

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202491330 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.07.29

(22) Дата подачи заявки
2022.11.21

(51) Int. Cl. *A61K 31/4745* (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

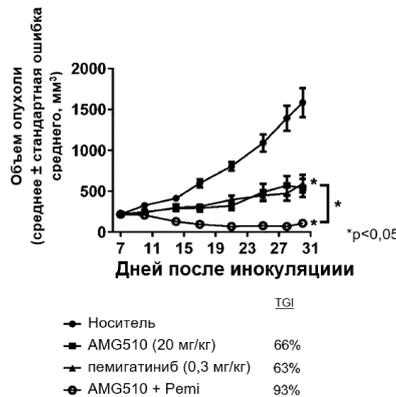
(54) КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ, ВКЛЮЧАЮЩАЯ ИНГИБИТОР FGFR И ИНГИБИТОР KRAS

(31) 63/282,017; 63/317,654; 63/352,491
(32) 2021.11.22; 2022.03.08; 2022.06.15
(33) US
(86) PCT/US2022/050558
(87) WO 2023/091746 2023.05.25
(71) Заявитель:
ИНСАЙТ КОРПОРЕЙШН (US)

(72) Изобретатель:
Архона Алехандро Амадор, Абдоллахи Анджела, Фавата Маргарет, Риос-Дориа Джонатан, Ван Хой, Ви Сьюзан, Гань Пэй, Ян Джеффри С., Ли Юн, Чжао Лэ, Хэ Чуньхун, Ло Чуньинь Маршалл, Чжу Вэньюй, Ван Сяочжао, Яо Вэньцин, Карлсен Питер, Чжан Фэнлэй, Е Циньда, Маккаммант Мэгтью, Поликарпо Рокко, Шварцбарт Артем, Роач Джереми, Хоанг Зя, Ху Бинь, Ли Гэньчэн, Сьюсик Роберт, Полам Падмаджа, Ци Чао, Сокольский Александр, Инь Хаолинь, Минь Чан (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к способам лечения рака посредством введения соединения, которое представляет собой ингибитор рецептора фактора роста фибробластов (FGFR), в комбинации с ингибитором саркомы крыс Кирстена (KRAS).



A1

202491330

202491330

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-581321EA/022

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ, ВКЛЮЧАЮЩАЯ ИНГИБИТОР FGFR И ИНГИБИТОР KRAS

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее раскрытие относится к способам лечения рака посредством введения соединения, которое представляет собой ингибитор рецептора фактора роста фибробластов (FGFR), в комбинации с ингибитором саркомы крыс Кирстена (KRAS).

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Белки Ras являются частью семейства малых ГТФаз, которые активируются факторами роста и различными внеклеточными стимулами. Семейство Ras регулирует внутриклеточные сигнальные пути, отвечающие за рост, миграцию, выживание и дифференциацию клеток. Активация белков RAS на клеточной мембране приводит к связыванию ключевых эффекторов и запуску каскада внутриклеточных сигнальных путей внутри клетки, включая киназные пути RAF и PI3K. Соматические мутации в RAS могут приводить к неконтролируемому росту клеток и злокачественной трансформации, в то время как активация белков RAS строго регулируется в нормальных клетках (Simanshu, D. et al. Cell 170.1 (2017):17-33). Семейство Ras состоит из трех членов: KRAS, NRAS и HRAS. Виды рака с мутацией RAS составляют около 25% видов рака человека. KRAS является наиболее часто мутирующей изоформой, составляющей 85% всех мутаций RAS, тогда как NRAS и HRAS мутируют в 12% и 3% всех видов рака с мутацией Ras, соответственно (Simanshu, D. et al. Cell 170.1 (2017):17-33). Мутации KRAS преобладают среди трех самых смертоносных видов рака: поджелудочной железы (97%), колоректального (44%) и легкого (30%) (Cox, A.D. et al. Nat Rev Drug Discov (2014) 13:828-51). Большинство мутаций RAS происходит в аминокислотных остатках 12, 13 и 61. Частота специфических мутаций варьирует между изоформами гена RAS, и если мутации G12 и Q61 являются преобладающими в KRAS и NRAS, соответственно, то мутации G12, G13 и Q61 наиболее часто встречаются в HRAS. Более того, спектр мутаций в изоформе RAS различается в зависимости от типа рака. Например, мутации KRAS G12D преобладают в видах рака поджелудочной железы (51%), затем в аденокарциномах толстой кишки (45%) и видах рака легкого (17%), а мутации KRAS G12V ассоциированы с видами рака поджелудочной железы (30%), затем с аденокарциномами толстой кишки (27%) и аденокарциномами легкого (23%) (Cox, A.D. et al. Nat Rev Drug Discov (2014) 13:828-51). С другой стороны, мутации KRAS G12C преобладают в немелкоклеточном раке легкого (NSCLC), составляя 11-16% аденокарцином легкого и 2-5% аденокарцином поджелудочной железы и колоректальных аденокарцином (Cox, A.D. et al. Nat. Rev. Drug Discov. (2014) 13:828-51). Геномные исследования сотен линий раковых клеток показали, что раковые клетки, несущие мутации KRAS, в значительной степени зависят от функции KRAS для роста и выживания клеток (McDonald, R. et al. Cell 170 (2017): 577-592). Роль мутантного KRAS в качестве драйвера онкогенов дополнительно подтверждается

обширными экспериментальными данными *in vivo*, показывающими, что мутантный KRAS необходим для раннего возникновения и поддержания опухоли в животных моделях (Cox, A.D. et al. *Nat Rev Drug Discov* (2014) 13:828-51).

Рецепторы фактора роста фибробластов (FGFR) представляют собой рецепторные тирозинкиназы, которые связываются с лигандами фактора роста фибробластов (FGF). Существует четыре белка FGFR (FGFR1-4), которые способны связывать лиганды и участвуют в регуляции многих физиологических процессов, включая развитие тканей, ангиогенез, заживление ран и регуляцию метаболизма. При связывании лиганда рецепторы подвергаются димеризации и фосфорилированию, что приводит к стимуляции активности протеинкиназы и привлечению многих внутриклеточных докинг-белков. Данные взаимодействия облегчают активацию множества внутриклеточных сигнальных путей, включая Ras-MAPK, АКТ-PI3K и фосфолипазу C, которые важны для клеточного роста, пролиферации и выживания (обзор в Eswarakumar et al. *Cytokine & Growth Factor Reviews* (2005) 16(2):139-149).

Аберрантная активация данного пути либо вследствие сверхэкспрессии лигандов FGF или FGFR, либо активирующих мутаций в FGFR может привести к развитию, прогрессированию опухоли и устойчивости к традиционным методам лечения рака. При раке человека описаны генетические изменения, включая амплификацию генов, хромосомные транслокации и соматические мутации, которые приводят к активации лиганд-независимого рецептора. Крупномасштабное секвенирование ДНК тысяч образцов опухолей показало, что компоненты пути FGFR являются одними из наиболее часто мутируемых при раке человека.

Недавно FDA одобрили ингибитор KRAS G12C соторасиб для лечения немелкоклеточного рака легких (НМРЛ) с мутацией KRAS G12C. Потенциальные механизмы устойчивости опухолей с мутацией KRAS G12C к ингибиторам KRAS G12C находятся в стадии изучения. Недавно в нескольких литературных статьях сообщалось, что эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП) является причиной внутренней резистентности к ингибиторам KRAS G12C, а высокая экспрессия FGFR1 связана с эпителиальными или мезенхимальными линиями рака. (См., например, Adachi et al. *Clinical Cancer Research*, (2020) 26(22):5962-5973; Solanki et al. *Clinical Cancer Research*, (2021) 27(9):2533-2548; Kitai et al. *Cancer Discovery*, (2016) 6(7):754-69).

Ингибиторы FGFR в настоящее время разрабатываются для лечения рака. Например, пемигатиниб, или 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-8-(морфолин-4-илметил)-1,3,4,7-тетрагидро-2H-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он, и другие низкомолекулярные ингибиторы FGFR представлены в патенте США № 9,611,267 и публикациях заявок на патент США №№: 2012/0165305; 2014/0045814; 2013/0338134; 2014/0171405; 2014/0315902; 2016/0115164; 2016/0244448; 2016/0244449, 2016/0244450, 2019/0337948 и 2020/0002338.

Сохраняется потребность в новых схемах лечения рака с мутациями KRAS, одновременно устраняя потенциальные механизмы лекарственной устойчивости, такие

как те, которые включают мезенхимальные фенотипы и дисфункцию FGFR, в частности дисфункцию FGFR1. Настоящее раскрытие направлено на данную потребность, а также другие, с использованием ингибиторов FGFR, в частности, ингибиторов FGFR1, в комбинации с ингибиторами KRAS.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящей заявке представлены, *помимо прочего*, способы лечения рака у пациента, включающие введение указанному пациенту

- (i) ингибитора FGFR1; и
- (ii) ингибитора KRAS.

В настоящей заявке дополнительно представлены способы лечения рака у пациента, включающие введение пациенту ингибитора FGFR1 и ингибитора KRAS.

В настоящей заявке также представлено применение ингибитора FGFR1 и ингибитора KRAS для получения лекарственного препарата для лечения рака.

В настоящей заявке также представлен ингибитор FGFR1 и ингибитор KRAS для применения в любом из способов, описанных в данном документе.

В настоящей заявке также представлены способы лечения рака у пациента, включающие введение указанному пациенту

- (i) пемигатиниба или его фармацевтически приемлемой соли; и
- (ii) соторасиба или его фармацевтически приемлемой соли.

В настоящей заявке также представлено применение пемигатиниба или его фармацевтически приемлемой соли и ингибитора KRAS для получения лекарственного препарата для лечения рака.

В настоящей заявке также представлен пемигатиниб или его фармацевтически приемлемая соль и ингибитор KRAS для применения в любом из способов, описанных в данном документе.

В настоящей заявке также представлено применение пемигатиниба или его фармацевтически приемлемой соли и соторасиба или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного препарата для лечения рака.

В настоящей заявке также представлен пемигатиниб или его фармацевтически приемлемая соль и соторасиб или его фармацевтически приемлемая соль для применения в любом из способов, описанных в данном документе.

ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

На фиг. 1А показаны вестерн-блоттинги FGFR1, pFRS2a, E-кадгерина, виментина и бета-актина для четырех указанных клеточных линий.

На фиг. 1В показаны вестерн-блоттинги pFRS2a и бета-актина в клеточном лизате LU99 с указанной обработкой.

На фиг. 2 показаны вестерн-блоттинги pERK, pFRS2a и бета-актина в клетках LU99, обработанных ингибитором KRAS G12C, соединением 2, с пемигатинибом или соединением 1 или без них, в течение 24 часов.

На фиг. 3 представлен график, изображающий объем опухоли у мышей с

опухолями LU99, которым вводят (i) среду-носитель; (ii) 20 мг/кг AMG-510; (iii) 0,3 мг/кг пемигатиниба; или (iv) комбинацию AMG-510 и пемигатиниба в дозах 20 мг/кг и 0,3 мг/кг, соответственно.

На фиг. 4 представлен график, изображающий ингибирование pERK в опухолях LU99 от мышей, получающих 20 мг/кг AMG-510, 0,3 мг/кг пемигатиниба или комбинацию AMG-510 и пемигатиниба в дозах 20 мг/кг и 0,3 мг/кг, соответственно.

На фиг. 5 показаны вестерн-блоттинги pFRS2a и бета-актина в клеточном лизате LU99 с обработкой MRTX849.

На фиг. 6 показаны вестерн-блоттинги pERK, pFRS2a и бета-актина в клетках LU99, обработанных ингибитором KRAS G12C, MRTX849 с пемигатинибом или соединением 1 или без них в течение 24 часов.

На фиг. 7 представлен график, изображающий объем опухоли у мышей с опухолями LU99, которым вводят (i) среду-носитель; (ii) 10 мг/кг MRTX849; (iii) 0,3 мг/кг пемигатиниба; или (iv) комбинацию MRTX849 и пемигатиниба в дозах 10 мг/кг и 0,3 мг/кг, соответственно.

На фиг. 8 представлен график, изображающий ингибирование pERK в опухолях LU99 от мышей, получающих 10 мг/кг MRTX849, 0,3 мг/кг пемигатиниба или комбинацию MRTX849 и пемигатиниба в дозах 10 мг/кг и 0,3 мг/кг, соответственно.

На фиг. 9A показаны вестерн-блоттинги для экспериментов с нокдауном FGFR1, FGFR2, FGFR3 и FGFR4.

На фиг. 9B показан ингибирующий эффект нокдауна миРНК FGFR1 и FGFR4 в комбинации с соединением 3 относительно пролиферации клеток LU99 через 120 ч.

На фиг. 9C показан ингибирующий эффект нокдауна миРНК FGFR1 и FGFR4 в комбинации с AMG510 относительно пролиферации клеток LU99 через 120 ч.

На фиг. 10A показаны вестерн-блоттинги для экспериментов с нокдауном FGFR2 и FGFR3.

На фиг. 10B показан ингибирующий эффект нокдауна миРНК FGFR1, FGFR2 и FGFR3 в комбинации с соединением 2 относительно пролиферации клеток LU99 через 120 ч.

На фиг. 10C показан ингибирующий эффект нокдауна миРНК FGFR1, FGFR2 и FGFR3 в комбинации с AMG510 относительно пролиферации клеток LU99 через 120 ч.

На фиг. 11A показаны вестерн-блоттинги для FGFR1, FGFR2, FGFR3 и FGFR4 после нокдауна FGR1 с целью оценки возможной компенсации FGFR2, FGFR3 и FGFR4.

На фиг. 11B показан ингибирующий эффект нокдауна миРНК FGFR1, FGFR2, FGFR3 и FGFR4 в комбинации с соединением 2 относительно пролиферации клеток LU99 через 120 ч.

На фиг. 12 показан анализ вестерн-блоттинг FGFR1, pERK и В-актина в клонах устойчивости MiaPaca2 KRAS G12C.

На фиг. 13A показаны вестерн-блоттинги для экспериментов с нокдауном FGFR1, FGFR2, FGFR3 и FGFR4.

На фиг. 13B показан ингибирующий эффект нокдауна миРНК одной изоформы FGFR в комбинации с соединением 5 относительно пролиферации клеток A427 через 120 ч.

На фиг. 13C показан ингибирующий эффект нокдауна миРНК одной изоформы FGFR в комбинации с соединением 5 относительно пролиферации клеток A427 через 120 ч.

На фиг. 13D показан ингибирующий эффект нокдауна миРНК одной изоформы FGFR в комбинации с соединением 6 относительно пролиферации клеток A427 через 120 ч.

На фиг. 13E показан ингибирующий эффект нокдауна миРНК одной изоформы FGFR в комбинации с соединением 6 относительно пролиферации клеток A427 через 120 ч.

На фиг. 13F показан ингибирующий эффект нокдауна миРНК одной изоформы FGFR в комбинации с соединением 7 относительно пролиферации клеток A427 через 120 ч.

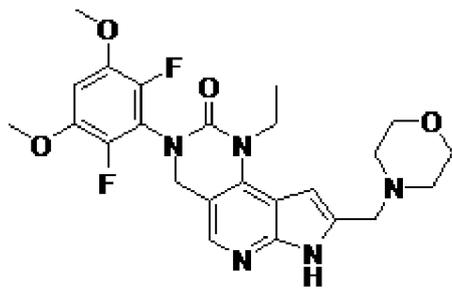
На фиг. 13G показан ингибирующий эффект нокдауна миРНК одной изоформы FGFR в комбинации с соединением 7 относительно пролиферации клеток A427 через 120 ч.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

В настоящей заявке представлен, *помимо прочего*, способ лечения рака у пациента, включающий введение ингибитора FGFR1 в комбинации с ингибитором KRAS.

Ингибиторы FGFR

Пемигатиниб, имеющий следующую структуру:

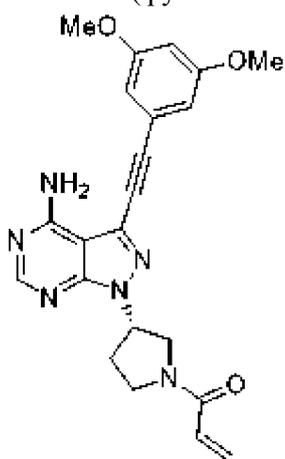


Пемигатиниб;

описан в патенте США № 9,611,267, полное содержание которого включено в данный документ посредством ссылки. Пемигатиниб дополнительно описан в публикациях заявок на патент США №№ 2019/0337948 и 2020/0002338, полные содержания которых включены в данный документ посредством ссылки. Пемигатиниб, описанный в данном документе, может ингибировать активность ферментов FGFR1, FGFR2 и FGFR3. Например, пемигатиниб можно применять для ингибирования активности фермента FGFR в клетке или у индивидуума или пациента, нуждающихся в ингибировании фермента посредством введения ингибирующего количества пемигатиниба в клетку, индивидууму или пациенту. В качестве ингибитора FGFR пемигатиниб применяют в лечении различных заболеваний, связанных с патологической

экспрессией или активностью фермента FGFR или лигандов FGFR.

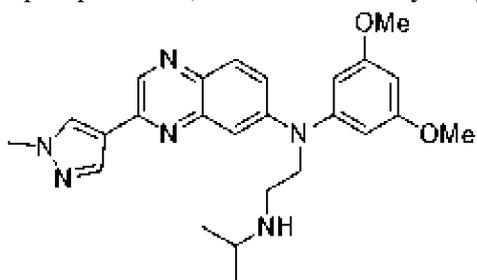
TAS-120 (футибатиниб), имеющий следующую структуру:



TAS-120;

является коммерчески доступным, *m.e.* Selleck Chemicals (<https://www.selleckchem.com/products/tas-120.html>). TAS-120 дополнительно описан в *Chem. Med. Chem.* 2019, 14, 494-500, которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. TAS-120, описанный в данном документе, может ингибировать активность ферментов FGFR1, FGFR2, FGFR3 и FGFR4.

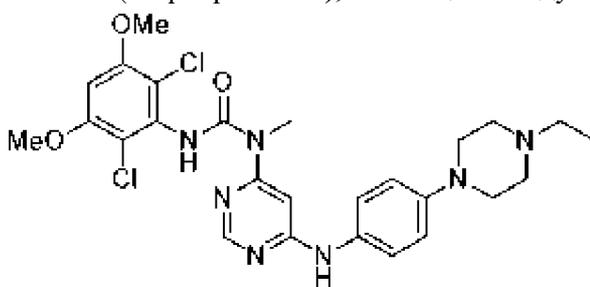
Эрдафитиниб, имеющий следующую структуру:



Эрдафитиниб;

является коммерчески доступным, *m.e.* Selleck Chemicals (<https://www.selleckchem.com/products/jnj-42756493-erdafitinib.html>). Эрдафитиниб дополнительно описан в *Mol. Cancer Ther.* 2017, 16(6), 1010-1020, которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. Эрдафитиниб, описанный в данном документе, может ингибировать активность ферментов FGFR1, FGFR2, FGFR3 и FGFR4.

BGJ398 (инфигратиниб), имеющий следующую структуру:

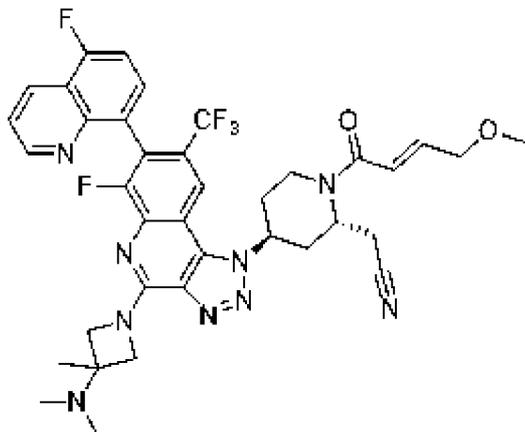


BGJ398;

является коммерчески доступным, *m.e.* Selleck Chemicals (<https://www.selleckchem.com/products/bgj398-nvp-bgj398.html>). BGJ398 дополнительно

ингибировать активность мутированного KRAS G12C белка.

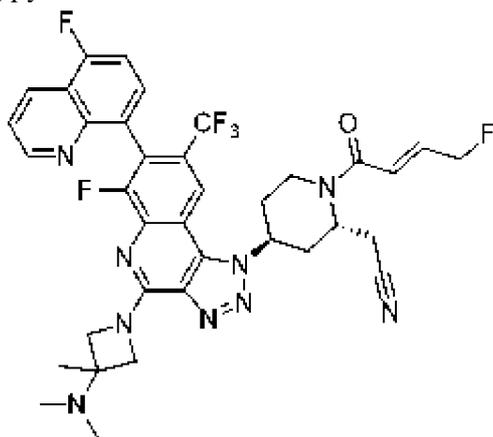
2-((2S,4S)-4-(4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-7-(5-фторхинолин-8-ил)-8-(трифторметил)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил (соединение 2), имеющий следующую структуру:



Соединение 2;

раскрыт в предварительной заявке на патент США № US 63/219,274, которая включена в данный документ помощью ссылки во всей своей полноте. Соединение 2 также раскрыто в предварительных заявках на патент США №№ 63/292,774 и 63/310,811, каждая из которых включена в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте. Соединение 2, описанное в данном документе, может ингибировать активность мутированного KRAS G12C белка.

2-((2S,4S)-4-(4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-7-(5-фторхинолин-8-ил)-8-(трифторметил)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрил (соединение 3), имеющий следующую структуру:

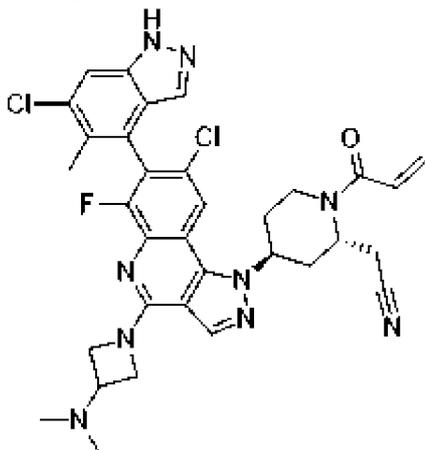


Соединение 3;

раскрыт в предварительной заявке на патент США № US 63/219,274, которая включена в данный документ помощью ссылки во всей своей полноте. Соединение 3, описанное в данном документе, может ингибировать активность мутированного KRAS G12C белка.

2-((2S,4S)-1-акрилоил-4-(8-хлор-7-(6-хлор-5-метил-1H-индазол-4-ил)-4-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-6-фтор-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-2-

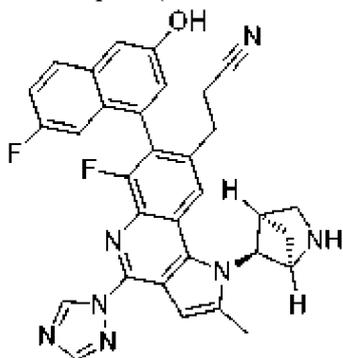
ил)ацетонитрил (соединение 4), имеющий следующую структуру:



Соединение 4;

раскрыт в публикации заявки на патент № WO 2021/211,864 A1, которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. Соединение 4, описанное в данном документе, может ингибировать активность мутированного KRAS G12C белка.

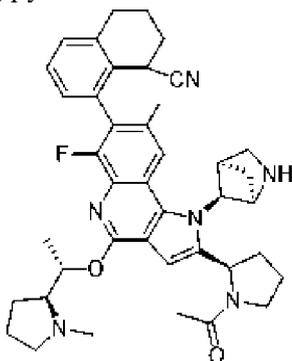
3-(1-((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(7-фтор-3-гидроксинафтален-1-ил)-2-метил-4-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)-1H-пирроло[3,2-c]хинолин-8-ил)пропаннитрил (соединение 5), имеющий следующую структуру:



Соединение 5;

раскрыт в международной заявке на патент PCT/US2022/78048, которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. Соединение 5, описанное в данном документе, может ингибировать активность мутированного KRAS G12D белка.

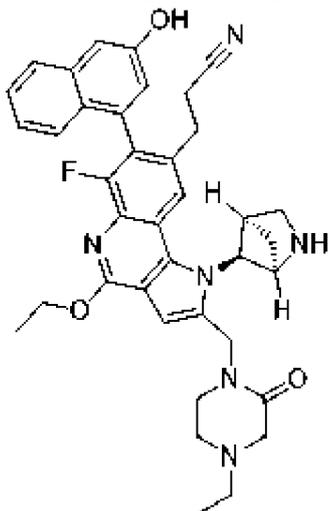
8-(2-((R)-1-ацетилпирролидин-2-ил)-1-((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-8-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-пирроло[3,2-c]хинолин-7-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафтален-1-карбонитрил (соединение 6), имеющий следующую структуру:



Соединение 6;

раскрыт в предварительной заявке на патент США № US 63/368,124, которая включена в данный документ помощью ссылки во всей своей полноте. Соединение 6, описанное в данном документе, может ингибировать активность мутированного KRAS G12D белка.

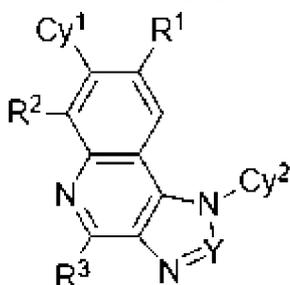
3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-4-этокси-2-((4-этил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-6-фтор-7-(3-гидроксинафтален-1-ил)-1*H*-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрил (соединение 7), имеющий следующую структуру:



(соединение 7).

Соединение 7, описанное в данном документе, может ингибировать активность мутированного KRAS G12D белка.

Соединения формулы (I):



I

или их фармацевтически приемлемая соль, где

Y представляет собой N или CH;

R¹ выбран из Cl, CH₃, CH₂F, CHF₂ и CF₃;

Cy¹ выбран из

Cy ¹ -a	Cy ¹ -b	Cy ¹ -c	Cy ¹ -d

Cy ¹ -e	Cy ¹ -f	Cy ¹ -g	Cy ¹ -h
		и	
Cy ¹ -i	Cy ¹ -j		Cy ¹ -k

R² выбран из F и Cl;

R³ выбран из

		и	
R ³ -a	R ³ -b		R ³ -c

и

Cy² выбран из

Cy ² -a	Cy ² -b	Cy ² -c
Cy ² -d	Cy ² -e	Cy ² -f

при условии, что соединение формулы (I) отличается от

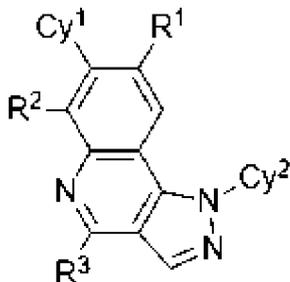
2-((2S,4S)-4-(7-(2-хлор-3-метилфенил)-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-8-метил-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила и

2-((2S,4S)-4-(4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-7-(2,3-диметилфенил)-

6-фтор-8-метил-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила

раскрыты в предварительной заявке на патент США № US 63/219,274, которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. Соединения формулы (I), описанные в данном документе, могут ингибировать активность мутированного KRAS G12C белка.

Соединения формулы (II):



II

или их фармацевтически приемлемая соль, где

R¹ выбран из Cl, CH₃, CH₂F, CHF₂ и CF₃;

Cy¹ выбран из

		и	
Cy ¹ -a	Cy ¹ -b		Cy ¹ -c

R² выбран из F и Cl;

R³ выбран из

	и	
R ³ -a		R ³ -b

и

Cy² выбран из

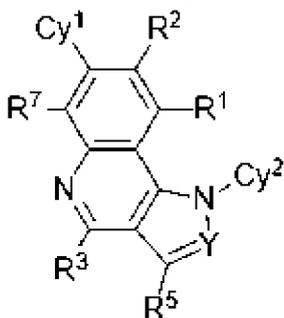
	и	
Cy ² -a		Cy ² -b
		Cy ² -c

при условии, что соединение формулы (II) отличается от

8-(1-((2S,4S)-2-(цианометил)-1-(2-фторакилоил)пиперидин-4-ил)-6-фтор-8-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этоксид)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрила,
8-(1-((2S,4S)-2-(цианометил)-1-((E)-4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-4-ил)-6-фтор-8-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этоксид)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрила,
2-((2S,4S)-4-(7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-6-фтор-8-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этоксид)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-1-(2-фторакилоил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила,
2-((2S,4S)-1-(бут-2-иноил)-4-(7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-6-фтор-8-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этоксид)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила и
2-((2S,4S)-4-(7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-6-фтор-8-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этоксид)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила,

раскрыты в предварительной заявке на патент США № US 63/261,982, которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. Соединения формулы (II), описанные в данном документе, могут ингибировать активность мутированного KRAS G12C белка.

Соединение формулы (III):



III

или их фармацевтически приемлемая соль, где

Y представляет собой N или CR⁶;

R¹ выбран из H, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, циклопропила, галогена, D, CN и OR^{a1}; причем каждый указанный C₁₋₃ алкил и циклопропил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^g;

R² выбран из H, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклоалкил-C₁₋₃ алкилена, фенил-C₁₋₃ алкилена, 5-6-членного гетероарил-C₁₋₃ алкилена, галогена, D, CN и OR^{a2}; причем каждый из указанного C₁₋₃ алкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, фенила, 5-6-членного

гетероарила, 4-6-членного гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилена, фенил- C_{1-3} алкилена, 5-6-членного гетероарил- C_{1-3} алкилена необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранным из R^g ;

Su^1 выбран из C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 6-10-членного гетероарила; где каждый 4-10-членный гетероциклоалкил и 6-10-членный гетероарил содержит по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и 1, 2, 3 или 4 образующих кольцо гетероатома, независимо выбранных из N, O и S; где образующий кольцо атом углерода 6-10-членного гетероарила и 4-10-членного гетероциклоалкила необязательно замещен оксо с образованием карбонильной группы; и где каждый C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 6-10-членный гетероарил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{10} ;

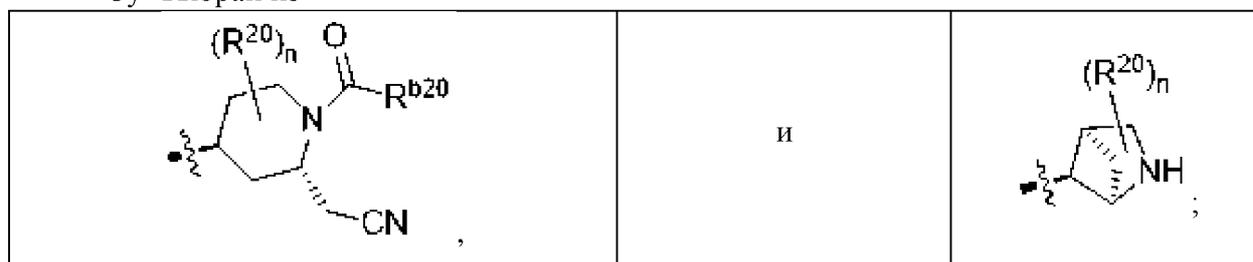
R^3 выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-3} алкилена, 4-6-членного гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилена, фенил- C_{1-3} алкилена, 5-6-членного гетероарил- C_{1-3} алкилена, галогена, D, CN, OR^{f3} , $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{j3}$ и $NR^{c3}C(O)R^{b3}$; причем каждый указанный C_{1-3} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил, фенил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-3} алкилен, 4-6-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилен, фенил- C_{1-3} алкилен и 5-6-членный гетероарил- C_{1-3} алкилен необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

R^5 выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, циклопропила, галогена, D, CN и OR^{a5} ; причем каждый указанный C_{1-3} алкил и циклопропил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^g ;

R^6 выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-9-членного гетероциклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-3} алкилена, 4-6-членного гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилена, фенил- C_{1-3} алкилена, 5-6-членного гетероарил- C_{1-3} алкилена, галогена, D, CN, OR^{a6} и $C(O)NR^{c6}R^{d6}$; причем каждый указанный C_{1-3} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 4-9-членный гетероциклоалкил, фенил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-3} алкилен, 4-6-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилен, фенил- C_{1-3} алкилен и 5-6-членный гетероарил- C_{1-3} алкилен необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{60} ;

R^7 выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, циклопропила, галогена, D, CN и OR^{a7} ; причем каждый указанный C_{1-3} алкил и циклопропил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^g ;

Su^2 выбран из



Cy^2 -a		Cy^2 -b
-----------	--	-----------

где n равно 0, 1 или 2;

каждый R^{10} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, галогена, D, CN, OR^{a10} , $C(O)R^{b10}$, $C(O)NR^{c10}R^{d10}$, $C(O)OR^{a10}$, $NR^{c10}R^{d10}$ и $S(O)_2R^{b10}$;

каждый R^{20} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, галогена, D, CN и OR^{a20} ;

каждый R^{30} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила, галогена, D, CN, OR^{a30} , $C(O)R^{b30}$, $C(O)NR^{c30}R^{d30}$, $C(O)OR^{a30}$, $NR^{c30}R^{d30}$ и $S(O)_2R^{b30}$; причем каждый из указанного C_{1-3} алкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6-членного гетероарила необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{31} ;

каждый R^{31} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, галогена, D, CN, OR^{a31} , $C(O)R^{b31}$, $C(O)NR^{c31}R^{d31}$, $C(O)OR^{a31}$, $NR^{c31}R^{d31}$ и $S(O)_2R^{b31}$;

каждый R^{33} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-членного гетероциклоалкила, 6-членного гетероциклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила, галогена, D, CN, OR^{a30} , $C(O)NR^{c30}R^{d30}$ и $NR^{c30}R^{d30}$; причем каждый указанный C_{1-3} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 4-членный гетероциклоалкил, 6-членный гетероциклоалкил, фенил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{31} ;

каждый R^{60} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, галогена, D, CN, OR^{a60} , $C(O)R^{b60}$, $C(O)NR^{c60}R^{d60}$, $NR^{c60}C(O)R^{b60}$, $C(O)OR^{a60}$, $NR^{c60}C(O)OR^{a60}$, $NR^{c60}R^{d60}$, $NR^{c60}S(O)_2R^{b60}$ и $S(O)_2R^{b60}$; причем каждый указанный C_{1-3} алкил, 4-6-членный гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{61} ;

каждый R^{61} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, галогена, D, CN, OR^{a61} и $NR^{c61}R^{d61}$;

R^{a1} выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

каждый R^{a2} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

каждый R^{b3} , R^{c3} и R^{d3} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6-членного гетероарила; причем каждый указанный C_{1-3} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил, фенил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

или R^{c3} и R^{d3} , прикрепленные к одному атому N, вместе с атомом N, к которому они прикреплены, образуют 4-, 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

R^{j3} выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6-членного гетероарила; причем указанный C_{1-3} алкил, C_{3-6}

циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил, фенил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

или R^{c3} и R^{i3} , прикрепленные к одному атому N, вместе с атомом N, к которому они прикреплены, образуют 4-, 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

R^{f3} выбран из C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6-членного гетероарила; причем указанный C_{1-3} галогеналкил, C_{3-6} циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил, фенил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранных из R^{30} ; или

R^{f3} выбран из

	и	
R^{f3-a}		R^{f3-b}

где R^x представляет собой H или C_{1-2} алкил и R^y представляет собой C_{1-2} алкил; или R^x и R^y , вместе с атомом C, к которому они присоединены, образуют 3- или 4-членную циклоалкильную группу;

R^{a5} выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

каждый R^{a6} , R^{c6} и R^{d6} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6-членного гетероарила; причем каждый указанный C_{1-3} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил, фенил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{60} ;

R^{a7} выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

каждый R^{a10} , R^{b10} , R^{c10} и R^{d10} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

каждый R^{a20} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

R^{b20} выбран из NH_2 , C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

каждый R^{a30} , R^{b30} , R^{c30} и R^{d30} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

каждый R^{a31} , R^{b31} , R^{c31} и R^{d31} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

каждый R^{a60} , R^{b60} , R^{c60} и R^{d60} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила и 5-6-членного гетероарила; причем каждый указанный C_{1-3} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{61} ;

или любые R^{c60} и R^{d60} , прикрепленные к одному атому N, вместе с атомом N, к которому они прикреплены, образуют 4-, 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу,

необязательно замещенную 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{61} ; и каждый R^{a61} , R^{c61} и R^{d61} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила; и каждый R^g независимо выбран из D, OH, CN, галогена, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкокси, amino, C_{1-3} алкиламино и ди(C_{1-3} алкил)амино;

при условии, что соединение формулы (III) отличается от 3-(1-((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-4-этокси-6-фтор-7-(3-гидроксинафтален-1-ил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-2-ил)-N, N-диметилпропанамида, раскрыты в заявке РСТ № РСТ/US22/78048, которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. Соединения формулы (III), описанные в данном документе, может ингибировать активность мутированного KRAS G12D белка.

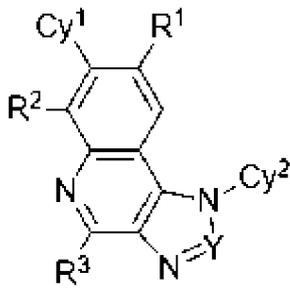
Ингибиторы KRAS применяют для лечения различных заболеваний, связанных с патологической экспрессией или активностью KRAS. Соединения, которые ингибируют KRAS, могут быть полезны в обеспечении средств, предотвращающих рост или индуцирующих апоптоз в опухолях, или путем ингибирования ангиогенеза. Следовательно, ожидается, что соединения настоящего изобретения окажутся полезными для лечения или профилактики пролиферативных расстройств, таких как виды рака. В частности, опухоли с активирующими мутантными формами рецепторных тирозинкиназ или с повышенной экспрессией рецепторных тирозинкиназ могут быть особенно чувствительны к ингибиторам.

В данном документе представлен способ лечения рака у пациента, включающий введение указанному пациенту

- (i) ингибитора FGFR1; и
- (ii) ингибитора KRAS.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор FGFR1 выбран из пемигатиниба, футибатиниба, эрдафитиниба и инфигратиниба или их фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления ингибитор FGFR1 представляет собой пемигатиниб или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления ингибитор FGFR1 представляет собой футибатиниб или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления ингибитор FGFR1 представляет собой эрдафитиниб или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления ингибитор FGFR1 представляет собой инфигратиниб или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления ингибитор FGFR1 дополнительно ингибирует FGFR2, FGFR3 или их комбинацию.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор KRAS представляет собой соединение формулы (I)



I

или их фармацевтически приемлемая соль, где

Y представляет собой N или CH;

R¹ выбран из Cl, CH₃, CH₂F, CHF₂ и CF₃;Cy¹ выбран из

Cy ¹ -a	Cy ¹ -b	Cy ¹ -c	Cy ¹ -d
Cy ¹ -e	Cy ¹ -f	Cy ¹ -g	Cy ¹ -h
		и	
Cy ¹ -i	Cy ¹ -j		Cy ¹ -k

R² выбран из F и Cl;R³ выбран из

		и	
R ³ -a	R ³ -b		R ³ -c

и

Cy² выбран из

Cy ² -a	Cy ² -b	Cy ² -c
Cy ² -d	Cy ² -e	Cy ² -f

при условии, что соединение формулы (I) отличается от

2-((2S,4S)-4-(7-(2-хлор-3-метилфенил)-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-8-метил-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила и

2-((2S,4S)-4-(4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-7-(2,3-диметилфенил)-6-фтор-8-метил-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль выбраны из

2-((2S,4S)-4-(4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-7-(5-фторхинолин-8-ил)-8-(трифторметил)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2S,4S)-4-(4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-7-(2-метокси-3-метилфенил)-8-(трифторметил)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2S,4S)-4-(7-(3-хлор-2-метоксифенил)-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-8-(трифторметил)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2S,4S)-4-(6-фтор-7-(5-фторхинолин-8-ил)-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-8-(трифторметил)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

1-(4-(6-фтор-7-(5-фторхинолин-8-ил)-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-8-(трифторметил)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она;

2-((2S,4S)-4-(4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-7-(2,3-диметилфенил)-6-фтор-8-метил-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-метоксибут-2-

еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2S,4S)-4-(6-фтор-8-метил-7-(1-метил-1*H*-индазол-6-ил)-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-1-((*E*)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2S,4S)-4-(6-фтор-8-метил-7-(6-метилпиридин-3-ил)-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-1-((*E*)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2S,4S)-4-(6-фтор-8-метил-7-(1-метил-1*H*-индазол-3-ил)-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-1-((*E*)-4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2S,4S)-4-(6-фтор-7-(4-фторфенил)-8-метил-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-1-((*E*)-4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

8-(1-(1-акрилоилпиперидин-4-ил)-6-фтор-8-метил-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрила;

2-((2S,4S)-4-(7-(2-хлор-3-метилфенил)-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-8-метил-1*H*-имидазо[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-1-((*E*)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2S,4S)-4-(7-(2-хлор-3-метилфенил)-6-фтор-8-метил-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-имидазо[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-1-(2-фторакилоил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

8-(1-((2*R*,4*S*)-1-акрилоил-2-метилпиперидин-4-ил)-6-фтор-8-метил-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрила;

2-((2S,4S)-4-(7-(5,6-диметил-1*H*-индазол-4-ил)-4-(3-(этил(метил)амино)азетидин-1-ил)-6-фтор-8-метил-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-1-(2-фторакилоил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

8-(6-фтор-1-(1-((*E*)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-4-ил)-8-метил-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрила;

8-(1-((2S,4S)-2-(цианометил)-1-(2-фторакилоил)пиперидин-4-ил)-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-8-метил-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрила;

2-((2S,4S)-4-(6,8-дихлор-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-7-(5-фторхинолин-8-ил)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-1-((*E*)-4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2S,4S)-4-(6,8-дихлор-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-7-(5-фторхинолин-8-ил)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-1-((*E*)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила и

2-((2S,4S)-4-(4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-7-(5-фторхинолин-8-ил)-8-(трифторметил)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-1-((*E*)-4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

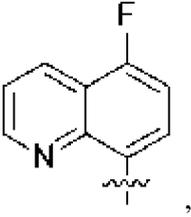
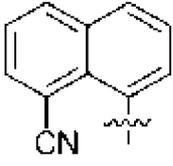
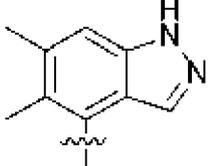
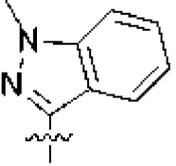
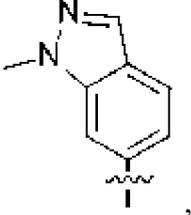
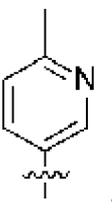
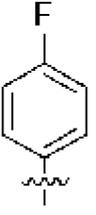
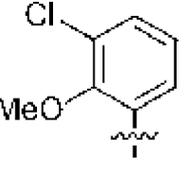
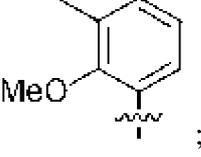
или их фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте осуществления соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли

Y представляет собой N или CH;

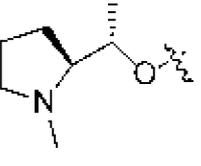
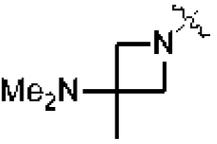
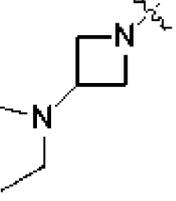
R¹ выбран из Cl, CH₃, CH₂F, CHF₂ и CF₃;

Cy¹ выбран из

			
Cy ¹ -a	Cy ¹ -b	Cy ¹ -c	Cy ¹ -d
			
Cy ¹ -e	Cy ¹ -f	Cy ¹ -g	Cy ¹ -i
и		;	
	Cy ¹ -j		

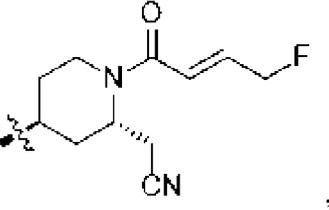
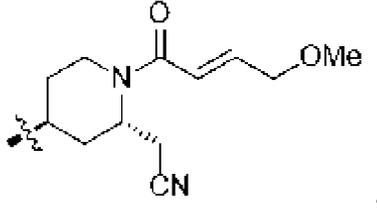
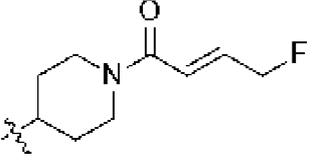
R² выбран из F и Cl;

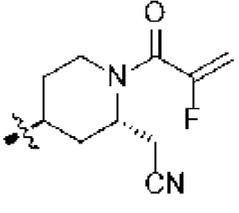
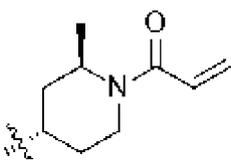
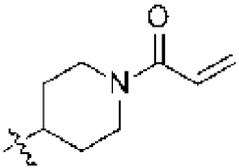
R³ выбран из

		и	
R ³ -a	R ³ -b		R ³ -c

и

Cy² выбран из

		
Cy ² -a	Cy ² -b	Cy ² -c

		
Cy ² -d	Cy ² -e	Cy ² -f

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль выбраны из

2-((2*S*,4*S*)-4-(4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-7-(5-фторхинолин-8-ил)-8-(трифторметил)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-1-((*E*)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2*S*,4*S*)-4-(4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-7-(2-метокси-3-метилфенил)-8-(трифторметил)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-1-((*E*)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2*S*,4*S*)-4-(7-(3-хлор-2-метоксифенил)-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-8-(трифторметил)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-1-((*E*)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2*S*,4*S*)-4-(6-фтор-7-(5-фторхинолин-8-ил)-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-8-(трифторметил)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-1-((*E*)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

