор KRas G12D представляет собой:



или его фармацевтически приемлемую соль.

52. Способ по п. 1, отличающийся тем, что ингибитор KRas G12D представляет собой:



или его фармацевтически приемлемую соль.

53. Способ по любому из пп. 1-52, отличающийся тем, что ингибитор семейства рап ErbB выбран из группы, состоящей из афатиниба, дакомитиниба, позитиниба, эрлотиниба, гефитиниба, сапитиниба, тарлоксотиниба и цетуксимаба.

54. Способ по п. 53, отличающийся тем, что ингибитор семейства рап ErbB представляет собой афатиниб.

55. Способ по п. 53, отличающийся тем, что ингибитор семейства ran ErbB представляет собой цетуксимаб.
56. Способ по п. 46, отличающийся тем, что ингибитор семейства ran ErbB представляет собой афатиниб.
57. Способ по п. 46, отличающийся тем, что ингибитор семейства ran ErbB представляет собой цетуксимаб.
58. Способ по п. 47, отличающийся тем, что ингибитор семейства ran ErbB представляет собой афатиниб.
59. Способ по п. 47, отличающийся тем, что ингибитор семейства ran ErbB представляет собой цетуксимаб.
60. Способ по п. 48, отличающийся тем, что ингибитор семейства ran ErbB представляет собой афатиниб.
61. Способ по п. 48, отличающийся тем, что ингибитор семейства ran ErbB представляет собой цетуксимаб.
62. Способ по п. 49, отличающийся тем, что ингибитор семейства ran ErbB представляет собой афатиниб.
63. Способ по п. 49, отличающийся тем, что ингибитор семейства ran ErbB представляет собой цетуксимаб.
64. Способ по п. 50, отличающийся тем, что ингибитор семейства ran ErbB представляет собой афатиниб.
65. Способ по п. 50, отличающийся тем, что ингибитор семейства ran ErbB представляет собой цетуксимаб.

66. Способ по п. 51, отличающийся тем, что ингибитор семейства рап ErbB представляет собой афатиниб.
67. Способ по п. 51, отличающийся тем, что ингибитор семейства рап ErbB представляет собой цетуксимаб.
68. Способ по п. 52, отличающийся тем, что ингибитор семейства рап ErbB представляет собой афатиниб.
69. Способ по п. 52, отличающийся тем, что ингибитор семейства рап ErbB представляет собой цетуксимаб.
70. Способ по любому из пп. 1-69, отличающийся тем, что ингибитор семейства рап ErbB и ингибитор KRAS G12D вводят в один и тот же день.
71. Способ по любому из пп. 1-69, отличающийся тем, что ингибитор семейства рап ErbB и ингибитор KRAS G12D вводят в разные дни.
72. Способ по любому из пп. 1-71, отличающийся тем, что ингибитор KRas G12D вводят в максимально переносимой дозе.
73. Способ по любому из пп. 1-71, отличающийся тем, что ингибитор семейства рап ErbB и ингибитор KRAS G12D вводят каждый в максимально переносимой дозе.
74. Способ по любому из пп. 1-73, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество комбинации ингибитора семейства рап ErbB и ингибитора KRAS G12D приводит к увеличению продолжительности общей выживаемости, увеличению продолжительности выживаемости без прогрессирования, увеличению регрессии роста опухоли, увеличению ингибирования роста опухоли или увеличению продолжительности стабильного заболевания у субъектов по сравнению с лечением только ингибитором KRas G12D.
75. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество комбинации ингибитора семейства рап ErbB и ингибитора KRas G12D по любому из пп. 1-52 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

76. Способ ингибирования активности KRas G12D в раковой клетке, включающий приведение в контакт раковой клетки, в которой требуется ингибирование активности KRas G12D, с эффективным количеством ингибитора семейства рап ErbB и ингибитором KRas G12D по любому из пп. 1-52, их фармацевтическими композициями или фармацевтически приемлемыми солями, при этом ингибитор семейства рап ErbB синергически повышает чувствительность раковых клеток к ингибитору KRas G12D.

77. Способ по любому из пп. 1-74 и 76, отличающийся тем, что ингибитор семейства рап ErbB синергически повышает чувствительность раковых клеток к ингибитору KRas G12D.

78. Способ повышения чувствительности раковой клетки к ингибитору KRas G12D Формулы (I), включающий введение субъекту, проходящему лечение KRas G12D соединением по любому из пп. 1-52, отдельно или в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем, вспомогательным веществом или разбавителями, терапевтически эффективного количества ингибитора семейства рап ErbB, при этом ингибитор семейства рап ErbB синергически повышает чувствительность раковой клетки к ингибитору KRas G12D.

79. Способ по п. 78, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество ингибитора KRas G12D в комбинации составляет от около 0,01 до 100 мг/кг в день.

80. Способ по п. 79, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество ингибитора KRas G12D в комбинации составляет от около 0,1 до 50 мг/кг в день.

81. Способ по п. 78, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество ингибитора семейства рап ErbB в комбинации составляет от около 0,01 до 100 мг/кг в день.

82. Способ по п. 81, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество ингибитора семейства рап ErbB в комбинации составляет от около 0,1 до 50 мг/кг в день.

83. Способ по любому из пп. 1-74 и 76-82, отличающийся тем, что рак выбран из группы, состоящей из: Сердце: саркома (ангиосаркома, фибросаркома, рабдомиосаркома, липосаркома), миксома, рабдомиома, фиброма, липома и тератома; Легкие: бронхогенная карцинома (плоскоклеточная, недифференцированная мелкоклеточная, недифференцированная крупноклеточная, аденокарцинома), альвеолярная (бронхиолярная)

карцинома, бронхиальная аденома, саркома, лимфома, хондроматозная гамартома, мезотелиома; Желудочно-кишечный тракт: пищевод (плоскоклеточная карцинома, аденокарцинома, лейомиосаркома, лимфома), желудок (карцинома, лимфома, лейомиосаркома), поджелудочная железа (протоковая аденокарцинома, инсулинома, глюкагонома, гастринома, карциноидные опухоли, випома), тонкая кишка (аденокарцинома, лимфома, карциноидные опухоли, саркома Капоши, лейомиома, гемангиома, липома, нейрофиброма, фиброма), толстая кишка (аденокарцинома, тубулярная аденома, ворсинчатая аденома, гамартома, лейомиома); Мочеполовой тракт: почка (аденокарцинома, опухоль Вильмса (нефробластома), лимфома, лейкоз), мочевого пузыря и уретра (плоскоклеточная карцинома, переходноклеточная карцинома, аденокарцинома), простата (аденокарцинома, саркома), яичко (семинома, тератома, эмбриональная карцинома, тератокарцинома, хориокарцинома, саркома, интерстициальная клеточная карцинома, фиброма, фиброаденома, аденоматоидные опухоли, липома); Печень: гепатома (гепатоцеллюлярная карцинома), холангиокарцинома, гепатобластома, ангиосаркома, гепатоцеллюлярная аденома, гемангиома; желчевыводящие пути: карцинома желчного пузыря, ампулярная карцинома, холангиокарцинома; Кость: остеогенная саркома (остеосаркома), фибросаркома, злокачественная фиброзная гистиоцитома, хондросаркома, саркома Юинга, злокачественная лимфома (ретикулоцитарная саркома), множественная миелома, злокачественная гигантоклеточная опухоль хордома, остеохондром (остеокартилагиновые экзостозы), доброкачественная хондрома, хондробластома, хондромиксофиброма, остеоидная остеома и гигантоклеточные опухоли; Нервная система: череп (остеома, гемангиома, гранулема, ксантома, деформирующий остеоит), менинги (менингиома, менингиосаркома, глиоматоз), головной мозг (астроцитомы, медуллобластома, глиома, эпендимомы, герминомы (пинеаломы), мультиформная глиобластома, олигодендроглиома, шваннома, ретинобластома, врожденные опухоли), нейрофиброма спинного мозга, менингиома, глиома, саркома); Гинекологические: матка (карцинома эндометрия), (серозная цистаденокарцинома, муцинозная цистаденокарцинома, неклассифицированная карцинома), гранулоза-текальные клеточные опухоли, опухоли клеток Сертоли-Лейдига, дисгерминома, злокачественная тератома), вульва (плоскоклеточная карцинома, интраэпителиальная карцинома, аденокарцинома, фибросаркома, меланома), влагалище (плоскоклеточная карцинома, плоскоклеточная карцинома, ботриоидная саркома (эмбриональная рабдомиосаркома), фаллопиевы трубы (карцинома); Гематологические: кровь (миелоидная лейкемия (острая и хроническая), острый лимфобластный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, миелопролиферативные заболевания, множественная миелома, миелодиспластический синдром), болезнь Ходжкина,

неходжкинская лимфома (злокачественная лимфома); Кожа: злокачественная меланома, базальноклеточная карцинома, плоскоклеточная карцинома, саркома Капоши, родинки, диспластические невусы, липома, ангиома, дерматофиброма, келоиды, псориаз; и надпочечники: нейробластома.