1-(4-(6-фтор-7-(5-фторхинолин-8-ил)-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-8-(трифторметил)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она;

2-((2*S*,4*S*)-4-(6-фтор-8-метил-7-(1-метил-1*H*-индазол-6-ил)-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-1-((*E*)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2*S*,4*S*)-4-(6-фтор-8-метил-7-(6-метилпиридин-3-ил)-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-1-((*E*)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2*S*,4*S*)-4-(6-фтор-8-метил-7-(1-метил-1*H*-индазол-3-ил)-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-1-((*E*)-4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2*S*,4*S*)-4-(6-фтор-7-(4-фторфенил)-8-метил-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-1-((*E*)-4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

8-(1-(1-акрилоилпиперидин-4-ил)-6-фтор-8-метил-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрила;

8-(1-((2*R*,4*S*)-1-акрилоил-2-метилпиперидин-4-ил)-6-фтор-8-метил-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрила;

2-((2*S*,4*S*)-4-(7-(5,6-диметил-1*H*-индазол-4-ил)-4-(3-(этил(метил)амино)азетидин-1-

ил)-6-фтор-8-метил-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-1-(2-фторакилоил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

8-(6-фтор-1-(1-((*E*)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-4-ил)-8-метил-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрила;

8-(1-((2*S*,4*S*)-2-(цианометил)-1-(2-фторакилоил)пиперидин-4-ил)-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-8-метил-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрила;

2-((2*S*,4*S*)-4-(6,8-дихлор-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-7-(5-фторхинолин-8-ил)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-1-((*E*)-4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2*S*,4*S*)-4-(6,8-дихлор-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-7-(5-фторхинолин-8-ил)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-1-((*E*)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила и

2-((2*S*,4*S*)-4-(4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-7-(5-фторхинолин-8-ил)-8-(трифторметил)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-1-((*E*)-4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

или их фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор KRAS представляет собой соединение формулы (II)



II

или их фармацевтически приемлемая соль, где

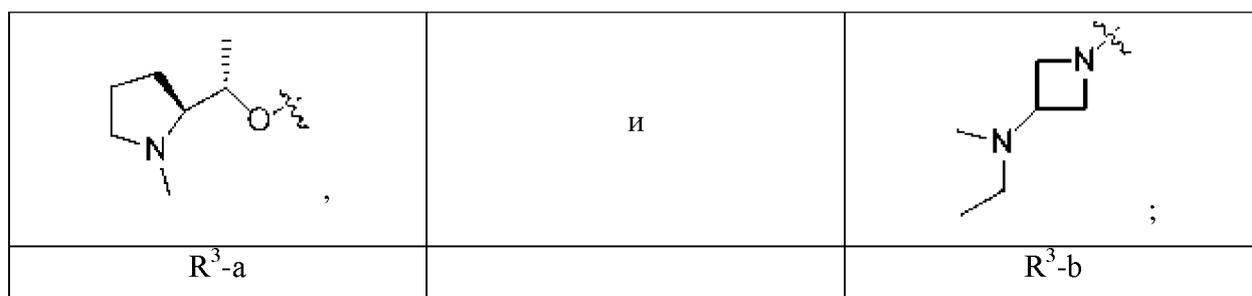
R^1 выбран из Cl, CH₃, CH₂F, CHF₂ и CF₃;

Cy¹ выбран из

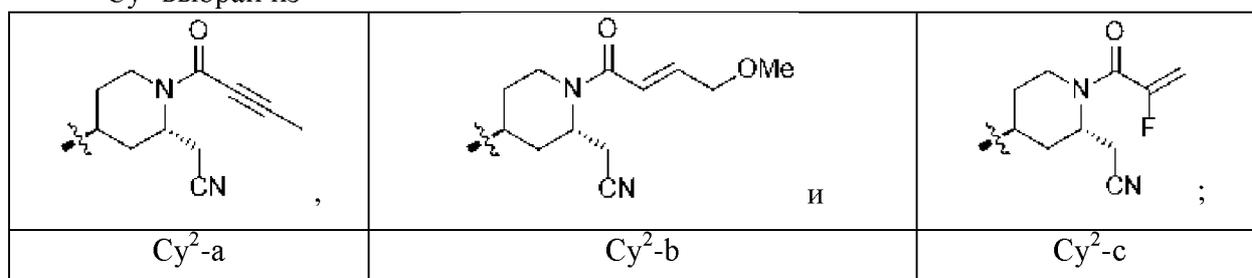
		и	
Cy ¹ -a	Cy ¹ -b		Cy ¹ -c

R^2 выбран из F и Cl;

R^3 выбран из



и
Cu² выбран из



при условии, что соединение формулы (II) отличается от

8-(1-((2S,4S)-2-(цианометил)-1-(2-фторакилоил)пиперидин-4-ил)-6-фтор-8-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этоксид)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрила,

8-(1-((2S,4S)-2-(цианометил)-1-((E)-4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-4-ил)-6-фтор-8-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этоксид)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрила,

2-((2S,4S)-4-(7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-6-фтор-8-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этоксид)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-1-(2-фторакилоил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила,

2-((2S,4S)-1-(бут-2-иноил)-4-(7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-6-фтор-8-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этоксид)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила и

2-((2S,4S)-4-(7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-6-фтор-8-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этоксид)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль выбраны из

1-(1-((2S,4S)-1-(бут-2-иноил)-2-(цианометил)пиперидин-4-ил)-8-хлор-6-фтор-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этоксид)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-7-ил)изохинолин-8-карбонитрила;

1-(8-хлор-1-((2S,4S)-2-(цианометил)-1-((E)-4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-4-ил)-6-фтор-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этоксид)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-7-ил)изохинолин-8-карбонитрила;

1-(8-хлор-1-((2S,4S)-2-(цианометил)-1-(2-фторакрилоил)пиперидин-4-ил)-6-фтор-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-7-ил)изохинолин-8-карбонитрила;

2-((2S,4S)-4-(8-хлор-7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-4-(3-(этил(метил)амино)азетидин-1-ил)-6-фтор-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-1-(2-фторакрилоил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

8-(8-хлор-1-((2S,4S)-2-(цианометил)-1-(2-фторакрилоил)пиперидин-4-ил)-6-фтор-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрила;

8-(8-хлор-1-((2S,4S)-2-(цианометил)-1-((E)-4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-4-ил)-6-фтор-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрила и

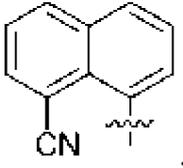
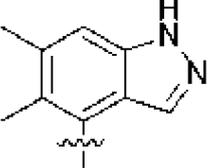
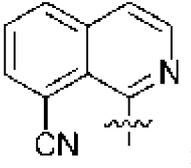
8-(1-((2S,4S)-1-(бут-2-иноил)-2-(цианометил)пиперидин-4-ил)-6-фтор-8-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрила;

или их фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте осуществления соединения формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли

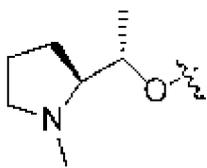
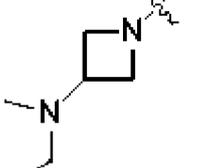
R^1 выбран из Cl, CH_2F , CHF_2 и CF_3 ;

Sy^1 выбран из

		и	
Sy^1 -a	Sy^1 -b		Sy^1 -c

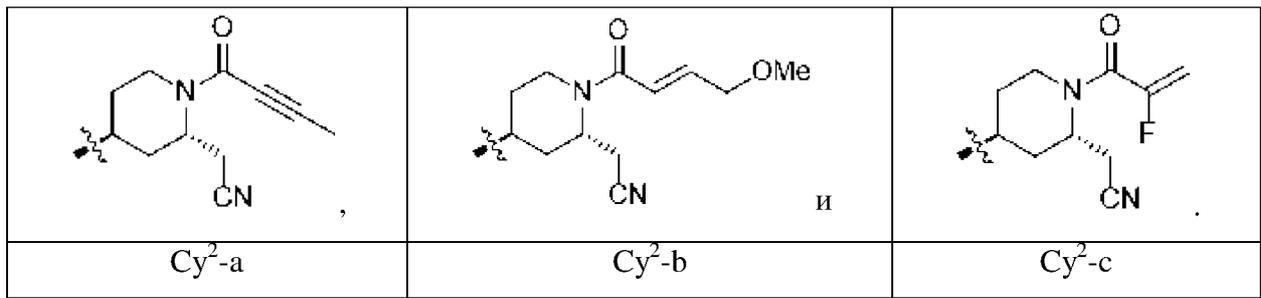
R^2 выбран из F и Cl;

R^3 выбран из

	и	
R^3 -a		R^3 -b

и

Sy^2 выбран из



В другом варианте осуществления соединения формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль выбраны из

1-(1-((2S,4S)-1-(бут-2-иноил)-2-(цианометил)пиперидин-4-ил)-8-хлор-6-фтор-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-7-ил)изохинолин-8-карбонитрила;

1-(8-хлор-1-((2S,4S)-2-(цианометил)-1-((E)-4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-4-ил)-6-фтор-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-7-ил)изохинолин-8-карбонитрила;

1-(8-хлор-1-((2S,4S)-2-(цианометил)-1-(2-фторакилоил)пиперидин-4-ил)-6-фтор-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-7-ил)изохинолин-8-карбонитрила;

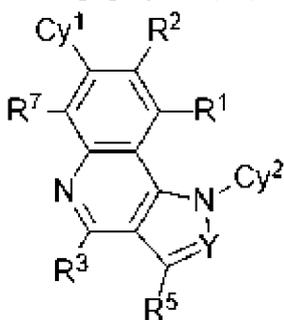
2-((2S,4S)-4-(8-хлор-7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-4-(3-(этил(метил)амино)азетидин-1-ил)-6-фтор-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-1-(2-фторакилоил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

8-(8-хлор-1-((2S,4S)-2-(цианометил)-1-(2-фторакилоил)пиперидин-4-ил)-6-фтор-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрила и

8-(8-хлор-1-((2S,4S)-2-(цианометил)-1-((E)-4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-4-ил)-6-фтор-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрила;

или их фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор KRAS представляет собой соединение формулы (III):



III

или их фармацевтически приемлемая соль, где

Y представляет собой N или CR⁶;

R¹ выбран из H, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, циклопропила, галогена, D, CN и

OR^{a1} ; причем каждый указанный C_{1-3} алкил и циклопропил обязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^g ;

R^2 выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилена, фенил- C_{1-3} алкилена, 5-6-членного гетероарил- C_{1-3} алкилена, галогена, D, CN и OR^{a2} ; причем каждый из указанного C_{1-3} алкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилена, фенил- C_{1-3} алкилена, 5-6-членного гетероарил- C_{1-3} алкилена обязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранным из R^g ;

Su^1 выбран из C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 6-10-членного гетероарила; где каждый 4-10-членный гетероциклоалкил и 6-10-членный гетероарил содержит по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и 1, 2, 3 или 4 образующих кольцо гетероатома, независимо выбранных из N, O и S; где образующий кольцо атом углерода 6-10-членного гетероарила и 4-10-членного гетероциклоалкила обязательно замещен оксо с образованием карбонильной группы; и где каждый C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 6-10-членный гетероарил обязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{10} ;

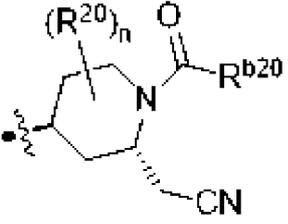
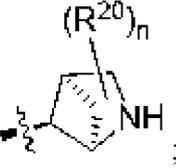
R^3 выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-3} алкилена, 4-6-членного гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилена, фенил- C_{1-3} алкилена, 5-6-членного гетероарил- C_{1-3} алкилена, галогена, D, CN, OR^{f3} , $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{j3}$ и $NR^{c3}C(O)R^{b3}$; причем каждый указанный C_{1-3} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил, фенил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-3} алкилен, 4-6-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилен, фенил- C_{1-3} алкилен и 5-6-членный гетероарил- C_{1-3} алкилен обязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

R^5 выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, циклопропила, галогена, D, CN и OR^{a5} ; причем каждый указанный C_{1-3} алкил и циклопропил обязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^g ;

R^6 выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-9-членного гетероциклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-3} алкилена, 4-6-членного гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилена, фенил- C_{1-3} алкилена, 5-6-членного гетероарил- C_{1-3} алкилена, галогена, D, CN, OR^{a6} и $C(O)NR^{c6}R^{d6}$; причем каждый указанный C_{1-3} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 4-9-членный гетероциклоалкил, фенил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-3} алкилен, 4-6-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилен, фенил- C_{1-3} алкилен и 5-6-членный гетероарил- C_{1-3} алкилен обязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{60} ;

R^7 выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, циклопропила, галогена, D, CN и OR^{a7} ; причем каждый указанный C_{1-3} алкил и циклопропил обязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^g ;

Cy^2 выбран из

	и	
Cy^2 -a		Cy^2 -b

где n равно 0, 1 или 2;

каждый R^{10} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, галогена, D, CN, OR^{a10} , $C(O)R^{b10}$, $C(O)NR^{c10}R^{d10}$, $C(O)OR^{a10}$, $NR^{c10}R^{d10}$ и $S(O)_2R^{b10}$;

каждый R^{20} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, галогена, D, CN и OR^{a20} ;

каждый R^{30} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила, галогена, D, CN, OR^{a30} , $C(O)R^{b30}$, $C(O)NR^{c30}R^{d30}$, $C(O)OR^{a30}$, $NR^{c30}R^{d30}$ и $S(O)_2R^{b30}$; причем каждый из указанного C_{1-3} алкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6-членного гетероарила необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{31} ;

каждый R^{31} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, галогена, D, CN, OR^{a31} , $C(O)R^{b31}$, $C(O)NR^{c31}R^{d31}$, $C(O)OR^{a31}$, $NR^{c31}R^{d31}$ и $S(O)_2R^{b31}$;

каждый R^{33} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-членного гетероциклоалкила, 6-членного гетероциклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила, галогена, D, CN, OR^{a30} , $C(O)NR^{c30}R^{d30}$ и $NR^{c30}R^{d30}$; причем каждый указанный C_{1-3} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 4-членный гетероциклоалкил, 6-членный гетероциклоалкил, фенил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{31} ;

каждый R^{60} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, галогена, D, CN, OR^{a60} , $C(O)R^{b60}$, $C(O)NR^{c60}R^{d60}$, $NR^{c60}C(O)R^{b60}$, $C(O)OR^{a60}$, $NR^{c60}C(O)OR^{a60}$, $NR^{c60}R^{d60}$, $NR^{c60}S(O)_2R^{b60}$ и $S(O)_2R^{b60}$; причем каждый указанный C_{1-3} алкил, 4-6-членный гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{61} ;

каждый R^{61} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, галогена, D, CN, OR^{a61} и $NR^{c61}R^{d61}$;

R^{a1} выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

каждый R^{a2} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

каждый R^{b3} , R^{c3} и R^{d3} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6-членного гетероарила; причем каждый указанный C_{1-3} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил,

фенил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

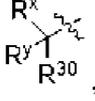
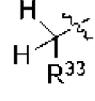
или R^{c3} и R^{d3} , прикрепленные к одному атому N, вместе с атомом N, к которому они прикреплены, образуют 4-, 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

R^{j3} выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6-членного гетероарила; причем указанный C_{1-3} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил, фенил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

или R^{e3} и R^{j3} , прикрепленные к одному атому N, вместе с атомом N, к которому они прикреплены, образуют 4-, 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

R^{f3} выбран из C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6-членного гетероарила; причем указанный C_{1-3} галогеналкил, C_{3-6} циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил, фенил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранных из R^{30} ; или

R^{f3} выбран из

	и	
R^{f3} -a		R^{f3} -b

где R^x представляет собой H или C_{1-2} алкил и R^y представляет собой C_{1-2} алкил;

или R^x и R^y , вместе с атомом C, к которому они присоединены, образуют 3- или 4-членную циклоалкильную группу;

R^{a5} выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

каждый R^{a6} , R^{c6} и R^{d6} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6-членного гетероарила; причем каждый указанный C_{1-3} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил, фенил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{60} ;

R^{a7} выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

каждый R^{a10} , R^{b10} , R^{c10} и R^{d10} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

каждый R^{a20} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

R^{b20} выбран из NH_2 , C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

каждый R^{a30} , R^{b30} , R^{c30} и R^{d30} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

каждый R^{a31} , R^{b31} , R^{c31} и R^{d31} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

каждый R^{a60} , R^{b60} , R^{c60} и R^{d60} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила и 5-6-членного гетероарила; причем каждый указанный C_{1-3} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{61} ;

или любые R^{c60} и R^{d60} , прикрепленные к одному атому N, вместе с атомом N, к которому они прикреплены, образуют 4-, 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{61} ; и

каждый R^{a61} , R^{c61} и R^{d61} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила; и каждый R^g независимо выбран из D, OH, CN, галогена, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкокси, amino, C_{1-3} алкиламино и ди(C_{1-3} алкил)амино;

при условии, что соединение формулы (III) отличается от

3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-4-этокси-6-фтор-7-(3-гидроксинафтален-1-ил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-2-ил)-*N*, *N*-диметилпропанамида.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (III) выбрано из

3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(7-хлор-3-гидроксинафтален-1-ил)-6-фтор-2-метил-4-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-8-ил)пропаннитрила;

3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(5,7-дифтор-1*H*-индол-3-ил)-6-фтор-2-метил-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-8-ил)пропаннитрила;

3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(6-фтор-5-метил-1*H*-индол-3-ил)-2-метил-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-8-ил)пропаннитрила;

3-(2-(3-(азетидин-1-ил)-3-оксопропил)-1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-8-ил)пропаннитрила;

3-((1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(3-гидроксинафтален-1-ил)-8-метил-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-2-ил)метил)оксазолидин-2-она;

8-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-2,8-диметил-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрила;

1-((2*S*,4*S*)-1-ацетил-2-(цианометил)пиперидин-4-ил)-7-(8-цианонафтален-1-ил)-6-фтор-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]хинолин-8-карбонитрила;

8-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-8-метил-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-2-((3-оксоморфолино)метил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрила;

3-(7-(бензо[*b*]тиофен-3-ил)-1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-4-

((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-2-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрила;

3-(1-((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-4-(((S)-1-(диметиламино)пропан-2-ил)окси)-6-фтор-7-(7-фторнафталин-1-ил)-2-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрила;

8-(1-((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианэтил)-6-фтор-2-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрила;

3-(1-((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(2,3-дихлор-5-гидроксифенил)-6-фтор-2-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрила;

3-(1-((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианэтил)-6-фтор-4-((3-фтор-1-метилазетидин-3-ил)метокси)-7-(3-гидроксиафтален-1-ил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-2-ил)-N,N-диметилпропанамида;

3-(1-((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(3-гидроксиафтален-1-ил)-2-метил-4-(5-метилпиразин-2-ил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрила;

3-(1-((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(7-фторнафтален-1-ил)-4-метил-2-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрила;

3-(1-((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(2,3-дихлор-5-гидроксифенил)-4-этокси-6-фтор-2-((4-изопропил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрила;

3-(1-((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-7-(7-фторнафтален-1-ил)-2-((3-оксоморфолино)метил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрила;

3-(1-((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-4-этокси-6-фтор-7-(3-гидроксиафтален-1-ил)-2-(1-(3-оксоморфолино)этил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрила;

3-(1-((эндо)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(3-гидроксиафтален-1-ил)-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-2-(пиридин-3-ил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрила;

3-(2-(3-(азетидин-1-ил)-3-оксопропил)-1-((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(7,8-дифторнафтален-1-ил)-6-фтор-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрила;

3-(2-(3-(азетидин-1-ил)-3-оксопропил)-1-((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(6,7-дифторнафтален-1-ил)-6-фтор-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрила;

3-(1-((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(7-фтор-3-гидроксиафтален-1-ил)-2-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрила;

1-(1-((2*S*,4*S*)-1-ацетил-2-(цианометил)пиперидин-4-ил)-8-хлор-6-фтор-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]хинолин-7-ил)изохинолин-8-карбонитрила;

8-(1-((2*S*,4*S*)-1-ацетил-2-(цианометил)пиперидин-4-ил)-8-хлор-6-фтор-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрила;

8-(1-((2*S*,4*S*)-1-ацетил-2-(цианометил)пиперидин-4-ил)-8-хлор-6-фтор-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрила;

3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(7-фтор-3-гидрокси-нафтаген-1-ил)-2-метил-4-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-8-ил)пропаннитрила;

3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(7-фторнафтаген-1-ил)-2-метил-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-8-ил)пропаннитрила;

(2*R*)-2-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-2-ил)-*N,N*-диметилпирролидин-1-карбоксамид;

метил(2*R*)-2-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(2-хлор-3-метилфенил)-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-4-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата;

метил(1*S*,3*R*,5*S*)-3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-4-(6-(диметилкарбамоил)пиридин-3-ил)-6-фтор-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата;

3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-метил-2-(5-оксо-1,2,3,5-тетрагидроиндолизин-3-ил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-8-ил)пропаннитрила;

метил(2*R*)-2-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-4-(6-(диметилкарбамоил)пиридин-3-ил)-6-фтор-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата;

метил(2*R*)-2-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-(6-(метилкарбамоил)пиридин-3-ил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата;

3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(2-хлор-3-фторфенил)-2-((*R*)-1-(циклопропанкарбонил)пирролидин-2-ил)-6-фтор-4-метил-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-8-ил)пропаннитрила;

8-(2-((*R*)-1-ацетилпирролидин-2-ил)-1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-8-метил-4-(2-метилпиридин-4-ил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-7-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-карбонитрила;

5-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(3-хлор-2-метилфенил)-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-2-((*R*)-1-(2-оксопиразин-1(2*H*)-ил)этил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-4-ил)-*N*-метилпиколинамида;

3-(1-((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(7-фторнафталин-1-ил)-4-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)-2-((R)-1-(2-оксопиразин-1(2H)-ил)этил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрила;

3-(1-((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(3-хлор-2-метилфенил)-6-фтор-4-(5-метилпиразин-2-ил)-2-((R)-1-(2-оксопиразин-1(2H)-ил)этил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрила;

метил(2R)-2-(1-((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-(5-фтор-6-(метилкарбамоил)пиридин-3-ил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата;

метил(2R)-2-(1-((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата;

этил(2R)-2-(1-((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата;

3-(1-((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(2,3-дихлорфенил)-2-((R)-1-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)пирролидин-2-ил)-6-фтор-4-(метил-d3)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрила;

3-(1-((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(2,3-дихлорфенил)-2-((R)-1-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)пирролидин-2-ил)-6-фтор-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрила;

3-(1-((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(3-хлор-2-метилфенил)-6-фтор-4-(5-метилпиразин-2-ил)-2-((R)-1-(3-оксоморфолино)этил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрила;

5-(1-((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-7-(7-фторнафталин-1-ил)-2-((R)-1-(3-оксоморфолино)этил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-4-ил)-N-метилпиколинамида;

3-(1-((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(7-фторнафталин-1-ил)-4-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)-2-((R)-1-(3-оксоморфолино)этил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрила;

3-(1-((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(7-фторнафталин-1-ил)-4-(5-метилпиразин-2-ил)-2-((R)-1-(3-оксоморфолино)этил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрила;

метил(1R,3R,5R)-3-(1-((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-4-(6-(диметилкарбамоил)пиридин-3-ил)-6-фтор-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата;

3-(1-((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-2-((1R,3R,5R)-2-(циклопропанкарбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-метил-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрила;

3-(1-((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-(6-

(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)-2-((*R*)-1-(2-оксопирозин-1(2*H*)-ил)этил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-8-ил)пропаннитрила;

метил(2*R*,4*S*)-2-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-2-ил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата;

метил(2*R*,5*R*)-2-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-2-ил)-5-метилпирролидин-1-карбоксилата;

метил(2*R*)-2-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-3-хлор-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата;

4-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-2-((*R*)-1-(2-оксопирозин-1(2*H*)-ил)этил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-4-ил)-2-фтор-*N*-метилбензамида;

метил((1*R*)-1-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-метил-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-2-ил)этил)карбамата;

N-((1*R*)-1-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-метил-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-2-ил)этил)-2,2-дифторацетамида;

N-((1*R*)-1-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-метил-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-2-ил)этил)-2,2-дифторацетамида;

(2*S*)-*N*-((1*R*)-1-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-метил-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-2-ил)этил)тетрагидрофуран-2-карбоксамида;

N-((1*R*)-1-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-метил-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-2-ил)этил)циклопропансульфонамида;

N-((1*R*)-1-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-метил-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-2-ил)этил)тиазол-4-карбоксамида;

N-((1*R*)-1-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-метил-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-2-ил)этил)-*N*-метилциклопропанкарбоксамида;

N-((1*R*)-1-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-(1-гидроксиэтил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-2-ил)этил)-1-метилциклопропан-1-карбоксамида;

3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-(1-гидроксиэтил)-2-((1*R*,3*R*,5*R*)-2-(1-метилциклопропан-1-карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-8-ил)пропаннитрила;

3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-2-((1*R*,3*R*,5*R*)-2-(1-фторциклопропан-1-карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-4-(1-гидроксиэтил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хиолин-8-ил)пропаннитрила;

3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-2-((1*R*,3*R*,5*R*)-2-(1-фторциклопропан-1-карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-4-метил-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хиолин-8-ил)пропаннитрила;

N-((1*R*)-1-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианозтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-(1-гидроксиэтил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хиолин-2-ил)этил)-1-фторциклопропан-1-карбоксамид;

N-((1*R*)-1-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианозтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-(1-гидроксиэтил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хиолин-2-ил)этил)-1-фторциклобутан-1-карбоксамид;

3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(3-хлор-2-метилфенил)-2-(1-(2,6-диметил-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-ил)этил)-6-фтор-4-метил-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хиолин-8-ил)пропаннитрила;

N-((1*R*)-1-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианозтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-метил-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хиолин-2-ил)этил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-((1*R*)-1-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианозтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-метил-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хиолин-2-ил)этил)пиридазин-3-карбоксамид;

N-((1*R*)-1-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианозтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-метил-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хиолин-2-ил)этил)-3,3-дифторазетидин-1-карбоксамид;

3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-метил-2-((*R*)-1-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)этил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хиолин-8-ил)пропаннитрила;

5-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианозтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-2-((*R*)-1-(1-фторциклопропан-1-карбонил)пирролидин-2-ил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хиолин-4-ил)-*N,N*-диметилпиколинамида;

метил(2*R*)-2-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианозтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-4-(4-((диметиламино)метил)-2,3-дифторфенил)-6-фтор-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хиолин-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата

или их фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (III) выбрано из

3-(2-((*R*)-1-ацетилпирролидин-2-ил)-1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хиолин-8-ил)пропаннитрила;

4-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианозтил)-6-фтор-7-(7-фторнафтален-1-ил)-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-пирроло[3,2-

с]хинолин-2-ил)-*N,N*,1-триметил-1*H*-пиразол-5-карбоксамид;

3-(2-((*R*)-1-ацетилпирролидин-2-ил)-1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-3-хлор-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-8-ил)пропаннитрила и

8-(2-((*R*)-1-ацетилпирролидин-2-ил)-1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-8-метил-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-7-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафтаден-1-карбонитрила

или их фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте осуществления соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли

Y представляет собой N или CR⁶;

R¹ представляет собой H;

R² выбран из C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, галогена, CN и -CH₂CH₂CN;

Sy¹ выбран из C₆₋₁₀арила и 6-10-членного гетероарила; причем 6-10-членный гетероарил содержит по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и 1 образующий кольцо гетероатом, независимо выбранный из N и S; и при этом каждый из C₆₋₁₀арила и 6-10-членного гетероарила необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R¹⁰;

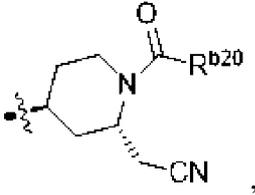
R³ выбран из C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила и OR¹³; причем каждый указанный C₁₋₃ алкил, 4-6-членный гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R³⁰;

R⁵ представляет собой H;

R⁶ выбран из H, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила и 5-6-членного гетероарила; причем каждый указанный C₁₋₃ алкил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R⁶⁰;

R⁷ представляет собой галоген;

Sy² выбран из

	и	
Sy ² -a		Sy ² -b

каждый R¹⁰ независимо выбран из C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, галогена, CN и OR¹⁰;

каждый R³⁰ независимо выбран из C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, галогена и NR^{c30}R^{d30}; причем каждый указанный C₁₋₃ алкил и 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R³¹;

каждый R^{31} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, галогена и $NR^{c31}R^{d31}$;

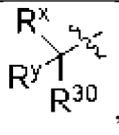
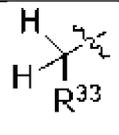
R^{33} выбран из C_{2-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, 4-членного гетероциклоалкила, 6-членного гетероциклоалкила, галогена и CN; причем каждый указанный C_{2-3} алкил, 4-членный гетероциклоалкил и 6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{31} ;

каждый R^{60} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, галогена и $C(O)NR^{c60}R^{d60}$; причем каждый указанный C_{1-3} алкил и 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{61} ;

каждый R^{61} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила и галогена;

R^{f3} представляет собой C_{1-3} галогеналкил; или

R^{f3} выбран из

	и	
R^{f3-a}		R^{f3-b}

где R^x представляет собой H или C_{1-2} алкил и R^y представляет собой C_{1-2} алкил;

каждый R^{a10} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

R^{b20} выбран из C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

каждый R^{c30} и R^{d30} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

каждый R^{c31} и R^{d31} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила; и

каждый R^{c60} и R^{d60} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила и 4-6-членного гетероциклоалкила; причем каждый указанный C_{1-3} алкил и 4-6-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{61} ;

или любые R^{c60} и R^{d60} , присоединенные к одному и тому же атому N, вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4- или 5-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{61} ;

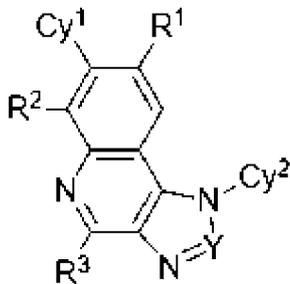
В некоторых вариантах осуществления ингибитор KRAS выбран из соторасиба, адаграсиба, соединения 2, соединения 3 и соединения 4 или их фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления ингибитор KRAS выбран из соторасиба, соединения 2, соединения 3 и соединения 4 или их фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления ингибитор KRAS представляет собой соторасиб или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления ингибитор KRAS представляет собой адаграсиб или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления ингибитор KRAS представляет собой соединение 2 или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления ингибитор KRAS представляет собой соединение 3 или его

фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления ингибитор KRAS представляет собой соединение 4 или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления ингибитор KRAS представляет собой ингибитор KRAS G12C.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор KRAS выбран из соторасиба, адаграсиба, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5, соединения 6 и соединения 7 или их фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления ингибитор KRAS выбран из соторасиба, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5, соединения 6 и соединения 7 или их фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления ингибитор KRAS выбран из соединения 5, соединения 6 и соединения 7 или их фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления ингибитор KRAS представляет собой соединение 5 или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления ингибитор KRAS представляет собой соединение 6 или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления ингибитор KRAS представляет собой соединение 7 или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления ингибитор KRAS представляет собой ингибитор KRAS G12D.

В данном документе представлен способ лечения рака у пациента, включающий введение указанному пациенту

- (i) пемигатиниба или его фармацевтически приемлемой соли; и
- (ii) ингибитора KRAS, который представляет собой соединение формулы (I)



I

или их фармацевтически приемлемая соль, где

Y представляет собой N или CH;

R¹ выбран из Cl, CH₃, CH₂F, CHF₂ и CF₃;

Cy¹ выбран из

Cy ¹ -a	Cy ¹ -b	Cy ¹ -c	Cy ¹ -d

Cy ¹ -e	Cy ¹ -f	Cy ¹ -g	Cy ¹ -h
		и	
Cy ¹ -i	Cy ¹ -j		Cy ¹ -k

R² выбран из F и Cl;

R³ выбран из

		и	
R ³ -a	R ³ -b		R ³ -c

и

Cy² выбран из

Cy ² -a	Cy ² -b	Cy ² -c
Cy ² -d	Cy ² -e	Cy ² -f

при условии, что соединение формулы (I) отличается от

2-((2S,4S)-4-(7-(2-хлор-3-метилфенил)-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-8-метил-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила и

2-((2S,4S)-4-(4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-7-(2,3-диметилфенил)-

6-фтор-8-метил-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-1-((*E*)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль выбраны из

2-((2*S*,4*S*)-4-(4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-7-(5-фторхинолин-8-ил)-8-(трифторметил)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-1-((*E*)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2*S*,4*S*)-4-(4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-7-(2-метокси-3-метилфенил)-8-(трифторметил)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-1-((*E*)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2*S*,4*S*)-4-(7-(3-хлор-2-метоксифенил)-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-8-(трифторметил)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-1-((*E*)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2*S*,4*S*)-4-(6-фтор-7-(5-фторхинолин-8-ил)-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-8-(трифторметил)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-1-((*E*)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

1-(4-(6-фтор-7-(5-фторхинолин-8-ил)-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-8-(трифторметил)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она;

2-((2*S*,4*S*)-4-(4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-7-(2,3-диметилфенил)-6-фтор-8-метил-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-1-((*E*)-4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2*S*,4*S*)-4-(6-фтор-8-метил-7-(1-метил-1*H*-индазол-6-ил)-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-1-((*E*)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2*S*,4*S*)-4-(6-фтор-8-метил-7-(6-метилпиридин-3-ил)-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-1-((*E*)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2*S*,4*S*)-4-(6-фтор-8-метил-7-(1-метил-1*H*-индазол-3-ил)-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-1-((*E*)-4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2*S*,4*S*)-4-(6-фтор-7-(4-фторфенил)-8-метил-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-1-((*E*)-4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

8-(1-(1-акрилоилпиперидин-4-ил)-6-фтор-8-метил-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрила;

2-((2*S*,4*S*)-4-(7-(2-хлор-3-метилфенил)-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-8-метил-1*H*-имидазо[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-1-((*E*)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2*S*,4*S*)-4-(7-(2-хлор-3-метилфенил)-6-фтор-8-метил-4-((*S*)-1-((*S*)-1-

метилпирролидин-2-ил)этоксид-1*H*-имидазо[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-1-(2-фторакрилоил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

8-(1-((2*R*,4*S*)-1-акрилоил-2-метилпиперидин-4-ил)-6-фтор-8-метил-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этоксид-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрила;

2-((2*S*,4*S*)-4-(7-(5,6-диметил-1*H*-индазол-4-ил)-4-(3-(этил(метил)амино)азетидин-1-ил)-6-фтор-8-метил-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-1-(2-фторакрилоил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

8-(6-фтор-1-(1-((*E*)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-4-ил)-8-метил-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этоксид-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрила;

8-(1-((2*S*,4*S*)-2-(цианометил)-1-(2-фторакрилоил)пиперидин-4-ил)-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-8-метил-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрила;

2-((2*S*,4*S*)-4-(6,8-дихлор-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-7-(5-фторхинолин-8-ил)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-1-((*E*)-4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

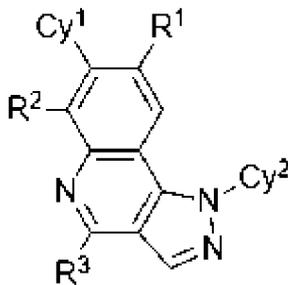
2-((2*S*,4*S*)-4-(6,8-дихлор-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-7-(5-фторхинолин-8-ил)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-1-((*E*)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила и

2-((2*S*,4*S*)-4-(4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-7-(5-фторхинолин-8-ил)-8-(трифторметил)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-1-((*E*)-4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

или их фармацевтически приемлемой соли.

В данном документе представлен способ лечения рака у пациента, включающий введение указанному пациенту

- (i) пемигатиниба или его фармацевтически приемлемой соли; и
- (ii) ингибитора KRAS, который представляет собой соединение формулы (II)

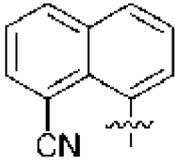
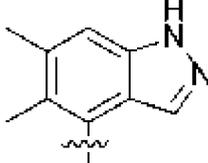
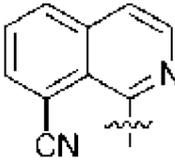


II

или их фармацевтически приемлемая соль, где

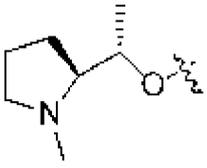
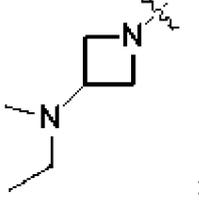
R¹ выбран из Cl, CH₃, CH₂F, CHF₂ и CF₃;

Cy¹ выбран из

		и	
Cy ¹ -a	Cy ¹ -b		Cy ¹ -c

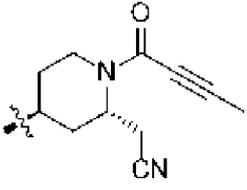
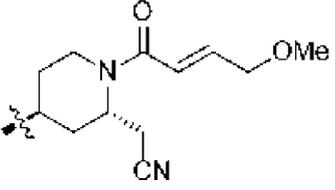
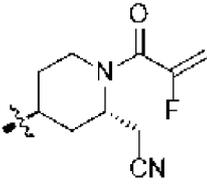
R² выбран из F и Cl;

R³ выбран из

	и	
R ³ -a		R ³ -b

и

Cy² выбран из

		и	
Cy ² -a	Cy ² -b		Cy ² -c

при условии, что соединение формулы (II) отличается от

8-(1-((2S,4S)-2-(цианометил)-1-(2-фторакилоил)пиперидин-4-ил)-6-фтор-8-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этоксид)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрила,

8-(1-((2S,4S)-2-(цианометил)-1-((E)-4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-4-ил)-6-фтор-8-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этоксид)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрила,

2-((2S,4S)-4-(7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-6-фтор-8-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этоксид)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-1-(2-фторакилоил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила,

2-((2S,4S)-1-(бут-2-иноил)-4-(7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-6-фтор-8-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этоксид)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила и

2-((2S,4S)-4-(7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-6-фтор-8-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этоксид)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль выбраны из

1-(1-((2S,4S)-1-(бут-2-иноил)-2-(цианометил)пиперидин-4-ил)-8-хлор-6-фтор-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этоксид)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-7-ил)изохинолин-8-карбонитрила;

1-(8-хлор-1-((2S,4S)-2-(цианометил)-1-((E)-4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-4-ил)-6-фтор-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этоксид)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-7-ил)изохинолин-8-карбонитрила;

1-(8-хлор-1-((2S,4S)-2-(цианометил)-1-(2-фторакилоил)пиперидин-4-ил)-6-фтор-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этоксид)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-7-ил)изохинолин-8-карбонитрила;

2-((2S,4S)-4-(8-хлор-7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-4-(3-(этил(метил)амино)азетидин-1-ил)-6-фтор-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-1-(2-фторакилоил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

8-(8-хлор-1-((2S,4S)-2-(цианометил)-1-(2-фторакилоил)пиперидин-4-ил)-6-фтор-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этоксид)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрила;

8-(8-хлор-1-((2S,4S)-2-(цианометил)-1-((E)-4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-4-ил)-6-фтор-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этоксид)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрила и

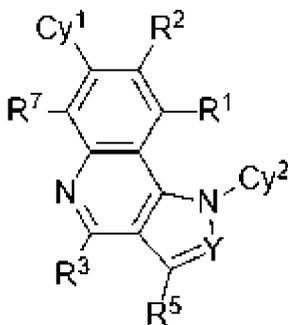
8-(1-((2S,4S)-1-(бут-2-иноил)-2-(цианометил)пиперидин-4-ил)-6-фтор-8-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этоксид)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрила;

или их фармацевтически приемлемой соли.

В данном документе представлен способ лечения рака у пациента, включающий введение указанному пациенту

(i) пемигатиниба или его фармацевтически приемлемой соли; и

(ii) ингибитора KRAS, который представляет собой соединение формулы (III)



III

или их фармацевтически приемлемая соль, где

Y представляет собой N или CR⁶;

R¹ выбран из H, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, циклопропила, галогена, D, CN и OR^{al}; причем каждый указанный C₁₋₃ алкил и циклопропил необязательно замещен 1 или 2

заместителями, независимо выбранными из R^g ;

R^2 выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилена, фенил- C_{1-3} алкилена, 5-6-членного гетероарил- C_{1-3} алкилена, галогена, D, CN и OR^{a2} ; причем каждый из указанного C_{1-3} алкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилена, фенил- C_{1-3} алкилена, 5-6-членного гетероарил- C_{1-3} алкилена обязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранным из R^g ;

Sy^1 выбран из C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 6-10-членного гетероарила; где каждый 4-10-членный гетероциклоалкил и 6-10-членный гетероарил содержит по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и 1, 2, 3 или 4 образующих кольцо гетероатома, независимо выбранных из N, O и S; где образующий кольцо атом углерода 6-10-членного гетероарила и 4-10-членного гетероциклоалкила обязательно замещен оксо с образованием карбонильной группы; и где каждый C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 6-10-членный гетероарил обязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{10} ;

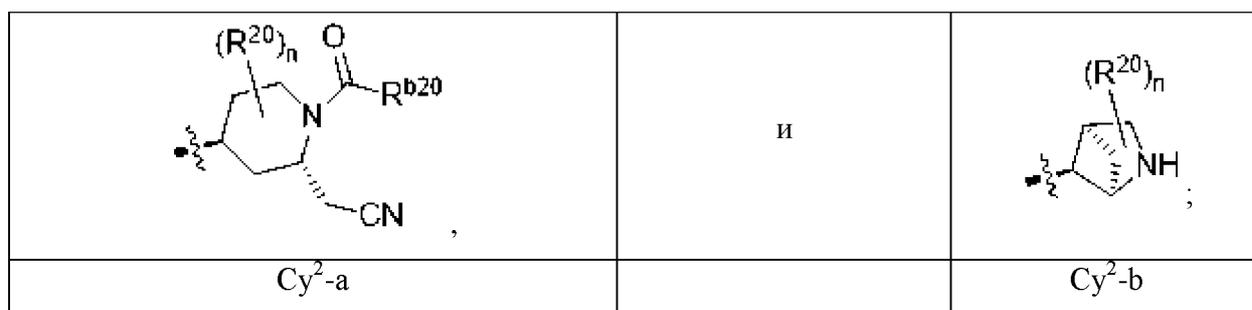
R^3 выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-3} алкилена, 4-6-членного гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилена, фенил- C_{1-3} алкилена, 5-6-членного гетероарил- C_{1-3} алкилена, галогена, D, CN, OR^{f3} , $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{j3}$ и $NR^{c3}C(O)R^{b3}$; причем каждый указанный C_{1-3} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил, фенил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-3} алкилен, 4-6-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилен, фенил- C_{1-3} алкилен и 5-6-членный гетероарил- C_{1-3} алкилен обязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

R^5 выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, циклопропила, галогена, D, CN и OR^{a5} ; причем каждый указанный C_{1-3} алкил и циклопропил обязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^g ;

R^6 выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-9-членного гетероциклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-3} алкилена, 4-6-членного гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилена, фенил- C_{1-3} алкилена, 5-6-членного гетероарил- C_{1-3} алкилена, галогена, D, CN, OR^{a6} и $C(O)NR^{c6}R^{d6}$; причем каждый указанный C_{1-3} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 4-9-членный гетероциклоалкил, фенил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-3} алкилен, 4-6-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилен, фенил- C_{1-3} алкилен и 5-6-членный гетероарил- C_{1-3} алкилен обязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{60} ;

R^7 выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, циклопропила, галогена, D, CN и OR^{a7} ; причем каждый указанный C_{1-3} алкил и циклопропил обязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^g ;

Sy^2 выбран из



где n равно 0, 1 или 2;

каждый R^{10} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, галогена, D, CN, OR^{a10} , $C(O)R^{b10}$, $C(O)NR^{c10}R^{d10}$, $C(O)OR^{a10}$, $NR^{c10}R^{d10}$ и $S(O)_2R^{b10}$;

каждый R^{20} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, галогена, D, CN и OR^{a20} ;

каждый R^{30} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила, галогена, D, CN, OR^{a30} , $C(O)R^{b30}$, $C(O)NR^{c30}R^{d30}$, $C(O)OR^{a30}$, $NR^{c30}R^{d30}$ и $S(O)_2R^{b30}$; причем каждый из указанного C_{1-3} алкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6-членного гетероарила необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{31} ;

каждый R^{31} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, галогена, D, CN, OR^{a31} , $C(O)R^{b31}$, $C(O)NR^{c31}R^{d31}$, $C(O)OR^{a31}$, $NR^{c31}R^{d31}$ и $S(O)_2R^{b31}$;

каждый R^{33} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-членного гетероциклоалкила, 6-членного гетероциклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила, галогена, D, CN, OR^{a30} , $C(O)NR^{c30}R^{d30}$ и $NR^{c30}R^{d30}$; причем каждый указанный C_{1-3} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 4-членный гетероциклоалкил, 6-членный гетероциклоалкил, фенил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{31} ;

каждый R^{60} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, галогена, D, CN, OR^{a60} , $C(O)R^{b60}$, $C(O)NR^{c60}R^{d60}$, $NR^{c60}C(O)R^{b60}$, $C(O)OR^{a60}$, $NR^{c60}C(O)OR^{a60}$, $NR^{c60}R^{d60}$, $NR^{c60}S(O)_2R^{b60}$ и $S(O)_2R^{b60}$; причем каждый указанный C_{1-3} алкил, 4-6-членный гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{61} ;

каждый R^{61} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, галогена, D, CN, OR^{a61} и $NR^{c61}R^{d61}$;

R^{a1} выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

каждый R^{a2} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

каждый R^{b3} , R^{c3} и R^{d3} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6-членного гетероарила; причем каждый указанный C_{1-3} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил, фенил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

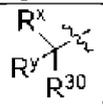
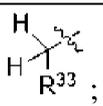
или R^{c3} и R^{d3} , прикрепленные к одному атому N, вместе с атомом N, к которому они прикреплены, образуют 4-, 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

R^{j3} выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6-членного гетероарила; причем указанный C_{1-3} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил, фенил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

или R^{c3} и R^{j3} , прикрепленные к одному атому N, вместе с атомом N, к которому они прикреплены, образуют 4-, 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

R^{f3} выбран из C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6-членного гетероарила; причем указанный C_{1-3} галогеналкил, C_{3-6} циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил, фенил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранных из R^{30} ; или

R^{f3} выбран из

	и	
R^{f3-a}		R^{f3-b}

где R^x представляет собой H или C_{1-2} алкил и R^y представляет собой C_{1-2} алкил;

или R^x и R^y , вместе с атомом C, к которому они присоединены, образуют 3- или 4-членную циклоалкильную группу;

R^{a5} выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

каждый R^{a6} , R^{c6} и R^{d6} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6-членного гетероарила; причем каждый указанный C_{1-3} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил, фенил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{60} ;

R^{a7} выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

каждый R^{a10} , R^{b10} , R^{c10} и R^{d10} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

каждый R^{a20} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

R^{b20} выбран из NH_2 , C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

каждый R^{a30} , R^{b30} , R^{c30} и R^{d30} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

каждый R^{a31} , R^{b31} , R^{c31} и R^{d31} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

каждый R^{a60} , R^{b60} , R^{c60} и R^{d60} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила и 5-6-членного

гетероарила; причем каждый указанный C₁₋₃ алкил, C₃₋₆ циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R⁶¹;

или любые R^{c60} и R^{d60}, прикрепленные к одному атому N, вместе с атомом N, к которому они прикреплены, образуют 4-, 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R⁶¹; и

каждый R^{a61}, R^{c61} и R^{d61} независимо выбран из H, C₁₋₃алкила и C₁₋₃галогеналкила; и каждый R^g независимо выбран из D, OH, CN, галогена, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, C₁₋₃ алкокси, C₁₋₃ галогеналкокси, амина, C₁₋₃ алкиламина и ди(C₁₋₃ алкил)амино;

при условии, что соединение формулы (III) отличается от

3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-4-этокси-6-фтор-7-(3-гидроксинафтален-1-ил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-2-ил)-*N*, *N*-диметилпропанамида.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (III) выбрано из

3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(7-хлор-3-гидроксинафтален-1-ил)-6-фтор-2-метил-4-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-8-ил)пропаннитрила;

3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(5,7-дифтор-1*H*-индол-3-ил)-6-фтор-2-метил-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-8-ил)пропаннитрила;

3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(6-фтор-5-метил-1*H*-индол-3-ил)-2-метил-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-8-ил)пропаннитрила;

3-(2-(3-(азетидин-1-ил)-3-оксопропил)-1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-8-ил)пропаннитрила;

3-((1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(3-гидроксинафтален-1-ил)-8-метил-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-2-ил)метил)оксазолидин-2-она;

8-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-2,8-диметил-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрила;

1-((2*S*,4*S*)-1-ацетил-2-(цианометил)пиперидин-4-ил)-7-(8-цианонафтален-1-ил)-6-фтор-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-пирроло[4,3-*c*]хинолин-8-карбонитрила;

8-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-8-метил-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-2-((3-оксоморфолино)метил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрила;

3-(7-(бензо[*b*]тиофен-3-ил)-1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-2-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-8-ил)пропаннитрила;

3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-4-(((*S*)-1-(диметиламино)пропан-2-ил)окси)-6-фтор-7-(7-фторнафталин-1-ил)-2-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хиолин-8-ил)пропаннитрила;

8-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианозтил)-6-фтор-2-метил-4-(((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этоксид)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хиолин-7-ил)-1-нафтонитрила;

3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(2,3-дихлор-5-гидроксифенил)-6-фтор-2-метил-4-(((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этоксид)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хиолин-8-ил)пропаннитрила;

3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианозтил)-6-фтор-4-((3-фтор-1-метилазетидин-3-ил)метокси)-7-(3-гидроксиафтален-1-ил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хиолин-2-ил)-*N*, *N*-диметилпропанамида;

3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(3-гидроксиафтален-1-ил)-2-метил-4-(5-метилпиразин-2-ил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хиолин-8-ил)пропаннитрила;

3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(7-фторнафтален-1-ил)-4-метил-2-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хиолин-8-ил)пропаннитрила;

3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(2,3-дихлор-5-гидроксифенил)-4-этоксид-6-фтор-2-((4-изопропил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хиолин-8-ил)пропаннитрила;

3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-7-(7-фторнафтален-1-ил)-2-((3-оксоморфолино)метил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хиолин-8-ил)пропаннитрила;

3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-4-этоксид-6-фтор-7-(3-гидроксиафтален-1-ил)-2-(1-(3-оксоморфолино)этил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хиолин-8-ил)пропаннитрила;

3-(1-((эндо)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(3-гидроксиафтален-1-ил)-4-(((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этоксид)-2-(пиридин-3-ил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хиолин-8-ил)пропаннитрила;

3-(2-(3-(азетидин-1-ил)-3-оксопропил)-1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(7,8-дифторнафтален-1-ил)-6-фтор-4-(((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этоксид)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хиолин-8-ил)пропаннитрила;

3-(2-(3-(азетидин-1-ил)-3-оксопропил)-1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(6,7-дифторнафтален-1-ил)-6-фтор-4-(((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этоксид)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хиолин-8-ил)пропаннитрила;

3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(7-фтор-3-гидроксиафтален-1-ил)-2-метил-4-(((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этоксид)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хиолин-8-ил)пропаннитрила;

1-(1-((2*S*,4*S*)-1-ацетил-2-(цианометил)пиперидин-4-ил)-8-хлор-6-фтор-4-(((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этоксид)-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]хиолин-7-ил)изохиолин-8-

карбонитрила;

8-(1-((2*S*,4*S*)-1-ацетил-2-(цианометил)пиперидин-4-ил)-8-хлор-6-фтор-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хиолин-7-ил)-1-нафтонитрила;

8-(1-((2*S*,4*S*)-1-ацетил-2-(цианометил)пиперидин-4-ил)-8-хлор-6-фтор-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]хиолин-7-ил)-1-нафтонитрила;

3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(7-фтор-3-гидроксинафтаген-1-ил)-2-метил-4-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хиолин-8-ил)пропаннитрила;

3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(7-фторнафтаген-1-ил)-2-метил-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хиолин-8-ил)пропаннитрила;

(2*R*)-2-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хиолин-2-ил)-*N,N*-диметилпирролидин-1-карбоксамид;

метил(2*R*)-2-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(2-хлор-3-метилфенил)-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-4-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хиолин-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата;

метил(1*S*,3*R*,5*S*)-3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-4-(6-(диметилкарбамоил)пиридин-3-ил)-6-фтор-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хиолин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата;

3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-метил-2-(5-оксо-1,2,3,5-тетрагидроиндолизин-3-ил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хиолин-8-ил)пропаннитрила;

метил(2*R*)-2-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-4-(6-(диметилкарбамоил)пиридин-3-ил)-6-фтор-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хиолин-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата;

метил(2*R*)-2-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-(6-(метилкарбамоил)пиридин-3-ил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хиолин-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата;

3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(2-хлор-3-фторфенил)-2-((*R*)-1-(циклопропанкарбонил)пирролидин-2-ил)-6-фтор-4-метил-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хиолин-8-ил)пропаннитрила;

8-(2-((*R*)-1-ацетилпирролидин-2-ил)-1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-8-метил-4-(2-метилпиридин-4-ил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хиолин-7-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-карбонитрила;

5-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(3-хлор-2-метилфенил)-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-2-((*R*)-1-(2-оксопиразин-1(2*H*)-ил)этил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хиолин-4-ил)-*N*-метилпиколинамида;

3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(7-фторнафталин-1-ил)-4-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)-2-((*R*)-1-(2-оксопиразин-1(2*H*)-ил)этил)-1*H*-

пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрила;

3-(1-((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(3-хлор-2-метилфенил)-6-фтор-4-(5-метилпиразин-2-ил)-2-((R)-1-(2-оксопиразин-1(2H)-ил)этил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрила;

метил(2R)-2-(1-((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-(5-фтор-6-(метилкарбамоил)пиридин-3-ил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата;

метил(2R)-2-(1-((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата;

этил(2R)-2-(1-((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата;

3-(1-((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(2,3-дихлорфенил)-2-((R)-1-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)пирролидин-2-ил)-6-фтор-4-(метил-d3)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрила;

3-(1-((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(2,3-дихлорфенил)-2-((R)-1-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)пирролидин-2-ил)-6-фтор-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрила;

3-(1-((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(3-хлор-2-метилфенил)-6-фтор-4-(5-метилпиразин-2-ил)-2-((R)-1-(3-оксоморфолино)этил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрила;

5-(1-((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-7-(7-фторнафталин-1-ил)-2-((R)-1-(3-оксоморфолино)этил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-4-ил)-N-метилпиколинамида;

3-(1-((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(7-фторнафталин-1-ил)-4-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)-2-((R)-1-(3-оксоморфолино)этил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрила;

3-(1-((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(7-фторнафталин-1-ил)-4-(5-метилпиразин-2-ил)-2-((R)-1-(3-оксоморфолино)этил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрила;

метил(1R,3R,5R)-3-(1-((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-4-(6-(диметилкарбамоил)пиридин-3-ил)-6-фтор-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата;

3-(1-((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-2-((1R,3R,5R)-2-(циклопропанкарбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-метил-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрила;

3-(1-((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)-2-((R)-1-(2-оксопиразин-1(2H)-ил)этил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрила;

метил(2*R*,4*S*)-2-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-2-ил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата;

метил(2*R*,5*R*)-2-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-2-ил)-5-метилпирролидин-1-карбоксилата;

метил(2*R*)-2-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-3-хлор-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата;

4-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-2-((*R*)-1-(2-оксопирозин-1(2*H*)-ил)этил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-4-ил)-2-фтор-*N*-метилбензамида;

метил((1*R*)-1-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-метил-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-2-ил)этил)карбамата;

N-((1*R*)-1-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-метил-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-2-ил)этил)-2,2-дифторацетамида;

N-((1*R*)-1-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-метил-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-2-ил)этил)-2,2-дифторацетамида;

(2*S*)-*N*-((1*R*)-1-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-метил-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-2-ил)этил)тетрагидрофуран-2-карбоксамида;

N-((1*R*)-1-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-метил-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-2-ил)этил)циклопропансульфонамида;

N-((1*R*)-1-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-метил-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-2-ил)этил)тиазол-4-карбоксамида;

N-((1*R*)-1-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-метил-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-2-ил)этил)-*N*-метилциклопропанкарбоксамида;

N-((1*R*)-1-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-(1-гидроксиэтил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-2-ил)этил)-1-метилциклопропан-1-карбоксамида;

3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-(1-гидроксиэтил)-2-((1*R*,3*R*,5*R*)-2-(1-метилциклопропан-1-карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-8-ил)пропаннитрила;

3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-2-((1*R*,3*R*,5*R*)-2-(1-фторциклопропан-1-карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-4-(1-

гидроксиэтил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-8-ил)пропаннитрила;

3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-2-((1*R*,3*R*,5*R*)-2-(1-фторциклопропан-1-карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-4-метил-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-8-ил)пропаннитрила;

N-((1*R*)-1-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-(1-гидроксиэтил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-2-ил)этил)-1-фторциклопропан-1-карбоксамида;

N-((1*R*)-1-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-(1-гидроксиэтил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-2-ил)этил)-1-фторциклобутан-1-карбоксамида;

3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(3-хлор-2-метилфенил)-2-(1-(2,6-диметил-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-ил)этил)-6-фтор-4-метил-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-8-ил)пропаннитрила;

N-((1*R*)-1-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-метил-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-2-ил)этил)пиримидин-4-карбоксамида;

N-((1*R*)-1-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-метил-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-2-ил)этил)пиридазин-3-карбоксамида;

N-((1*R*)-1-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-метил-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-2-ил)этил)-3,3-дифторазетидин-1-карбоксамида;

3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-метил-2-((*R*)-1-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)этил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-8-ил)пропаннитрила;

5-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-2-((*R*)-1-(1-фторциклопропан-1-карбонил)пирролидин-2-ил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-4-ил)-*N*, *N*-диметилпиколинамида и

метил(2*R*)-2-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-4-(4-((диметиламино)метил)-2,3-дифторфенил)-6-фтор-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата;

или их фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (III) выбрано из

3-(2-((*R*)-1-ацетилпирролидин-2-ил)-1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-8-ил)пропаннитрила;

4-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-7-(7-фторнафтален-1-ил)-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-2-ил)-*N*, *N*,1-триметил-1*H*-пиразол-5-карбоксамида;

3-(2-((*R*)-1-ацетилпирролидин-2-ил)-1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-

3-хлор-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрила и

8-(2-((R)-1-ацетилпирролидин-2-ил)-1-((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-8-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-7-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафтаден-1-карбонитрила

или их фармацевтически приемлемой соли.

В данном документе представлен способ лечения рака у пациента, включающий введение указанному пациенту

(i) ингибитора FGFR1, выбранного из пемигатиниба, футибатиниба, эрдафитиниба и инфигратиниба или их фармацевтически приемлемой соли; и

(ii) ингибитора KRAS, выбранного из соторасиба, адаграсиба, соединения 2, соединения 3 и соединения 4 или их фармацевтически приемлемой соли.

В данном документе представлен способ лечения рака у пациента, включающий введение указанному пациенту

(i) ингибитора FGFR1, выбранного из пемигатиниба, футибатиниба, эрдафитиниба и инфигратиниба или их фармацевтически приемлемой соли; и

(ii) ингибитора KRAS, выбранного из соторасиба, соединения 2, соединения 3 и соединения 4 или их фармацевтически приемлемой соли.

В данном документе представлен способ лечения рака у пациента, включающий введение указанному пациенту

(i) ингибитора FGFR1, выбранного из пемигатиниба, футибатиниба, эрдафитиниба и инфигратиниба или их фармацевтически приемлемой соли; и

(ii) ингибитора KRAS, выбранного из соторасиба, соединения 2, соединения 3, соединения 4, соединения 5, соединения 6 и соединения 7 или их фармацевтически приемлемой соли.

В данном документе представлен способ лечения рака у пациента, включающий введение указанному пациенту

(i) ингибитора FGFR1, выбранного из пемигатиниба, футибатиниба, эрдафитиниба и инфигратиниба или их фармацевтически приемлемой соли; и

(ii) ингибитора KRAS, выбранного из соединения 5, соединения 6 и соединения 7 или их фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор FGFR1 представляет собой пемигатиниб или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления ингибитор FGFR1 представляет собой футибатиниб или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления ингибитор FGFR1 представляет собой эрдафитиниб или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления ингибитор FGFR1 представляет собой инфигратиниб или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор KRAS представляет собой соторасиб или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах

некоторых вариантах осуществления ингибитор KRAS представляет собой соединение 5 или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления ингибитор KRAS представляет собой соединение 6 или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления ингибитор KRAS представляет собой соединение 7 или его фармацевтически приемлемую соль.

В данном документе представлен способ лечения рака у пациента, включающий введение указанному пациенту

- (i) пемигатиниба или его фармацевтически приемлемой соли; и
- (ii) соторасиба или его фармацевтически приемлемой соли.

В данном документе представлен способ лечения рака у пациента, включающий введение указанному пациенту

- (i) пемигатиниба или его фармацевтически приемлемой соли; и
- (ii) адаграсиба или его фармацевтически приемлемой соли.

Исследования in vivo продемонстрировали, что комбинация ингибитора FGFR1, *т.е.* пемигатиниба, и ингибитора KRAS, *т.е.*, соторасиба, обладает синергическими эффектами в лечении рака легкого в определенных дозировках (*см., например*, примеры E и F).

В некоторых вариантах осуществления пемигатиниб или его фармацевтически приемлемую соль и соторасиб или его фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту одновременно. В некоторых вариантах осуществления пемигатиниб или его фармацевтически приемлемую соль и соторасиб или его фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту последовательно.

В некоторых вариантах осуществления пемигатиниб или его фармацевтически приемлемую соль и адаграсиб или его фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту одновременно. В некоторых вариантах осуществления пемигатиниб или его фармацевтически приемлемую соль и адаграсиб или его фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту последовательно.

Пемигатиниб и его фармацевтически приемлемые соли можно вводить субъекту, *например*, субъекту, нуждающемуся в этом, *например*, субъекту-человеку, посредством ряда способов. Для многих вариантов применения путь введения представляет собой пероральное введение. В некоторых вариантах осуществления пемигатиниб или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде фармацевтической композиции.

В некоторых вариантах осуществления пемигатиниб вводят перорально. В некоторых вариантах осуществления пемигатиниб вводят один раз в сутки.

В некоторых вариантах осуществления пемигатиниб вводят в суточной дозе от около 1 мг до около 50 мг. В некоторых вариантах осуществления пемигатиниб вводят в суточной дозе от около 1 мг до около 20 мг. В некоторых вариантах осуществления пемигатиниб вводят в суточной дозе от около 1 мг до около 15 мг. В некоторых вариантах осуществления пемигатиниб вводят в суточной дозе от около 1 мг до около 10 мг. В некоторых вариантах осуществления пемигатиниб вводят в суточной дозе от около 1 мг

до около 5 мг. В некоторых вариантах осуществления пемигатиниб вводят в суточной дозе от около 5 мг до около 20 мг. В некоторых вариантах осуществления пемигатиниб вводят в суточной дозе от около 5 мг до около 10 мг. В некоторых вариантах осуществления пемигатиниб вводят в суточной дозе от около 10 мг до около 15 мг. В некоторых вариантах осуществления пемигатиниб вводят в суточной дозе около 10 мг. В некоторых вариантах осуществления пемигатиниб вводят в суточной дозе около 2 мг. В некоторых вариантах осуществления пемигатиниб вводят в суточной дозе около 4,5 мг. В некоторых вариантах осуществления пемигатиниб вводят в суточной дозе около 9 мг. В некоторых вариантах осуществления пемигатиниб вводят в суточной дозе около 13,5 мг.

В некоторых вариантах осуществления пемигатиниб вводят в суточной дозе около 20 мг или менее. В некоторых вариантах осуществления пемигатиниб вводят в суточной дозе около 15 мг или менее. В некоторых вариантах осуществления пемигатиниб вводят в суточной дозе около 10 мг или менее. В некоторых вариантах осуществления пемигатиниб вводят в суточной дозе около 9 мг или менее. В некоторых вариантах осуществления пемигатиниб вводят в суточной дозе около 8 мг или менее. В некоторых вариантах осуществления пемигатиниб вводят в суточной дозе около 7 мг или менее. В некоторых вариантах осуществления пемигатиниб вводят в суточной дозе около 6 мг или менее. В некоторых вариантах осуществления пемигатиниб вводят в суточной дозе около 5 мг или менее. В некоторых вариантах осуществления пемигатиниб вводят в суточной дозе около 4 мг или менее. В некоторых вариантах осуществления пемигатиниб вводят в суточной дозе около 3 мг или менее. В некоторых вариантах осуществления пемигатиниб вводят в суточной дозе около 2 мг или менее. В некоторых вариантах осуществления пемигатиниб вводят в суточной дозе около 1 мг или менее.

В некоторых вариантах осуществления пемигатиниб вводят в виде таблетки. В некоторых вариантах осуществления таблетка содержит от около 0,5 мг до около 10 мг пемигатиниба. В некоторых вариантах осуществления таблетка содержит от около 0,5 мг до около 5 мг пемигатиниба. В некоторых вариантах осуществления таблетка содержит около 2 мг, около 4,5 мг, около 9 мг, около 13,5 мг или около 18 мг пемигатиниба. В некоторых вариантах осуществления таблетка содержит около 0,5 мг пемигатиниба. В некоторых вариантах осуществления таблетка содержит около 2 мг пемигатиниба. В некоторых вариантах осуществления таблетка содержит около 4,5 мг пемигатиниба. В некоторых вариантах осуществления таблетка содержит около 9 мг пемигатиниба. В некоторых вариантах осуществления таблетка содержит около 13,5 мг пемигатиниба. В некоторых вариантах осуществления таблетка содержит около 18 мг пемигатиниба.

Соторасиб и его фармацевтически приемлемые соли можно вводить субъекту, *например*, субъекту, нуждающемуся в этом, *например*, субъекту-человеку, посредством ряда способов. Для многих вариантов применения путь введения представляет собой пероральное введение. В некоторых вариантах осуществления соторасиб или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде фармацевтической композиции.

В некоторых вариантах осуществления соторасиб вводят перорально. В некоторых

последовательно в суточной дозе около 2 мг и 120 мг, соответственно. В некоторых вариантах осуществления каждый из пемигатиниба или его фармацевтически приемлемой соли и соторасиба или его фармацевтически приемлемой соли вводят в форме таблетки.

Адаграсиб и его фармацевтически приемлемые соли можно вводить субъекту, *например*, субъекту, нуждающемуся в этом, *например*, субъекту-человеку, посредством ряда способов. Для многих вариантов применения путь введения представляет собой пероральное введение. В некоторых вариантах осуществления адаграсиб или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде фармацевтической композиции.

В некоторых вариантах осуществления адаграсиб вводят перорально. В некоторых вариантах осуществления адаграсиб вводят дважды в сутки. В некоторых вариантах осуществления адаграсиб вводят один раз в сутки.

В некоторых вариантах осуществления адаграсиб вводят в суточной дозе от около 10 мг до около 2000 мг. В некоторых вариантах осуществления адаграсиб вводят в суточной дозе от около 10 мг до около 1500 мг. В некоторых вариантах осуществления адаграсиб вводят в суточной дозе от около 50 мг до около 1500 мг. В некоторых вариантах осуществления адаграсиб вводят в суточной дозе от около 100 мг до около 1500 мг. В некоторых вариантах осуществления адаграсиб вводят в суточной дозе от около 500 мг до около 500 мг. В некоторых вариантах осуществления адаграсиб вводят в суточной дозе от около 1000 мг до около 1500 мг. В некоторых вариантах осуществления адаграсиб вводят в суточной дозе от около 50 мг до около 1200 мг. В некоторых вариантах осуществления адаграсиб вводят в суточной дозе от около 50 мг до около 1000 мг. В некоторых вариантах осуществления адаграсиб вводят в суточной дозе от около 50 мг до около 800 мг. В некоторых вариантах осуществления адаграсиб вводят в суточной дозе от около 100 мг до около 800 мг. В некоторых вариантах осуществления адаграсиб вводят в суточной дозе от около 200 мг до около 800 мг. В некоторых вариантах осуществления адаграсиб вводят в суточной дозе от около 500 мг до около 700 мг. В некоторых вариантах осуществления адаграсиб вводят в суточной дозе от около 50 мг до около 300 мг. В некоторых вариантах осуществления адаграсиб вводят в суточной дозе от около 100 мг до около 200 мг. В некоторых вариантах осуществления адаграсиб вводят в суточной дозе от около 100 мг до около 300 мг. В некоторых вариантах осуществления адаграсиб вводят в суточной дозе от около 150 мг до около 200 мг. В некоторых вариантах осуществления адаграсиб вводят в суточной дозе около 150 мг. В некоторых вариантах осуществления адаграсиб вводят в суточной дозе около 300 мг. В некоторых вариантах осуществления адаграсиб вводят в суточной дозе около 450 мг. В некоторых вариантах осуществления адаграсиб вводят в суточной дозе около 600 мг. В некоторых вариантах осуществления адаграсиб вводят в суточной дозе около 750 мг. В некоторых вариантах осуществления адаграсиб вводят в суточной дозе около 900 мг. В некоторых вариантах осуществления адаграсиб вводят в суточной дозе около 1050 мг. В некоторых вариантах осуществления адаграсиб вводят в суточной дозе около 1200 мг.

В некоторых вариантах осуществления адаграсиб вводят в суточной дозе около

2000 мг или менее. В некоторых вариантах осуществления адаграсиб вводят в суточной дозе около 1500 мг или менее. В некоторых вариантах осуществления адаграсиб вводят в суточной дозе около 1350 мг или менее. В некоторых вариантах осуществления адаграсиб вводят в суточной дозе около 1200 мг или менее. В некоторых вариантах осуществления адаграсиб вводят в суточной дозе около 1050 мг или менее. В некоторых вариантах осуществления адаграсиб вводят в суточной дозе около 900 мг или менее. В некоторых вариантах осуществления адаграсиб вводят в суточной дозе около 750 мг или менее. В некоторых вариантах осуществления адаграсиб вводят в суточной дозе около 600 мг или менее. В некоторых вариантах осуществления адаграсиб вводят в суточной дозе около 450 мг или менее. В некоторых вариантах осуществления адаграсиб вводят в суточной дозе около 300 мг или менее. В некоторых вариантах осуществления адаграсиб вводят в суточной дозе около 150 мг или менее.

В некоторых вариантах осуществления адаграсиб вводят в виде таблетки. В некоторых вариантах осуществления таблетка содержит от около 50 мг до около 1200 мг адаграсиба. В некоторых вариантах осуществления таблетка содержит от около 50 мг до около 200 мг адаграсиба. В некоторых вариантах осуществления таблетка содержит около 150 мг, около 300 мг, около 450 мг или около 600 мг адаграсиба.

В некоторых вариантах осуществления пемигатиниб или его фармацевтически приемлемую соль и адаграсиб или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально одновременно в суточной дозе около 2 мг и 150 мг, соответственно. В некоторых вариантах осуществления пемигатиниб или его фармацевтически приемлемую соль и адаграсиб или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально одновременно в суточной дозе около 2 мг и 300 мг, соответственно. В некоторых вариантах осуществления пемигатиниб или его фармацевтически приемлемую соль и адаграсиб или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально одновременно в суточной дозе около 2 мг и 450 мг, соответственно. В некоторых вариантах осуществления пемигатиниб или его фармацевтически приемлемую соль и адаграсиб или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально одновременно в суточной дозе около 2 мг и 600 мг, соответственно. В некоторых вариантах осуществления пемигатиниб или его фармацевтически приемлемую соль и адаграсиб или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально последовательно в суточной дозе около 2 мг и 1200 мг, соответственно. В некоторых вариантах осуществления каждый из пемигатиниба или его фармацевтически приемлемой соли и адаграсиба или его фармацевтически приемлемой соли вводят в форме таблетки.

Способы применения

Типы рака, к которым причастны мутации G12C, G12D и G12V в KRAS, включают без ограничения следующие: карциномы (*например*, поджелудочной железы, колоректальные, легкого (*т.е.* немелкоклеточные карциномы легкого), яичника, мочевого пузыря, желудка, пищевода, молочной железы, головы и шеи, шейки матки, кожи, щитовидной железы); злокачественные заболевания кроветворной системы (*например*,

множественная миелома, острый миелогенный лейкоз и миелопролиферативные новообразования); и другие новообразования (*например*, глиобластома и саркомы).

Способы, раскрытые в данном документе, применяют для лечения рака.

В некоторых вариантах осуществления рак содержит одну или более мутаций KRAS. В некоторых вариантах осуществления одна или более мутаций KRAS включают мутации, выбранные из G12C, G12D, C12V и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления одна или более мутаций KRAS представляет собой мутацию G12C. В некоторых вариантах осуществления рак дополнительно включает высокую экспрессию FGFR1. В некоторых вариантах осуществления рак вовлечен в изменение сигнального пути MAPK. В некоторых вариантах осуществления рак вовлечен в нарушение регуляции пути KRAS. В некоторых вариантах осуществления рак вовлечен в нарушение регуляции пути FGFR. В некоторых вариантах осуществления рак содержит мезенхимальноподобные клетки.

В некоторых вариантах осуществления рак выбран из следующих: карциномы, рак поджелудочной железы, колоректальный рак, рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, рак яичника, рак мочевого пузыря, рак желудка, рак пищевода, рак молочной железы, рак головы и шеи, рак шейки матки, рак кожи, рак щитовидной железы, злокачественные образования кроветворной системы, множественная миелома, острый миелогенный лейкоз, миелопролиферативные новообразования, новообразования, глиобластома и саркомы.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак легкого. В некоторых вариантах осуществления рак легкого представляет собой немелкоклеточный рак легкого. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой колоректальный рак. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак поджелудочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак яичника.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой следующее: рак мочевого пузыря, рак молочной железы (*например*, гормон-Р положительный, трижды негативный), рак шейки матки, колоректальный рак, рак тонкой кишки, рак толстой кишки, рак прямой кишки, рак анального канала, рак эндометрия, рак желудка (*например*, желудочно-кишечные стромальные опухоли), рак головы и шеи (*например*, рак гортани, подгортанника, носоглотки, ротоглотки, губ и рта, плоскоклеточный рак головы и шеи), рак почки (*например*, почечноклеточный рак, уротелиальная карцинома, саркома, опухоль Вильмса), рак печени (*например*, гепатоцеллюлярная карцинома, холангиоцеллюлярная карцинома, ангиосаркома печени, гепатобластома), рак легкого (*например*, аденокарцинома, мелкоклеточный рак легкого и немелкоклеточный рак легкого, парвицеллюлярный и непарвицеллюлярный рак, бронхиальная карцинома, бронхиальная аденома, плевропульмонарная бластома), рак яичника, рак предстательной железы, рак яичка, рак матки, рак вульвы, рак пищевода, рак желчного пузыря, рак поджелудочной железы (*например*, экзокринный рак поджелудочной железы), рак желудка, рак

щитовидной железы, рак паращитовидной железы, нейроэндокринный рак (*например*, феохромоцитома, рак клеток Меркеля, нейроэндокринная карцинома), рак кожи (*например*, плоскоклеточная карцинома, саркома Капоши, рак кожи из клеток Меркеля) или рак головного мозга (*например*, астроцитомы, медуллобластомы, эпендимомы, нейроэктодермальные опухоли, опухоли шишковидной железы).

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой злокачественное заболевание кроветворной системы, такое как лейкоз или лимфома, множественная миелома, хроническая лимфоцитарная лимфома, Т-клеточный лейкоз взрослых, В-клеточная лимфома, кожная Т-клеточная лимфома, острый миелогенный лейкоз, лимфома Ходжкина или неходжкинская лимфома, миелопролиферативные новообразования (*например*, миелопролиферативный синдром 8p11, истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия и первичный миелофиброз), миелодиспластический синдром, хронический эозинофильный лейкоз, макроглубулинемия Вальденстрема, волосатоклеточная лимфома, хроническая миелогенная лимфома, острая лимфобластная лимфома, лимфома, связанная со СПИДом, или лимфома Беркитта.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ лечения миелоидных/лимфоидных новообразований у пациента, нуждающегося в этом. В некоторых вариантах осуществления миелоидные/лимфоидные новообразования представляют собой миелопролиферативный синдром 8p11. В контексте данного документа термин «миелопролиферативный синдром 8p11» (EMS) предназначен для обозначения миелоидных/лимфоидных новообразований, связанных с эозинофилией и аномалиями FGFR1, или миелоидных/лимфоидных новообразований (MLN) с перегруппировкой FGFR1. Миелопролиферативный синдром 8p11 рассмотрен в Jackson, Courtney C., et.al. *Human Pathology*, 2010, 41, 461-476. В некоторых вариантах осуществления миелоидное/лимфоидное новообразование демонстрирует транслокацию 8p11. В некоторых вариантах осуществления транслокация 8p11 связана с активацией FGFR1. В некоторых вариантах осуществления пациенту не удалось в меньшей степени одно предыдущее лечение миелоидных/лимфоидных новообразований (*например*, миелопролиферативного синдрома 8p11). В некоторых вариантах осуществления предыдущее лечение представляет собой хирургическое вмешательство или лучевую терапию. В некоторых вариантах осуществления у пациента в анамнезе имеется гепатит. В некоторых вариантах осуществления гепатит представляет собой хронический гепатит В или гепатит С. В некоторых вариантах осуществления у пациента в анамнезе отсутствует гепатит.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак мочевого пузыря (*например*, уротелиальную карциному, плоскоклеточный рак, аденокарциному). В некоторых вариантах осуществления рак мочевого пузыря представляет собой люминальный папиллярный подтип рака мочевого пузыря.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой глиобластому или рак легких.

В некоторых вариантах осуществления рак печени представляет собой холангиоцеллюлярную карциному (*например*, внутripеченочную, внутpигрудную или перихилиярную, дистальную внепеченочную). В контексте данного документа холангиоцеллюлярная карцинома представляет собой то же самое, что холангиокарцинома или рак желчных протоков. В некоторых вариантах осуществления холангиокарцинома представляет собой распространенную или метастатическую холангиокарциному. В некоторых вариантах осуществления холангиокарцинома хирургически неоперабельна. В некоторых вариантах осуществления холангиокарцинома является внутripеченочной. В некоторых вариантах осуществления холангиокарцинома является внепеченочной.

Другие виды рака, поддающиеся лечению посредством способов, представленных в настоящем документе, включают опухоли глаза, глиобластома, меланому, рабдосаркому, лимфосаркому, лейомиосаркому, уротелиальную карциному (*например*, мочеочника, уретры, мочевого пузыря, урахуса) и остеосаркому.

Способы по настоящему раскрытию также применяют для лечения метастатических видов рака, особенно метастатических видов рака, которые экспрессируют PD-L1.

В некоторых вариантах осуществления заболевания и показания, которые поддаются лечению с помощью способов по настоящему изобретению, включают, помимо прочего, гематологические виды рака, виды рака головы и шеи, саркому, виды рака легких, виды рака желудочно-кишечного тракта, виды рака мочеполового тракта, виды рака печени, виды рака костей, виды рака нервной системы, виды гинекологического рака и виды рака кожи.

Иллюстративные гематологические виды рака, поддающиеся лечению посредством способов по настоящему изобретению, включают лимфомы и лейкозы, такие как острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), острый миелогенный лейкоз (ОМЛ), острый промиелоцитарный лейкоз (ОПЛ), хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ), малую лимфоцитарную лимфому (МЛЛ), хронический миелогенный лейкоз (ХМЛ), диффузную В-крупноклеточную лимфому (ДБКЛ), мантийно-клеточную лимфому (МКЛ), лимфому маргинальной зоны (ЛМЗ), неходжкинскую лимфому (включая рецидивирующую или рефрактерную НХЛ), фолликулярную лимфому (ФЛ), лимфому Ходжкина, лимфобластную лимфому, миелопролиферативные заболевания (*например*, первичный миелофиброз (ПМФ), истинную полицитемию (ПВ), эссенциальный тромбоцитоз (ЭТ)), синдром миелодисплазии (МДС), Т-клеточную острую лимфобластную лимфому (Т-ОЛЛ), множественную миелому, кожную Т-клеточную лимфому, периферическую Т-клеточную лимфому, макроглобулинемию Вальденстрема, волосатоклеточную лимфому, хроническую миелогенную лимфому и лимфому Беркитта.

Иллюстративные виды саркомы, поддающиеся лечению посредством способов, раскрытых в настоящем изобретении, включают хондросаркому, саркому Юинга, остеосаркому, рабдомиосаркому, ангиосаркому, фибросаркому, липосаркому, миксому,

рабдомиому, рабдосаркому, фиброму, липому, гарматоу и тератому.

Иллюстративные виды рака легких, поддающиеся лечению посредством способов, раскрытых в настоящем изобретении, включают немелкоклеточный рак легких (НМРЛ), мелкоклеточный рак легких, бронхогенную карциному (плоскоклеточную, недифференцированную мелкоклеточную, недифференцированную крупноклеточную, аденокарциному), альвеолярную (бронхиолярную) карциному, бронхиальную аденому, хондроматозную гамартому и мезотелиому.

Иллюстративные виды рака желудочно-кишечного тракта, поддающиеся лечению посредством способов, раскрытых в настоящем изобретении, включают рак пищевода (плоскоклеточный рак, аденокарциному, лейомиосаркому, лимфому), желудка (карциному, лимфому, лейомиосаркому), поджелудочной железы (протоковую аденокарциному, инсулиному, глюкагоному, гастриному, карциноидные опухоли, випому), тонкой кишки (аденокарциному, лимфому, карциноидные опухоли, саркому Капоши, лейомиому, гемангиому, липому, нейрофиброму, фиброму), толстой кишки (аденокарциному, тубулярную аденому, ворсинчатую аденому, гамартому, лейомиому), колоректальный рак, рак желчных протоков (холангиокарциному).

Иллюстративные виды рака мочеполового тракта, поддающиеся лечению посредством способов, раскрытых в настоящем изобретении, включают рак почки (аденокарциному, опухоль Вильмса [нефробластому], почечно-клеточный рак), мочевого пузыря и уретры (плоскоклеточный рак, переходно-клеточную карциному, аденокарциному, уротелиальную карциному), предстательной железы (аденокарциному, саркому) и яичка (семиному, тератому, эмбриональный рак, тератокарциному, хориокарциному, саркому, интерстициально-клеточный рак, фиброму, фиброаденому, аденоматоидные опухоли, липому).

Иллюстративные виды рака печени, поддающиеся лечению посредством способов, раскрытых в настоящем изобретении, включают гепатому (гепатоцеллюлярную карциному), холангиокарциному, гепатобластому, ангиосаркому, гепатоцеллюлярную аденому и гемангиому.

Иллюстративные виды рака кости, поддающиеся лечению посредством способов, раскрытых в настоящем изобретении, включают, например, остеогенную саркому (остеосаркому), фибросаркому, злокачественную фиброзную гистиоцитому, хондросаркому, саркому Юинга, злокачественную лимфому (ретикулумклеточную саркому), множественную миелому, хордому злокачественной гигантоклеточной опухоли, остеохондрому (костно-хрящевые экзостозы), доброкачественную хондрому, хондробластому, хондромиксофиброму, остеид-остеому и гигантоклеточные опухоли

Иллюстративные виды рака нервной системы, поддающиеся лечению посредством способов, раскрытых в настоящем изобретении, включают виды рака черепа (остеому, гемангиому, гранулему, ксантому, деформирующий остит), мозговых оболочек (менингиому, менингиосаркому, глиоматоз), головного мозга (астроцитому, медуобластому, глиому, эпендимому, герминому (пинелому), глиобластому,

мультиформную глиобластому, олигодендроглиому, шванному, ретинобластому, врожденные опухоли) и спинного мозга (нейрофиброму, менингиому, глиому, саркому), а также нейробластому, болезнь Лермитта-Дюкло, новообразования центральной нервной системы (ЦНС), первичную лимфому ЦНС и опухоль позвоночника.

Иллюстративные гинекологические виды рака, поддающиеся лечению посредством способов, раскрытых в настоящем изобретении, включают виды рака матки (карциному эндометрия), шейки матки (карциному шейки матки, предопухолевую дисплазию шейки матки), яичников (карциному яичников (серозную цистаденокарциному, муцинозную цистаденокарциному, неклассифицированную карциному), гранулезотеккаклеточные опухоли, опухоли из клеток Сертоли-Лейдига, дисгерминому, злокачественную тератому), вульвы (плоскоклеточную карциному, интраэпителиальную карциному, аденокарциному, фибросаркому, меланому), влагалища (светлоклеточную карциному, плоскоклеточную карциному, ботриоидную саркому (эмбриональную рабдомиосаркому) и фаллопиевых труб (карциному).

Иллюстративные виды рака кожи, поддающиеся лечению посредством способов, раскрытых в настоящем изобретении, включают меланому, базально-клеточную карциному, плоскоклеточную карциному, саркому Капоши, рак кожи из клеток Меркеля, родинки, диспластические невусы, липому, ангиому, дерматофиброму и келоиды.

Иллюстративные виды рака головы и шеи, поддающиеся лечению посредством способов, раскрытых в настоящем изобретении, включают глиобластому, меланому, рабдосаркому, лимфосаркому, остеосаркому, плоскоклеточный рак, аденокарциному, рак ротовой полости, рак гортани, рак носоглотки, рак носа и околоносовых органов, виды рака щитовидной железы и парашитовидных желез.

В некоторых вариантах изобретения предлагается способ лечения гепатоцеллюлярной карциномы у нуждающегося в этом пациента. В некоторых вариантах осуществления предлагается способ лечения рабдомиосаркомы, рака пищевода, рака молочной железы или рака головы или шеи у нуждающегося в этом пациента.

Описанные в данном документе способы включают лечение видов рака, например, солидных опухолей.

В некоторых вариантах осуществления солидная опухоль выбирается из рака кожи, рака легкого, лимфомы, саркомы, рака мочевого пузыря, рака мочеоточника, уретры и мочевого пузыря, рака желудка, рака шейки матки, рака печени, рака молочной железы, рака почки, плоскоклеточного рака, карциномы, колоректального рака, рака эндометрия, рака анального канала и опухоли с высокой микросателлитной нестабильностью (MSI-H), заболевания с дефицитом репарации несоответствия (dMMR) и/или положительного по мутации экзонуклеазного домена ДНК-полимеразы ϵ .

В некоторых вариантах осуществления солидная опухоль выбирается из холангиокарциномы, меланомы, немелкоклеточного рака легкого, мелкоклеточного рака легкого, лимфомы Ходжкина, уротелиальной карциномы, рака желудка, гепатоцеллюлярной карциномы, карциномы из клеток Меркеля, трижды негативного рака

молочной железы, почечно-клеточной карциномы, плоскоклеточной карциномы головы и шеи и колоректального рака.

В некоторых вариантах осуществления солидная опухоль выбирается из саркомы, рака головы и шеи, меланомы и мелкоклеточного рака легкого. В некоторых вариантах осуществления солидная опухоль представляет собой саркому. В некоторых вариантах осуществления солидная опухоль представляет собой рак головы и шеи. В некоторых вариантах осуществления солидная опухоль представляет собой меланому. В некоторых вариантах осуществления солидная опухоль представляет собой мелкоклеточный рак легкого.

В контексте настоящего документа термины «индивидуум» или «пациент», используемые как синонимы, относятся к любому животному, включая млекопитающих, предпочтительно мышей, крыс, других грызунов, кроликов, собак, кошек, свиней, крупного рогатого скота, овец, лошадей, или приматам и наиболее предпочтительно к людям.

В контексте данного документа фраза «терапевтически эффективное количество» относится к количеству активного соединения или фармацевтического средства, которое вызывает биологический или лекарственный ответ, который требуется в ткани, системе, животном, индивидууме или человеке исследователем, ветеринаром, врачом или другим клиницистом.

В контексте настоящего документа термин «лечащий» или «лечение» относится к одному или более из (1) ингибирования заболевания; например, ингибирования заболевания, состояния или расстройства у индивидуума, который ощущает или у которого наблюдаются патологические или симптоматические признаки заболевания, состояния или расстройства (*т. е.* прекращение дальнейшего развития патологических и/или симптоматических признаков); и (2) ослабления заболевания; например, ослабления заболевания, состояния или расстройства у индивидуума, который ощущает или у которого наблюдаются патологические или симптоматические признаки заболевания, состояния или расстройства (*т. е.* обратное развитие патологических и/или симптоматических признаков), такого как уменьшение тяжести заболевания. В некоторых вариантах осуществления термин «лечащий» или «лечение» относится к ингибированию или ослаблению заболевания.

В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению применяют для предупреждения или снижения риска развития любого из заболеваний, указанных в данном документе; *например*, предупреждение или снижение риска развития заболевания, состояния или расстройства у индивидуума, который может быть предрасположен к заболеванию, состоянию или расстройству, но еще не испытывает или не проявляет патологии или симптоматики заболевания, состояния или расстройства.

В контексте данного документа термин «совместное введение» или «одновременное введение» относится к введению пемигатиниба и одного или более дополнительных лекарственных средств (*например*, соторасиба) одновременно или почти

одновременно. В некоторых вариантах осуществления одно или более дополнительных лекарственных средств представляют собой адаграсиб. Например, пемигатиниб можно вводить, *например*, в тот же день, в течение недели или в течение месяца, что и одно или более дополнительных лекарственных средств. В некоторых вариантах осуществления одно или более дополнительных лекарственных средств вводят между введениями пемигатиниба.

В контексте данного документа термин «терапия» относится к введению соединения, которое подходит для лечения рака. Например, терапия может относиться к введению пемигатиниба для лечения рака.

В контексте данного документа, если не указано иное, термин «около», если он используется в связи с числовым значением или диапазоном значений, указывает, что значение или диапазон значений могут отклоняться до степени, которую специалист с обычной квалификацией в данной области считает разумной. В частности, термин «около» при использовании в данном контексте указывает, что числовое значение или диапазон значений может варьировать на 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2% или 0,1% от указанного значения или диапазона значений.

В контексте данного документа термины «рак» и «карцинома» являются синонимами.