84. Способ по п. 83, отличающийся тем, что рак представляет собой KRas G12D-ассоциированный рак.

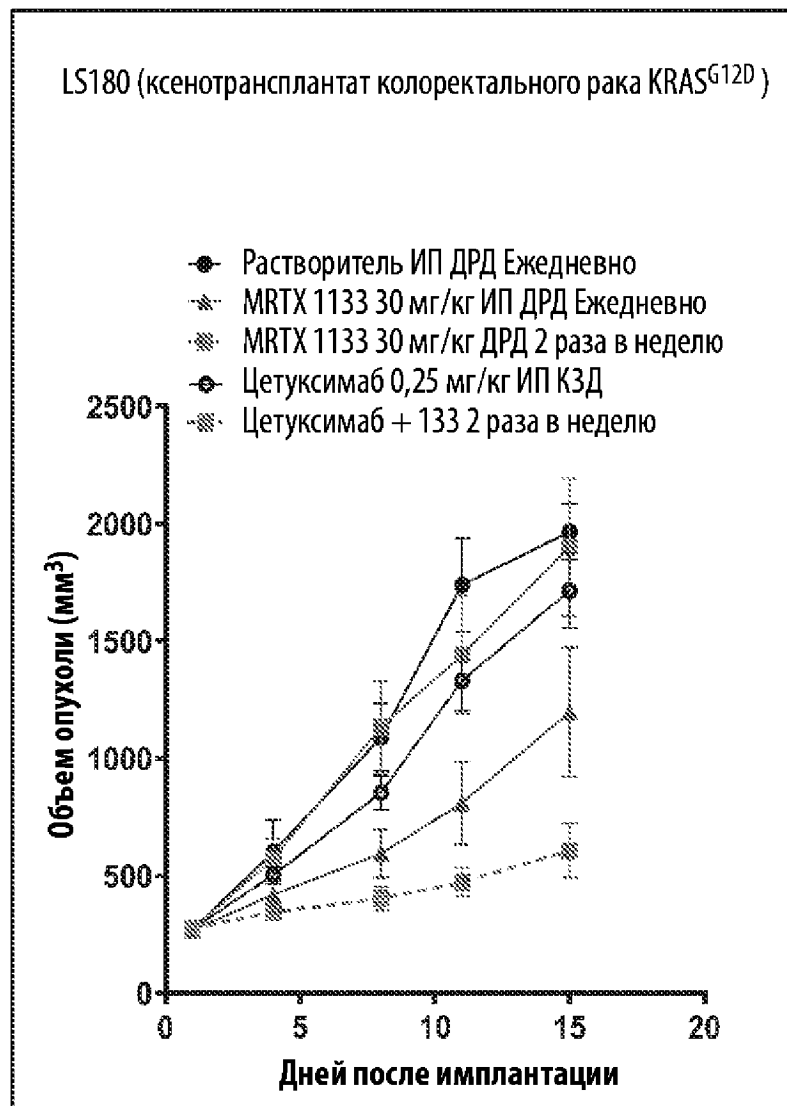
85. Способ по п. 83, отличающийся тем, что рак представляет собой немелкоклеточный рак легких.

86. Набор, содержащий фармацевтическую композицию по п. 75, для лечения рака KRas G12D у субъекта.