В контексте данного документа «клетка» означает клетку, которая представляет собой *in vitro*, *ex vivo* или *in vivo*. В некоторых вариантах осуществления клетка *ex vivo* может быть частью образца ткани, вырезанного из организма, такого как млекопитающее. В некоторых вариантах осуществления клетка *in vitro* может представлять собой клетку в клеточной культуре. В некоторых вариантах осуществления клетка *in vivo* представляет собой клетку, живущую в организме, таком как млекопитающее.

В контексте данного документа термин «приведение в контакт» относится к объединению указанных фрагментов в *in vitro* системе или в *in vivo* системе. Например, «связывание» фермента FGFR с ингибитором FGFR1, *например*, пемигатинибом, включает введение описанного в данном документе ингибитора FGFR1 индивидууму или пациенту, такому как человек, имеющему FGFR, а также, например, введение ингибитора FGFR1 в образец, содержащий клеточный или очищенный препарат, содержащий фермент FGFR. В качестве дополнительного примера, «приведение в контакт» KRAS с ингибитором KRAS, описанным в настоящем документе, включает введение ингибитора KRAS, описанного в настоящем документе, индивидууму или пациенту, такому как человек, имеющему KRAS, а также, например, введение ингибитора KRAS, описанного в настоящем документе, в образец, содержащий клеточный или очищенный препарат, содержащий KRAS.

Фраза «фармацевтически приемлемый» используется в данном документе для обозначения тех соединений, материалов, композиций и/или лекарственных форм, которые, в пределах здравого медицинского заключения, подходят для использования в контакте с тканями человека и животных без чрезмерной токсичности, раздражения,

аллергической реакции, иммуногенности или других проблем или осложнений, соизмеримых с разумным соотношением польза/риск.

Используемая в данном документе фраза «фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество» относится к фармацевтически приемлемому материалу, композиции или среде-носителю, такому как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, растворитель или инкапсулирующий материал. Вспомогательные вещества или носители, как правило, безопасны, нетоксичны, не являются ни биологически, ни иным образом нежелательными и включают вспомогательные вещества или носители, которые приемлемы для ветеринарного применения, а также для фармацевтического применения человеком. В одном варианте осуществления каждый компонент является «фармацевтически приемлемым», как определено в данном документе. См., например, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 21st ed.; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, Pa., 2005; *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 6th ed.; Rowe et al., Eds.; The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2009; *Handbook of Pharmaceutical Additives*, 3rd ed.; Ash and Ash Eds.; Gower Publishing Company: 2007; *Pharmaceutical Preformulation and Formulation*, 2nd ed.; Gibson Ed.; CRC Press LLC: Boca Raton, Fla., 2009.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая соль ингибитора FGFR1, раскрытая в настоящем документе, используется в способах и комбинированной терапии, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая соль пемигатиниба используется в способах и комбинированной терапии, описанных в настоящем документе. Солевые формы пемигатиниба описаны в публикации США № 2019/0337948. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая соль ингибитора KRAS, раскрытая в настоящем документе, используется в способах и комбинированной терапии, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая соль соторасиба используется в способах и комбинированной терапии, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая соль адаграсиба используется в способах и комбинированной терапии, описанных в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления твердые формы (например, кристаллические формы) ингибитора FGFR1, раскрытые в настоящем документе, используются в способах и комбинированной терапии, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления твердые формы (например, кристаллические формы) пемигатиниба также можно использовать в способах и комбинированной терапии, описанных в настоящем документе. Твердые формы пемигатиниба и способы получения твердых форм пемигатиниба описаны в публикации США № 2020/0002338. В некоторых вариантах осуществления твердые формы (например, кристаллические формы) ингибитора KRAS, раскрытые в настоящем документе, используются в способах и комбинированной терапии, описанных в настоящем

документе. В некоторых вариантах осуществления твердые формы (*например*, кристаллические формы) соторасиба также можно использовать в способах и комбинированной терапии, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления твердые формы (*например*, кристаллические формы) адаграсиба также можно использовать в способах и комбинированной терапии, описанных в настоящем документе.

Следует понимать, что некоторые признаки настоящего изобретения, которые в целях ясности описаны в контексте отдельных вариантов осуществления, также могут быть представлены в комбинации в одном варианте осуществления (хотя подразумевается, что варианты осуществления можно комбинировать, как если бы они были записаны в многократно зависимой форме). И наоборот, различные признаки настоящего изобретения, которые для краткости описаны в контексте одного варианта осуществления, также могут быть предоставлены по отдельности или в любой подходящей комбинации.

Комбинированная терапия с дополнительными средствами

Также в данном документе представлен способ лечения рака у пациента, включающий введение указанному пациенту

- (i) пемигатиниба или его фармацевтически приемлемой соли;
- (ii) ингибитора KRAS, описанного в данном документе; и
- (iii) одного или более дополнительных терапевтических средств.

Также в данном документе представлен способ лечения рака у пациента, включающий введение указанному пациенту

- (i) пемигатиниба или его фармацевтически приемлемой соли;
- (ii) соторасиба или его фармацевтически приемлемой соли; и
- (iii) одного или более дополнительных терапевтических средств.

Также в данном документе представлен способ лечения рака у пациента, включающий введение указанному пациенту

- (i) пемигатиниба или его фармацевтически приемлемой соли;
- (ii) адаграсиба или его фармацевтически приемлемой соли; и
- (iii) одного или более дополнительных терапевтических средств.

Иллюстративные дополнительные терапевтические средства изложены ниже.

I. Терапия рака

На рост и выживание раковых клеток может влиять дисфункция нескольких сигнальных путей. Таким образом, для лечения таких состояний полезно комбинировать различные ингибиторы ферментов/белков/рецепторов, демонстрирующие разные предпочтения в отношении мишеней, активность которых они модулируют. Нацеливание на более чем один сигнальный путь (или более чем на одну биологическую молекулу, участвующую в данном сигнальном пути) может снизить вероятность возникновения лекарственной устойчивости в популяции клеток и/или снизить токсичность лечения.

Одно или более дополнительных фармацевтических средств, таких как, например,

химиотерапевтические средства, противовоспалительные средства, стероиды, иммунодепрессанты, иммуноонкологические средства, ингибиторы метаболических ферментов, ингибиторы хемокиновых рецепторов и ингибиторы фосфатазы, а также таргетная терапия, такая как Bcr-Abl, Flt-3, EGFR, HER2, JAK, c-MET, VEGFR, PDGFR, c-Kit, IGF-1R, RAF, FAK, CDK2, и ингибиторы киназы CDK4/6, такие как, например, описанные в WO 2006/056399, можно использовать в сочетании со способами лечения и схемами по настоящему изобретению для лечения рака и солидных опухолей. Другие средства, такие как терапевтические антитела, могут быть использованы в комбинации со способами и схемами лечения, раскрытых в настоящем документе, для лечения видов рака и солидных опухолей. Одно или более дополнительных фармацевтических средств можно вводить пациенту одновременно или последовательно.

Способы лечения, раскрытые в данном документе, можно использовать в комбинации с одним или более другими терапевтическими ингибиторами ферментов/белков/рецепторов для лечения заболеваний, таких как рак, и других заболеваний или расстройств, описанных в данном документе. Например, способы лечения и схемы по настоящему изобретению могут быть объединены с одним или более ингибиторами следующих киназ для лечения рака: Akt1, Akt2, Akt3, BCL2, CDK2, CDK4/6, TGF- β R, PKA, PKG, PKC, CaM-киназа, киназа фосфорилазы, MEKK, ERK, MAPK, mTOR, EGFR, HER2, HER3, HER4, INS-R, IDH2, IGF-1R, IR-R, KRAS, PDGF α R, PDGF β R, PI3K (альфа, бета, гамма, дельта, множественный или селективный), CSF1R, KIT, FLK-II, KDR/FLK-1, FLK-4, flt-1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, c-Met, PARP, Ron, Sea, TRKA, TRKB, TRKC, киназы TAM (Axl, Mer, Tyro3), FLT3, VEGFR/Flt2, Flt4, EphA1, EphA2, EphA3, EphB2, EphB4, Tie2, Src, Fyn, Lck, Fgr, Btk, Fak, SYK, FRK, JAK, ABL, ALK и B-Raf. Неограничивающие примеры ингибиторов, которые можно комбинировать со способами лечения и схемами по данному изобретению, для лечения рака включают ингибитор FGFR (FGFR1, FGFR2, FGFR3 или FGFR4, *например*, INCB62079), ингибитор EGFR (также известный как Erb-1 или HER-1; *например*, эрлотиниб, gefитиниб, вандетаниб, орсимертиниб, цетуксимаб, нецитумумаб или панитумумаб), ингибитор VEGFR или блокатор пути (*например*, бевацизумаб, пазопаниб, сунитиниб, сорафениб, акситиниб, регорафениб, понатиниб, кабозантиниб, вандетаниб, рамуцирумаб, ленватиниб, зив-афлиберцепт), ингибитор PARP (*например*, олапариб, рупариниб, велипариб или нирапариб), ингибитор JAK (JAK1 и/или JAK2, *например*, руксолитиниб или *барицитиниб*, *итацитиниб* (INCB39110), ингибитор LSD1 (*например*, INCB59872 и INCB60003), ингибитор TDO, ингибитор PI3K-дельта (*например*, INCB50465 или INCB50797), ингибитор PI3K-гамма, такой как селективный ингибитор PI3K-гамма, ингибитор Pim (*например*, INCB53914), ингибитор CSF1R, рецептора тирозинкиназы TAM (Tyro-3, Axl и Mer), антагонист аденозинового рецептора (*например*, антагонист рецептора A2a/A2b), ингибитор HPK1, ингибитор хемокинового рецептора (*например*, ингибитор CCR2 или CCR5), ингибитор фосфатазы SHP1/2, ингибитор гистондеацетилазы (HDAC), такой как ингибитор HDAC8, ингибитор ангиогенеза, ингибитор рецептора

интерлейкина, ингибиторы бромо и экстратерминальных членов семейства белков (например, ингибиторы бромодомена или ингибиторы ВЕТ, такие как INCB54329 и INCB57643), ингибиторы с-MET (*например*, капматиниб), антитело против CD19 (*например*, *тафаситамаб*), ингибитор ALK2 (*например*, INCB00928); или их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления способы лечения, описанные в данном документе, комбинируют с введением ингибитора PI3Kδ. В некоторых вариантах осуществления способы лечения, описанные в данном документе, комбинируют с введением ингибитора JAK. В некоторых вариантах осуществления способы лечения, описанные в настоящем документе, сочетаются с введением ингибитора JAK1 или JAK2 (*например*, барицитиниба или руксолитиниба). В некоторых вариантах осуществления способы лечения, описанные в данном документе, комбинируют с введением ингибитора JAK1. В некоторых вариантах осуществления способы лечения, описанные в данном документе, комбинируют с введением ингибитора JAK1, который является селективным по отношению к JAK2.

Примеры антител, которые можно вводить в составе комбинированной терапии, включают без ограничения трастузумаб (*например*, антитело против HER2), ранибизумаб (*например*, антитело против VEGF-A), бевацизумаб (AVASTIN™, *например*, антитело против VEGF), панитумумаб (*например*, антитело против EGFR), цетуксимаб (*например*, антитело против EGFR), ритуксан (*например*, антитело против CD20) и антитела, направленные на с-MET.

Одно или более из следующих средств можно вводить пациенту в комбинации со способами лечения по настоящему изобретению, которые представлены в виде неограничивающего перечня: цитостатическое средство, цисплатин, доксорубицин, таксотер, таксол, этопозид, иринотекан, камптозар, топотекан, паклитаксел, доцетаксел, эпотилоны, тамоксифен, 5-фторурацил, метотрексат, темозоломид, циклофосфамид, SCH 66336, R115777, L778,123, BMS 214662, IRESSA™ (гефитиниб), TARCEVA™ (эрлотиниб), антитела к EGFR, интрон, ара-С, адриамицин, цитоксан, гемцитабин, урациловый иприт, хлорметин, ифосфамид, мелфалан, хлорамбуцил, пипоброман, триэтиленмеламин, триэтилентоифосфорамина, бусульфан, кармустин, ломустин, стрептозоцин, дакарбазин, флоксуридин, цитарабин, 6-меркаптопурин, 6-тиогуанин, флударабина фосфат, оксалиплатин, лейковирин, ELOXATIN™ (оксалиплатин), пентостатин, винбластин, винкристин, виндезин, блеомицин, дактиномицин, даунорубицин, доксорубицин, эпирубицин, идарубицин, митрамицин, дезоксиокоформицин, митомицин-С, L-аспарагиназа, тенипозид 17-альфа-этинилэстрадиол, диэтилстильбестрол, тестостерон, преднизон, флуоксиместерон, дромостанолон пропионат, тестолактон, мегестолацетат, метилпреднизолон, метилтестостерон, преднизолон, триамцинолон, хлоротрианизен, гидроксипрогестерон, аминоклутетимид, эстрамустин, медроксипрогестеронацетат, леупролид, флутамид, торемифен, госерелин, карбоплатин, гидроксимочевина, амсакрин, прокарбазин, митотан, митоксантрон, левамизол, навельбен, анастразол, летразол, капецитабин, релоксафин,

дроломоксафин, гексузаметилмеламин, авастин, HERCEPTIN™ (трастузумаб), BEXXAR™ (тозитумомаб), VELCADE™ (бортезомиб), ZEVALIN™ (ибритумомаба тиуксетан), TRISENOX™ (триоксид мышьяка), XELODA™ (капецитабин), винорелбин, порфимер, ERBITUX™ (цетуксимаб), тиотепа, альтретамин, мелфалан, трастузумаб, лерозол, фульвестрант, эксеметастан, ифосфомид, ритуксимаб, C225 (цетуксимаб), кэмпас (алемтузумаб), клофарабин, кладрибин, афидиколон, ритуксан, сунитиниб, дазатиниб, тезацитабин, Sml1, флударабин, пентостатин, триапин, дидокс, тримидокс, амидокс, 3-AP и MDL-101731.

Способы и схемы лечения по настоящему изобретению могут дополнительно применяться в комбинации с другими способами лечения видов рака, например, химиотерапией, лучевой терапией, направленной на опухоль терапией, адьювантной терапией, иммунотерапией или хирургическим вмешательством. Примеры иммунотерапии включают лечение цитокинами (*например*, интерферонами, GM-CSF, G-CSF, IL-2), иммунотерапию CRS-207, противораковую вакцину, моноклональное антитело, биспецифическое или мультиспецифическое антитело, конъюгат антитело-лекарственное средство, перенос адоптивных Т-клеток, агонисты рецептора Toll, агонисты RIG-I, онколитическую виротерапию и иммуномодулирующие малые молекулы, включая талидомид или ингибитор JAK1/2, ингибитор PI3Kδ и т.п. Соединения можно вводить в комбинации с одним или более противораковыми лекарственными средствами, такими как химиотерапевтическое средство. Примеры химиотерапевтических средств включают любое из следующего: абареликс, альдеслейкин, алемтузумаб, алитретиноин, аллопуринол, альтретамин, анастрозол, триоксид мышьяка, аспарагиназу, азациитидин, бевацизумаб, бексаротен, барицитиниб, блеомицин, бортезомиб, бусульфан внутривенно, бусульфан перорально, калустерон, капецитабин, карбоплатин, кармустин, цетуксимаб, хлорамбуцил, цисплатин, кладрибин, хлорафабин, циклофосфамид, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин, дальтепарин натрия, дазатиниб, даунорубицин, децитабин, денилейкин, денилейкина дифтитокс, дексразоксан, доцетаксел, доксорубицин, дромостанолон пропионат, экулизумаб, эпакадостат, эпирубицин, эрлотиниб, эстрамустин, этопозида фосфат, этопозид, экземестан, фентанилцитрат, филграстим, флоксуридин, флударабин, фторурацил, фульвестрант, гефитиниб, гемцитабин, гемтузумаба озогамин, гозерелина ацетат, гистрелина ацетат, ибритумомаба тиуксетан, идарубицин, ифосфамид, иматиниба мезилат, интерферон альфа 2а, иринотекан, лапатиниба дитозилат, леналидомид, летрозол, лейковорин, лейпролида ацетат, левамизол, ломустин, меклорэтамин, мегестрола ацетат, мелфалан, меркаптопурин, метотрексат, метоксален, митомицин С, митотан, митоксантрон, нандролон фенпропионат, неларабин, нофетумомаб, оксалиплатин, паклитаксел, памидронат, панитимумаб, пэгаспаргаза, пегфилграстим, пеметрекседа динатрий, пентостатин, пипоброман, пликамицин, прокарбазин, хинакрин, расбуриказу, ритуксимаб, руксолитиниб, сорафениб, стрептозоцин, сунитиниб, сунитиниба малеат, тамоксифен, темозоломид, тенипозид, тестолактон, талидомид, тиогуанин, тиотэпу, топотекан,

торемифен, тозитумомаб, трастузумаб, третиноин, урациловый иприт, валрубицин, винбластин, винкристин, винорелбин, вориностат и золедронат.

Дополнительные примеры химиотерапевтических средств включают ингибиторы протеосом (*например*, бортезомиб), талидомид, ревлимид и средства, повреждающие ДНК, такие как мелфалан, доксорубицин, циклофосфамид, винкристин, этопозид, кармустин и тому подобное.

Примеры стероидов включают кортикостероиды, такие как дексаметазон или преднизон.

Примеры ингибиторов Vcr-Abl включают мезилат иматиниба (GLEEVECTM), нилотиниб, дазатиниб, босутиниб и понатиниб и фармацевтически приемлемые соли. Другие примеры подходящих ингибиторов Vcr-Abl включают соединения и их фармацевтически приемлемые соли видов и типов, раскрытых в патентах США № 5,521,184, WO 04/005281 и США № 60/578,491.

Примеры подходящих ингибиторов Flt-3 включают мидостаурин, лестуртиниб, линифаниб, сунитиниб, сунитиниб, малеат, сорафениб, хизартиниб, креноланиб, пакритиниб, тандутиниб, PLX3397 и ASP2215 и их фармацевтически приемлемые соли. Другие примеры подходящих ингибиторов Flt-3 включают соединения и их фармацевтически приемлемые соли, как описано в WO 03/037347, WO 03/099771 и WO 04/046120,

Примеры подходящих ингибиторов RAF включают дабрафениб, сорафениб и вемурафениб, а также их фармацевтически приемлемые соли. Другие примеры подходящих ингибиторов RAF включают соединения и их фармацевтически приемлемые соли, как описано в WO 00/09495 и WO 05/028444,

Пример подходящих ингибиторов FAK включает VS-4718, VS-5095, VS-6062, VS-6063, BI853520 и GSK2256098 и их фармацевтически приемлемые соли. Другие примеры подходящих ингибиторов FAK включают соединения и их фармацевтически приемлемые соли, как описано в WO 04/080980, WO 04/056786, WO 03/024967, WO 01/064655, WO 00/053595 и WO 01/014402.

Примеры подходящих ингибиторов CDK4/6 включают палбоциклиб, рибоциклиб, трилациклиб, лероциклиб и абемациклиб и их фармацевтически приемлемые соли. Другие примеры подходящих ингибиторов CDK4/6 включают соединения и их фармацевтически приемлемые соли, как описано в WO 09/085185, WO 12/129344, WO 11/101409, WO 03/062236, WO 10/075074 и WO 12/061156.

Способы лечения и схемы лечения по настоящему изобретению могут дополнительно использоваться в комбинации с одним или более другими ингибиторами киназ, включая иматиниб, особенно для лечения пациентов, имеющих резистентность к иматинибу или другим ингибиторам киназ.

В некоторых вариантах осуществления способы лечения по настоящему описанию можно использовать в комбинации с химиотерапевтическим средством при лечении рака, и они могут улучшить ответ на лечение по сравнению с ответом на одно

химиотерапевтическое средство без усиления его токсических эффектов. В некоторых вариантах осуществления способы лечения по настоящему описанию можно использовать в комбинации с химиотерапевтическим средством, предусмотренным в настоящем документе. Например, дополнительные фармацевтические средства, используемые при лечении множественной миеломы, могут включать без ограничения мелфалан, мелфалан плюс преднизон [MP], доксорубин, дексаметазон и велкейд (бортезомиб). Другие дополнительные средства, используемые при лечении множественной миеломы, включают ингибиторы киназ Bcr-Abl, Flt-3, RAF и FAK. В некоторых вариантах осуществления средство представляет собой алкилирующее средство, ингибитор протеасом, кортикостероид или иммуномодулирующее средство. Примеры алкилирующего средства включают циклофосфамид (CY), мелфалан (MEL) и бендамустин. В некоторых вариантах осуществления ингибитор протеасом представляет собой карфилзомиб. В некоторых вариантах осуществления кортикостероид представляет собой дексаметазон (DEX). В некоторых вариантах осуществления иммуномодулирующее средство представляет собой леналидомид (LEN) или помалидомид (POM). Аддитивные или синергетические эффекты являются желательными результатами комбинирования способов лечения по настоящему изобретению с дополнительным средством.

Способы лечения по настоящему изобретению можно комбинировать с антителом, которое связывается с PD-1 человека или PD-L1 человека, или его антигенсвязывающим фрагментом.

В некоторых вариантах осуществления кортикостероид, такой как дексаметазон, вводят пациенту в комбинации со способами лечения по настоящему изобретению, при этом дексаметазон вводят периодически, а не непрерывно.

Способы лечения, описанные в настоящем документе, можно комбинировать с другим иммуногенным средством, таким как раковые клетки, очищенные опухолевые антигены (включая рекомбинантные белки, пептиды и молекулы углеводов), клетки, а также клетки, трансфицированные генами, кодирующими иммуностимулирующие цитокины. Неограничивающие примеры противоопухолевых вакцин, которые можно применять, включают пептиды антигенов меланомы, такие как пептиды gp100, антигены MAGE, Trp-2, MART1 и/или тирозиназа, или опухолевые клетки, трансфицированные для экспрессии цитокина GM-CSF.

Способы лечения, описанные в данном документе, можно применять в комбинации с протоколом вакцинации для лечения рака. В некоторых вариантах осуществления опухолевые клетки трансдуцируют для экспрессии GM-CSF. В некоторых вариантах осуществления противоопухолевые вакцины включают белки вирусов, вызывающих рак человека, таких как вирусы папилломы человека (HPV), вирусы гепатита (HBV и HCV) и вирус саркомы герпеса Капоши (KHSV). В некоторых вариантах осуществления способы и схемы лечения по настоящему изобретению можно применять в комбинации с опухолеспецифическим антигеном, таким как белки теплового шока, выделенные из самой опухолевой ткани. В некоторых вариантах осуществления способы лечения,

описанные в данном документе, можно комбинировать с иммунизацией дендритных клеток для активации сильных противоопухолевых ответов.

Способы и схемы лечения по настоящему изобретению можно применять в комбинации с биспецифическими макроциклическими пептидами, которые нацеливают эффекторные клетки, экспрессирующие рецептор Fe альфа или Fe гамма, на опухолевые клетки. Способы и схемы лечения по настоящему изобретению также можно комбинировать с макроциклическими пептидами, которые активируют иммунный ответ хозяина.

В некоторых других вариантах осуществления способы лечения по настоящему изобретению комбинируют с введением других терапевтических средств пациенту до, во время и/или после трансплантации костного мозга или трансплантации стволовых клеток. Способы и схемы лечения по настоящему изобретению можно применять в комбинации с трансплантацией костного мозга для лечения разнообразных опухолей гематопоетической природы.

Когда пациенту вводят более одного фармацевтического средства, как описано в любом из приведенных выше вариантов осуществления, их можно вводить одновременно, по отдельности, последовательно или в комбинации (*например*, для более чем двух средств).

Способы безопасного и эффективного введения большинства этих химиотерапевтических средств известны специалистам в данной области техники. Кроме того, их применение описано в стандартной литературе. Например, введение многих химиотерапевтических средств описано в публикации «Physicians' Desk Reference» (PDR, *например*, 1996 edition, Medical Economics Company, Монтвейл, штат Нью-Джерси), описание которой включено в настоящий документ в полном объеме посредством ссылки.

II. Терапевтические средства, воздействующие на иммунные контрольные точки

Способы лечения, описанные в настоящем изобретении, можно использовать в комбинации с одним или более ингибиторами иммунных контрольных точек для лечения заболеваний, таких как виды рака или инфекции. Примеры ингибиторов иммунных контрольных точек включают ингибиторы против молекул иммунных контрольных точек, таких как CBL-B, CD20, CD28, CD40, CD70, CD122, CD96, CD73, CD47, CDK2, GITR, CSF1R, JAK, PI3K дельта, PI3K гамма, TAM, аргиназа, HPK1, CD137 (также известная как 4-1BB), ICOS, A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, LAG3, TIM3, TLR (TLR7/8), TIGIT, CD112R, VISTA, PD-1, PD-L1 и PD-L2. В некоторых вариантах осуществления молекула иммунной контрольной точки представляет собой молекулу стимулирующую контрольную точку, выбранную из CD27, CD28, CD40, ICOS, OX40, GITR и CD137. В некоторых вариантах осуществления молекула иммунной контрольной точки представляет собой молекулу ингибирующую контрольную точку, выбранную из A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, IDO, KIR, LAG3, PD-1, TIM3, TIGIT и VISTA. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, можно применять в комбинации с одним или большим количеством средств, выбранных из

ингибиторов KIR, ингибиторов TIGIT, ингибиторов LAIR1, ингибиторов CD160, ингибиторов 2B4 и ингибиторов TGFR бета.

В некоторых вариантах осуществления способы лечения, описанные в данном документе, можно применять в комбинации с одним или большим количеством агонистов молекул иммунных контрольных точек, *например*, OX40, CD27, GITR и CD137 (также известная как 4-1BB).

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой антитело против PD1, антитело против PD-L1 или антитело против CTLA-4.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор PD-1 или PD-L1, *например*, моноклональное антитело против PD-1 или против PD-L1. В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-1 или против PD-L1 представляет собой ниволумаб, пембролизумаб, атезолизумаб, дурвалумаб, авелумаб, цемиплимаб, атезолизумаб, авелумаб, тислелизумаб, спартализумаб (PDR001), цетрелимуаb (JNJ-63723283), торипалимаб (JS001), камрелизумаб (SHR-1210), синтилимаб (IBI308), AB122 (GLS-010), AMP-224, AMP-514/MEDI-0680, BMS936559, JTX-4014, BGB-108, SHR-1210, MEDI4736, FAZ053, BCD-100, KN035, CS1001, BAT1306, LZM009, AK105, HLX10, SHR-1316, CBT-502 (TQB2450), A167 (KL-A167), STI-A101 (ZKAB001), СК-301, BGB-A333, MSB-2311, HLX20, TSR-042 или LY3300054. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PD-1 или PD-L1 представляет собой ингибитор, описанный в патентах США №№ 7,488,802, 7,943,743, 8,008,449, 8,168,757, 8,217,149 или 10,308,644; публикациях США №№ 2017/0145025, 2017/0174671, 2017/0174679, 2017/0320875, 2017/0342060, 2017/0362253, 2018/0016260, 2018/0057486, 2018/0177784, 2018/0177870, 2018/0179179, 2018/0179201, 2018/0179202, 2018/0273519, 2019/0040082, 2019/0062345, 2019/0071439, 2019/0127467, 2019/0144439, 2019/0202824, 2019/0225601, 2019/0300524 или 2019/0345170; или публикациях PCT №№ WO 03042402, WO 2008156712, WO 2010089411, WO 2010036959, WO 2011066342, WO 2011159877, WO 2011082400 или WO 2011161699, каждая из которых в полном объеме включена в настоящее описание посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PD-L1 представляет собой INCB086550.

В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой антитело против PD-1, *например*, моноклональное антитело против PD-1. В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-1 представляет собой ниволумаб, ретифанлимаб, пембролизумаб, цемиплимаб, спартализумаб, камрелизумаб, цетрелимаб, торипалимаб, синтилимаб, AB122, AMP-224, JTX-4014, BGB-108, BCD-100, BAT1306, LZM009, AK105, HLX10 или TSR-042. В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-1 представляет собой ниволумаб, пембролизумаб, цемиплимаб, спартализумаб, камрелизумаб, цетрелимаб, торипалимаб или синтилимаб. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело против PD-1 представляет собой пембролизумаб. В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-1 представляет собой

ниволумаб. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело против PD-1 представляет собой ретифанлимаб. В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-1 представляет собой цемиплимаб. В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-1 представляет собой спартализумаб. В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-1 представляет собой камрелизумаб. В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-1 представляет собой цетрелимаб. В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-1 представляет собой торипалимаб. В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-1 представляет собой синтилимаб. В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-1 представляет собой АВ122. В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-1 представляет собой АМР-224. В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-1 представляет собой JTX-4014. В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-1 представляет собой ВGB-108. В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-1 представляет собой BCD-100. В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-1 представляет собой ВАТ1306. В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-1 представляет собой LЗМ009. В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-1 представляет собой АК105. В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-1 представляет собой HLX10. В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-1 представляет собой TSR-042. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело против PD-1 представляет собой ниволумаб или пембролизумаб. В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-1 представляет собой SHR-1210. Другое(ие) противораковое(ые) средство(а) включает(ют) терапевтические антитела, такие как 4-1ВВ (*например*, урелумаб, утомилумаб). В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы контрольной точки иммунного ответа представляет собой ингибитор PD-L1, *например*, моноклональное антитело против PD-L1. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело против PD-L1 представляет собой атезолизумаб, авелумаб, дурвалумаб, тислелизумаб, ВMS-935559, MEDI4736, атезолизумаб (MPDL3280A; также известное как RG7446), авелумаб (MSB0010718C), FAZ053, KN035, CS1001, SHR-1316, СВТ-502, А167, STI-A101, СК-301, ВGB-A333, MSB-2311, HLX20 или LY3300054. В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-L1 представляет собой атезолизумаб, авелумаб, дурвалумаб или тислелизумаб. В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-L1 представляет собой атезолизумаб. В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-L1 представляет собой авелумаб. В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-L1 представляет собой дурвалумаб. В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-L1 представляет собой тислелизумаб. В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-L1 представляет собой ВMS-935559. В некоторых вариантах осуществления, антитело против PD-L1 представляет собой MEDI4736. В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-L1 представляет собой FAZ053. В некоторых вариантах осуществления

антитело против PD-L1 представляет собой KN035. В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-L1 представляет собой CS1001. В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-L1 представляет собой SHR-1316. В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-L1 представляет собой СBT-502. В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-L1 представляет собой A167. В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-L1 представляет собой STI-A101. В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-L1 представляет собой СК-301. В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-L1 представляет собой BGB-A333. В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-L1 представляет собой MSB-2311. В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-L1 представляет собой HLX20. В некоторых вариантах осуществления антитело против PD-L1 представляет собой LY3300054.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой малую молекулу, которая связывается с PD-L1, или ее фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой малую молекулу, которая связывается и интернализует PD-L1, или ее фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой соединение, выбранное из соединений, описанных в публикациях US 2018/0179201, US 2018/0179197, US 2018/0179179, US 2018/0179202, US 2018/0177784, US 2018/0177870, US сер. № 16/369,654 (подана 29 марта 2019 г.) и US сер. № 62/688,164, или его фармацевтически приемлемую соль, каждая из которых включена в данный документ в полном объеме посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор KIR, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 и TGFR бета.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор представляет собой MCLA-145.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор CTLA-4, *например*, антитело против CTLA-4. В некоторых вариантах осуществления антитело против CTLA-4 представляет собой ипилимумаб, тремелимумаб, AGEN1884 или CP-675,206.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор LAG3, *например*, антитело против LAG3. В некоторых вариантах осуществления антитело против LAG3 представляет собой BMS-986016, LAG525, INCAGN2385 или эфтилагимод альфа (IMP321).

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор CD73. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CD73 представляет собой олеклумаб.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор TIGIT. В некоторых вариантах

осуществления ингибитор TIGIT представляет собой OMP-31M32.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор VISTA. В некоторых вариантах осуществления ингибитор VISTA представляет собой JNJ-61610588 или CA-170.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор B7-H3. В некоторых вариантах осуществления ингибитор B7-H3 представляет собой эноблитузумаб, MGD009 или 8H9.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор KIR. В некоторых вариантах осуществления ингибитор KIR представляет собой лирилумаб или IPH4102.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор A2aR. В некоторых вариантах осуществления ингибитор A2aR представляет собой CPI-444.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор TGF-бета. В некоторых вариантах осуществления ингибитор TGF-бета представляет собой трабедерсен, галусертиниб или M7824.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор PI3K-гамма. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PI3K-гамма представляет собой IPI-549.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор CD47. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CD47 представляет собой Hu5F9-G4 или TTI-621.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор CD73. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CD73 представляет собой MEDI9447.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор CD70. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CD70 представляет собой кусатузумаб или BMS-936561.

В некоторых вариантах осуществления изобретения молекула ингибитора иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор TIM3, *например*, антитело против TIM3. В некоторых вариантах осуществления антитело против TIM3 представляет собой INCAGN2390, MBG453 или TSR-022.

В некоторых вариантах осуществления изобретения молекула ингибитора иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор CD20, *например*, антитело против CD20. В некоторых вариантах осуществления антитело против CD20 представляет собой обинутузумаб или ритуксимаб.

В некоторых вариантах осуществления агонист молекулы иммунной контрольной точки представляет собой агонист OX40, CD27, CD28, GITR, ICOS, CD40, TLR7/8 и CD137 (также известный как 4-1BB).

В некоторых вариантах осуществления агонист CD137 представляет собой урелумаб. В некоторых вариантах осуществления агонист CD137 представляет собой утомилумаб.

В некоторых вариантах осуществления агонист молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор GITR. В некоторых вариантах осуществления агонист GITR представляет собой TRX518, МК-4166, INCAGN1876, МК-1248, AMG228, BMS-986156, GWN323, MEDI1873 или MEDI6469. В некоторых вариантах осуществления агонист молекулы иммунной контрольной точки представляет собой агонист OX40, например, антитело-агонист OX40 или слитый белок OX40L. В некоторых вариантах осуществления антитело против OX40 представляет собой INCAGN01949, MEDI0562 (таволимаб), MOXR-0916, PF-04518600, GSK3174998, BMS-986178 или 9B12. В некоторых вариантах осуществления слитый белок OX40L представляет собой MEDI6383.

В некоторых вариантах осуществления агонист молекулы иммунной контрольной точки представляет собой агонист CD40. В некоторых вариантах осуществления агонист CD40 представляет собой CP-870893, ADC-1013, CDX-1140, SEA-CD40, RO7009789, JNJ-64457107, APX-005M или Chi Lob 7/4.

В некоторых вариантах осуществления агонист молекулы иммунной контрольной точки представляет собой агонист ICOS. В некоторых вариантах осуществления агонист ICOS представляет собой GSK-3359609, JTX-2011 или MEDI-570.

В некоторых вариантах осуществления агонист молекулы иммунной контрольной точки представляет собой агонист CD28. В некоторых вариантах осуществления агонист CD28 представляет собой терализумаб.

В некоторых вариантах осуществления агонист молекулы иммунной контрольной точки представляет собой агонист CD27. В некоторых вариантах осуществления агонист CD27 представляет собой варлилумаб.

В некоторых вариантах осуществления агонист молекулы иммунной контрольной точки представляет собой агонист TLR7/8. В некоторых вариантах осуществления агонист TLR7/8 представляет собой MEDI9197.

Соединения настоящего изобретения можно использовать в комбинации с биспецифическими антителами. В некоторых вариантах осуществления один из доменов биспецифического антитела нацелен на рецептор PD-1, PD-L1, CTLA-4, GITR, OX40, TIM3, LAG3, CD137, ICOS, CD3 или TGF β . В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело связывается с PD-1 и PD-L1. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело, которое связывается с PD-1 и PD-L1, представляет собой MCLA-136. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело связывается с PD-L1 и CTLA-4. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело, которое связывается с PD-L1 и CTLA-4, представляет собой AK104.

В некоторых вариантах осуществления соединения настоящего изобретения можно использовать в комбинации с одним или более ингибиторами метаболических ферментов.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор метаболического фермента представляет собой ингибитор IDO1, TDO или аргиназы. Примеры ингибиторов IDO1 включают эпикадостат, NLG919, BMS-986205, PF-06840003, IOM2983, RG-70099 и LY338196. Ингибиторы ингибиторов аргиназы включают INCB1158.

Как описано в данном документе, дополнительные соединения, ингибиторы, средства и т. п. могут быть объединены с соединением по настоящему изобретению в лекарственной форме для разового или непрерывного приема, или их можно вводить одновременно или последовательно в виде отдельных лекарственных форм.

Фармацевтические составы и лекарственные формы

При использовании в качестве фармацевтических препаратов соединения, описанные в настоящем документе, можно вводить в форме фармацевтических композиций, которые относятся к комбинации соединения, описанного в настоящем документе, и в меньшей степени одного фармацевтически приемлемого носителя. Данные композиции можно получать посредством способа, хорошо известного в области фармацевтики, и их можно вводить различными путями, в зависимости от того, требуется ли местное или системное лечение, а также от области, подлежащей лечению. Введение может быть местным (в том числе офтальмологическим и на слизистые оболочки, включая интраназальную, вагинальную и ректальную доставку), легочным (*например*, посредством ингаляции или вдвухания порошков или аэрозолей, в том числе с использованием небулайзера; внутритрахеальным, интраназальным, эпидермальным и трансдермальным), глазным, пероральным или парентеральным. Способы глазной доставки могут включать местное введение (глазные капли), субконъюнктивальную, периокулярную или интравитреальную инъекцию или введение с использованием баллонного катетера или офтальмологических вставок, хирургически помещаемых в конъюнктивальный мешок. Парентеральное введение включает внутривенное, внутриартериальное, подкожное, внутрибрюшинное внутримышечное введение или инъекцию или инфузию; или внутричерепное, *например* интратекальное или внутрижелудочковое введение. Парентеральное введение может осуществляться в виде единичной болюсной дозы или, например, непрерывно с помощью перфузионного насоса. Фармацевтические композиции и составы для местного введения могут включать трансдермальные пластыри, мази, лосьоны, крема, гели, капли, суппозитории, спреи, жидкости и порошки. Необходимыми или желательными могут быть традиционные фармацевтические носители, водные, порошковые или масляные основы, загустители и т. п.

Настоящее изобретение также включает фармацевтические композиции, которые содержат в качестве активного ингредиента ингибитор FGFR1 и/или ингибитор KRAS в зависимости от одного или более фармацевтически приемлемых носителей. При изготовлении описанных в данном документе композиций активный ингредиент обычно смешивают со вспомогательным веществом, разбавляют вспомогательным веществом или заключают в такой носитель в форме, например, капсулы, саше, бумаги или другого

контейнера. Если вспомогательное вещество служит разбавителем, оно может быть твердым, полутвердым или жидким материалом, который служит средой-носителем, носителем или средой для активного ингредиента. Таким образом, композиции могут находиться в форме таблеток, драже, порошков, пастилок, саше, крахмальных капсул, настоев, суспензий, эмульсий, растворов, сиропов, аэрозолей (твердых или в жидкой среде), мазей, содержащих, например, до 10% по массе активного соединения, мягких и твердых желатиновых капсул, суппозитория, стерильных инъекционных растворов и стерильных упакованных порошков.

Для получения состава активное соединение можно размалывать, чтобы обеспечить подходящий размер частиц, до объединения с другими ингредиентами. Если активное соединение по сути нерастворимо, его можно размалывать до получения частиц размером менее 200 меш. Если активное соединение по сути растворимо в воде, размер частиц можно регулировать измельчением для обеспечения по сути равномерного распределения в составе, *например*, около 40 меш.

Некоторые примеры подходящих вспомогательных средств включают в себя лактозу, декстрозу, сахарозу, сорбит, маннит, крахмалы, аравийскую камедь, фосфат кальция, альгинаты, трагакант, желатин, силикат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, поливинилпирролидон, целлюлозу, воду, сироп и метилцеллюлозу. Составы могут дополнительно содержать смазывающие средства, такие как тальк, стеарат магния и минеральное масло; смачивающие средства; эмульгирующие и суспендирующие средства; консерванты, такие как метил- и пропилгидроксibenзоаты; подсластители и ароматизаторы. Композиции, описанные в настоящем документе, могут быть составлены так, чтобы обеспечить быстрое, пролонгированное или отсроченное высвобождение активного ингредиента после введения пациенту с использованием процедур, известных в данной области техники.

Композиции могут быть составлены в виде единичной лекарственной формы, причем каждая доза содержит от около 1 до около 10 мг или около 5 мг активного ингредиента. В некоторых вариантах осуществления единичная лекарственная форма содержит около 2 мг активного ингредиента. В некоторых вариантах осуществления единичная лекарственная форма содержит около 1 мг активного ингредиента. Термин «единичные лекарственные формы» относится к физически дискретным единицам, пригодным в качестве разовых дозировок для субъектов-людей и других млекопитающих, при этом каждая единица содержит заранее заданное количество активного материала, рассчитанное для получения желаемого терапевтического эффекта, в ассоциации с подходящим фармацевтическим вспомогательным веществом.

Активное соединение может быть эффективно в широком интервале дозировок, и его, как правило, вводят в фармацевтически эффективном количестве. Однако понятно, что количество соединения, которое фактически вводят, обычно определяется врачом в соответствии с имеющимися обстоятельствами, в том числе состоянием, которое подвергается лечению, выбранным путем введения, конкретным вводимым соединением,

возрастом, весом и ответом конкретного пациента, тяжестью симптомов пациента и т. п.

Для получения твердых композиций, таких как таблетки, основной активный ингредиент смешивают с фармацевтическим вспомогательным веществом с образованием твердой предварительно составленной композиции, содержащей однородную смесь активного ингредиента. Если указано, что данные предварительно составленные композиции гомогенные, понимают, что активный ингредиент, как правило, диспергирован равномерно по всей композиции, так что композицию легко можно разделить на равно эффективные единичные лекарственные формы, такие как таблетки, драже и капсулы. Данный твердый предварительный состав затем разделяют на единичные лекарственные формы представленных выше типов, содержащие от, например, 0,1 до около 500 мг активного ингредиента по настоящему раскрытию.

В некоторых вариантах осуществления активный ингредиент представляет собой пемигатиниб. В некоторых вариантах осуществления пемигатиниб вводят перорально. В некоторых вариантах осуществления пемигатиниб вводят один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления пемигатиниб вводят в суточной дозе от около 1 мг до около 20 мг. В некоторых вариантах осуществления пемигатиниб вводят в суточной дозе от около 1 мг до около 5 мг. В некоторых вариантах осуществления пемигатиниб вводят в суточной дозе около 2 мг. В некоторых вариантах осуществления пемигатиниб вводят в виде таблетки. В некоторых вариантах осуществления таблетка содержит от около 0,5 мг до около 10 мг пемигатиниба. В некоторых вариантах осуществления таблетка содержит от около 0,5 мг до около 5 мг пемигатиниба. В некоторых вариантах осуществления таблетка содержит около 2 мг, около 4,5 мг, около 9 мг, около 13,5 мг или около 18 мг пемигатиниба. В некоторых вариантах осуществления таблетка содержит около 0,5 мг пемигатиниба. В некоторых вариантах осуществления таблетка содержит около 2 мг пемигатиниба. В некоторых вариантах осуществления таблетка содержит около 4,5 мг пемигатиниба. В некоторых вариантах осуществления таблетка содержит около 9 мг пемигатиниба. В некоторых вариантах осуществления таблетка содержит около 13,5 мг пемигатиниба. В некоторых вариантах осуществления таблетка содержит около 18 мг пемигатиниба.

Таблетки или драже по настоящему изобретению могут быть покрыты или модифицированы другим способом для получения лекарственной формы, обладающей преимуществом пролонгированного действия. Например, таблетка или драже может содержать внутренний компонент дозировки и внешний компонент дозировки, причем последний находится в форме оболочки для первого. Два компонента могут разделяться энтеросолюбильным слоем, который препятствует разложению в желудке и позволяет внутреннему компоненту попадать интактным в двенадцатиперстную кишку или высвободиться отсрочено. Для таких энтеросолюбильных слоев или покрытий можно применять различные материалы; такие материалы содержат ряд полимерных кислот и смеси полимерных кислот с такими материалами, как шеллак, цетиловый спирт и ацетат целлюлозы.

Жидкие формы, в которые могут быть включены пемигатиниб или композиции, как описано в данном документе, для перорального введения или путем инъекции включают в себя водные растворы, пригодным образом ароматизированные сиропы, водные или масляные суспензии и ароматизированные эмульсии с пищевыми маслами, такими как хлопковое масло, сезамовое масло, кокосовое масло или арахисовое масло, а также настои и подобные фармацевтические среды-носители.

Композиции для ингаляции или инсуффляции включают в себя растворы и суспензии в фармацевтически приемлемых водных или органических растворителях или их смесях и порошки. Жидкие или твердые композиции могут содержать подходящие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, описанные выше. В некоторых вариантах осуществления композиции вводят в дыхательные пути через рот или нос для местного или системного эффекта. Композиции можно распылять, используя инертные газы. Распыленные растворы можно вдыхать непосредственно из устройства для распыления, или устройство для распыления можно присоединить к маске для лица, кислородной палатке или дыхательному аппарату с перемежающимся положительным давлением. Растворы, суспензии или порошковые композиции можно вводить перорально или через нос, используя устройства, которые доставляют препарат соответствующим образом.