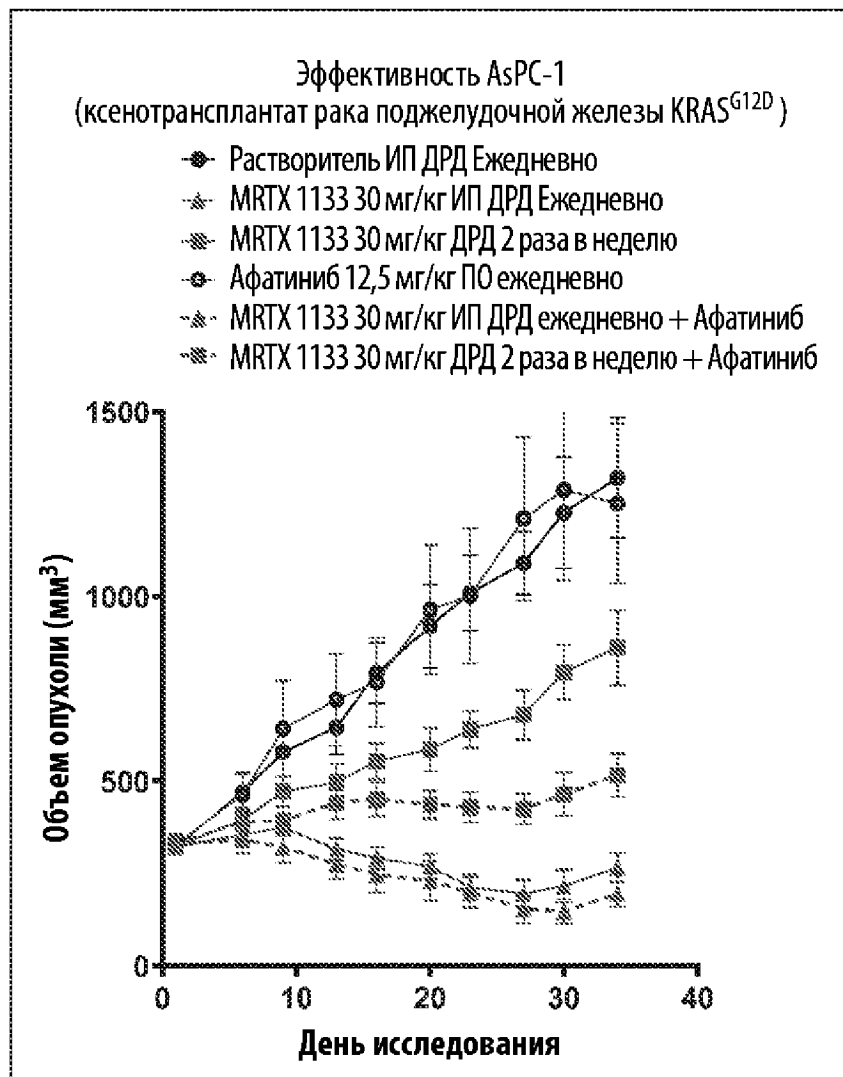
87. Набор, содержащий: а) фармацевтическую композицию, содержащую ингибитор семейства рап ErbB, и б) фармацевтическую композицию, содержащую ингибитор KRas G12D по п. 1, для лечения рака KRas G12D у субъекта.

88. Набор по п. 86 или 87, дополнительно содержащий вкладыш с инструкцией по применению фармацевтической композиции(ий).