Количество соединения или композиции, вводимое пациенту, будет варьироваться в зависимости от того, что вводят, цели введения, как, например, профилактика или терапия, состояния пациента, способа введения и т. п. Для терапевтических целей композиции можно вводить пациенту, уже страдающему от заболевания, в количестве, достаточном для лечения или по меньшей мере частичного ослабления симптомов заболевания или его осложнений. Эффективные дозы будут зависеть от состояния заболевания, которое лечат, а также от решения лечащего врача в зависимости от таких факторов, как тяжесть заболевания, возраст, вес и общее состояние пациента и т. п.

Композиции, вводимые пациенту, могут находиться в форме фармацевтических композиций, описанных выше. Данные композиции могут быть стерилизованы обычными методами стерилизации или могут быть стерильно отфильтрованы. Водные растворы могут быть упакованы для применения как есть или лиофилизированы, при этом лиофилизированный препарат объединяют со стерильным водным носителем перед введением. Значение pH составов соединений обычно составляет от 3 до 11, более предпочтительно от 5 до 9 и наиболее предпочтительно от 7 до 8. Следует понимать, что применение некоторых из вышеупомянутых вспомогательных веществ, носителей или стабилизаторов приведет к образованию фармацевтических солей.

Терапевтическая доза пемигатиниба может варьироваться в соответствии с, например, конкретным применением, для которого осуществляется лечение, способом введения соединения, состоянием здоровья и состоянием пациента и заключением лечащего врача. Доля или концентрация пемигатиниба в фармацевтической композиции могут варьироваться в зависимости от ряда факторов, в том числе дозировки, химических

характеристик (*например*, гидрофобности) и пути введения. Например, пемигатиниб может предоставляться в водном физиологическом буферном растворе, содержащем от около 0,1 до около 10% масс./об. соединения, для парентерального введения. Некоторые типичные диапазоны доз составляют от около 1 мкг/кг до около 1 г/кг веса тела в день. В некоторых вариантах осуществления доза находится в диапазоне от около 0,01 мг/кг до около 100 мг/кг массы тела в день. Дозировка, вероятно, будет зависеть от таких переменных, как тип и степень прогрессирования заболевания или расстройства, общее состояние здоровья конкретного пациента, относительная биологическая эффективность выбранного соединения, состав вспомогательного вещества и путь его введения. Эффективные дозы можно экстраполировать из кривых доза-ответ, полученных из тест-систем *in vitro* или на животных моделях.

Пемигатиниб также может быть составлен в комбинации с одним или более дополнительными активными ингредиентами, которые могут включать любое фармацевтическое средство, такое как противовирусные средства, вакцины, антитела, иммунные усилители, иммунодепрессанты, противовоспалительные средства и т. п.

В некоторых вариантах осуществления активный ингредиент представляет собой соторасиб. Соторасиб, описанный в данном документе, можно вводить в виде фармацевтических композиций и по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества. В некоторых вариантах осуществления активный ингредиент представляет собой адаграсиб. Адаграсиб, описанный в данном документе, можно вводить в виде фармацевтических композиций и по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества. Данные композиции можно получать посредством способа, хорошо известного в области фармацевтики, и их можно вводить различными путями, в зависимости от того, требуется ли местное или системное лечение, а также от области, подлежащей лечению. Фармацевтические композиции могут быть в различных формах. Данные формы включают, например, жидкие, полутвердые и твердые лекарственные формы, такие как жидкие растворы (*например*, растворы для инъекций и инфузий), дисперсии или суспензии, таблетки, пилюли, порошки, липосомы и суппозитории. Предпочтительная форма может зависеть от предполагаемого пути введения и терапевтического применения. Как правило, композиции средств, описанных в данном документе, имеют форму таблеток.

Меченые соединения

Другой аспект настоящего раскрытия относится к меченым ингибиторам FGFR1, ингибиторам KRAS или к обоим, как описано в настоящем документе (радиоизотопно-меченые, флуоресцентно-меченные, изотопно-меченные и т. д.), которые могут быть полезны не только в способах визуализации, но и в анализах, как *in vitro* и *in vivo*.

Настоящее раскрытие дополнительно включает меченные изотопами ингибиторы FGFR1, ингибиторы KRAS или оба, как описано в настоящем документе. «Изотопно-» или «радиоизотопно-меченое» соединение представляет собой ингибитор FGFR1, ингибитор KRAS или оба, как описано в настоящем документе, где один или более атомов заменены

или замещены атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличающееся от атомной массы или массовое число, обычно встречающееся в природе (*m.e.* встречающееся в природе). Подходящие радионуклиды, которые могут быть включены в соединения настоящего изобретения, включают без ограничений ^2H (также обозначаемый как *D* для дейтерия), ^3H (также обозначаемый как *T* для трития), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I и ^{131}I . Например, один или более атомов водорода в соединении по настоящему изобретению могут быть заменены атомами дейтерия или необязательно замещены атомами дейтерия.

Один или более составляющих атомов ингибитора FGFR1, ингибитора KRAS или обоих можно заменить или заместить изотопами атомов в природном или неприродном избытке. В некоторых вариантах осуществления ингибитор FGFR1, ингибитор KRAS или оба включают по меньшей мере один атом дейтерия. Например, один или большее количество атомов водорода в соединении по настоящему изобретению можно заменять или замещать дейтерием. В некоторых вариантах осуществления указанное соединение включает два или большее количество атомов дейтерия. В некоторых вариантах осуществления соединения включает 1-2, 1-3, 1-4, 1-5 или 1-6 атомов дейтерия. В некоторых вариантах осуществления все атомы водорода в соединении могут быть заменены или замещены атомами дейтерия.

Синтетические способы включения изотопов в органические соединения известны в данной области техники (Deuterium Labeling in Organic Chemistry by Alan F. Thomas (New York, N.Y., Appleton-Century-Crofts, 1971; The Renaissance of H/D Exchange by Jens Atzrodt, Volker Derdau, Thorsten Fey and Jochen Zimmermann, Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 7744-7765; The Organic Chemistry of Isotopic Labelling by James R. Hanson, Royal Society of Chemistry, 2011). Меченые изотопами соединения можно применять в различных исследованиях, таких как ЯМР-спектроскопия, эксперименты по метаболизму и/или анализы.

Замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, может обеспечить определенные терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью, например, увеличенным временем полужизни *in vivo* или сниженными требованиями к дозе, и, следовательно, может быть предпочтительным в некоторых обстоятельствах (см., например, публикацию A. Kerekes et al. *J. Med. Chem.* 2011, 54, 201-210; R. Xu et al. *J. Label Compd. Radiopharm.* 2015, 58, 308-312). В частности, замещение в одном или более участках метаболизма может обеспечить одно или более терапевтических преимуществ.

Понятно, что «радиоизотопно-меченое» или «меченое соединение» представляет собой соединение, которое содержит по меньшей мере один радионуклид. В некоторых вариантах осуществления радионуклид выбран из группы, состоящей из ^3H и ^{14}C . В некоторых вариантах осуществления радионуклид выбран из группы, состоящей из ^{11}C , ^{18}F , ^{75}Br , ^{76}Br и ^{77}Br .

Наборы

Настоящее изобретение также включает фармацевтические наборы, применяемые, *например*, при лечении рака, которые включают один или более контейнеров, содержащих фармацевтическую композицию, содержащую терапевтически эффективное количество ингибитора FGFR1 и ингибитора KRAS, или любой из их вариантов осуществления. Такие наборы могут дополнительно включать один или более различных обычных компонентов фармацевтических наборов, таких как, *например*, контейнеры с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями, дополнительные контейнеры и *т. д.*, как будет очевидно специалистам в данной области техники. Инструкции в виде вкладышей или этикеток с указанием количества вводимых компонентов, рекомендации по применению и/или рекомендации по смешиванию компонентов также могут быть включены в набор.

ПРИМЕРЫ

Данное изобретение будет описано более подробно на конкретных примерах. Следующие ниже примеры предлагаются в иллюстративных целях и никоим образом не предназначены для ограничения изобретения. Специалисты в данной области легко узнают множество некритических параметров, которые могут быть изменены или модифицированы для получения по существу тех же результатов.

Пример А. Обработка ингибитором KRAS-G12C в мезенхимальноподобных клетках рака легкого повышало передачу нисходящих сигналов FGFR

Уровни белка FGFR1 и маркера нисходящей активации pFRS2a исследовали в указанных клеточных линиях, а также маркеры эпителиоподобных клеток (Е-кадгерин) и мезенхимоподобных клеток (виментин).

Мезенхимальноподобные клетки, на которые указывает низкий уровень Е-кадгерина и высокая экспрессия виментина, включая LU99, H1792 и SW1573, демонстрировали более высокие уровни FGFR1 и pFRS2a по сравнению с H358, который представляет собой эпителиоподобную клеточную линию, экспрессирующую высокий уровень Е-кадгерина и низкий уровень виментина.

В клетках LU99 50 нМ ингибитора KRAS G12C (AMG510 или соединение 2) повышали уровень белка pFRS2a, а пемигатиниб, но не ингибитор FGFR2/3, соединение 1, ингибировал уровень pFRS2a в случае ингибитора KRAS.

На фиг. 1А показаны вестерн-блоттинги FGFR1, pFRS2a, Е-кадгерина, виментина и бета-актина для четырех указанных клеточных линий.

На фиг. 1В показаны вестерн-блоттинги pFRS2a и бета-актина в клеточном лизате LU99 при указанной обработке.

Способы:

Клетки высевали в обработанные 6-луночные планшеты Corning для тканевых культур в среде RPMI с 10% FBS из расчета 6×10⁵ клеток/лунку. Через 48 часов клетки собирали для вестерн-блоттинга (А) или обрабатывали указанными соединениями в течение 90 часов при 37°C, 5% CO₂. Клетки промывали PBS и лизировали 1х лизирующим буфером (Cell Signaling №9803) с ингибиторами протеазы и фосфатазы. Двадцать пять мкг

лизатов общего белка подвергали SDS-PAGE и анализу иммуноблоттинга с использованием антител от Cell Signaling Technology.

В заключение, мезенхимальноподобные раковые клетки демонстрируют повышенную передачу сигналов FGFR1; и само по себе ингибирование KRAS G12C приводило к усилению передачи сигналов FGFR1. Комбинация ингибитора KRAS G12C с ингибитором FGFR1 пемигатинибом, но не с ингибитором FGFR2/3, соединением 1, ингибировала активацию пути FGFR1, вызванную ингибитором KRAS G12C.

Пример В. Комбинация соединения 2 и пемигатиниба, но не соединения 1, максимизировала ингибирование передачи сигналов pERK в клетках LU99.

Путь MEK-ERK является основным нисходящим сигнальным путем раковых клеток с мутацией KRAS G12C, обеспечивающим выживание и пролиферацию. Таким образом, влияние на фосфор-ERK (pERK) оценивали при обработке ингибитором KRAS G12C и ингибитором FGFR.

Клетки LU99 обрабатывали 100 нМ соединения 2, пемигатиниба, соединения 1 или комбинации по показаниям в течение 24 часов, а также с 1 нг/мл рекомбинантного человеческого FGF (rhFGF) или без него перед сбором лизата. Передача сигналов pERK и pFRS2a повышалась после обработки hrFGF в дозе 1 нг/мл. Со стимуляцией rhFGF или без нее уровень pFRS2a повышался после обработки соединением 2; и комбинация соединения 2 и пемигатиниба полностью ингибировала передачу сигналов pERK.

На **фиг. 2** показаны вестерн-блоттинги pERK, pFRS2a и бета-актина в клетках LU99, обработанных ингибитором KRAS G12C, соединением 2, с пемигатинибом или соединением 1 или без них, в течение 24 часов.

Способы:

Клетки высевали в обработанные 6-луночные планшеты Corning для тканевых культур в среде RPMI с 10% FBS из расчета 6×10^5 клеток/лунку. Через 48 часов клетки обрабатывали указанными соединениями в течение 24 часов при 37°C, 5% CO₂. rhFGF-basic (R&D Systems 233-FB) добавляли в концентрации 1 нг/мл в течение 15 минут в конце эксперимента, как указано. Клетки промывали PBS и лизировали 1x лизирующим буфером (Cell Signaling №9803) с ингибиторами протеазы и фосфатазы. Двадцать пять мкг лизатов общего белка подвергали SDS-PAGE и анализу иммуноблоттинга с использованием следующих антител, передающих сигнал клетки: pERK (№4370), фосфо-FRS2a (№3861) и бета-актин (№12620).

Таким образом, в мезенхимальноподобных клетках, таких как LU99, ингибирование KRAS G12C не полностью ингибирует нисходящую передачу сигналов pERK; однако комбинация ингибитора KRAS G12C с ингибитором FGFR1 может полностью обеспечить ингибирование пути pERK.

Пример С. Линии мезенхимальноподобных клеток демонстрируют повышенный синергический эффект по сравнению с линиями эпителиоподобных клеток с ингибированием пемигатинибом+G12C.

Эффект *in vitro* от комбинирования ингибитора FGFR1 пемигатиниба с

ингибитором KRAS G12C, выбранным из AMG-510, соединения 3 или соединения 4, оценивали на различных клеточных линиях, что указывает на более высокий синергический эффект в мезенхимальноподобных клеточных линиях, чем был продемонстрирован в эпителиальных клеточных линиях.

Таблица 1: Таблица средних показателей Блесса, наблюдаемых во время исследования *in vitro* шести клеточных линий с комбинацией ингибитора FGFR1 пемигатиниба и нескольких ингибиторов KRAS G12C, включая AMG-510, соединения 3 и соединения 4.

Клеточная линия	Ткань	Тип	Ингибитор KRAS	Средн. оценка Блесса
H358	Легкое	Эпителиальн.	AMG-510	3,7
H358	Легкое	Эпителиальн.	Соед. 4	-3
H358	Легкое	Эпителиальн.	Соед. 3	3,8
SW-837	КРР	Эпителиальн.	AMG-510	-7,7
SW-837	КРР	Эпителиальн.	Соед. 4	-11,7
SW-837	КРР	Эпителиальн.	Соед. 3	0,9
Calu-1	Легкое	Мезенхимальные	AMG-510	11,2
Calu-1	Легкое	Мезенхимальные	Соед. 4	-9,9
Calu-1	Легкое	Мезенхимальные	Соед. 3	8,7
HCC-44	Легкое	Мезенхимальные	AMG-510	4,4
HCC-44	Легкое	Мезенхимальные	Соед. 4	4,7
HCC-44	Легкое	Мезенхимальные	Соед. 3	5,8
SW-1573	Легкое	Мезенхимальные	AMG-510	25,9
SW-1573	Легкое	Мезенхимальные	Соед. 4	17
SW-1573	Легкое	Мезенхимальные	Соед. 3	18,6
H1792	Легкое	Мезенхимальные	AMG-510	26,7
H1792	Легкое	Мезенхимальные	Соед. 4	30
H1792	Легкое	Мезенхимальные	Соед. 3	28,5

Способы:

Клетки высевали в среду RPMI с 10% HI FBS с плотностью 500 клеток/лунку в белые планшеты Greiner с прозрачным дном, 384-луночные, обработанные тканевой культурой, содержащие комбинированные матрицы соединения 10×10. Планшеты инкубировали при 37°C, 5% CO₂ в течение 5 дней. В день 5 в планшеты добавляли реагент Cell Titer Glo и определяли люминесценцию АТФ с использованием считывающего устройства Pherastar FSX. Оценку синергии комбинированного эффекта рассчитывали с использованием модели оценки Блесса, причем оценка Блесса= $Y_{ab} - (Y_a + Y_b - (Y_a Y_b)) \times 100$,

где Y_a и Y_b - монотерапия. Оценки Бласса более 20 являются сильно синергичными, а более высокие оценки Бласса указывают на более высокий уровень синергизма.

Таким образом, в мезенхимальноподобных клетках, но не в эпителиальноподобных мутированных клетках KRAS G12C, комбинация ингибитора FGFR1 пемигатиниба с ингибитором KRAS G12C (*m.e.* AMG-510, соединением 3 или соединением 4) синергически ингибировала пролиферацию клеток.

Пример D. Синергический эффект, наблюдаемый в клеточных линиях с комбинацией ингибиторов FGFR и KRAS G12C.

Эффект *in vitro* от комбинирования соединения 3 ингибитора KRAS G12 с ингибитором FGFR пемигатинибом, соединением 1, TAS-120, эрдафитинибом или BGJ398 оценивали на различных клеточных линиях, что указывает на более высокий синергический эффект в мезенхимальноподобных клеточных линиях по сравнению с эпителиальноподобными клеточными линиями.

Таблица 2: Таблица средних оценок Бласса, наблюдаемых *in vitro* при исследовании четырех клеточных линий с комбинацией соединения 3 ингибитора KRAS G12 и нескольких ингибиторов FGFR, включая соединение 1, TAS-120, эрдафитиниб или BGJ398.

Клеточная линия	Ткань	Тип	Ингибитор KRAS	Ингибитор FGFR	Средн. оценка Бласса
H358	Легкое	Эпителиальн.	Соед. 3	Пемигатиниб	1,4
H358	Легкое	Эпителиальн.	Соед. 3	Соед. 1	3
H358	Легкое	Эпителиальн.	Соед. 3	TAS-120	3,3
H358	Легкое	Эпителиальн.	Соед. 3	Эрдафитиниб	4,4
H358	Легкое	Эпителиальн.	Соед. 3	BGJ398	-0,8
H1792	Легкое	Мезенхимальные	Соед. 3	Пемигатиниб	24,2
H1792	Легкое	Мезенхимальные	Соед. 3	Соед. 1	1,9
H1792	Легкое	Мезенхимальные	Соед. 3	TAS-120	17,4
H1792	Легкое	Мезенхимальные	Соед. 3	Эрдафитиниб	12,9
H1792	Легкое	Мезенхимальные	Соед. 3	BGJ398	11,2
SW-1573	Легкое	Мезенхимальные	Соед. 3	Пемигатиниб	19,3
SW-1573	Легкое	Мезенхимальные	Соед. 3	Соед. 1	3,1
SW-1573	Легкое	Мезенхимальные	Соед. 3	TAS-120	6,6
SW-1573	Легкое	Мезенхимальные	Соед. 3	Эрдафитиниб	7,9
SW-1573	Легкое	Мезенхимальные	Соед. 3	BGJ398	7,5
LU-99	Легкое	Мезенхимальные	Соед. 3	Пемигатиниб	44,8
LU-99	Легкое	Мезенхимальные	Соед. 3	Соед. 1	13,3

LU-99	Легкое	Мезенхимальные	Соед. 3	TAS-120	22
LU-99	Легкое	Мезенхимальные	Соед. 3	Эрдафитиниб	34,7
LU-99	Легкое	Мезенхимальные	Соед. 3	BGI398	31,9

Способы:

Клетки высевали в среду RPMI с 10% HI FBS с плотностью 500 клеток/лунку в белые планшеты Greiner с прозрачным дном, 384-луночные, обработанные тканевой культурой, содержащие комбинированные матрицы соединения 10×10. Планшеты инкубировали при 37°C, 5% CO₂ в течение 5 дней. В день 5 в планшеты добавляли реагент Cell Titer Glo и определяли люминесценцию ATP с использованием считывающего устройства Pherastar FSX. Оценку синергии комбинированного эффекта рассчитывали с использованием модели оценки Блисса, причем оценка Блисса= $Y_{ab} - (Y_a + Y_b - (Y_a Y_b)) \times 100$, где Y_a и Y_b - монотерапия. Оценки Блисса более 20 являются сильно синергичными, а более высокие оценки Блисса указывают на более высокий уровень синергизма.

Таким образом, в мезенхимальноподобных, но не эпителиальноподобных мутированных клетках KRAS G12C комбинация ингибитора FGFR1 пемигатиниба с ингибиторами KRAS G12C синергически ингибировала пролиферацию клеток. Соединение 1, которое является селективным ингибитором FGFR2/3, не проявляло синергизма с ингибитором KRAS G12C во всех клеточных линиях, что указывает на то, что пемигатиниб в основном действует через рецептор FGFR1.

Пример Е. Комбинированный эффект пемигатиниба с AMG510, что приводит к усилению контроля роста опухоли in vivo.

Модель ксенотрансплантата LU99

Эффект in vivo от комбинирования ингибитора FGFR1 пемигатиниба и ингибитора KRAS G12C AMG510 оценивали на модели ксенотрансплантата LU99 модели рака легких (JCRB0080, JCRB) (фиг. 3) у самок бестимусных мышей NCr возрастом 6-8 недель (Taconic). Пемигатиниб и AMG510 суспендировали в 5% N, N-диметилацетамиде (DMAC) + 50 mM цитратном буфере (pH 3,0) в 0,5% метилцеллюлозе для перорального введения. Вкратце, мышам инокулировали в левый бок 1×10^7 клеток LU99, повторно суспендированных в растворе PBS и матригеля (Corning Life Sciences, Тьюксбери, Массачусетс) в отношении 1:1. В день 7 мышей рандомизировали на 4 группы по 10 мышей приблизительного среднего объема (~212 мм³). Начиная с дня 7 мышам вводили (i) среду-носитель; (ii) 20 мг/кг AMG510; (iii) 0,3 мг/кг пемигатиниба; или (iv) комбинацию AMG510 и пемигатиниба в дозе 20 мг/кг и 0,3 мг/кг, соответственно. Пемигатиниб и AMG510 вводили перорально один раз в день (1 р/сут.) в течение 30 дней исследования. Все группы лечения имели статистически значимое TGI (ингибирование роста опухоли) по сравнению с мышами, получавшими среду-носитель. Ингибирование роста опухоли рассчитывали по формуле $(1 - (V_T/V_C)) \times 100$, где V_T - объем опухоли основной группы в последний день обработки, и V_C - объем опухоли контрольной группы в последний день обработки. TGI для AMG510, пемигатиниба, и комбинации составляло 66%, 63% и 93%,

соответственно. TGI группы комбинированной терапии статистически отличалось от групп, принимавших один препарат. Статистические данные определяли с использованием однофакторного ANOVA.

На фиг. 3 представлен график, изображающий объем опухоли у мышей с опухолями LU99, которым вводят (i) среду-носитель; (ii) 20 мг/кг AMG510; (iii) 0,3 мг/кг пемигатиниба; или (iv) комбинацию AMG510 и пемигатиниба в дозах 20 мг/кг и 0,3 мг/кг, соответственно.

Таким образом, комбинация AMG510 и пемигатиниба достигла максимальной эффективности по сравнению с каждой группой обработки отдельным средством в моделях ксенотрансплантата LU99, *т.е.* комбинация действовала синергично.

Пример F. Комбинация пемигатиниба с AMG510, что приводит к усилению ингибирования фосфо-ERK в опухолях LU99 по сравнению с обработкой одним средством.

Ингибирование pERK LU99 in vivo

Эффект комбинирования комбинации пемигатиниба и AMG510 относительно ингибирования pERK оценивали *in vivo* на модели ксенотрансплантата рака легких LU99 у бестимусных мышей NCr в возрасте 6-8 недель (Taconic). Пемигатиниб и AMG510 суспендировали в 5% N, N-диметилацетамиде (DMAC) + 50 mM цитратном буфере (pH 3,0) в 0,5% метилцеллюлозе для перорального введения. Вкратце, мышам инокулировали в левый бок 1×10^7 клеток LU99, повторно суспендированных в растворе PBS и матригеля (Corning Life Sciences, Тьюксбери, Массачусетс) в отношении 1:1. Когда размер опухоли составлял примерно $\sim 564 \text{ мм}^3$, мышам давали однократную дозу (i) среды-носителя; (ii) 20 мг/кг AMG510; (iii) 0,3 мг/кг пемигатиниба; или (iv) 20 мг/кг AMG510 и 0,3 мг/кг пемигатиниба, и опухоли собирали через 2 часа после введения дозы. Затем опухоли обрабатывали и уровни фосфо-ERK относительно общего ERK оценивали в опухолевых лизатах с использованием MSD (мезодиапозон). Данные показывают, что мыши, получавшие комбинацию AMG510 и пемигатиниба, имели статистически более высокое ингибирование pERK, чем либо отдельно AMG510, либо отдельно пемигатиниб. Процент ингибирования рассчитывали относительно мышей, получавших среду-носитель, и он показан как отношение фосфо-ERK к общему ERK. Статистические данные определяли с использованием однофакторного ANOVA.

На фиг. 4 представлен график, изображающий ингибирование pERK в опухолях LU99 от мышей, получающих 20 мг/кг AMG510, 0,3 мг/кг пемигатиниба или комбинацию AMG510 и пемигатиниба в дозах 20 мг/кг и 0,3 мг/кг, соответственно.

Таким образом, комбинация AMG510 и пемигатиниба достигла максимального ингибирования передачи сигналов pERK на моделях ксенотрансплантата LU99, что согласуется с предыдущими результатами *in vitro*.

Пример G. Обработка мезенхимальноподобных клеток рака легкого MRTX849 (адаграсибом)

Уровни белка pFRS2a нисходящего маркера активации FGFR1 исследовали в

мезенхимальноподобной клеточной линии LU99. В данных клетках 50 нМ ингибитора KRAS G12C (MRTX849) повышали уровень белка pFRS2a, а 0,5 мкМ пемигатиниба, но не ингибитора FGFR2/3, соединения 1, ингибировали уровень pFRS2a в случае ингибитора KRAS.

На фиг. 5 показаны вестерн-блоттинги pFRS2 и бета-актина в клеточном лизате LU99 с обработкой MRTX849.

Способы:

Клетки высевали в обработанные 6-луночные планшеты Corning для тканевых культур в среде RPMI с 10% FBS из расчета 6×10^5 клеток/лунку. Через 48 часов клетки собирали для вестерн-блоттинга (А) или обрабатывали указанными соединениями в течение 90 часов при 37°C, 5% CO₂. Клетки промывали PBS и лизировали 1x лизирующим буфером (Cell Signaling №9803) с ингибиторами протеазы и фосфатазы. Двадцать пять мкг лизатов общего белка подвергали SDS-PAGE и анализу иммуноблоттинга с использованием антител от Cell Signaling Technology.

В заключение, линия мезенхимальноподобных раковых клеток Lu99 демонстрировала повышенную передачу сигналов FGFR1; и само по себе ингибирование KRAS G12C приводило к усилению передачи сигналов FGFR1. Комбинация ингибитора KRAS G12C MRTX849 с ингибитором FGFR1, пемигатинибом, и в меньшей степени с ингибитором FGFR2/3 соединением 1 ингибировала ингибитор KRAS G12C, индуцировавший активацию пути FGFR1.

Пример Н. Эффект комбинации MRTX849 и пемигатиниба на ингибирование передачи сигналов pERK в клетках LU99

Путь MEK-ERK является основным нисходящим сигнальным путем раковых клеток с мутацией KRAS G12C, обеспечивающим выживание и пролиферацию. Таким образом, влияние на фосфо-ERK (pERK) оценивали при обработке ингибитором KRAS G12C и ингибитором FGFR.

Клетки LU99 обрабатывали 100 нМ MRTX849, 100 нМ пемигатиниба, соединения 1, или указанной комбинации в течение 24 часов, а также с 1 нг/мл рекомбинантного человеческого FGF (rhFGF) или без него перед сбором лизата. Передача сигналов pERK и pFRS2a повышалась после обработки hrFGF в дозе 1 нг/мл. Со стимуляцией rhFGF или без нее уровень pFRS2a повышался после обработки MRTX849; а комбинация MRTX849 и пемигатиниба полностью ингибировала передачу сигналов pERK.

На фиг. 6 показаны вестерн-блоттинги pERK, pFRS2a и бета-актина в клетках LU99, обработанных ингибитором KRAS G12C, MRTX849 с пемигатинибом или соединением 1 или без них в течение 24 часов.

Способы:

Клетки высевали в обработанные 6-луночные планшеты Corning для тканевых культур в среде RPMI с 10% FBS из расчета 6×10^5 клеток/лунку. Через 48 часов клетки обрабатывали указанными соединениями в течение 24 часов при 37°C, 5% CO₂. rhFGF-basic (R&D Systems 233-FB) добавляли в концентрации 1 нг/мл в течение 15 минут в

конец эксперимента, как указано. Клетки промывали PBS и лизировали 1x лизирующим буфером (Cell Signaling №9803) с ингибиторами протеазы и фосфатазы. Двадцать пять мкг лизатов общего белка подвергали SDS-PAGE и анализу иммуноблоттинга с использованием следующих антител, передающих сигнал клетки: pERK (№4370), фосфо-FRS2a (№3861) и бета-актин (№12620).

Таким образом, в мезенхимальноподобных клетках, таких как LU99, ингибирование KRAS G12C не полностью ингибирует нисходящую передачу сигналов pERK; однако комбинация ингибитора KRAS G12C с FGFR1 может полностью обеспечить ингибирование пути pERK.

Пример I. Комбинация MRTX849 и ингибитора FGFR на эпителиальных и мезенхимальноподобных клеточных линиях

Эффект *in vitro* от комбинирования ингибитора FGFR1, пемигатиниба, и ингибитора FGFR2/3, соединения 1, с ингибитором KRAS G12C, MRTX849, оценивали на различных клеточных линиях.

Таблица 3: Таблица средних оценок Блисса, наблюдаемых *in vitro* при исследовании семи клеточных линий с комбинацией ингибитора FGFR1, пемигатиниба, ингибитора FGFR2/3, соединения 1 и MRTX849.

Клеточная линия	Ткань	Тип	Ингибитор KRAS	Ингибитор FGFR	Средн. оценка Блисса
H358	Легкое	Эпителиальн.	MRTX849	Пемигатиниб	3,7
H358	Легкое	Эпителиальн.	MRTX849	Соединение 1	1,3
SW837	КРР	Эпителиальн.	MRTX849	Пемигатиниб	6,1
SW837	КРР	Эпителиальн.	MRTX849	Соединение 1	4,5
H2122	Легкое	Эпителиальн.	MRTX849	Пемигатиниб	4,5
H2122	Легкое	Эпителиальн.	MRTX849	Соединение 1	4,5
HCC44	Легкое	Мезенхимальные	MRTX849	Пемигатиниб	11,6
HCC44	Легкое	Мезенхимальные	MRTX849	Соединение 1	4
H1792	Легкое	Мезенхимальные	MRTX849	Пемигатиниб	19,9
H1792	Легкое	Мезенхимальные	MRTX849	Соединение 1	1
SW1573	Легкое	Мезенхимальные	MRTX849	Пемигатиниб	29,5
SW1573	Легкое	Мезенхимальные	MRTX849	Соединение 1	14,9
Lu99	Легкое	Мезенхимальные	MRTX849	Пемигатиниб	37,4
Lu99	Легкое	Мезенхимальные	MRTX849	Соединение 1	7,5

Способы:

Клетки высевали в среду RPMI с 10% HI FBS с плотностью 500 клеток/лунку в белые планшеты Greiner с прозрачным дном, 384-луночные, обработанные тканевой

культурой, содержащие комбинированные матрицы соединения 10×10. Планшеты инкубировали при 37°C, 5% CO₂ в течение 5 дней. В день 5 в планшеты добавляли реагент Cell Titer Glo и определяли люминесценцию ATP с использованием считывающего устройства Pherastar FSX. Оценку синергии комбинированного эффекта рассчитывали с использованием модели оценки Блисса, причем оценка Блисса= $Y_{ab} - (Y_a + Y_b - (Y_a Y_b)) \times 100$, где Y_a и Y_b - монотерапия. Оценки Блисса более 20 являются сильно синергичными, а более высокие оценки Блисса указывают на более высокий уровень синергизма.

Таким образом, в мезенхимальноподобных клетках, но не в эпителиоподобных мутированных клетках KRAS G12C, комбинация ингибитора FGFR1, пемигатиниба, с ингибитором KRAS G12C, MRTX849, синергически ингибировала пролиферацию клеток.

Пример J. Испытание комбинированного эффекта пемигатиниба с MRTX849 на контроль роста опухоли in vivo

Модель ксенотрансплантата LU99

Эффект in vivo от комбинации ингибитора FGFR1, пемигатиниба, и ингибитора KRAS G12C, MRTX849 (адаграсиба), оценивали на модели ксенотрансплантата легких LU99 (JCRB0080, JCRB) у самок бестимусных мышей NCr (Taconic) в возрасте 6-8 недель. Пемигатиниб суспендировали в 5% N,N-диметилацетамиде (DMAC) + 50 мМ цитратном буфере (pH 3,0) в 0,5% метилцеллюлозе, а MRTX849 суспендировали в 10% каптизоле+50 мМ цитратном буфере (pH 2,5), оба для перорального введения. Вкратце, мышам инокулировали в левый бок 1×10^7 клеток LU99, повторно суспендированных в растворе PBS и матригеля (Corning Life Sciences, Тьюксбери, Массачусетс) в отношении 1:1. Когда опухоли достигали подходящего размера (приблизительно в день 7), мышей рандомизировали на группы по 10 мышей в зависимости от объема опухоли. После этого мышам вводили (i) среду-носитель; (ii) 10 мг/кг MRTX849; (iii) 0,3 мг/кг пемигатиниба; (iv) комбинацию 10 мг/кг MRTX849 и 0,3 мг/кг пемигатиниба; (v) комбинацию 30 мг/кг MRTX849 и 0,3 мг/кг пемигатиниба. Пемигатиниб и MRTX849 вводили перорально один раз в день (1 р/сут.) в ходе исследования. Первичной конечной точкой данного исследования было ингибирование роста опухоли (TGI). TGI рассчитывали по формуле $(1 - (V_T/V_C)) \times 100$, где V_T - объем опухоли основной группы в последний день обработки, и V_C - объем опухоли контрольной группы в последний день обработки. Статистические отношения были проверены с использованием однофакторного дисперсионного анализа.

На фиг. 7 представлен график, изображающий объем опухоли у мышей с опухолями LU99, которым вводят (i) среду-носитель; (ii) 10 мг/кг MRTX849; (iii) 0,3 мг/кг пемигатиниба; или (iv) комбинацию MRTX849 и пемигатиниба в дозах 10 мг/кг и 0,3 мг/кг, соответственно.

Таким образом, комбинация MRTX849 и пемигатиниба достигла максимальной эффективности по сравнению с группой обработки каждым отдельным средством в моделях ксенотрансплантата LU99.

Пример K. Испытание комбинированного эффекта пемигатиниба с MRTX849

на ингибирование фосфо-ERK в опухолях LU99 по сравнению с лечением одним средством

Ингибирование pERK LU99 in vivo

Эффект комбинирования пемигатиниба и MRTX849 (адаграсиба) на ингибирование pERK оценивали *in vivo* на модели ксенотрансплантата рака легких LU99 у бестимусных мышей NCr в возрасте 6-8 недель (Taconic). Пемигатиниб суспендировали в 5% N, N-диметилацетамиде (DMAC) + 50 mM цитратном буфере (pH 3,0) в 0,5% метилцеллюлозе, а MRTX849 суспендировали в 10% каптизоле+50 mM цитратном буфере (pH 2,5), оба для перорального введения. Вкратце, мышам инокулировали в левый бок 1×10^7 клеток LU99, повторно суспендированных в растворе PBS и матригеля (Corning Life Sciences, Тьюксбери, Массачусетс) в отношении 1:1. Когда размеры опухолей составляли приблизительно $\sim 500 \text{ мм}^3$, мышам давали однократную дозу (i) среды-носителя; (ii) 10 мг/кг MRTX849; (iii) 0,3 мг/кг пемигатиниба; (iv) комбинация 10 мг/кг MRTX849 и 0,3 мг/кг пемигатиниба. Опухоли собирали через 2 часа после введения дозы. Затем опухоли обрабатывали и уровни фосфо-ERK относительно общего ERK оценивали на опухолевых лизатах с использованием MSD (мезодиапозон). Процент ингибирования рассчитывали относительно мышей, которым вводили среду-носитель. Данные представлены как соотношение фосфо-ERK к общей ERK. Статистические отношения были проверены с использованием однофакторного дисперсионного анализа.

На фиг. 8 представлен график, изображающий ингибирование pERK в опухолях LU99 от мышей, получающих 10 мг/кг MRTX849, 0,3 мг/кг пемигатиниба или комбинацию MRTX849 и пемигатиниба в дозах 10 мг/кг и 0,3 мг/кг, соответственно.

Таким образом, комбинация MRTX849 и пемигатиниба достигла максимального ингибирования передачи сигналов pERK на моделях ксенотрансплантата LU99, что согласуется с предыдущими результатами *in vitro*.

Пример L. Нокдаун изоформ миРНК FGFR в случае обнаружения ингибиторов KRAS G12C, что снижал пролиферацию клеток *in vitro* в клетках LU99.

Для дальнейшей оценки механизма действия комбинации KRAS/FGFR в клетках LU99 были проведены множественные эксперименты по нокдауну миРНК FGFR с последующей обработкой ингибитором KRAS G12C, соединением 2, соединением 3 или AMG510. Эффективность нокдауна оценивали посредством вестерн-блоттинга, а его эффект измеряли по ингибированию пролиферации клеток. В первом эксперименте (**фиг. 9**), нокдаун FGFR1 и FGFR4 был достигнут (**фиг. 9A**). Добавление либо соединения 3 (**фиг. 9B**), либо AMG510 (**фиг. 9C**) обеспечивало более высокое ингибирование пролиферации в отсутствие FGFR1 или FGFR4.

В последующем эксперименте был достигнут нокдаун FGFR2 и FGFR3 (**фиг. 10A**) помимо нокдауна FGFR1. Как и предыдущем эксперименте, добавление либо соединения 2 (**фиг. 10B**), либо AMG-510 (**фиг. 10C**) обеспечивало более высокое ингибирование пролиферации в отсутствие FGFR1, FGFR2 или FGFR3.

Наконец, все изоформы FGFR были в некоторой степени подавлены для оценки их

влияния на пролиферацию (**фиг. 11А**). Как наблюдалось ранее, добавление соединения 2 (**фиг. 11В**) обеспечивало более сильное ингибирование пролиферации, особенно в отсутствие FGFR1 и FGFR2.

Таким образом, комбинация ингибитора KRAS G12C после нокдауна изоформ FGFR привела к более сильному ингибированию пролиферации LU99 *in vitro*, что очень напоминает эффекты комбинирования ингибиторов KRAS G12C с ингибиторами FGFR.

Способы:

Лиофилизированные пулы или индивидуумы миРНК (Dharmacon ON-TARGET плюс миРНК от Horizon Discovery) восстанавливали посредством объединения 1X буфера миРНК (200 мкл) с лиофилизированной миРНК (20 нмоль); или объединения 1X буфера микроРНК (100 мкл) с лиофилизированной миРНК (10 нмоль). Реагент Dharmafect 1 готовили в разведении 1:200 в 1X буфере миРНК. Для каждого разведения миРНК готовили одну пробирку с разведенным реагентом. В каждую пробирку к реагенту Dharmafect 1 добавляли соответствующую миРНК в разведении 1:400. Приготовленный реагент миРНК (25 мкл на лунку) добавляли в соответствующее количество лунок на 96-луночном планшете Грейнера с прозрачным дном и инкубировали при комнатной температуре в течение 30 мин.

Для посева в 96-луночные планшеты готовили 2000 клеток LU99 на лунку в 100 мкл среды. Подготовленные клетки (100 мкл на лунку) добавляли в каждую лунку 96-луночного планшета и инкубировали в течение 48 часов.

Планшеты с соединением готовили с начальной концентрацией соединения 5 мМ в 3-кратном разведении. После 48-часовой инкубации трансфекции соответствующие соединения добавляли в 96-луночный планшет при конечной начальной концентрации 5 мкМ в 3-кратном разведении (11-точечная кривая реакции на дозу). После добавления соединений 96-луночные планшеты инкубировали при 37°C в течение 120 часов. По истечении этого времени реагент Cell Titer Glo восстанавливали и добавляли по 100 мкл реагента на лунку. Планшеты осторожно постукивали и люминесценцию считывали на считывающем устройстве для микропланшетов Pherastar.

Для анализа вестерн-блоттинга клетки LU99 (5×10^5 клеток) высевали на планшеты, содержащие миРНК, и инкубировали в течение 48 часов. Клетки трипсинизировали и промывали и готовили соответствующие объемы 1X лизирующего буфера Cell Signaling Technology, дополненного 1X ингибитором протеазы/фосфатазы для лизиса. Лизаты подвергали анализу вестерн-блоттинг с использованием антител против FGFR1 (CST №9740S), FGFR2 (Abcam №ab109372), FGFR3 (Abcam №ab133644), FGFR4 (CST №8562S), виментина (CST №5741S) и GAPDH (CST №5174S).

На фиг. 9А показаны вестерн-блоттинги для экспериментов с нокдауном FGFR1, FGFR2, FGFR3 и FGFR4.

На фиг. 9В показан ингибирующий эффект нокдауна миРНК FGFR1 и FGFR4 в комбинации с соединением 3 относительно пролиферации клеток LU99 через 120 ч.

На фиг. 9С показан ингибирующий эффект нокдауна миРНК FGFR1 и FGFR4 в

комбинации с AMG510 относительно пролиферации клеток LU99 через 120 ч.

На фиг. 10А показаны вестерн-блоттинги для экспериментов с нокдауном FGFR2 и FGFR3.

На фиг. 10В показан ингибирующий эффект нокдауна мiPHK FGFR1, FGFR2 и FGFR3 в комбинации с соединением 2 относительно пролиферации клеток LU99 через 120 ч.

На фиг. 10С показан ингибирующий эффект нокдауна мiPHK FGFR1, FGFR2 и FGFR3 в комбинации с AMG510 относительно пролиферации клеток LU99 через 120 ч.

На фиг. 11А показаны вестерн-блоттинги для FGFR1, FGFR2, FGFR3 и FGFR4 после нокдауна FGR1 с целью оценки возможной компенсации FGFR2, FGFR3 и FGFR4.

На фиг. 11В показан ингибирующий эффект нокдауна мiPHK FGFR1, FGFR2, FGFR3 и FGFR4 в комбинации с соединением 2 относительно пролиферации клеток LU99 через 120 ч.

Пример М. Сочетание ингибирования KRAS G12C с пемигатинибом преодолевает устойчивость в клонах, устойчивых к MiaPaca2 KRAS G12C.

Эффект *in vitro* от комбинирования ингибитора KRAS G12 AMG510 с ингибитором FGFR пемигатинибом и соединением 1 оценивали в клонах, устойчивых к KRAS G12C MiaPaca2, полученных посредством культивирования клеток в присутствии увеличивающихся с течением времени концентраций AMG510 с последующим ограничивающим разведением. Клоны, устойчивые к KRAS G12C, показали повышенную экспрессию FGFR1 и активацию его сигнального пути по сравнению с контрольными клетками MiaPaca2 (**фиг. 12**). Клоны, устойчивые к KRAS G12C MiaPaca2, показали большую синергию (по шкале Блисса), когда ингибитор KRAS G12C добавляли с ингибитором FGFR1, пемигатинибом, по сравнению с соединением 1 в 5-дневном анализе клеточного титра Glo (таблица 4). Кроме того, устойчивость к KRAS G12C повышала чувствительность клеток MiaPaca2 к комбинации, о чем свидетельствует больший синергизм (оценка Блисса) при низких концентрациях пемигатиниба (таблица 5).

В таблице 4 показаны 5-дневные оценки клонов CTG-Bliss, устойчивых к MiaPaca2 KRAS G12C.

	G12C i	Ремi	Совместно	оценка Блисса	G12C i	Соединение 1	Совместно	оценка Блисса
% жизнеспособности	111 нМ	1 мкМ			111 нМ	1 мкМ		
MIAPACA2	21	102	11	8,8	20	100	14	4,8
	12	100	7	5,6	12	97,6	10,7	0,9
	11,7	89,1	5,8	4,6	10,4	93,1	8,8	0,94
Средняя	14,9	97,0	7,9	6,3	14,1	96,9	11,2	2,2

КЛОН 7	69,6	104	63	8,9	67,1	92,6	64	-2,4
	90	106	53	21	88	108	82	11,2
	73,7	93,4	47,7	21				
Средняя	77,8	101,1	54,6	15,0	77,6	100,3	73,0	4,4
КЛОН 11	67	87,6	33,8	24,9	63	94	57	1,8
КЛОН 23	90,9	100,1	74,9	16,1	83,9	90,7	80,5	-4,4
КЛОН 28	69,6	78	32,4	21,8	77,5	87,2	58	9,4

В таблице 5 показаны 5-дневные СТГ-иллюстративные тепловые карты дозозависимого ответа для оценок Блисса клонов устойчивости MiaPaca2 KRAS G12C.

оценка Блисса		KRAS G12C i								
МIA PaCa2	нМ	1000, 00	333,33	111,11	37,04	12,35	4,12	1,37	0,46	0,15
Ремі	1000	4,32	3,71	4,62	4,32	2,84	6,59	3,46	-5,74	- 10,95
Ремі	333	2,38	3,97	4,88	6,27	3,76	7,47	11,10	-5,77	- 12,96
Ремі	111	4,56	3,66	4,31	6,56	4,83	4,70	9,38	-7,15	- 10,62
Ремі	37	2,69	2,88	3,10	5,01	3,06	4,25	6,72	-5,08	- 13,53
Ремі	12	0,29	0,73	0,06	1,33	-1,91	-1,78	-4,50	-9,92	- 16,39
оценка Блисса		KRAS G12C i								
Клон МIA-R 11	нМ	1000, 00	333,33	111,11	37,04	12,35	4,12	1,37	0,46	0,15
Ремі	1000	21,43	20,06	24,91	21,52	29,47	31,01	23,94	11,01	-0,21
Ремі	333	13,90	14,69	25,28	24,19	20,46	34,95	17,83	20,56	6,68
Ремі	111	3,15	6,86	9,80	13,58	15,70	13,15	8,76	6,04	-3,03

Pemi	37	4,52	-5,78	8,39	10,60	15,07	20,01	6,05	6,20	14,47
Pemi	12	1,05	-7,24	11,57	5,62	1,32	11,81	6,90	11,42	2,35

Таким образом, комбинация ингибитора KRAS G12C и пемигатиниба оказалась эффективной для преодоления устойчивости к ингибиторам KRAS G12C.

Способы:

Для анализа вестерн-блоттинга клетки высевали в 6-луночные планшеты Corning, обработанные тканевой культурой, в среде RPMI с 10% FBS из расчета 6×10⁵ клеток/луночку. Через 48 часов клетки собирали для вестерн-блоттинга (A) или обрабатывали указанными соединениями в течение 90 часов при 37°C, 5% CO₂. Клетки промывали PBS и лизировали 1x лизирующим буфером (Cell Signaling №9803) с ингибиторами протеазы и фосфатазы. Часть лизатов общего белка (25 мкг) подвергали SDS-PAGE и анализу иммуноблоттинга с использованием антител от Cell Signaling Technology.

Для создания клонов, устойчивых к G12C, родительские клетки MiaPaca2 культивировали с увеличивающимися с течением времени концентрациями AMG510 (до 1 мкМ). Жизнеспособные клетки еженедельно повторно дополняли свежей средой, содержащей AMG510. Как только устойчивые к AMG510 клетки начинали расти с нормальной скоростью в присутствии 1 мкМ AMG510, их клонировали посредством ограничивающего разведения. Восемь клонов были отобраны для продолжения прохождения и дальнейших экспериментов.

Для экспериментов по синергизму клетки высевали в среду RPMI с 10% HI FBS с плотностью 500 клеток/луночку в белые 384-луночные планшеты Greiner с прозрачным дном и культурами тканей, содержащие комбинированные матрицы соединения 10×10. Планшеты инкубировали при 37°C, 5% CO₂ в течение 5 дней. В день 5 в планшеты добавляли реагент Cell Titer Glo и определяли люминесценцию ATP с использованием считывающего устройства Pherastar FSX. Оценку синергии комбинированного эффекта рассчитывали с использованием модели оценки Бласса, причем оценка Бласса = $Y_a \cdot Y_b - (Y_a \cdot Y_b) \times 100$, где Y_a и Y_b - монотерапия. Оценки Бласса более 20 являются сильно синергичными, а более высокие оценки Бласса указывают на более высокий уровень синергизма.

На фиг. 12 показан анализ вестерн-блоттинг FGFR1, pERK и В-актина в клонах устойчивости MiaPaca2 KRAS G12C.

Пример N. Нокдаун изоформ миРНК FGFR в случае обнаружения ингибиторов KRAS G12D снижал пролиферацию клеток in vitro в клетках A427.

Для дальнейшей оценки механизма действия комбинации KRAS/FGFR проводили эксперименты по нокдауну миРНК FGFR в клетках A427 с последующей обработкой ингибиторами KRAS G12D соединением 5, соединением 6 и соединением 7. Эффективность нокдауна оценивали посредством вестерн-блоттинга (**фиг. 13A**) и его эффект измеряли ингибированием пролиферации клеток (**фиг. 13B-G**). Первоначально оценивали эффект нокдауна одной изоформы FGFR в зависимости от соединения 5

ингибиторов KRAS G12D (**фиг. 13В**), соединения 6 (**фиг. 13D**) и соединения 7 (**фиг. 13F**). Данные показывали, что лучший комбинаторный эффект достигали при нокдауне изоформы FGFR1 из клеток A427, демонстрируя более высокое ингибирование пролиферации по сравнению с контролем и нокдаун остальных изоформ. Кроме того, комбинирование нокдауна FGFR1 с нокдауном дополнительных изоформ FGFR еще больше усиливало эффект ингибиторов KRAS G12D (**фиг. 13С, Е и G**)

Таким образом, комбинация ингибиторов KRAS G12D после нокдауна изоформ FGFR приводила к более сильному ингибированию пролиферации A427 *in vitro*.

Способы:

Лиофилизированные пулы или индивидуумы миРНК (Dharmacon ON-TARGET плюс миРНК от Horizon Discovery) восстанавливали посредством объединения 1X буфера миРНК (200 мкл) с лиофилизированной миРНК (20 нмоль); или объединения 1X буфера микроРНК (100 мкл) с лиофилизированной миРНК (10 нмоль). Реагент Dharmafect 1 готовили в разведении 1:200 в 1X буфере миРНК. Для каждого разведения миРНК готовили одну пробирку с разведенным реагентом. В каждую пробирку к реагенту Dharmafect 1 добавляли соответствующую миРНК в разведении 1:400. Приготовленный реагент миРНК (25 мкл на лунку) добавляли в соответствующее количество лунок на 96-луночном планшете Грейнера с прозрачным дном и инкубировали при комнатной температуре в течение 30 мин.

Для посева в 96-луночные планшеты готовили 2000 клеток A427 на лунку в 100 мкл среды. Подготовленные клетки (100 мкл на лунку) добавляли в каждую лунку 96-луночного планшета и инкубировали в течение 48 часов.

Планшеты с соединением готовили с начальной концентрацией соединения 5 мМ в 3-кратном разведении. После 48-часовой инкубации трансфекции соответствующие соединения добавляли в 96-луночный планшет при конечной начальной концентрации 5 мкМ в 3-кратном разведении (11-точечная кривая реакции на дозу). После добавления соединений 96-луночные планшеты инкубировали при 37°C в течение 120 часов. По истечении этого времени реагент Cell Titer Glo восстанавливали и добавляли по 100 мкл реагента на лунку. Планшеты осторожно постукивали и люминесценцию считывали на считывающем устройстве для микропланшетов Pherastar.

Для анализа вестерн-блоттинга клетки A427 (5×10^5 клеток) высевали на планшеты, содержащие миРНК, и инкубировали в течение 48 часов. Клетки трипсинизировали и промывали и готовили соответствующие объемы 1X лизирующего буфера Cell Signaling Technology, дополненного 1X ингибитором протеазы/фосфатазы для лизиса. Лизаты подвергали анализу вестерн-блоттинг с использованием антител против FGFR1 (CST №9740S), FGFR2 (Abcam №ab109372), FGFR3 (Abcam №ab133644), FGFR4 (CST №8562S), виментина (CST №5741S) и GAPDH (CST №5174S).

На фиг. 13А показаны вестерн-блоттинги для экспериментов с нокдауном FGFR1, FGFR2, FGFR3 и FGFR4.

На фиг. 13В показан ингибирующий эффект нокдауна миРНК одной изоформы

FGFR в комбинации с соединением 5 относительно пролиферации клеток A427 через 120 ч.

На фиг. 13C показан ингибирующий эффект нокдауна миРНК одной изоформы FGFR в комбинации с соединением 5 относительно пролиферации клеток A427 через 120 ч.

На фиг. 13D показан ингибирующий эффект нокдауна миРНК одной изоформы FGFR в комбинации с соединением 6 относительно пролиферации клеток A427 через 120 ч.

На фиг. 13E показан ингибирующий эффект нокдауна миРНК одной изоформы FGFR в комбинации с соединением 6 относительно пролиферации клеток A427 через 120 ч.

На фиг. 13F показан ингибирующий эффект нокдауна миРНК одной изоформы FGFR в комбинации с соединением 7 относительно пролиферации клеток A427 через 120 ч.

На фиг. 13G показан ингибирующий эффект нокдауна миРНК одной изоформы FGFR в комбинации с соединением 7 относительно пролиферации клеток A427 через 120 ч.

Различные модификации настоящего изобретения, в дополнение к описанным в данном документе, будут очевидны специалистам в данной области техники из вышеприведенного описания. Такие модификации также подпадают под объем прилагаемой формулы изобретения. Каждая ссылка, включая все патенты, заявки на патенты и публикации, цитируемые в настоящей заявке, полностью включена в данный документ посредством ссылки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения рака у пациента, включающий введение указанному пациенту:

(i) ингибитора FGFR1; и

(ii) ингибитора KRAS.

2. Способ по п. 1, в котором ингибитор FGFR1 выбран из пемигатиниба, футибатиниба, эрдафитиниба и инфигратиниба или их фармацевтически приемлемой соли.

3. Способ по п. 1 или п. 2, в котором ингибитор FGFR1 представляет собой пемигатиниб или его фармацевтически приемлемую соль.

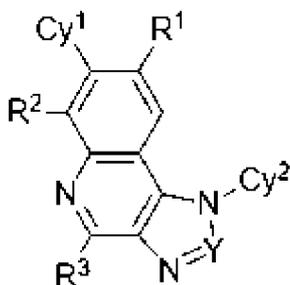
4. Способ по п. 1 или п. 2, в котором ингибитор FGFR1 представляет собой футибатиниб или его фармацевтически приемлемую соль.

5. Способ по п. 1 или п. 2, в котором ингибитор FGFR1 представляет собой эрдафитиниб или его фармацевтически приемлемую соль.

6. Способ по п. 1 или п. 2, в котором ингибитор FGFR1 представляет собой инфигратиниб или его фармацевтически приемлемую соль.

7. Способ по п. 1, в котором ингибитор FGFR1 дополнительно ингибирует FGFR2, FGFR3 или их комбинацию.

8. Способ по любому из пп. 1-7, в котором ингибитор KRAS представляет собой соединение формулы (I):



I

или их фармацевтически приемлемая соль, где

Y представляет собой N или CH;

R^1 выбран из Cl, CH_3 , CH_2F , CHF_2 и CF_3 ;

Cy^1 выбран из

Cy^1 -a	Cy^1 -b	Cy^1 -c	Cy^1 -d

Cy ¹ -e	Cy ¹ -f	Cy ¹ -g	Cy ¹ -h
		и	
Cy ¹ -i	Cy ¹ -j		Cy ¹ -k

R² выбран из F и Cl;

R³ выбран из

		и	
R ³ -a	R ³ -b		R ³ -c

и

Cy² выбран из

Cy ² -a	Cy ² -b	Cy ² -c
Cy ² -d	Cy ² -e	Cy ² -f

при условии, что соединение формулы (I) отличается от

2-((2S,4S)-4-(7-(2-хлор-3-метилфенил)-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-8-метил-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила и

2-((2S,4S)-4-(4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-7-(2,3-диметилфенил)-

6-фтор-8-метил-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-1-((*E*)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила.

9. Способ по п. 8, в котором соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль выбраны из

2-((2*S*,4*S*)-4-(4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-7-(5-фторхинолин-8-ил)-8-(трифторметил)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-1-((*E*)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2*S*,4*S*)-4-(4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-7-(2-метокси-3-метилфенил)-8-(трифторметил)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-1-((*E*)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2*S*,4*S*)-4-(7-(3-хлор-2-метоксифенил)-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-8-(трифторметил)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-1-((*E*)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2*S*,4*S*)-4-(6-фтор-7-(5-фторхинолин-8-ил)-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-8-(трифторметил)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-1-((*E*)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

1-(4-(6-фтор-7-(5-фторхинолин-8-ил)-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-8-(трифторметил)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она;

2-((2*S*,4*S*)-4-(4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-7-(2,3-диметилфенил)-6-фтор-8-метил-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-1-((*E*)-4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2*S*,4*S*)-4-(6-фтор-8-метил-7-(1-метил-1*H*-индазол-6-ил)-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-1-((*E*)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2*S*,4*S*)-4-(6-фтор-8-метил-7-(6-метилпиридин-3-ил)-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-1-((*E*)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2*S*,4*S*)-4-(6-фтор-8-метил-7-(1-метил-1*H*-индазол-3-ил)-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-1-((*E*)-4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2*S*,4*S*)-4-(6-фтор-7-(4-фторфенил)-8-метил-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-1-((*E*)-4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

8-(1-(1-акрилоилпиперидин-4-ил)-6-фтор-8-метил-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрила;

2-((2*S*,4*S*)-4-(7-(2-хлор-3-метилфенил)-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-8-метил-1*H*-имидазо[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-1-((*E*)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2*S*,4*S*)-4-(7-(2-хлор-3-метилфенил)-6-фтор-8-метил-4-((*S*)-1-((*S*)-1-

метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-имидазо[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-1-(2-фторакилоил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

8-(1-((2*R*,4*S*)-1-акрилоил-2-метилпиперидин-4-ил)-6-фтор-8-метил-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрила;

2-((2*S*,4*S*)-4-(7-(5,6-диметил-1*H*-индазол-4-ил)-4-(3-(этил(метил)амино)азетидин-1-ил)-6-фтор-8-метил-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-1-(2-фторакилоил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

8-(6-фтор-1-(1-((*E*)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-4-ил)-8-метил-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрила;

8-(1-((2*S*,4*S*)-2-(цианометил)-1-(2-фторакилоил)пиперидин-4-ил)-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-8-метил-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрила;

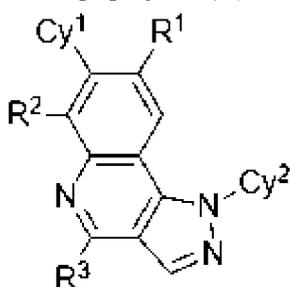
2-((2*S*,4*S*)-4-(6,8-дихлор-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-7-(5-фторхинолин-8-ил)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-1-((*E*)-4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2*S*,4*S*)-4-(6,8-дихлор-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-7-(5-фторхинолин-8-ил)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-1-((*E*)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила и

2-((2*S*,4*S*)-4-(4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-7-(5-фторхинолин-8-ил)-8-(трифторметил)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хинолин-1-ил)-1-((*E*)-4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

или их фармацевтически приемлемой соли.

10. Способ по любому из пп. 1-7, в котором ингибитор KRAS представляет собой соединение формулы (II):



II

или их фармацевтически приемлемая соль, где

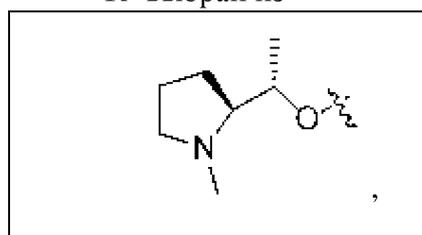
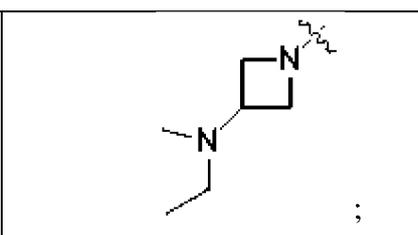
R^1 выбран из Cl, CH₃, CH₂F, CHF₂ и CF₃;

Cy¹ выбран из

		и	
Cy ¹ -a	Cy ¹ -b		Cy ¹ -c

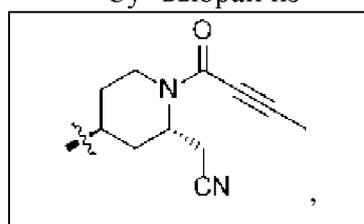
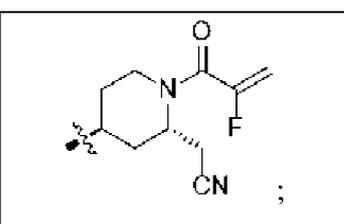
R² выбран из F и Cl;

R³ выбран из

	и	
R ³ -a		R ³ -b

и

Sy² выбран из

	и	
Sy ² -a		Sy ² -c

при условии, что соединение формулы (II) отличается от

8-(1-((2S,4S)-2-(цианометил)-1-(2-фторакилоил)пиперидин-4-ил)-6-фтор-8-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрила,

8-(1-((2S,4S)-2-(цианометил)-1-((E)-4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-4-ил)-6-фтор-8-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрила,

2-((2S,4S)-4-(7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-6-фтор-8-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-1-(2-фторакилоил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила,

2-((2S,4S)-1-(бут-2-иноил)-4-(7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-6-фтор-8-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила и

2-((2S,4S)-4-(7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-6-фтор-8-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила.

11. Способ по п. 10, в котором соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль выбраны из

1-(1-((2S,4S)-1-(бут-2-иноил)-2-(цианометил)пиперидин-4-ил)-8-хлор-6-фтор-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-7-ил)изохинолин-8-карбонитрила;

1-(8-хлор-1-((2S,4S)-2-(цианометил)-1-((E)-4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-4-ил)-

6-фтор-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этоксид)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-7-ил)изохинолин-8-карбонитрила;

1-(8-хлор-1-((2S,4S)-2-(цианометил)-1-(2-фторакилоил)пиперидин-4-ил)-6-фтор-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этоксид)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-7-ил)изохинолин-8-карбонитрила;

2-((2S,4S)-4-(8-хлор-7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-4-(3-(этил(метил)амино)азетидин-1-ил)-6-фтор-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-1-(2-фторакилоил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

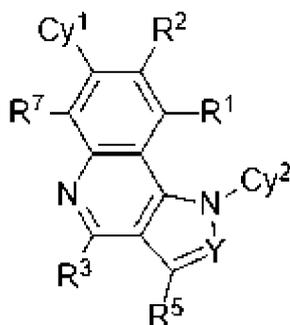
8-(8-хлор-1-((2S,4S)-2-(цианометил)-1-(2-фторакилоил)пиперидин-4-ил)-6-фтор-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этоксид)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрила;

8-(8-хлор-1-((2S,4S)-2-(цианометил)-1-((E)-4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-4-ил)-6-фтор-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этоксид)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрила и

8-(1-((2S,4S)-1-(бут-2-иноил)-2-(цианометил)пиперидин-4-ил)-6-фтор-8-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этоксид)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрила;

или их фармацевтически приемлемой соли.

12. Способ по любому из пп. 1-7, в котором ингибитор KRAS представляет собой соединение формулы (III):



III

или их фармацевтически приемлемая соль, где

Y представляет собой N или CR⁶;

R¹ выбран из H, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, циклопропила, галогена, D, CN и OR^{a1}; причем каждый указанный C₁₋₃ алкил и циклопропил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^g;

R² выбран из H, C₁₋₃алкила, C₁₋₃галогеналкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклоалкил-C₁₋₃алкилена, фенил-C₁₋₃алкилена, 5-6-членного гетероарил-C₁₋₃алкилена, галогена, D, CN и OR^{a2}; причем каждый из указанного C₁₋₃алкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила, 4-6-членного гетероциклоалкил-C₁₋₃алкилена, фенил-C₁₋₃алкилена, 5-6-членного гетероарил-C₁₋₃алкилена необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранным из R^g;

Cy^1 выбран из C_{3-10} циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 6-10-членного гетероарила; где каждый 4-10-членный гетероциклоалкил и 6-10-членный гетероарил содержит по меньшей мере один образующий кольцо атом углерода и 1, 2, 3 или 4 образующих кольцо гетероатома, независимо выбранных из N, O и S; где образующий кольцо атом углерода 6-10-членного гетероарила и 4-10-членного гетероциклоалкила необязательно замещен оксо с образованием карбонильной группы; и где каждый C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 6-10-членный гетероарил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из R^{10} ;

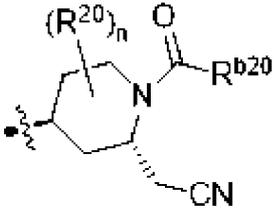
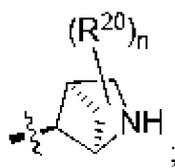
R^3 выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-3} алкилена, 4-6-членного гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилена, фенил- C_{1-3} алкилена, 5-6-членного гетероарил- C_{1-3} алкилена, галогена, D, CN, OR^{f3} , $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{j3}$ и $NR^{c3}C(O)R^{b3}$; причем каждый указанный C_{1-3} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил, фенил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-3} алкилен, 4-6-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилен, фенил- C_{1-3} алкилен и 5-6-членный гетероарил- C_{1-3} алкилен необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

R^5 выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, циклопропила, галогена, D, CN и OR^{a5} ; причем каждый указанный C_{1-3} алкил и циклопропил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^g ;

R^6 выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-9-членного гетероциклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-3} алкилена, 4-6-членного гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилена, фенил- C_{1-3} алкилена, 5-6-членного гетероарил- C_{1-3} алкилена, галогена, D, CN, OR^{a6} и $C(O)NR^{c6}R^{d6}$; причем каждый указанный C_{1-3} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 4-9-членный гетероциклоалкил, фенил, 5-6-членный гетероарил, C_{3-6} циклоалкил- C_{1-3} алкилен, 4-6-членный гетероциклоалкил- C_{1-3} алкилен, фенил- C_{1-3} алкилен и 5-6-членный гетероарил- C_{1-3} алкилен необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{60} ;

R^7 выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, циклопропила, галогена, D, CN и OR^{a7} ; причем каждый указанный C_{1-3} алкил и циклопропил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^g ;

Cy^2 выбран из

	и	
Cy^2 -a		Cy^2 -b

где n равно 0, 1 или 2;

каждый R^{10} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, галогена, D, CN,

OR^{a10} , $C(O)R^{b10}$, $C(O)NR^{c10}R^{d10}$, $C(O)OR^{a10}$, $NR^{c10}R^{d10}$ и $S(O)_2R^{b10}$;

каждый R^{20} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, галогена, D, CN и OR^{a20} ;

каждый R^{30} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила, галогена, D, CN, OR^{a30} , $C(O)R^{b30}$, $C(O)NR^{c30}R^{d30}$, $C(O)OR^{a30}$, $NR^{c30}R^{d30}$ и $S(O)_2R^{b30}$; причем каждый из указанного C_{1-3} алкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6-членного гетероарила обязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{31} ;

каждый R^{31} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, галогена, D, CN, OR^{a31} , $C(O)R^{b31}$, $C(O)NR^{c31}R^{d31}$, $C(O)OR^{a31}$, $NR^{c31}R^{d31}$ и $S(O)_2R^{b31}$;

каждый R^{33} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-членного гетероциклоалкила, 6-членного гетероциклоалкила, фенила, 5-6-членного гетероарила, галогена, D, CN, OR^{a30} , $C(O)NR^{c30}R^{d30}$ и $NR^{c30}R^{d30}$; причем каждый указанный C_{1-3} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 4-членный гетероциклоалкил, 6-членный гетероциклоалкил, фенил и 5-6-членный гетероарил обязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{31} ;

каждый R^{60} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного гетероарила, галогена, D, CN, OR^{a60} , $C(O)R^{b60}$, $C(O)NR^{c60}R^{d60}$, $NR^{c60}C(O)R^{b60}$, $C(O)OR^{a60}$, $NR^{c60}C(O)OR^{a60}$, $NR^{c60}R^{d60}$, $NR^{c60}S(O)_2R^{b60}$ и $S(O)_2R^{b60}$; причем каждый указанный C_{1-3} алкил, 4-6-членный гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероарил обязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{61} ;

каждый R^{61} независимо выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, галогена, D, CN, OR^{a61} и $NR^{c61}R^{d61}$;

R^{a1} выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

каждый R^{a2} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

каждый R^{b3} , R^{c3} и R^{d3} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6-членного гетероарила; причем каждый указанный C_{1-3} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил, фенил и 5-6-членный гетероарил обязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

или R^{c3} и R^{d3} , прикрепленные к одному атому N, вместе с атомом N, к которому они прикреплены, образуют 4-, 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, обязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

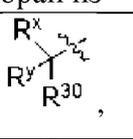
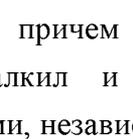
R^{j3} выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6-членного гетероарила; причем указанный C_{1-3} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил, фенил и 5-6-членный гетероарил обязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

или R^{c3} и R^{j3} , прикрепленные к одному атому N, вместе с атомом N, к которому они

прикреплены, образуют 4-, 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^{30} ;

R^{f3} выбран из C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6-членного гетероарила; причем указанный C_{1-3} галогеналкил, C_{3-6} циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил, фенил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранных из R^{30} ; или

R^{f3} выбран из

	и	
R^{f3-a}		R^{f3-b}

где R^x представляет собой H или C_{1-2} алкил и R^y представляет собой C_{1-2} алкил; или R^x и R^y , вместе с атомом C, к которому они присоединены, образуют 3- или 4-членную циклоалкильную группу;

R^{a5} выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

каждый R^{a6} , R^{c6} и R^{d6} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, фенила и 5-6-членного гетероарила; причем каждый указанный C_{1-3} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил, фенил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{60} ;

R^{a7} выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

каждый R^{a10} , R^{b10} , R^{c10} и R^{d10} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

каждый R^{a20} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

R^{b20} выбран из NH_2 , C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

каждый R^{a30} , R^{b30} , R^{c30} и R^{d30} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

каждый R^{a31} , R^{b31} , R^{c31} и R^{d31} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила;

каждый R^{a60} , R^{b60} , R^{c60} и R^{d60} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-6} циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила и 5-6-членного гетероарила; причем каждый указанный C_{1-3} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{61} ;

или любые R^{c60} и R^{d60} , прикрепленные к одному атому N, вместе с атомом N, к которому они прикреплены, образуют 4-, 5- или 6-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из R^{61} ; и

каждый R^{a61} , R^{c61} и R^{d61} независимо выбран из H, C_{1-3} алкила и C_{1-3} галогеналкила; и

каждый R^g независимо выбран из D, OH, CN, галогена, C_{1-3} алкила, C_{1-3}

галогеналкила, C₁₋₃ алкокси, C₁₋₃ галогеналкокси, amino, C₁₋₃ алкиламино и ди(C₁₋₃ алкил)амино;

при условии, что соединение формулы (III) отличается от

3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-4-этокси-6-фтор-7-(3-гидроксинафтален-1-ил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-2-ил)-*N,N*-диметилпропанамида.

13. Способ по п. 12, в котором ингибитор KRAS выбран из

3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(7-хлор-3-гидроксинафтален-1-ил)-6-фтор-2-метил-4-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-8-ил)пропаннитрила;

3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(5,7-дифтор-1*H*-индол-3-ил)-6-фтор-2-метил-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-8-ил)пропаннитрила;

3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(6-фтор-5-метил-1*H*-индол-3-ил)-2-метил-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-8-ил)пропаннитрил;

3-(2-(3-(азетидин-1-ил)-3-оксопропил)-1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-8-ил)пропаннитрила;

3-((1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(3-гидроксинафтален-1-ил)-8-метил-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-2-ил)метил)оксазолидин-2-она;

8-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-2,8-диметил-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрила;

1-((2*S*,4*S*)-1-ацетил-2-(цианометил)пиперидин-4-ил)-7-(8-цианофтален-1-ил)-6-фтор-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-пирроло[4,3-*c*]хинолин-8-карбонитрила;

8-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-8-метил-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-2-((3-оксоморфолино)метил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрила;

3-(7-(бензо[*b*]тиофен-3-ил)-1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-2-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-8-ил)пропаннитрила;

3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-4-(((*S*)-1-(диметиламино)пропан-2-ил)окси)-6-фтор-7-(7-фторнафталин-1-ил)-2-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-8-ил)пропаннитрила;

8-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-2-метил-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрила;

3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(2,3-дихлор-5-гидроксифенил)-6-фтор-2-метил-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-

8-ил)пропаннитрила;

3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-4-((3-фтор-1-метилазетидин-3-ил)метокси)-7-(3-гидроксинафтален-1-ил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-2-ил)-*N*, *N*-диметилпропанамида;

3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(3-гидроксинафтален-1-ил)-2-метил-4-(5-метилпиразин-2-ил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-8-ил)пропаннитрила;

3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(7-фторнафтален-1-ил)-4-метил-2-((4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-8-ил)пропаннитрила;

3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(2,3-дихлор-5-гидроксифенил)-4-этокси-6-фтор-2-((4-изопропил-2-оксопиперазин-1-ил)метил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-8-ил)пропаннитрила;

3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-7-(7-фторнафтален-1-ил)-2-((3-оксоморфолино)метил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-8-ил)пропаннитрила;

3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-4-этокси-6-фтор-7-(3-гидроксинафтален-1-ил)-2-(1-(3-оксоморфолино)этил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-8-ил)пропаннитрила;

3-(1-((эндо)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(3-гидроксинафтален-1-ил)-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-2-(пиридин-3-ил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-8-ил)пропаннитрила;

3-(2-(3-(азетидин-1-ил)-3-оксопропил)-1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(7,8-дифторнафтален-1-ил)-6-фтор-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-8-ил)пропаннитрила;

3-(2-(3-(азетидин-1-ил)-3-оксопропил)-1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(6,7-дифторнафтален-1-ил)-6-фтор-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-8-ил)пропаннитрила;

3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(7-фтор-3-гидроксинафтален-1-ил)-2-метил-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-8-ил)пропаннитрила;

1-(1-((2*S*,4*S*)-1-ацетил-2-(цианометил)пиперидин-4-ил)-8-хлор-6-фтор-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]хинолин-7-ил)изохинолин-8-карбонитрила;

8-(1-((2*S*,4*S*)-1-ацетил-2-(цианометил)пиперидин-4-ил)-8-хлор-6-фтор-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрила;

8-(1-((2*S*,4*S*)-1-ацетил-2-(цианометил)пиперидин-4-ил)-8-хлор-6-фтор-4-((*S*)-1-((*S*)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрила;

3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(7-фтор-3-гидроксинафтален-1-ил)-2-метил-4-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-8-ил)пропаннитрила;

3-(1-((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(7-фторнафтален-1-ил)-2-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-пирроло[3,2-с]хиолин-8-ил)пропаннитрила;

(2R)-2-(1-((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)-1H-пирроло[3,2-с]хиолин-2-ил)-N,N-диметилпирролидин-1-карбоксамид;

метил(2R)-2-(1-((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(2-хлор-3-метилфенил)-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-4-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)-1H-пирроло[3,2-с]хиолин-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата;

метил(1S,3R,5S)-3-(1-((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-4-(6-(диметилкарбамоил)пиридин-3-ил)-6-фтор-1H-пирроло[3,2-с]хиолин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата;

3-(1-((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-метил-2-(5-оксо-1,2,3,5-тетрагидроиндолизин-3-ил)-1H-пирроло[3,2-с]хиолин-8-ил)пропаннитрила;

метил(2R)-2-(1-((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-4-(6-(диметилкарбамоил)пиридин-3-ил)-6-фтор-1H-пирроло[3,2-с]хиолин-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата;

метил(2R)-2-(1-((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-(6-(метилкарбамоил)пиридин-3-ил)-1H-пирроло[3,2-с]хиолин-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата;

3-(1-((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(2-хлор-3-фторфенил)-2-((R)-1-(циклопропанкарбонил)пирролидин-2-ил)-6-фтор-4-метил-1H-пирроло[3,2-с]хиолин-8-ил)пропаннитрила;

8-(2-((R)-1-ацетилпирролидин-2-ил)-1-((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-8-метил-4-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-пирроло[3,2-с]хиолин-7-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-карбонитрила;

5-(1-((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(3-хлор-2-метилфенил)-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-2-((R)-1-(2-оксопиразин-1(2H)-ил)этил)-1H-пирроло[3,2-с]хиолин-4-ил)-N-метилпиколинамида;

3-(1-((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(7-фторнафталин-1-ил)-4-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)-2-((R)-1-(2-оксопиразин-1(2H)-ил)этил)-1H-пирроло[3,2-с]хиолин-8-ил)пропаннитрила;

3-(1-((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(3-хлор-2-метилфенил)-6-фтор-4-(5-метилпиразин-2-ил)-2-((R)-1-(2-оксопиразин-1(2H)-ил)этил)-1H-пирроло[3,2-с]хиолин-8-ил)пропаннитрила;

метил(2R)-2-(1-((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-(5-фтор-6-(метилкарбамоил)пиридин-3-ил)-1H-пирроло[3,2-с]хиолин-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата;

метил(2R)-2-(1-((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-

дихлорфенил)-6-фтор-4-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата;

этил(2R)-2-(1-((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата;

3-(1-((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(2,3-дихлорфенил)-2-((R)-1-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)пирролидин-2-ил)-6-фтор-4-(метил-d3)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрила;

3-(1-((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(2,3-дихлорфенил)-2-((R)-1-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)пирролидин-2-ил)-6-фтор-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрила;

3-(1-((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(3-хлор-2-метилфенил)-6-фтор-4-(5-метилпиразин-2-ил)-2-((R)-1-(3-оксоморфолино)этил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрила;

5-(1-((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-6-фтор-7-(7-фторнафталин-1-ил)-2-((R)-1-(3-оксоморфолино)этил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-4-ил)-N-метилпиколинамида;

3-(1-((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(7-фторнафталин-1-ил)-4-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)-2-((R)-1-(3-оксоморфолино)этил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрил;

3-(1-((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-6-фтор-7-(7-фторнафталин-1-ил)-4-(5-метилпиразин-2-ил)-2-((R)-1-(3-оксоморфолино)этил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрила;

метил(1R,3R,5R)-3-(1-((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-4-(6-(диметилкарбамоил)пиридин-3-ил)-6-фтор-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-2-ил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата;

3-(1-((1R,4R,5S)-2-Азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-2-((1R,3R,5R)-2-(циклопропанкарбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-метил-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрила;

3-(1-((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)-2-((R)-1-(2-оксопиразин-1(2H)-ил)этил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-8-ил)пропаннитрила;

метил(2R,4S)-2-(1-((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-2-ил)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата;

метил(2R,5R)-2-(1-((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-2-ил)-5-метилпирролидин-1-карбоксилата;

метил(2R)-2-(1-((1R,4R,5S)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-3-хлор-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-3-ил)-1H-

пирроло[3,2-с]хиолин-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата;

4-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-2-((*R*)-1-(2-оксопирозин-1(2*H*)-ил)этил)-1*H*-пирроло[3,2-с]хиолин-4-ил)-2-фтор-*N*-метилбензамида;

метил((1*R*)-1-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-метил-1*H*-пирроло[3,2-с]хиолин-2-ил)этил)карбамата;

N-((1*R*)-1-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-метил-1*H*-пирроло[3,2-с]хиолин-2-ил)этил)-2,2-дифторацетамида;

N-((1*R*)-1-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-метил-1*H*-пирроло[3,2-с]хиолин-2-ил)этил)-2,2-дифторацетамида;

(2*S*)-*N*-((1*R*)-1-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-метил-1*H*-пирроло[3,2-с]хиолин-2-ил)этил)тетрагидрофуран-2-карбоксамида;

N-((1*R*)-1-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-метил-1*H*-пирроло[3,2-с]хиолин-2-ил)этил)циклопропансульфонамида;

N-((1*R*)-1-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-метил-1*H*-пирроло[3,2-с]хиолин-2-ил)этил)тиазол-4-карбоксамида;

N-((1*R*)-1-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-метил-1*H*-пирроло[3,2-с]хиолин-2-ил)этил)-*N*-метилциклопропанкарбоксамида;

N-((1*R*)-1-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-(1-гидроксиэтил)-1*H*-пирроло[3,2-с]хиолин-2-ил)этил)-1-метилциклопропан-1-карбоксамида;

3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-(1-гидроксиэтил)-2-((1*R*,3*R*,5*R*)-2-(1-метилциклопропан-1-карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-1*H*-пирроло[3,2-с]хиолин-8-ил)пропаннитрила;

3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-2-((1*R*,3*R*,5*R*)-2-(1-фторциклопропан-1-карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-4-(1-гидроксиэтил)-1*H*-пирроло[3,2-с]хиолин-8-ил)пропаннитрила;

3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-2-((1*R*,3*R*,5*R*)-2-(1-фторциклопропан-1-карбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-4-метил-1*H*-пирроло[3,2-с]хиолин-8-ил)пропаннитрила;

N-((1*R*)-1-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-(1-гидроксиэтил)-1*H*-пирроло[3,2-с]хиолин-2-ил)этил)-1-фторциклопропан-1-карбоксамида;

N-((1*R*)-1-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-

дихлорфенил)-6-фтор-4-(1-гидроксиэтил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-2-ил)этил)-1-фторциклобутан-1-карбоксамид;

3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(3-хлор-2-метилфенил)-2-(1-(2,6-диметил-3-оксо-2,3-дигидропиридазин-4-ил)этил)-6-фтор-4-метил-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-8-ил)пропаннитрила;

N-((1*R*)-1-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-метил-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-2-ил)этил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-((1*R*)-1-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-метил-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-2-ил)этил)пиридазин-3-карбоксамид;

N-((1*R*)-1-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-метил-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-2-ил)этил)-3,3-дифторазетидин-1-карбоксамид;

3-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-4-метил-2-((*R*)-1-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)амино)этил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-8-ил)пропаннитрила;

5-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-6-фтор-2-((*R*)-1-(1-фторциклопропан-1-карбонил)пирролидин-2-ил)-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-4-ил)-*N*, *N*-диметилпиколинамида и

метил(2*R*)-2-(1-((1*R*,4*R*,5*S*)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-5-ил)-8-(2-цианоэтил)-7-(2,3-дихлорфенил)-4-(4-((диметиламино)метил)-2,3-дифторфенил)-6-фтор-1*H*-пирроло[3,2-*c*]хинолин-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата

или их фармацевтически приемлемой соли.

14. Способ по любому из пп. 1-7, в котором ингибитор KRAS выбран из соторасиба, адаграсиба, соединения 2, соединения 3 и соединения 4 или их фармацевтически приемлемой соли.

15. Способ по любому из пп. 1-7, в котором ингибитор KRAS выбран из соторасиба, соединения 2, соединения 3 и соединения 4 или их фармацевтически приемлемой соли.

16. Способ по любому из пп. 1-7, в котором ингибитор KRAS выбран из соединения 5, соединения 6 и соединения 7.

17. Способ по любому из пп. 1-7, в котором ингибитор KRAS представляет собой соторасиб или его фармацевтически приемлемую соль.

18. Способ по любому из пп. 1-7, в котором ингибитор KRAS представляет собой адаграсиб или его фармацевтически приемлемую соль.

19. Способ по любому из пп. 1-7, в котором ингибитор KRAS представляет собой соединение 2 или его фармацевтически приемлемую соль.

20. Способ по любому из пп. 1-7, в котором ингибитор KRAS представляет собой соединение 3 или его фармацевтически приемлемую соль.

21. Способ по любому из пп. 1-7, в котором ингибитор KRAS представляет собой соединение 4 или его фармацевтически приемлемую соль.

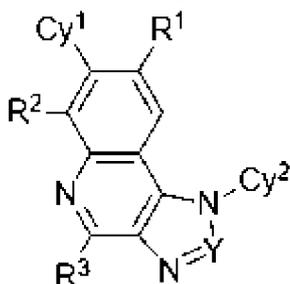
22. Способ по любому из пп. 1-11, 14, 15 и 17-21, в котором ингибитор KRAS представляет собой ингибитор KRAS G12C.

23. Способ по любому из пп. 1-7, 12, 13 и 16, в котором ингибитор KRAS представляет собой ингибитор KRAS G12D.

24. Способ лечения рака у пациента, включающий введение указанному пациенту:

(i) пемигатиниба или его фармацевтически приемлемой соли; и

(ii) ингибитора KRAS, который представляет собой соединение формулы (I)



I

или их фармацевтически приемлемая соль, где

Y представляет собой N или CH;

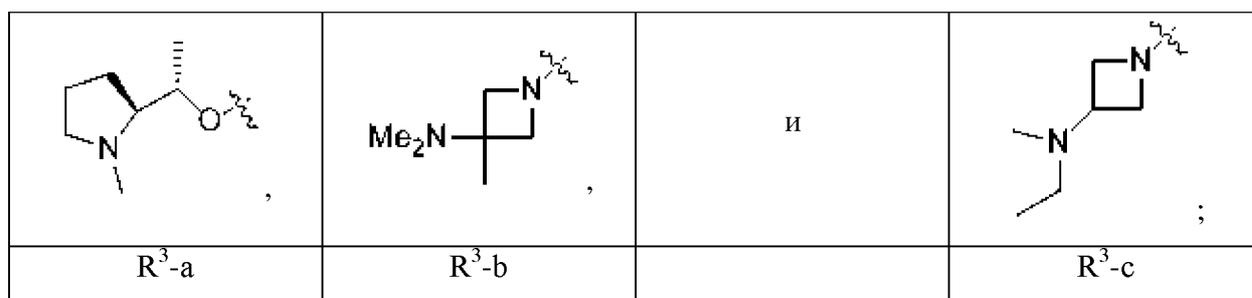
R¹ выбран из Cl, CH₃, CH₂F, CHF₂ и CF₃;

Cy¹ выбран из

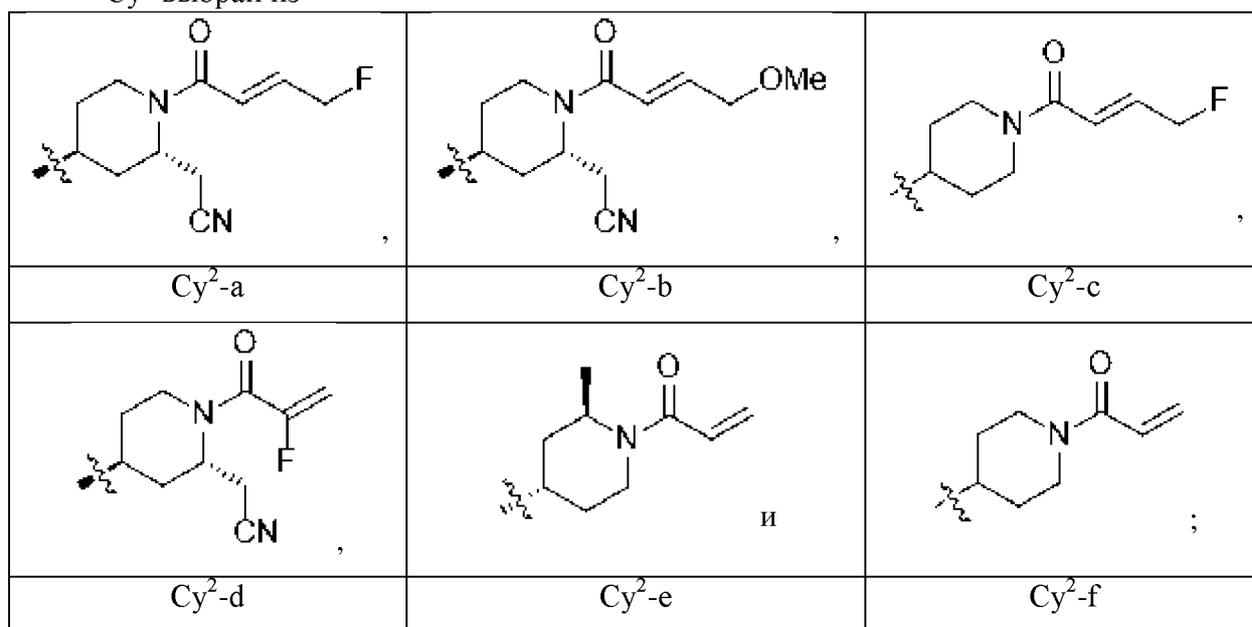
Cy ¹ -a	Cy ¹ -b	Cy ¹ -c	Cy ¹ -d
Cy ¹ -e	Cy ¹ -f	Cy ¹ -g	Cy ¹ -h
		и	
Cy ¹ -i	Cy ¹ -j		Cy ¹ -k

R² выбран из F и Cl;

R³ выбран из



и
Cy² выбран из



при условии, что соединение формулы (I) отличается от

2-((2S,4S)-4-(7-(2-хлор-3-метилфенил)-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-8-метил-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила и

2-((2S,4S)-4-(4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-7-(2,3-диметилфенил)-6-фтор-8-метил-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила.

25. Способ по п. 24, в котором соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль выбраны из

2-((2S,4S)-4-(4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-7-(5-фторхинолин-8-ил)-8-(трифторметил)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2S,4S)-4-(4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-7-(2-метокси-3-метилфенил)-8-(трифторметил)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2S,4S)-4-(7-(3-хлор-2-метоксифенил)-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-8-(трифторметил)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2S,4S)-4-(6-фтор-7-(5-фторхинолин-8-ил)-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-8-(трифторметил)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

1-(4-(6-фтор-7-(5-фторхинолин-8-ил)-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-8-(трифторметил)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она;

2-((2S,4S)-4-(4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-7-(2,3-диметилфенил)-6-фтор-8-метил-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2S,4S)-4-(6-фтор-8-метил-7-(1-метил-1H-индазол-6-ил)-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2S,4S)-4-(6-фтор-8-метил-7-(6-метилпиридин-3-ил)-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2S,4S)-4-(6-фтор-8-метил-7-(1-метил-1H-индазол-3-ил)-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2S,4S)-4-(6-фтор-7-(4-фторфенил)-8-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

8-(1-(1-акрилоилпиперидин-4-ил)-6-фтор-8-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрила;

2-((2S,4S)-4-(7-(2-хлор-3-метилфенил)-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-8-метил-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2S,4S)-4-(7-(2-хлор-3-метилфенил)-6-фтор-8-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-имидазо[4,5-с]хинолин-1-ил)-1-(2-фторакилоил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

8-(1-((2R,4S)-1-акрилоил-2-метилпиперидин-4-ил)-6-фтор-8-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрила;

2-((2S,4S)-4-(7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-4-(3-(этил(метил)амино)азетидин-1-ил)-6-фтор-8-метил-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-1-ил)-1-(2-фторакилоил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

8-(6-фтор-1-(1-((E)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-4-ил)-8-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрила;

8-(1-((2S,4S)-2-(цианометил)-1-(2-фторакилоил)пиперидин-4-ил)-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-8-метил-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрила;

2-((2S,4S)-4-(6,8-дихлор-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-7-(5-

фторхиолин-8-ил)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хиолин-1-ил)-1-((*E*)-4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

2-((2*S*,4*S*)-4-(6,8-дихлор-4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-7-(5-фторхиолин-8-ил)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хиолин-1-ил)-1-((*E*)-4-фторбут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила и

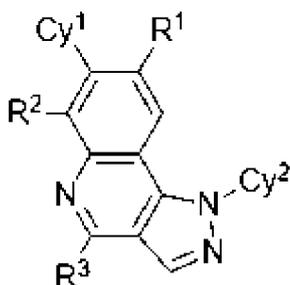
2-((2*S*,4*S*)-4-(4-(3-(диметиламино)-3-метилазетидин-1-ил)-6-фтор-7-(5-фторхиолин-8-ил)-8-(трифторметил)-1*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]хиолин-1-ил)-1-((*E*)-4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

или их фармацевтически приемлемой соли.