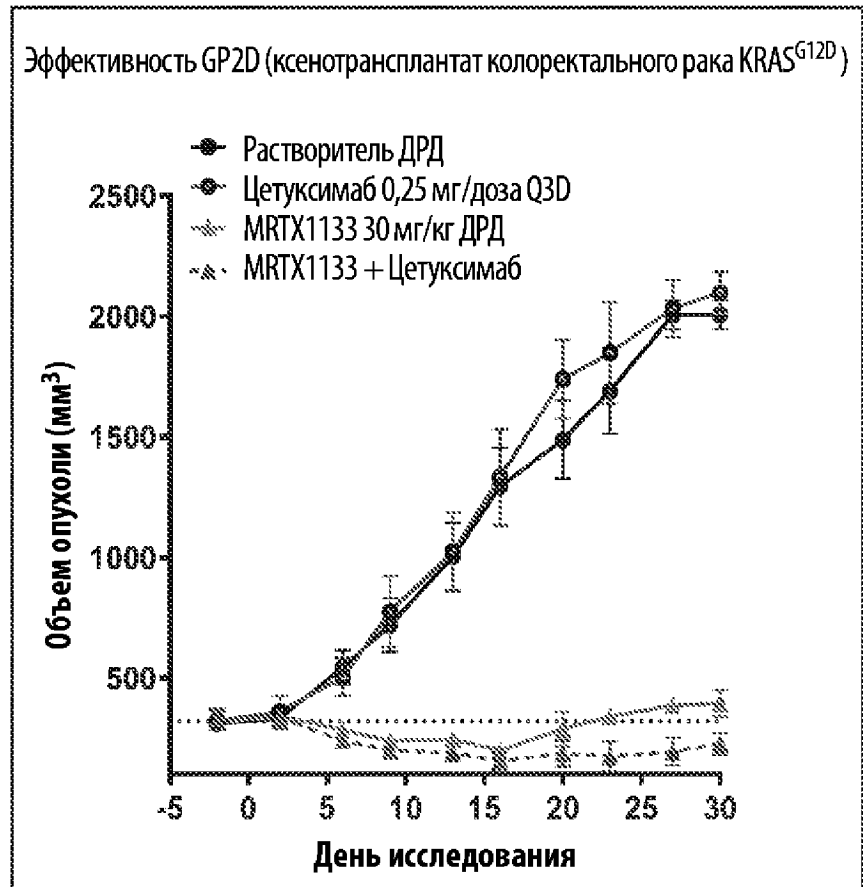
Фиг. 1



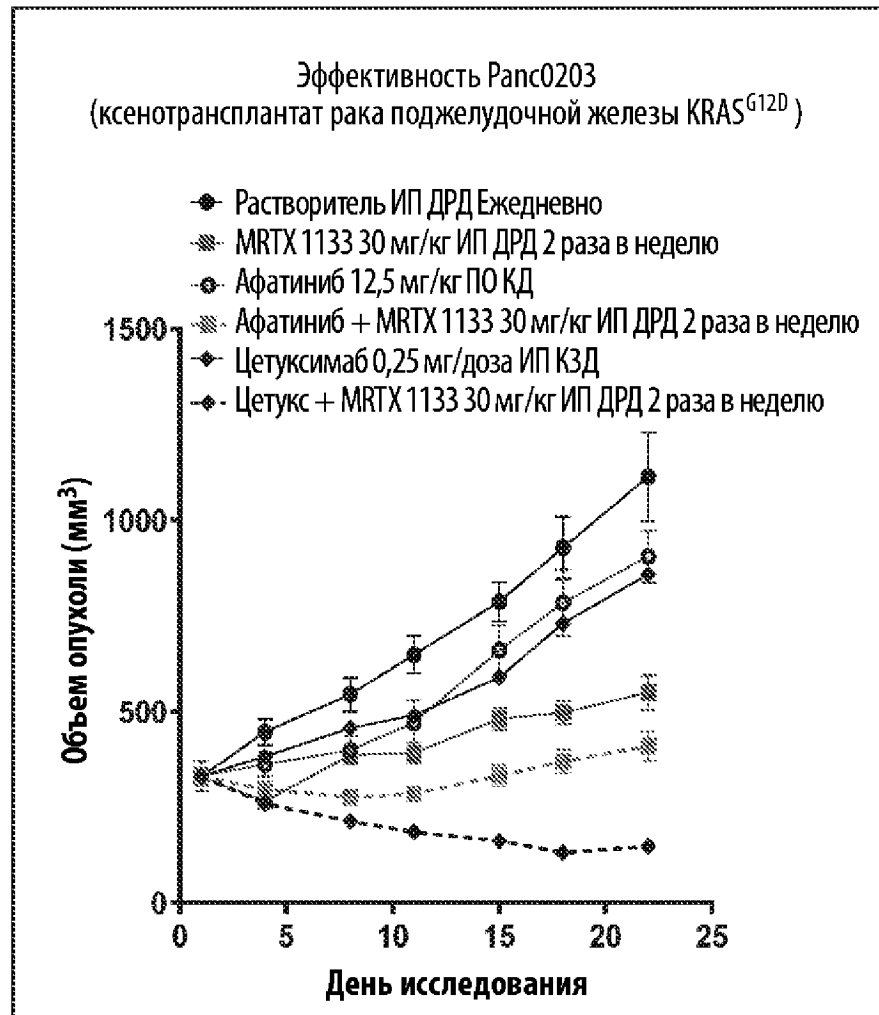
Фиг. 2



Фиг. 3