26. Способ лечения рака у пациента, включающий введение указанному пациенту:

(i) пемигатиниба или его фармацевтически приемлемой соли; и

(ii) ингибитора KRAS, который представляет собой соединение формулы (II)



II

или их фармацевтически приемлемая соль, где

R^1 выбран из Cl, CH₃, CH₂F, CHF₂ и CF₃;

Cy¹ выбран из

		и	
Cy ¹ -a	Cy ¹ -b		Cy ¹ -c

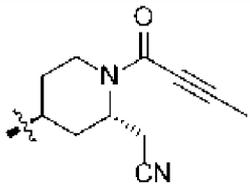
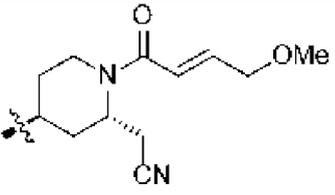
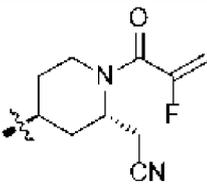
R^2 выбран из F и Cl;

R^3 выбран из

	и	
R^3 -a		R^3 -b

и

Cy² выбран из

		
Cy ² -a	Cy ² -b	Cy ² -c

при условии, что соединение формулы (II) отличается от

8-(1-((2S,4S)-2-(цианометил)-1-(2-фторакилоил)пиперидин-4-ил)-6-фтор-8-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этоксид)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрила,

8-(1-((2S,4S)-2-(цианометил)-1-((E)-4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-4-ил)-6-фтор-8-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этоксид)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрила,

2-((2S,4S)-4-(7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-6-фтор-8-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этоксид)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-1-(2-фторакилоил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила,

2-((2S,4S)-1-(бут-2-иноил)-4-(7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-6-фтор-8-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этоксид)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила и

2-((2S,4S)-4-(7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-6-фтор-8-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этоксид)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-1-((E)-4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила.

27. Способ по п. 26, в котором соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль выбраны из

1-(1-((2S,4S)-1-(бут-2-иноил)-2-(цианометил)пиперидин-4-ил)-8-хлор-6-фтор-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этоксид)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-7-ил)изохинолин-8-карбонитрила;

1-(8-хлор-1-((2S,4S)-2-(цианометил)-1-((E)-4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-4-ил)-6-фтор-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этоксид)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-7-ил)изохинолин-8-карбонитрила;

1-(8-хлор-1-((2S,4S)-2-(цианометил)-1-(2-фторакилоил)пиперидин-4-ил)-6-фтор-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этоксид)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-7-ил)изохинолин-8-карбонитрила;

2-((2S,4S)-4-(8-хлор-7-(5,6-диметил-1H-индазол-4-ил)-4-(3-(этил(метил)амино)азетидин-1-ил)-6-фтор-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-1-ил)-1-(2-фторакилоил)пиперидин-2-ил)ацетонитрила;

8-(8-хлор-1-((2S,4S)-2-(цианометил)-1-(2-фторакилоил)пиперидин-4-ил)-6-фтор-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этоксид)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-7-ил)-1-

нафтонитрила;

8-(8-хлор-1-((2S,4S)-2-(цианометил)-1-((E)-4-метоксибут-2-еноил)пиперидин-4-ил)-6-фтор-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрила и

8-(1-((2S,4S)-1-(бут-2-иноил)-2-(цианометил)пиперидин-4-ил)-6-фтор-8-метил-4-((S)-1-((S)-1-метилпирролидин-2-ил)этокси)-1H-пиразоло[4,3-с]хинолин-7-ил)-1-нафтонитрила;

или их фармацевтически приемлемой соли.

28. Способ лечения рака у пациента, включающий введение указанному пациенту:

(i) ингибитора FGFR1, выбранного из пемигатиниба, футибатиниба, эрдафитиниба и инфигратиниба или их фармацевтически приемлемой соли; и

(ii) ингибитора KRAS, выбранного из соторасиба, адаграсиба, соединения 2, соединения 3 и соединения 4 или их фармацевтически приемлемой соли.

29. Способ по п. 28, в котором ингибитор FGFR1 представляет собой пемигатиниб или его фармацевтически приемлемую соль.

30. Способ по п. 28, в котором ингибитор FGFR1 представляет собой футибатиниб или его фармацевтически приемлемую соль.

31. Способ по п. 28, в котором ингибитор FGFR1 представляет собой эрдафитиниб или его фармацевтически приемлемую соль.

32. Способ по п. 28, в котором ингибитор FGFR1 представляет собой инфигратиниб или его фармацевтически приемлемую соль.

33. Способ по любому из пп. 28-32, в котором ингибитор KRAS представляет собой соторасиб или его фармацевтически приемлемую соль.

34. Способ по любому из пп. 28-32, в котором ингибитор KRAS представляет собой адаграсиб или его фармацевтически приемлемую соль.

35. Способ по любому из пп. 28-32, в котором ингибитор KRAS представляет собой соединение 2 или его фармацевтически приемлемую соль.

36. Способ по любому из пп. 28-32, в котором ингибитор KRAS представляет собой соединение 3 или его фармацевтически приемлемую соль.

37. Способ по любому из пп. 28-32, в котором ингибитор KRAS представляет собой соединение 4 или его фармацевтически приемлемую соль.

38. Способ лечения рака у пациента, включающий введение указанному пациенту:

(i) пемигатиниба или его фармацевтически приемлемой соли; и

(ii) ингибитора KRAS, выбранного из соторасиба, адаграсиба, соединения 2, соединения 3 и соединения 4 или их фармацевтически приемлемой соли.

39. Способ по п. 38, в котором ингибитор KRAS представляет собой соторасиб или его фармацевтически приемлемую соль.

40. Способ по п. 38, в котором ингибитор KRAS представляет собой адаграсиб или его фармацевтически приемлемую соль.

41. Способ по п. 38, в котором ингибитор KRAS представляет собой соединение 2

или его фармацевтически приемлемую соль.

42. Способ по п. 38, в котором ингибитор KRAS представляет собой соединение 3 или его фармацевтически приемлемую соль.

43. Способ по п. 38, в котором ингибитор KRAS представляет собой соединение 4 или его фармацевтически приемлемую соль.

44. Способ лечения рака у пациента, включающий введение указанному пациенту:

(i) пемигатиниба или его фармацевтически приемлемой соли; и

(ii) соторасиба или его фармацевтически приемлемой соли.

45. Способ по п. 44, в котором пемигатиниб или его фармацевтически приемлемую соль и соторасиб или его фармацевтически приемлемую соль вводят одновременно.

46. Способ по п. 44, в котором пемигатиниб или его фармацевтически приемлемую соль и соторасиб или его фармацевтически приемлемую соль вводят последовательно.

47. Способ по любому из пп. 44-46, в котором пемигатиниб или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально.

48. Способ по п. 47, в котором пемигатиниб или его фармацевтически приемлемую соль вводят в форме таблетки.

49. Способ по любому из пп. 44-48, в котором пемигатиниб или его фармацевтически приемлемую соль вводят в суточной дозе от около 1 мг до около 10 мг.

50. Способ по любому из пп. 44-48, в котором пемигатиниб или его фармацевтически приемлемую соль вводят в суточной дозе от около 1 мг до около 5 мг.

51. Способ по любому из пп. 44-48, в котором пемигатиниб или его фармацевтически приемлемую соль вводят в суточной дозе около 2 мг.

52. Способ по любому из пп. 44-51, в котором соторасиб или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально.

53. Способ по п. 52, в котором соторасиб или его фармацевтически приемлемую соль вводят в форме таблетки.

54. Способ по любому из пп. 44-53, в котором соторасиб или его фармацевтически приемлемую соль вводят в суточной дозе от около 50 мг до около 300 мг.

55. Способ по любому из пп. 44-53, в котором соторасиб или его фармацевтически приемлемую соль вводят в суточной дозе от около 100 мг до около 200 мг.

56. Способ по любому из пп. 44-53, в котором соторасиб или его фармацевтически приемлемую соль вводят в суточной дозе около 133 мг.

57. Способ по любому из пп. 44-53, в котором соторасиб или его фармацевтически приемлемую соль вводят в суточной дозе около 120 мг.

58. Способ по п. 44, в котором пемигатиниб или его фармацевтически приемлемую соль и соторасиб или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально одновременно в суточной дозе около 2 мг и 120 мг, соответственно.

59. Способ по п. 44, в котором пемигатиниб или его фармацевтически приемлемую соль и соторасиб или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально последовательно в суточной дозе около 2 мг и 120 мг, соответственно.

60. Способ по п. 58 или п. 59, в котором каждый из пемигатиниба или его фармацевтически приемлемой соли и соторасиба или его фармацевтически приемлемой соли вводят в форме таблетки.

61. Способ по любому из пп. 1-60, дополнительно включающий введение одного или более дополнительных терапевтических средств.

62. Способ по п. 61, включающий введение одного дополнительного терапевтического средства.

63. Способ по п. 62, в котором дополнительное терапевтическое средство представляет собой ингибитор PD-1 или PD-L1.

64. Способ по любому из пп. 1-63, в котором рак содержит одну или более мутаций KRAS.

65. Способ по п. 64, в котором одна или более мутаций KRAS включает мутации, выбранные из G12C, G12D, C12V и их комбинаций.

66. Способ по п. 64 или п. 65, в котором рак дополнительно включает высокую экспрессию FGFR1.

67. Способ по любому из пп. 1-66, в котором рак выбран из следующих: карциномы, рак поджелудочной железы, колоректальный рак, рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, рак яичника, рак мочевого пузыря, рак желудка, рак пищевода, рак молочной железы, рак головы и шеи, рак шейки матки, рак кожи, рак щитовидной железы, злокачественные заболевания кроветворной системы, множественная миелома, острый миелогенный лейкоз, миелопролиферативные новообразования, новообразования, глиобластома и саркомы.

68. Способ по любому из пп. 1-67, в котором рак представляет собой рак легкого.

69. Способ по п. 68, в котором рак легкого представляет собой немелкоклеточный рак легкого.

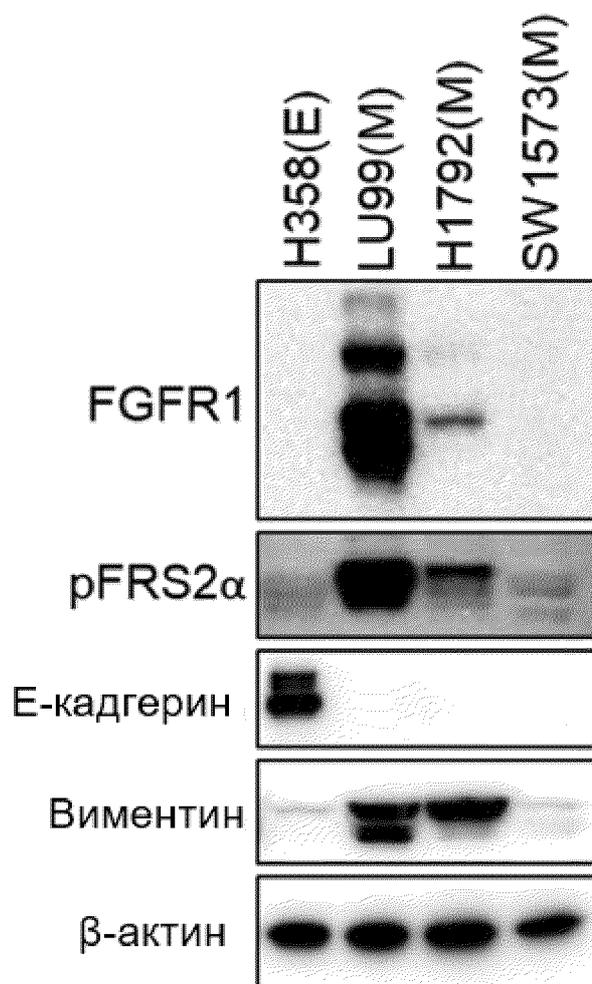
70. Способ по любому из пп. 1-67, в котором рак представляет собой колоректальный рак.

71. Способ по любому из пп. 1-67, в котором рак представляет собой рак поджелудочной железы.

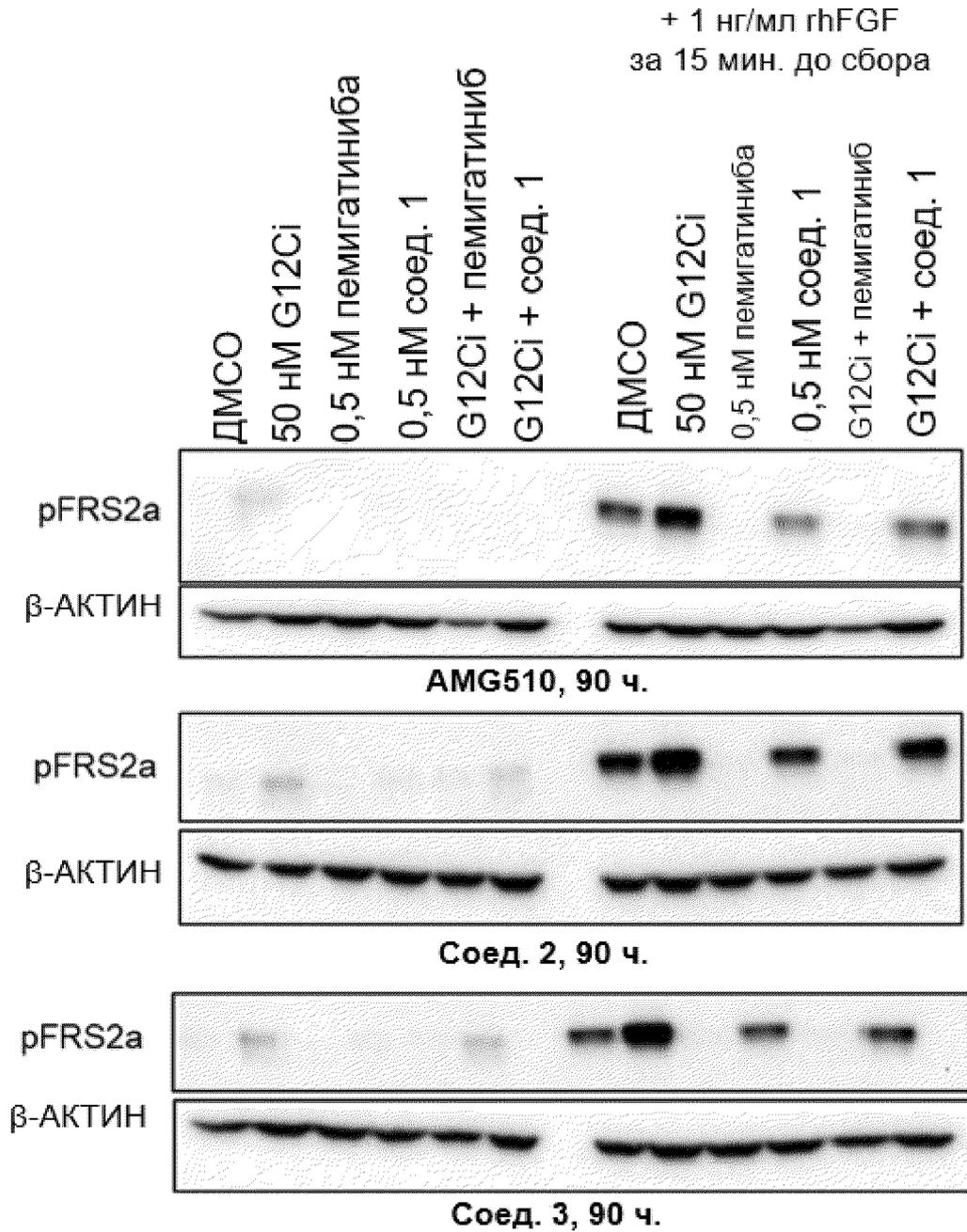
72. Способ по любому из пп. 1-67, в котором рак представляет собой рак яичников.

По доверенности

1/25

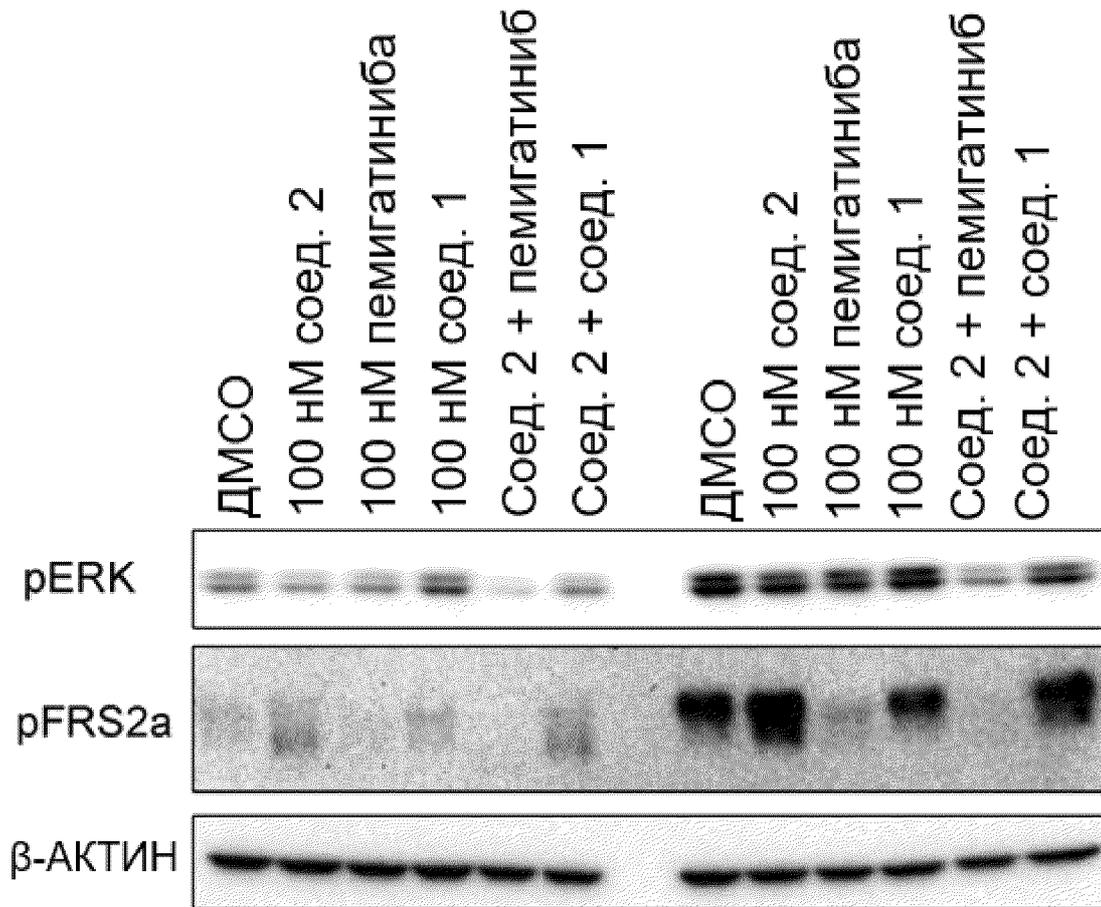


ФИГ. 1А

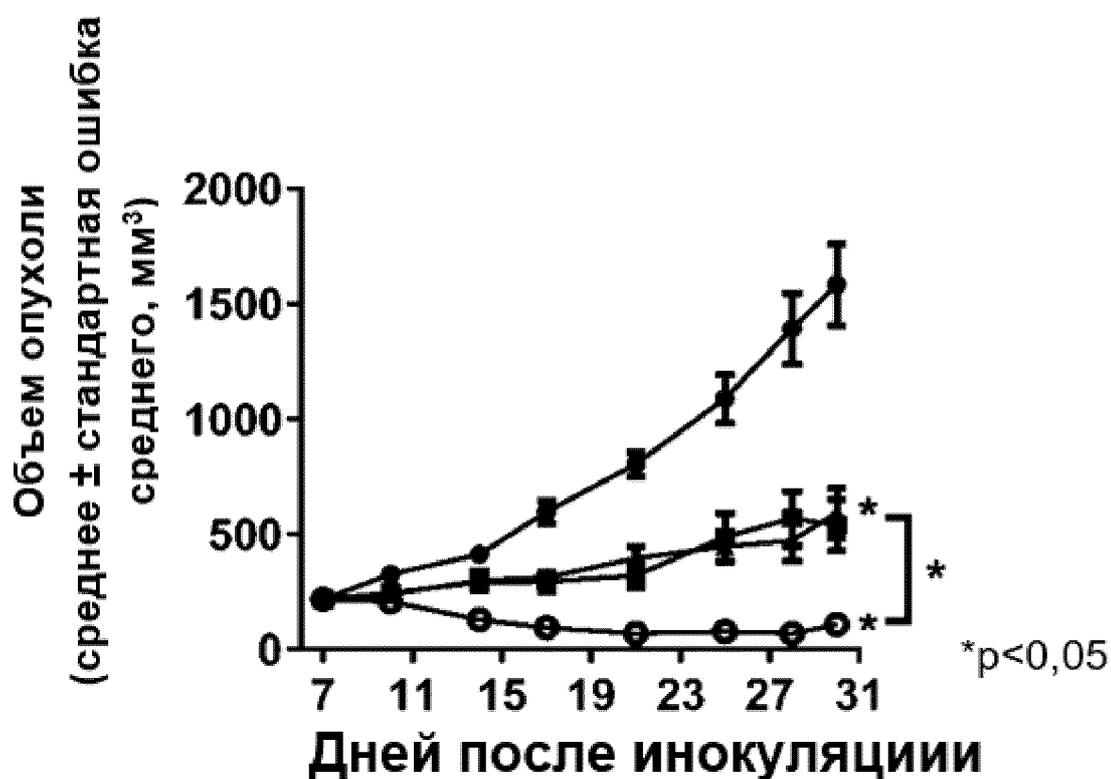


ФИГ. 1В

+ 1 нг/мл rhFGF
за 15 мин. до сбора

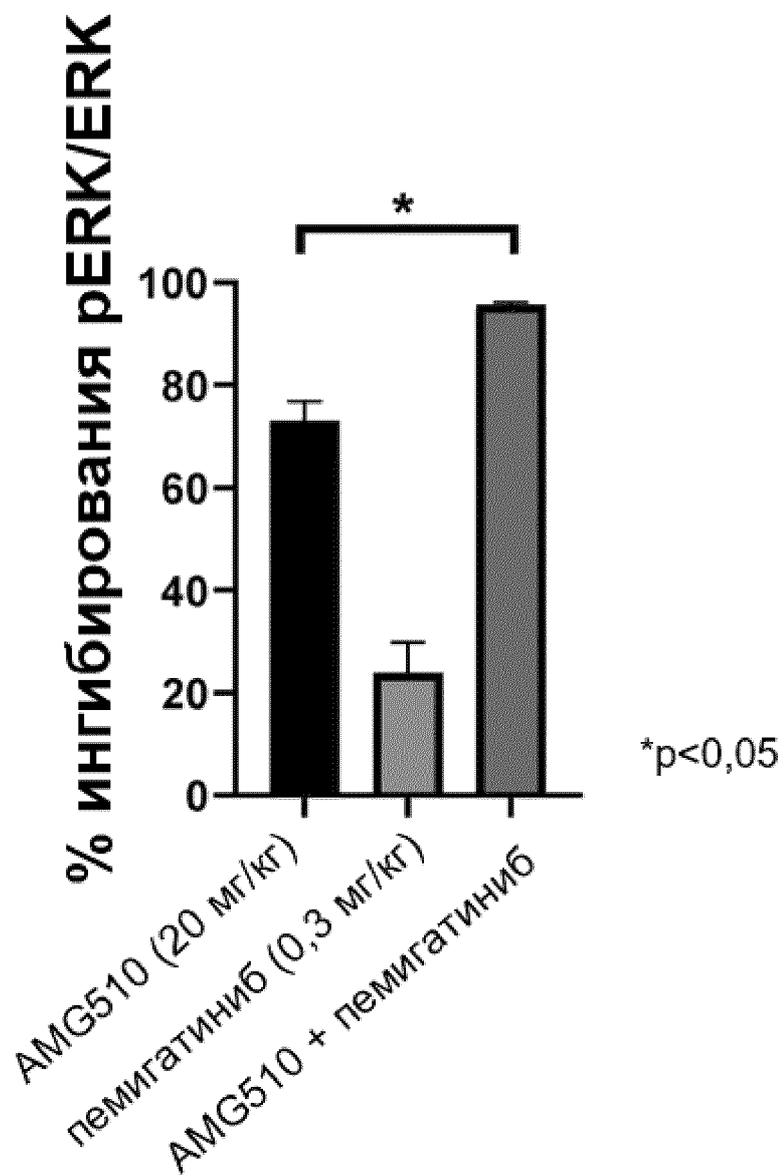


ФИГ. 2

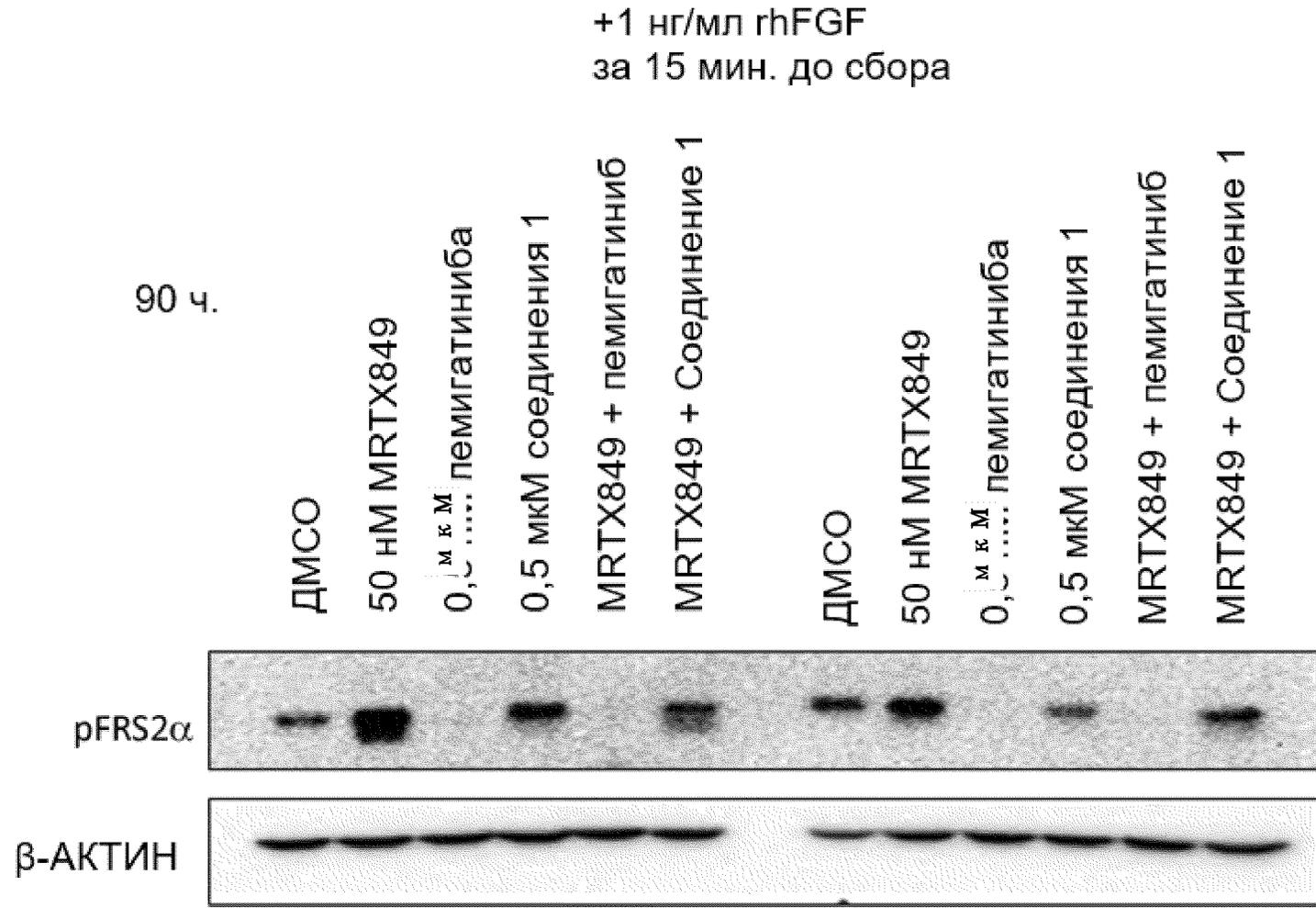


	TGI
● Носитель	
■ AMG510 (20 мг/кг)	66%
▲ пемигатиниб (0,3 мг/кг)	63%
⊖ AMG510 + Pemі	93%

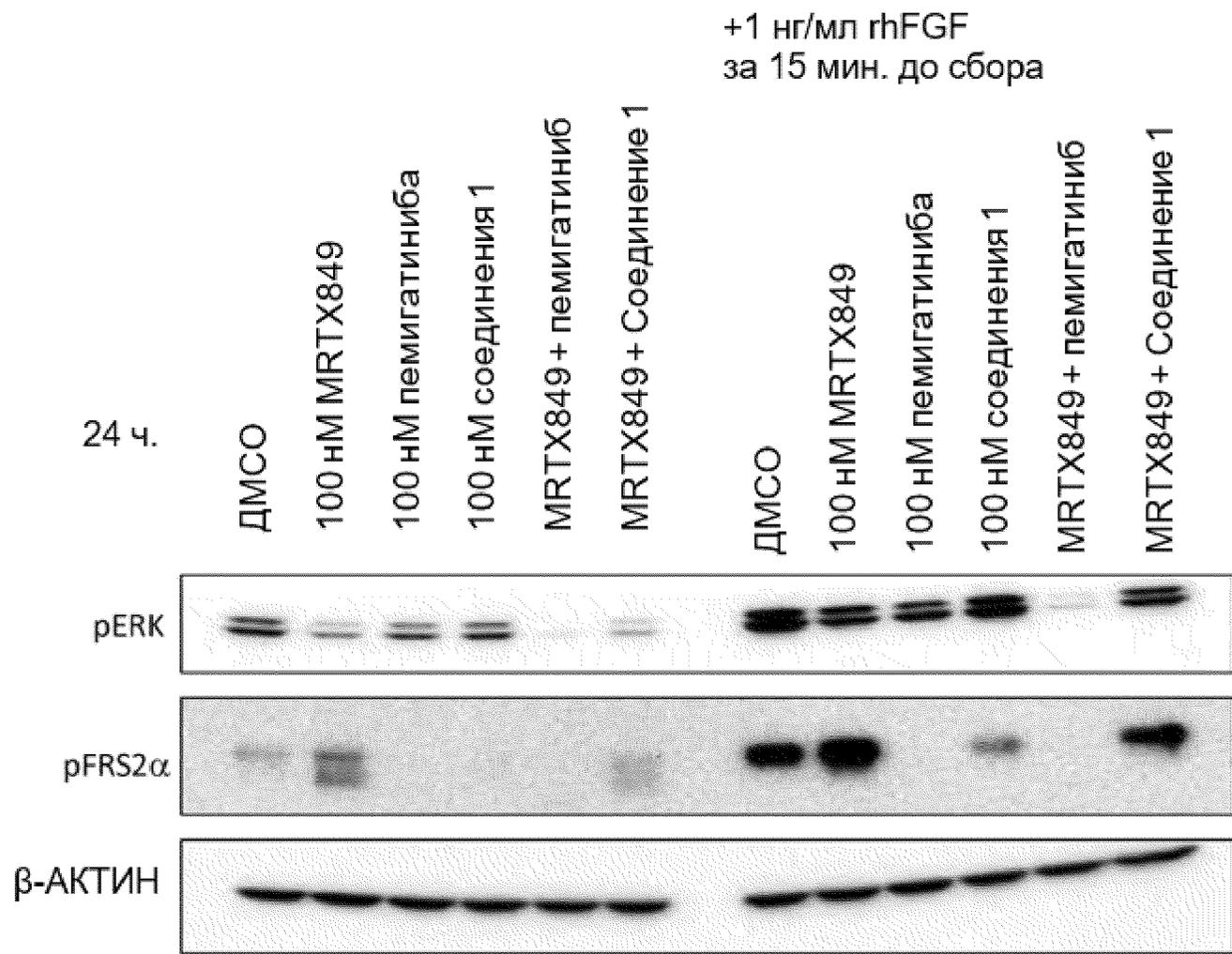
ФИГ. 3



ФИГ. 4

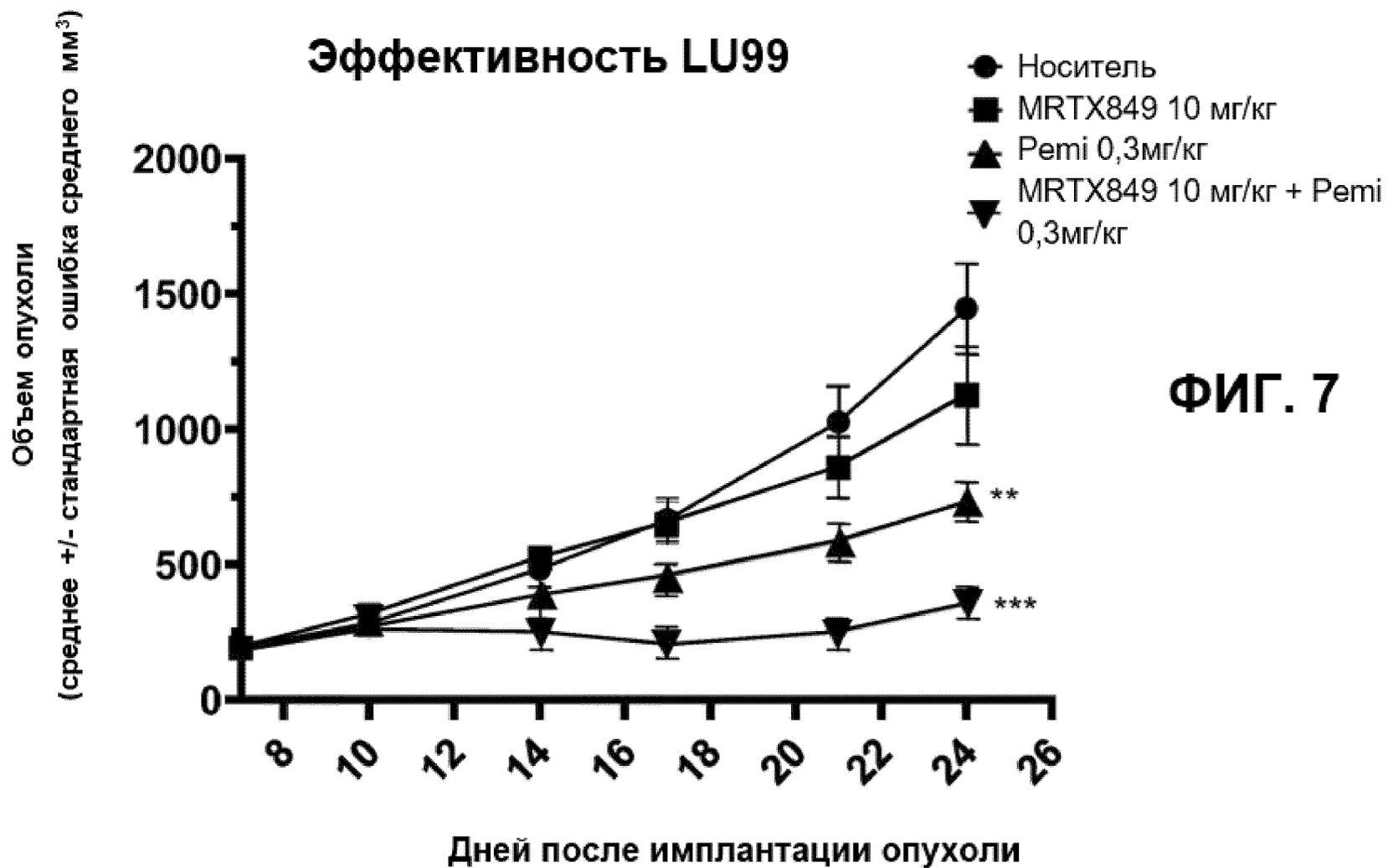


ФИГ. 5

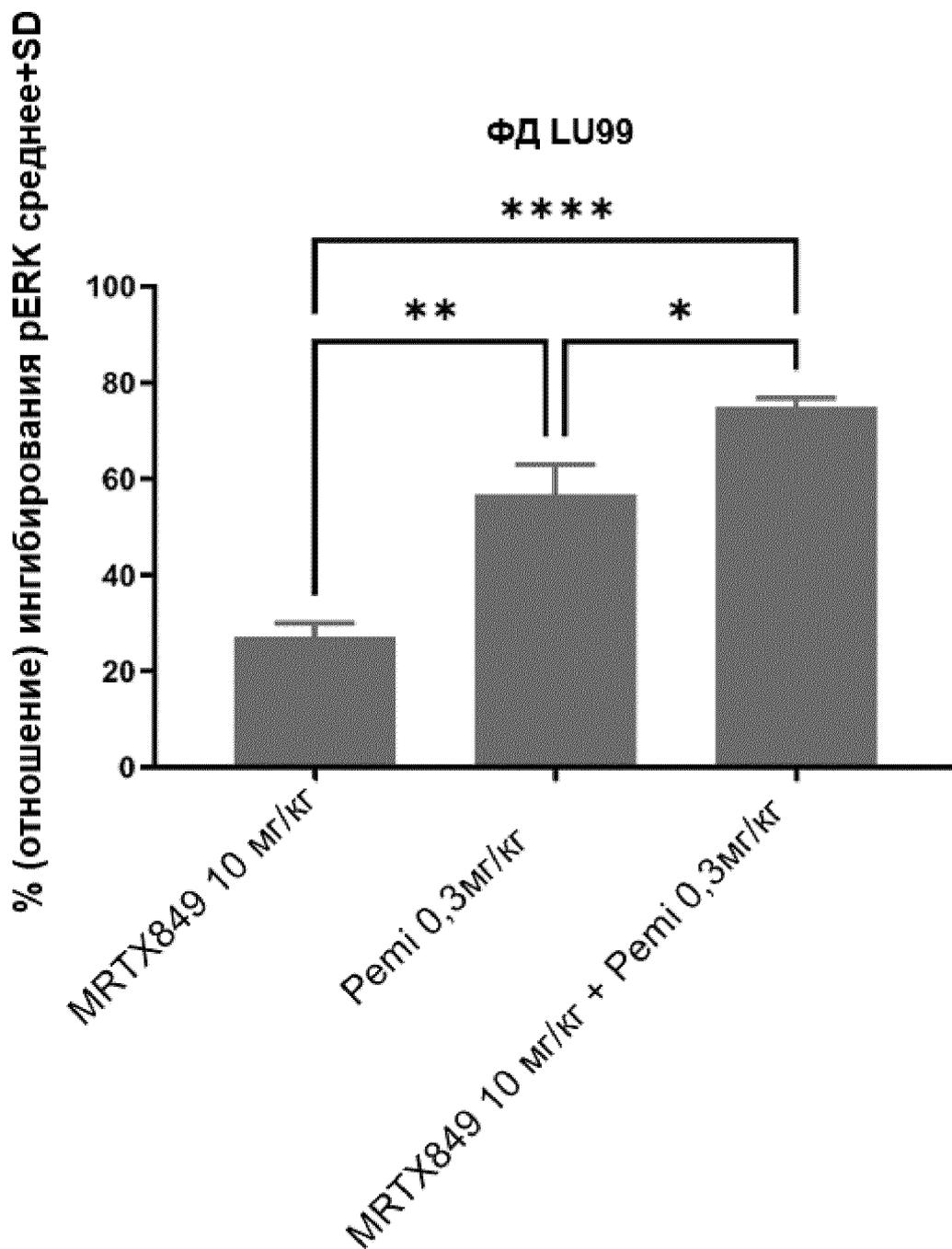


ФИГ. 6

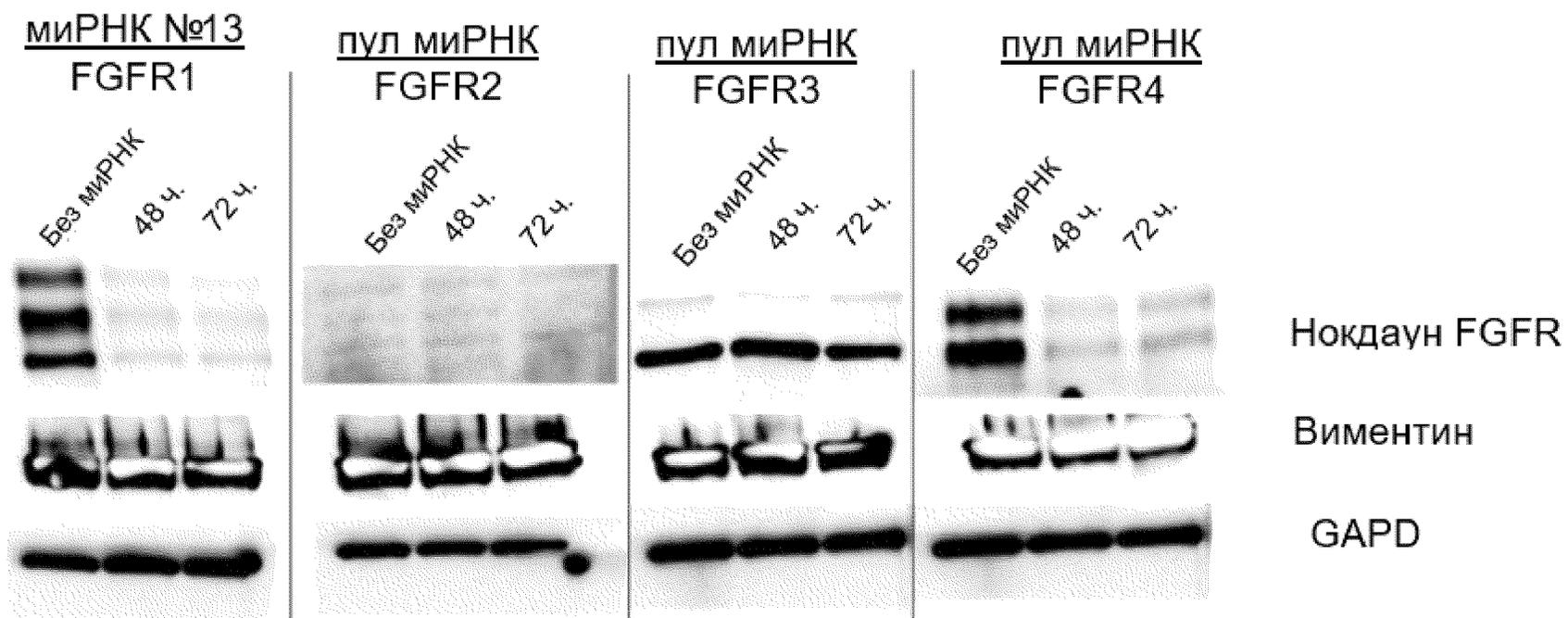
Эффективность LU99



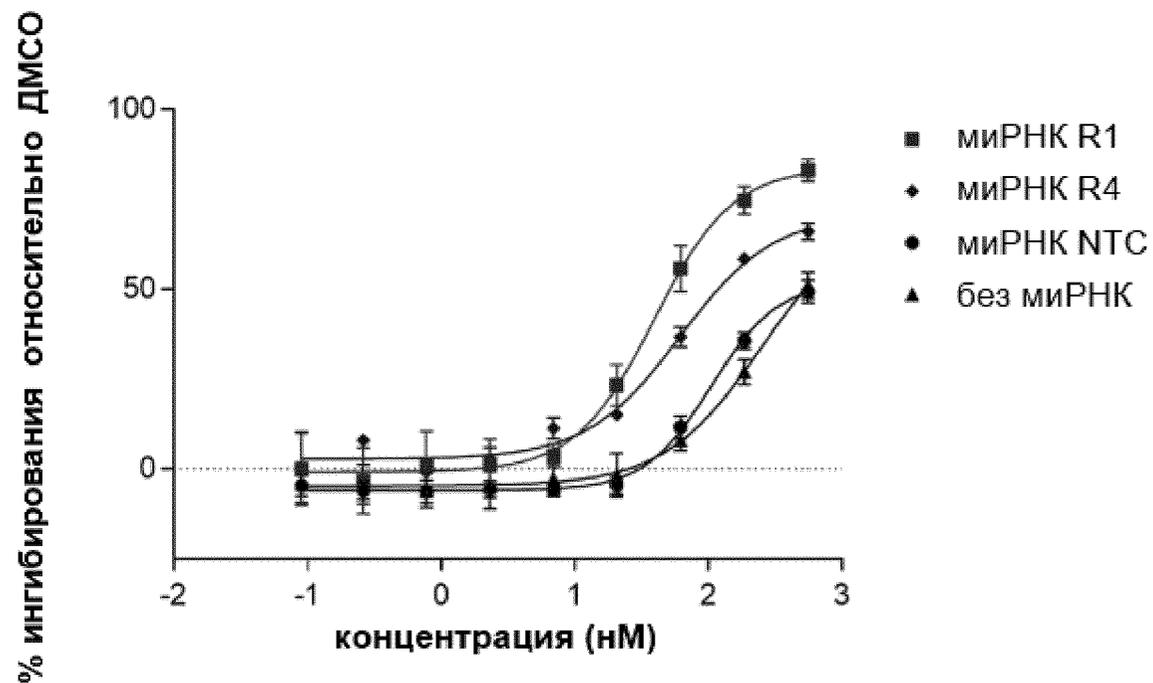
ФИГ. 7



ФИГ. 8



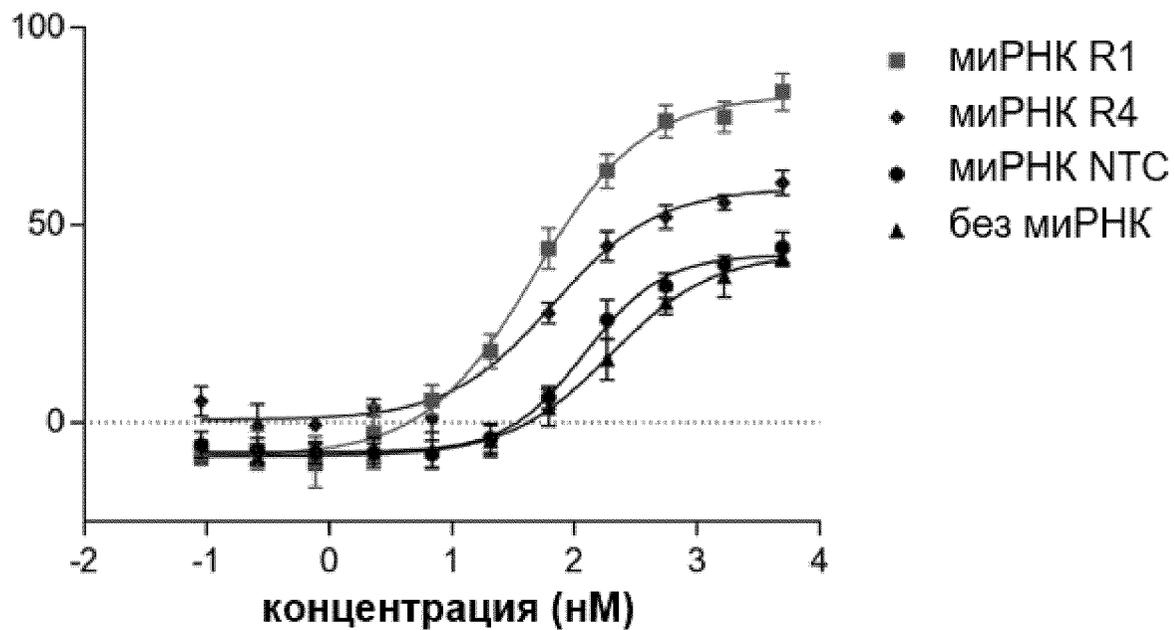
ФИГ. 9А



	миРНК R1	миРНК R4	миРНК NTC	без миРНК
Угловой коэффициент Хилла	1,472	1,241	1,737	1,186
EC50	38,99	60,98	104,4	249,6