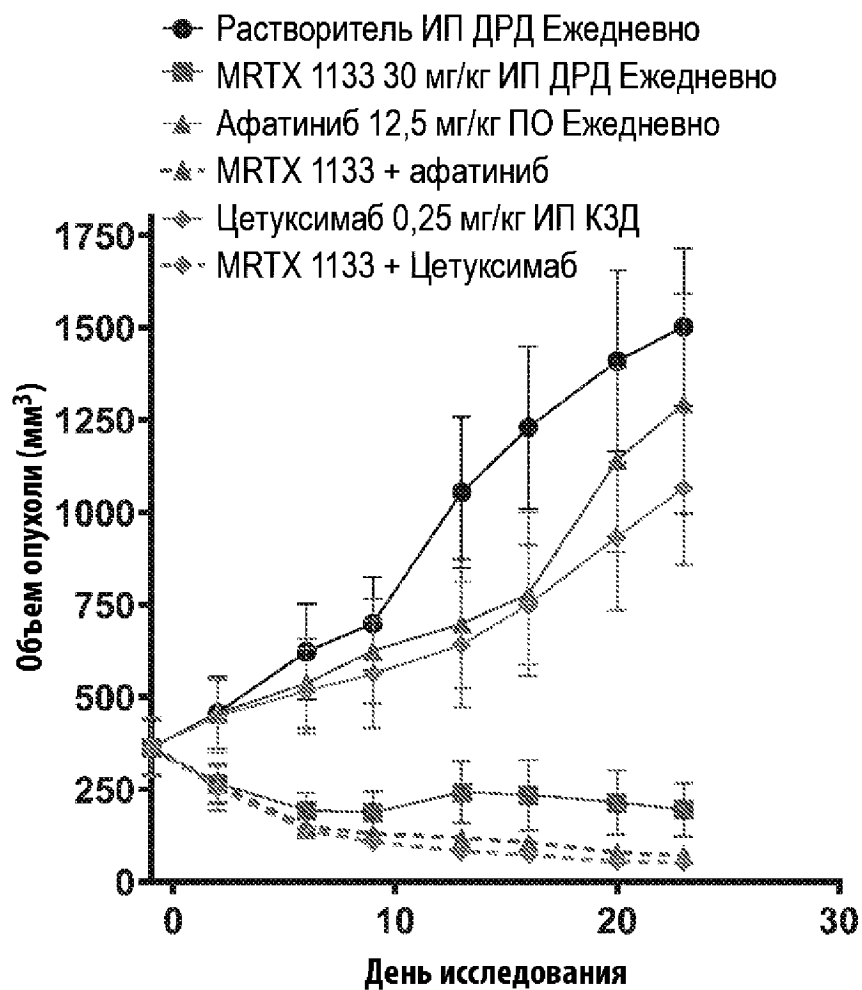


Фиг. 4

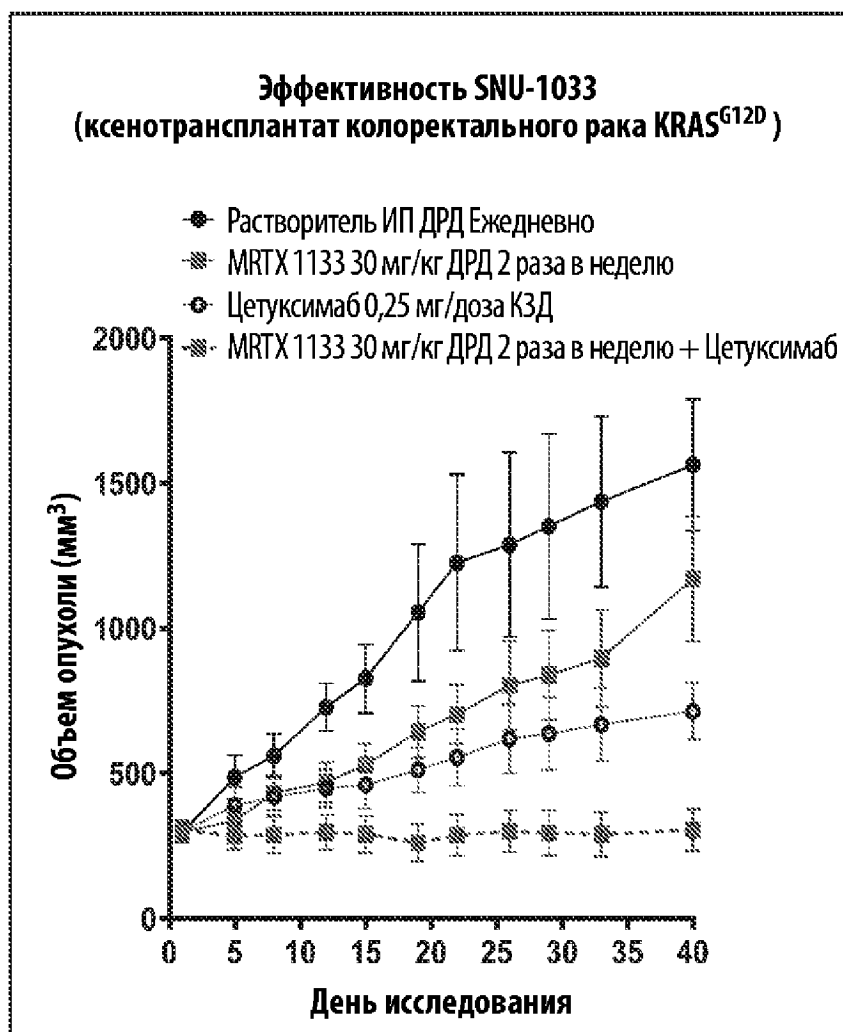


Фиг. 5

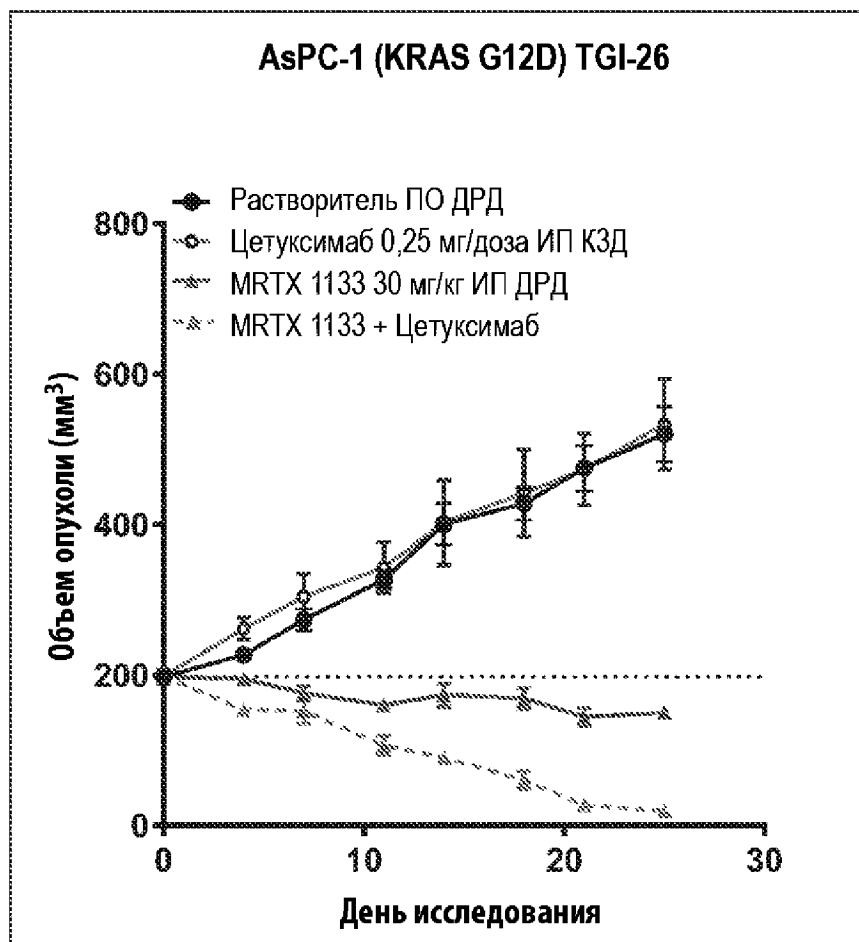
Эффективность SW1990
(ксенотрансплантат рака поджелудочной железы KRAS^{G12D})



Фиг. 6



Фиг. 7



Фиг. 8