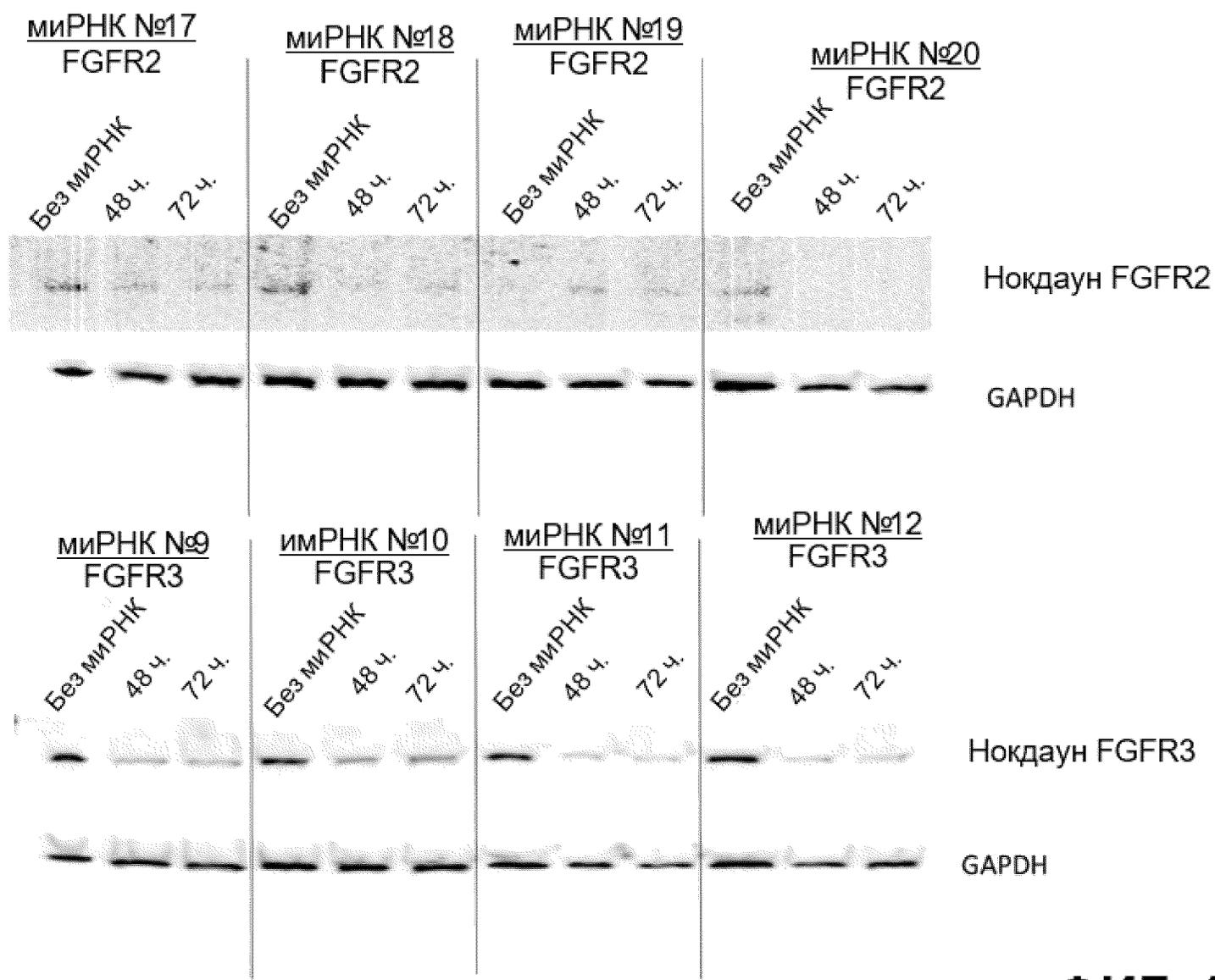
ФИГ. 9В

% ингибирования относительно DMSO

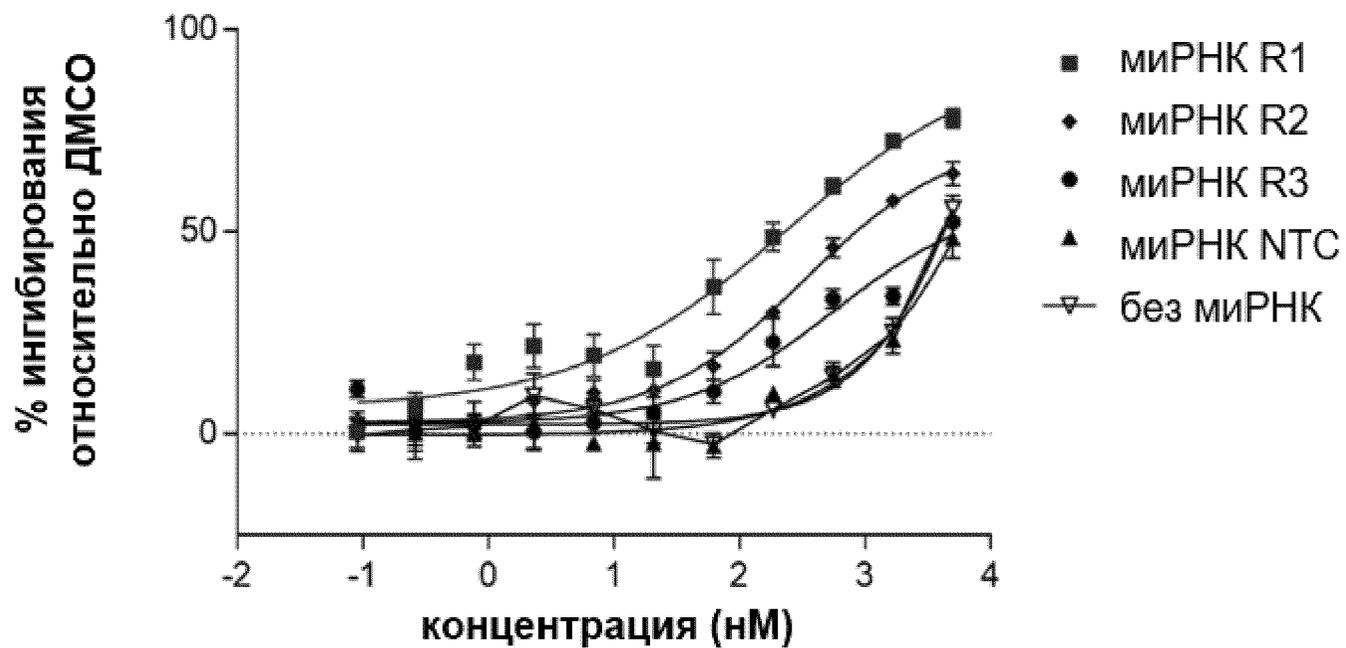


	миРНК R1	миРНК R4	миРНК NTC	без миРНК
Угловой коэффициент Хилла	0,9664	1,018	1,361	1,048
EC50	46,98	67,17	121,9	197,9

ФИГ. 9С

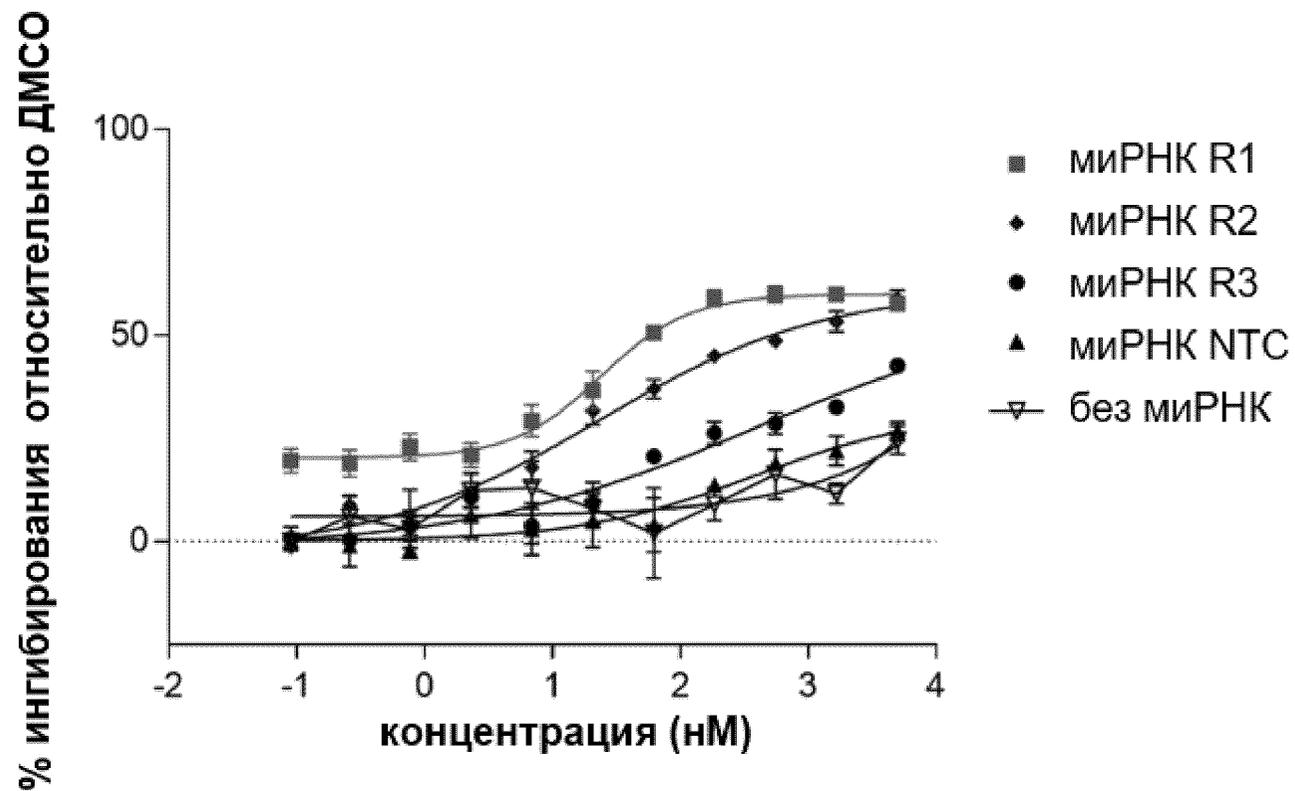


ФИГ. 10А



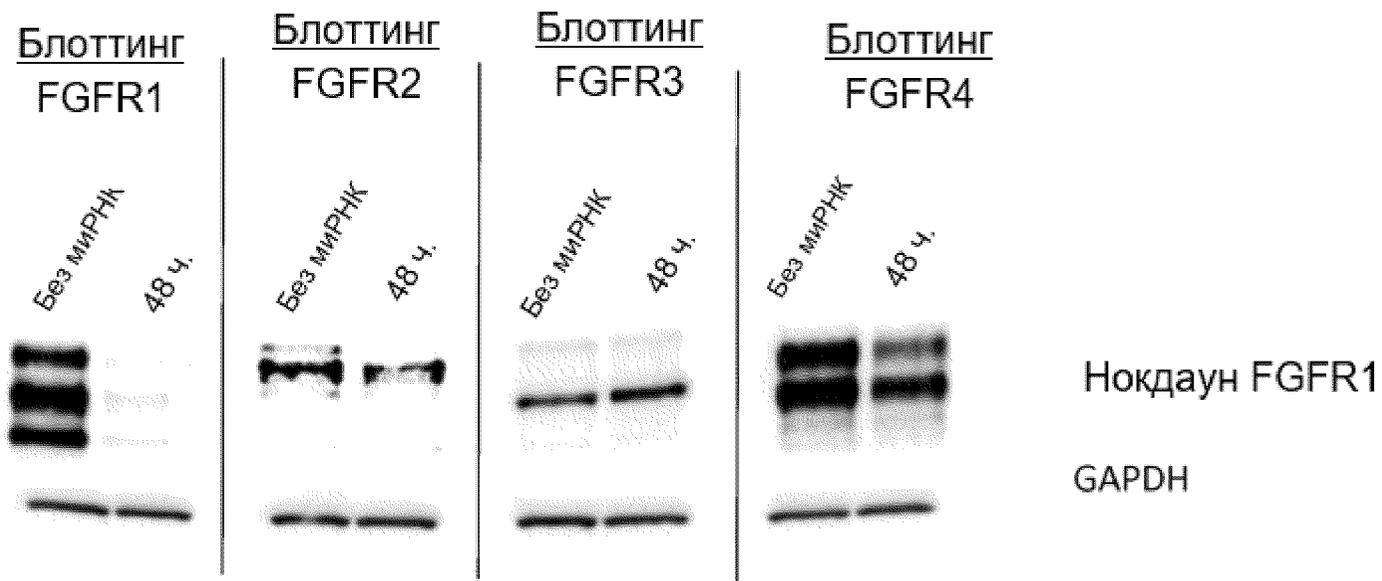
	миРНК R1	миРНК R2	миРНК R3	миРНК NTC	без миРНК
Угловой коэффициент Хилла	0,5197	0,7416	0,7447	0,7137	0,9638
EC50	239,8	328,2	560,8	21014	9899

ФИГ. 10В

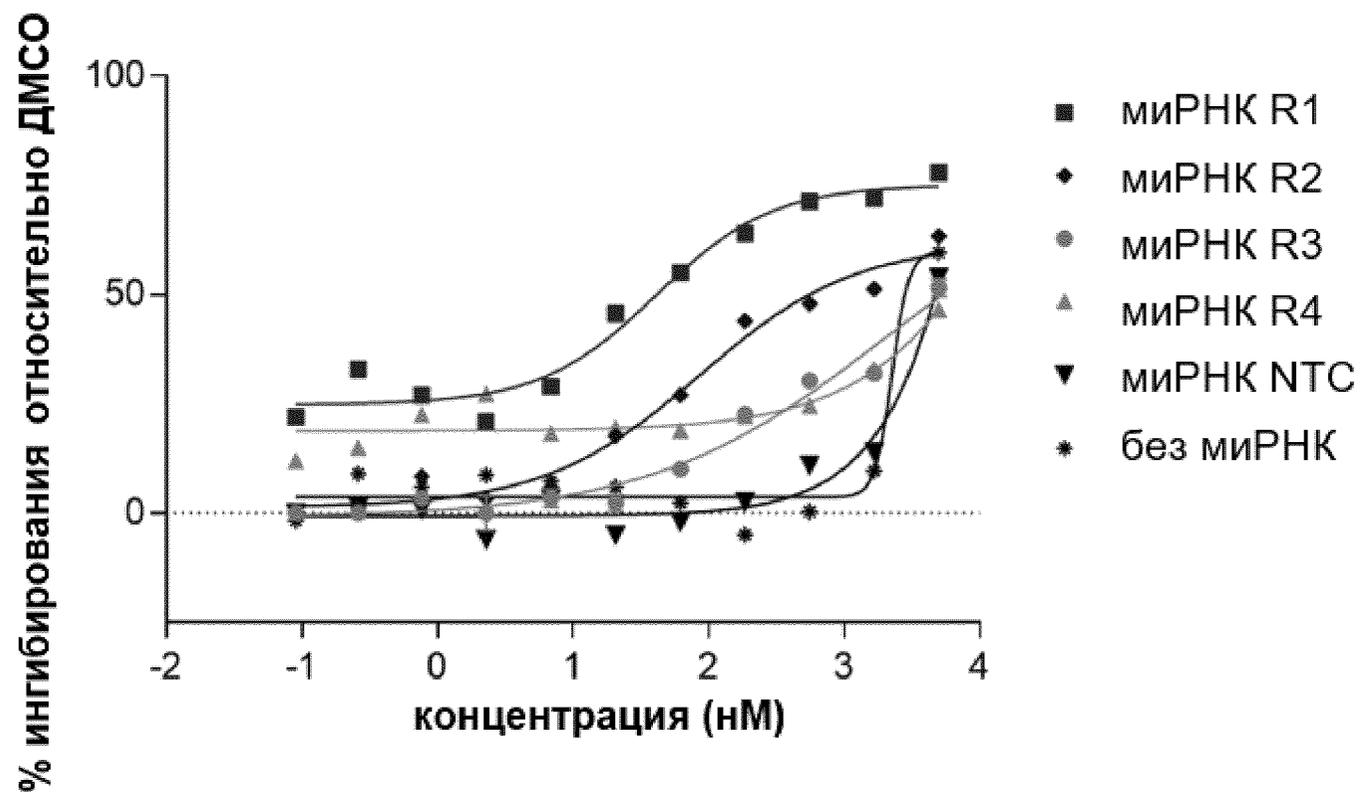


	миРНК R1	миРНК R2	миРНК R3	миРНК NTC	без миРНК
Угловой коэффициент Хилла	1,261	0,4956	0,3849	0,6371	0,5366
EC50	23,9	22,81	390,8	376,7	~ 587671

ФИГ. 10С



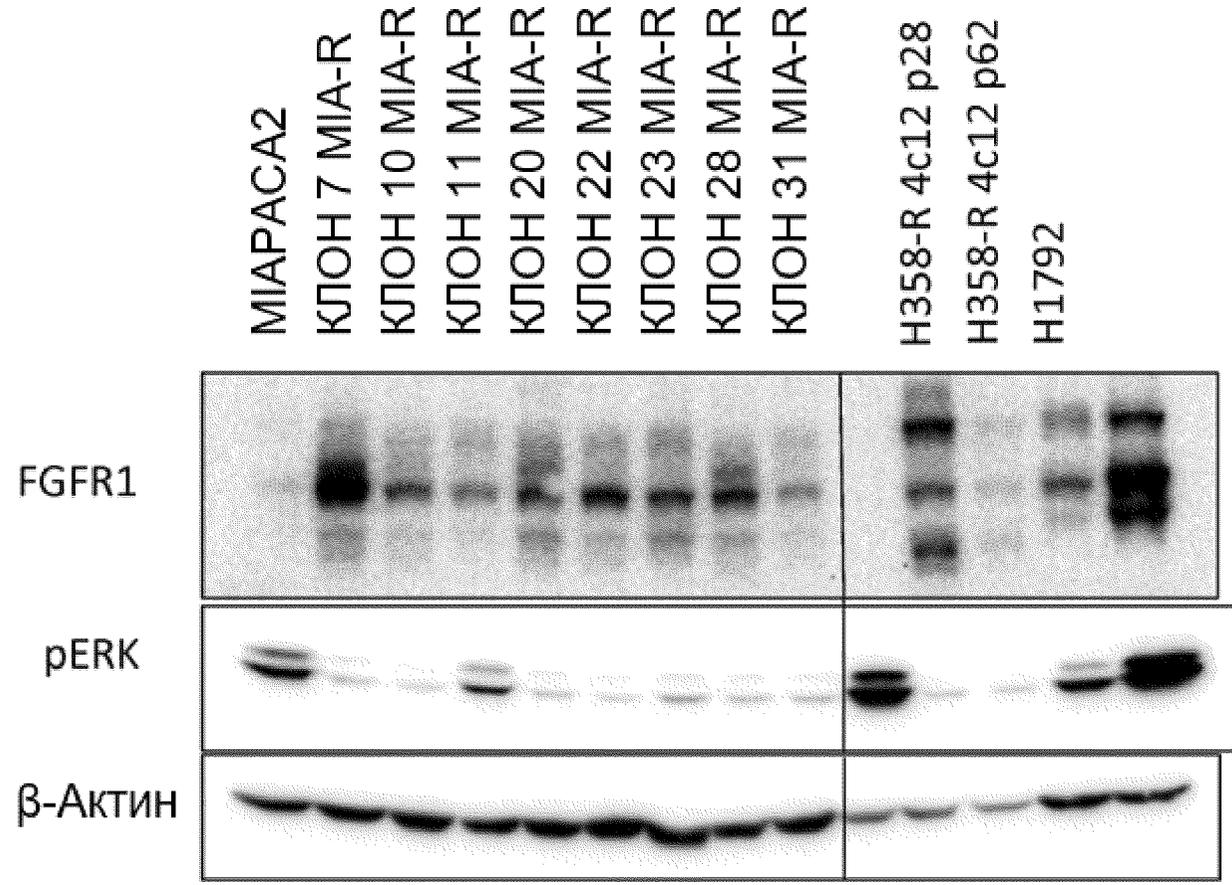
ФИГ. 11А



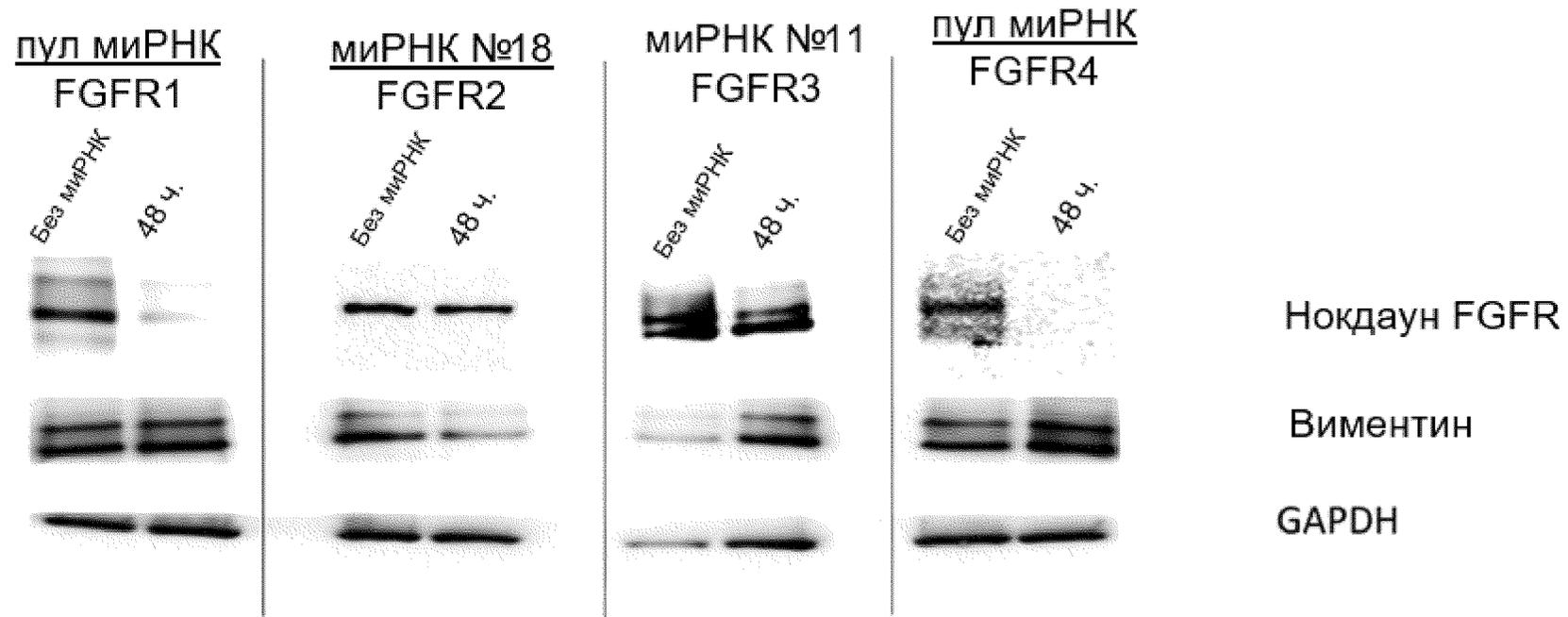
17/25

	миРНК R1	миРНК R2	миРНК R3	миРНК R4	миРНК NTC	без миРНК
Угловой коэффициент Хилла	1,016	0,758	0,5057	0,7267	1,001	~ 7,063
EC50	41,45	85,72	1902	42115	~ 240087	~ 2251

ФИГ. 11В

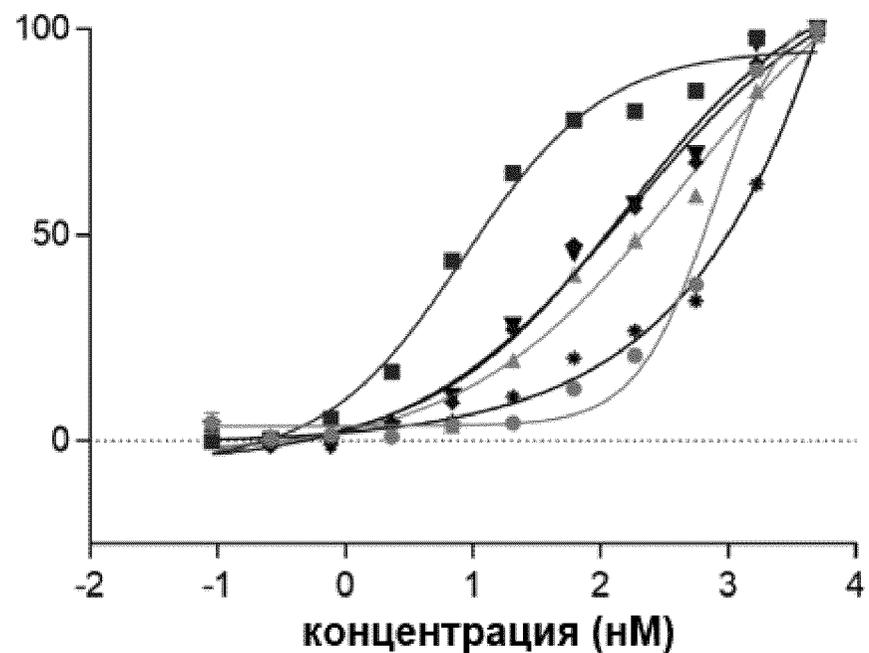


ФИГ. 12



ФИГ. 13А

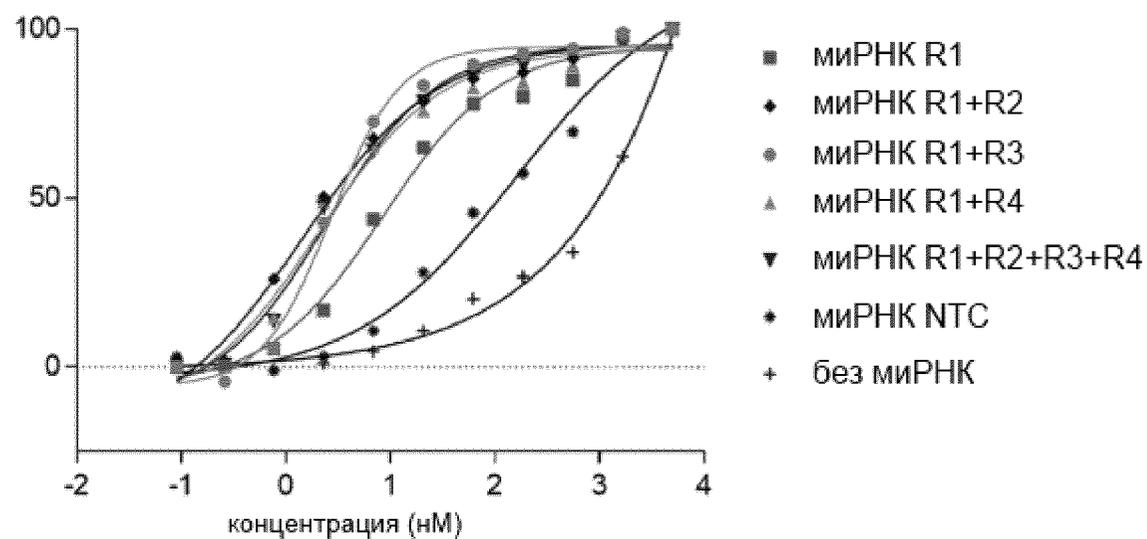
% ингибирования относительно ДМСО



	миРНК R1	миРНК R2	миРНК R3	миРНК R4	миРНК NTC	без миРНК
Угловой коэффициент Хилла	0,7882	0,515	1,44	0,5029	0,5693	0,4262
EC50	8,565	167,5	759,8	450,1	159,3	~17569176

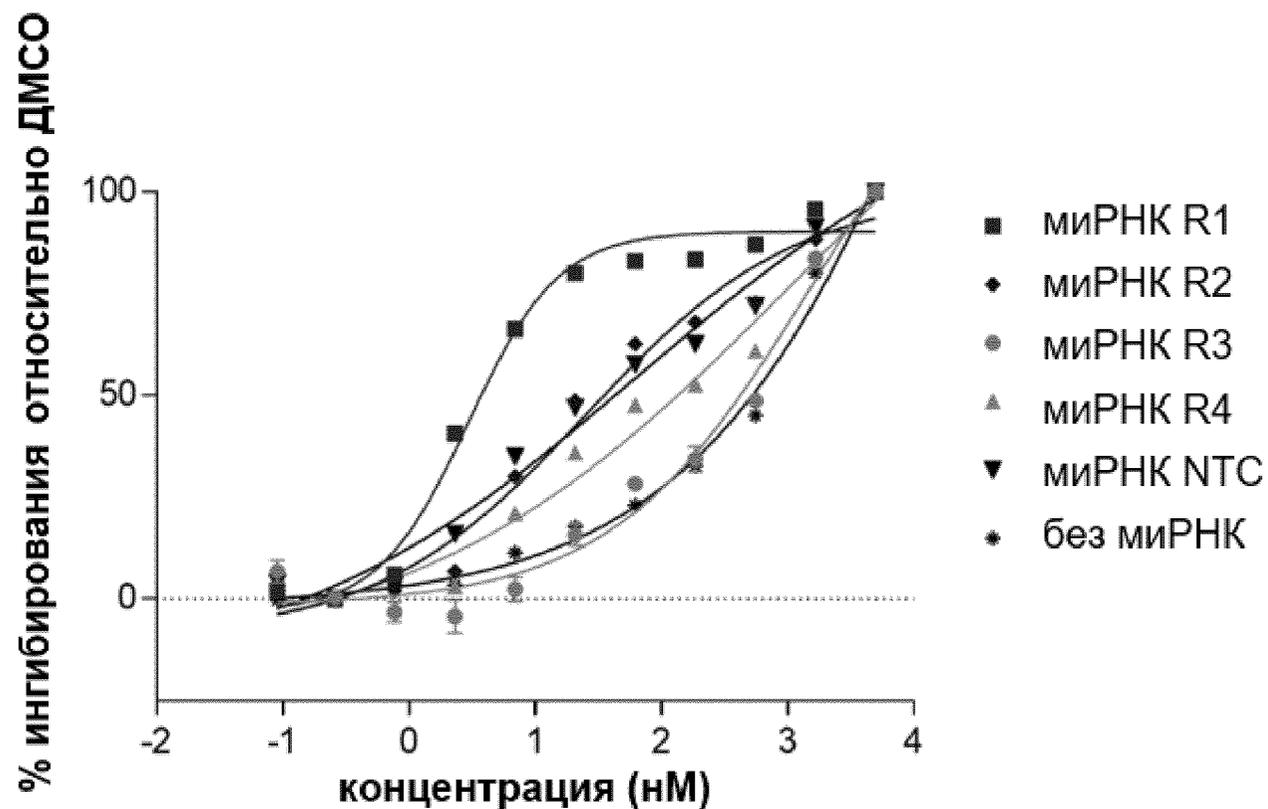
ФИГ. 13В

% ингибирования относительно ДМСО



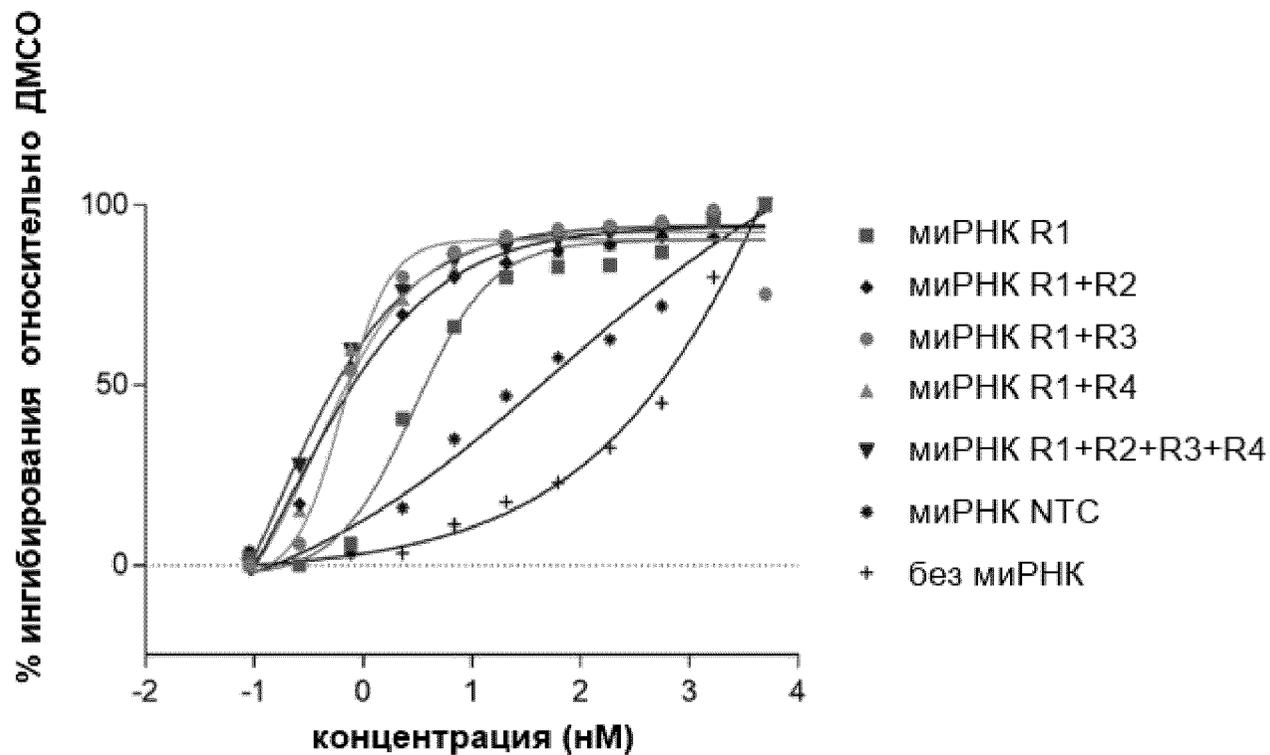
	миРНК R1	миРНК R1+R2	миРНК R1+R3	миРНК R1+R4	миРНК R1+R2+R3+R4	миРНК NTC	без миРНК
Угловой коэффициент Хилла	0,7882	0,6834	1,321	0,7484	0,8288	0,5693	0,4262
EC50	8,565	1,478	2,734	2,104	2,467	159,3	~ 17569176

ФИГ. 13С



	миРНК R1	миРНК R2	миРНК R3	миРНК R4	миРНК NTC	без миРНК
Угловой коэффициент Хилла	1,218	0,5237	0,5469	0,2897	0,3077	0,3831
EC50	2,952	25,31	1565	1152	64,15	75631

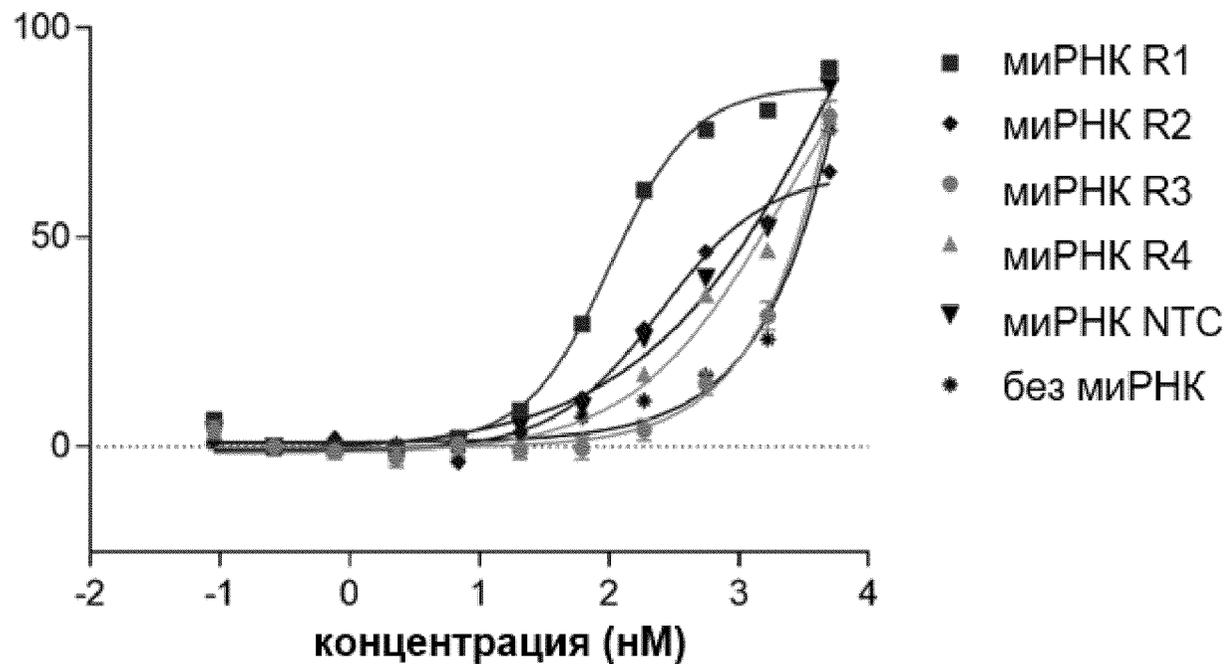
ФИГ. 13D



	миРНК R1	миРНК R1 + R2	миРНК R1+R3	миРНК R1 + R4	миРНК R1+R2+R3+R4	миРНК NTC	без миРНК
Угловой коэффициент Хилла	1,218	0,6439	2,022	0,947	0,7163	0,3077	0,3831
EC50	2,952	0,1832	0,6488	0,3731	0,1377	64,15	75631

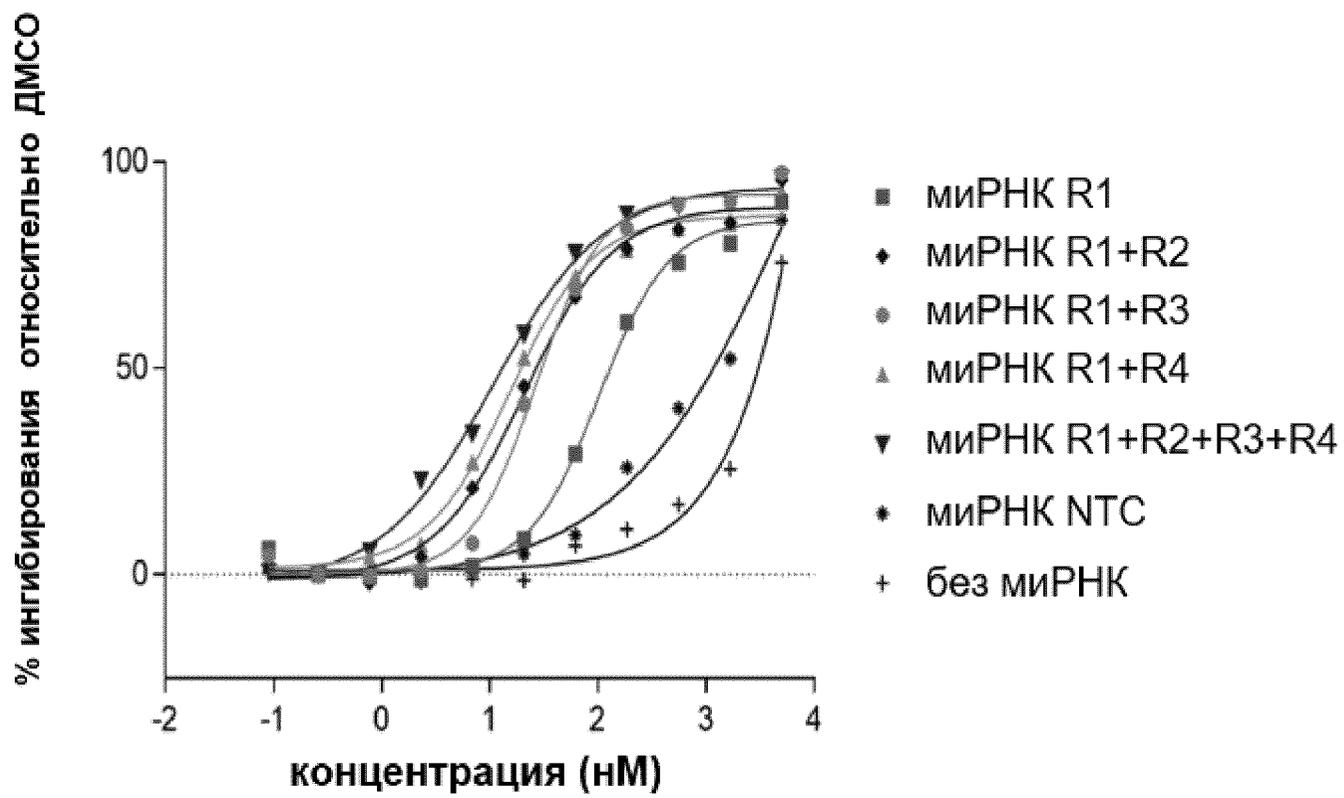
ФИГ. 13Е

% ингибирования относительно ДМСО



	миРНК R1	миРНК R2	миРНК R3	миРНК R4	миРНК NTC	без миРНК
Угловой коэффициент Хилла	1,348	1,055	0,886	0,7505	0,5293	0,8094
EC50	102,4	248,3	~ 39698	2154	8867	~ 1373697

ФИГ. 13F



	миРНК R1	миРНК R1+R2	миРНК R1+R3	миРНК R1+R4	миРНК R1+R2+R3+R4	миРНК NTC	без миРНК
Угловой коэффициент Хилла	1,348	1,053	1,419	1,126	0,8428	0,5293	0,8094
EC50	102,4	20,91	26,77	15,35	10,64	8867	~ 1373697

ФИГ. 13G